



(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)



1-0036355

(51)^{2020.01} C07D 405/04; A01P 13/00; C07D
411/04; A01N 43/40; C07D 401/04

(13) B

(21) 1-2020-01856

(22) 12/03/2014

(62) 1-2015-03941

(86) PCT/US2014/024749 12/03/2014

(87) WO2014/151008 25/09/2014

(30) 61/790,391 15/03/2013 US

(45) 25/07/2023 424

(43) 25/06/2020 387ASC

(73) CORTEVA AGRISCIENCE LLC (US)

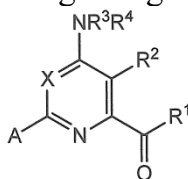
9330 Zionsville Road, IN 46268, USA

(72) ECKELBARGER, Joseph, D. (US); EPP, Jeffrey, B. (US); FISCHER, Lindsey, G. (US); LOWE, Christian, T. (US); PETKUS, Jeff (US); ROTH, Joshua (US); SATCHIVI, Norbert, M. (US); SCHMITZER, Paul, Richard (US); SIDDALL, Thomas, L. (US).

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

(54) HỢP CHẤT DIỆT CỎ, CHẾ PHẨM DIỆT CỎ VÀ PHƯƠNG PHÁP KIỂM SOÁT THỰC VẬT KHÔNG MONG MUỐN

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất diệt cỏ có công thức (I), trong đó X là CF; R¹ là OR^{1'}, trong đó R^{1'} là hydro, C₁-C₈ alkyl, hoặc C₇-C₁₀ arylalkyl; R² là Cl; R³ và R⁴ độc lập là hydro; A là Ar₁; R⁵ là hydro; R⁶ là hydro; R^{6'} là hydro; R⁷ và R^{7'} độc lập là metyl; hoặc dẫn xuất N-oxit hoặc muối nông dụng của nó, cũng như chế phẩm diệt cỏ chứa hợp chất này và phương pháp kiểm soát thực vật không mong muốn.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

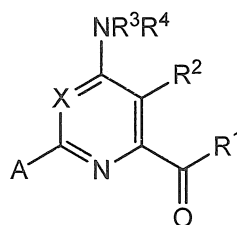
Sáng chế đề cập đến hợp chất diệt cỏ, chế phẩm và phương pháp kiểm soát thực vật không mong muốn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự xuất hiện của thực vật không mong muốn, ví dụ cỏ dại, là vấn đề thường xuyên phải đối mặt ở các vùng canh tác, đồng cỏ và các khu vực khác. Cỏ dại cạnh tranh với cây trồng và ảnh hưởng xấu đến năng suất cây trồng. Hợp chất diệt cỏ là công cụ quan trọng để kiểm soát thực vật không mong muốn. Vẫn có nhu cầu về chất diệt cỏ thế hệ mới có phổ kiểm soát cỏ rộng, độ chọn lọc cao, ít gây nguy hại cho cây trồng, độ ổn định bảo quản cao, dễ xử lý, hoạt tính diệt cỏ cao hơn, và/hoặc phương pháp khắc phục tính kháng lại các chất diệt cỏ hiện đang được sử dụng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một mục đích, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

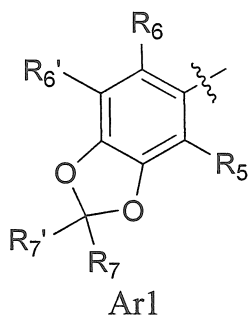
X là CF;

R¹ là OR¹', trong đó R¹' là hydro, C₁-C₈ alkyl, hoặc C₇-C₁₀ arylalkyl;

R² là Cl;

R³ và R⁴ độc lập là hydro;

A là Ar1:



R^5 là hydro;

R^6 là hydro;

$R^{6'}$ là hydro;

R^7 và $R^{7'}$ độc lập là metyl;

hoặc dẫn xuất N-oxit hoặc muối nông dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm diệt cỏ chứa hợp chất nêu trên và chất mang hoặc chất hỗ trợ nông dụng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp kiểm soát thực vật không mong muốn, bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu diệt cỏ của hợp chất hoặc chế phẩm nêu trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ

Thuật ngữ “chất diệt cỏ và thành phần có hoạt tính diệt cỏ” được dùng trong bản mô tả để chỉ hợp chất có khả năng kiểm soát thực vật không mong muốn khi sử dụng ở lượng thích hợp.

Thuật ngữ “kiểm soát thực vật không mong muốn” được dùng trong bản mô tả để chỉ biện pháp tiêu diệt hoặc phòng ngừa thực vật không mong muốn, hoặc gây ra một số tác dụng biến đổi bất lợi cho thực vật không mong muốn, ví dụ làm biến đổi sự phát triển hoặc sinh trưởng tự nhiên, gây ra tác dụng điều hoà, gây khô hạn, làm chậm phát triển và các tác dụng tương tự.

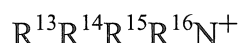
Thuật ngữ “lượng diệt cỏ hữu hiệu” hoặc “lượng kiểm soát thực vật không mong muốn hữu hiệu” được dùng trong bản mô tả để chỉ lượng hoạt chất diệt cỏ có tác dụng kiểm soát thực vật không mong muốn.

Thuật ngữ “sử dụng chất diệt cỏ hoặc chế phẩm diệt cỏ” được dùng trong bản mô tả để chỉ phương pháp đưa chất diệt cỏ trực tiếp vào thực vật cần kiểm soát hoặc vùng sinh trưởng của nó hoặc vùng cần kiểm soát thực vật không mong muốn. Phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở việc bón vào đất hoặc nước trước khi thực vật nảy mầm, cho tiếp xúc với thực vật không muốn sau khi thực vật nảy mầm hoặc đưa vào vùng lân cận với thực vật không mong muốn.

Thuật ngữ “thực vật” và “cây trồng” được dùng trong bản mô tả để chỉ, nhưng không chỉ giới hạn ở, hạt giống ngủ, hạt giống nảy mầm, cây giống con đã nhú mầm, cây đã nảy mầm từ cây con, thực vật chưa trưởng thành và thực vật trưởng thành.

Thuật ngữ “muối nông dụng” và “este nông dụng” được dùng trong bản mô tả để chỉ muối và este có hoạt tính diệt cỏ, hoặc có thể được biến đổi ở thực vật, trong nước, hoặc trong đất thành chất diệt cỏ tương ứng. Ví dụ este nông dụng có thể được thủy phân, oxy hóa, chuyển hóa, hoặc biến đổi theo cách khác, ví dụ ở thực vật, trong nước, hoặc trong đất, thành axit carboxylic tương ứng phụ thuộc vào độ pH, có thể ở dạng tan hoặc không tan.

Ví dụ về muối nông dụng theo sáng chế bao gồm muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ và muối amoniac và muối amin. Ví dụ về cation tạo muối bao gồm, natri, kali, magie và cation amin có công thức:



trong đó R^{13} , R^{14} , R^{15} và R^{16} độc lập với nhau là hydro hoặc C_1 - C_{12} alkyl, C_3 - C_{12} alkenyl hoặc C_3 - C_{12} alkynyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều gốc hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkylthio hoặc phenyl, với điều kiện R^{13} , R^{14} , R^{15} và R^{16} tương thích về mặt không gian. Ngoài ra, hai nhóm bất kỳ trong số R^{13} , R^{14} , R^{15} và R^{16} có thể cùng nhau tạo ra gốc béo hai chức chứa từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon và lên đến hai nguyên tử oxy hoặc lưu huỳnh. Muối nông dụng của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (I) phản ứng với hydroxit kim loại, như natri hydroxit, phản ứng với amin, như amoniac, trimetylamin, dietanolamin, 2-metylthiopropylamin, bisallylamin, 2-butoxyetylamin, morpholin, xyclođodexylamin, hoặc benzylamin hoặc phản ứng với tetraalkylamoni hydroxit, như tetrametylamoni hydroxit hoặc cholin hydroxit. Tốt hơn nếu muối nông dụng của hợp chất có công thức

(I) là muối amin do chúng tan trong nước và thích hợp để điều chế chế phẩm diệt cỏ chứa nước mong muốn.

Hợp chất có công thức (I) bao gồm dạng N-oxit. Pyridin N-oxit có thể được điều chế bằng cách oxy hóa pyridin tương ứng. Ví dụ về phương pháp oxy hóa thích hợp được mô tả trong tài liệu: Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie [Methods in organic chemistry], expanded and subsequent volumes to 4th edition, volume E 7b, p. 565 f.*

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “axyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ formyl, C₁-C₃ alkylcarbonyl, và C₁-C₃ haloalkylcarbonyl. Thuật ngữ “C₁-C₆ axyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ formyl, C₁-C₅ alkylcarbonyl, và C₁-C₅ haloalkylcarbonyl (nhóm có 1 đến 6 nguyên tử cacbon).

Thuật ngữ “alkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Trừ khi có quy định khác, C₁-C₁₀ alkyl được sử dụng. Ví dụ cụ thể bao gồm metyl, etyl, propyl, 1-metyl-etyl, butyl, 1-metyl-propyl, 2-metyl-propyl, 1,1-đimetyl-etyl, pentyl, 1-metyl-butyl, 2-metyl-butyl, 3-metyl-butyl, 2,2-đimetyl-propyl, 1-etyl-propyl, hexyl, 1,1-đimetyl-propyl, 1,2-đimetyl-propyl, 1-metyl-pentyl, 2-metyl-pentyl, 3-metyl-pentyl, 4-metyl-pentyl, 1,1-đimetyl-butyl, 1,2-đimetyl-butyl, 1,3-đimetyl-butyl, 2,2-đimetyl-butyl, 2,3-đimetyl-butyl, 3,3-đimetyl-butyl, 1-etyl-butyl, 2-etyl-butyl, 1,1,2-trimetyl-propyl, 1,2,2-trimetyl-propyl, 1-etyl-1-metyl-propyl, và 1-etyl-2-metyl-propyl.

Thuật ngữ “haloalkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong các nguyên tử hydro trên nhóm này có thể được thế một phần hoặc toàn bộ bằng nguyên tử halogen. Trừ khi có quy định khác, C₁-C₈ haloalkyl được sử dụng. Ví dụ cụ thể bao gồm clometyl, brommetyl, điclometyl, triclometyl, flometyl, điflometyl, triflometyl, cloflometyl, đicloflometyl, clodiflometyl, 1-cloetyl, 1-brometyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 2,2-đifloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 2-clo-2-floetyl, 2-clo-2-đifloetyl, 2,2-điclo-2-floetyl, 2,2,2-tricloetyl, pentaflloetyl, và 1,1,1-trifloprop-2-yl.

Thuật ngữ “alkenyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocarbon không no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa liên kết đôi. Trừ khi có quy định khác, C₂-C₈ alkenyl được sử dụng. Nhóm alkenyl có thể chứa nhiều hơn một liên kết không no. Ví dụ cụ thể

bao gồm ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-metylenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-metyl-1-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-metyl-2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-metyl-1-butenyl, 2-metyl-1-butenyl, 3-metyl-1-butenyl, 1-metyl-2-butenyl, 2-metyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-metyl-3-butenyl, 2-metyl-3-butenyl, 3-metyl-3-butenyl, 1,1-đimetyl-2-propenyl, 1,2-đimetyl-1-propenyl, 1,2-đimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-propenyl, 1-etyl-2-propenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-metyl-1-pentenyl, 2-metyl-1-pentenyl, 3-metyl-1-pentenyl, 4-metyl-1-pentenyl, 1-metyl-2-pentenyl, 2-metyl-2-pentenyl, 3-metyl-2-pentenyl, 4-metyl-2-pentenyl, 1-metyl-3-pentenyl, 2-metyl-3-pentenyl, 3-metyl-3-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-metyl-4-pentenyl, 2-metyl-4-pentenyl, 3-metyl-4-pentenyl, 4-metyl-4-pentenyl, 1,1-đimetyl-2-butenyl, 1,1-đimetyl-3-butenyl, 1,2-đimetyl-1-butenyl, 1,2-đimetyl-2-butenyl, 1,2-đimetyl-3-butenyl, 1,3-đimetyl-1-butenyl, 1,3-đimetyl-2-butenyl, 1,3-đimetyl-3-butenyl, 2,2-đimetyl-3-butenyl, 2,3-đimetyl-1-butenyl, 2,3-đimetyl-2-butenyl, 2,3-đimetyl-3-butenyl, 3,3-đimetyl-1-butenyl, 3,3-đimetyl-2-butenyl, 1-etyl-1-butenyl, 1-etyl-2-butenyl, 1-etyl-3-butenyl, 2-etyl-1-butenyl, 2-etyl-2-butenyl, 2-etyl-3-butenyl, 1,1,2-trimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-metyl-2-propenyl, 1-etyl-2-metyl-1-propenyl, và 1-etyl-2-metyl-2-propenyl. Thuật ngữ “vinyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm có công thức $-\text{CH}=\text{CH}_2$; thuật ngữ “1-propenyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm có công thức $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$; và thuật ngữ “2-propenyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm có công thức $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$.

Thuật ngữ “alkynyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa liên kết ba. Trừ khi có quy định khác, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl được sử dụng. Nhóm alkynyl có thể chứa nhiều hơn một liên kết không no. Ví dụ cụ thể bao gồm $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkynyl, như ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl (hoặc propargyl), 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-metyl-2-propynyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-pentylnyl, 4-pentylnyl, 3-metyl-1-butylnyl, 1-metyl-2-butylnyl, 1-metyl-3-butylnyl, 2-metyl-3-butylnyl, 1,1-đimetyl-2-propynyl, 1-etyl-2-propynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl, 3-metyl-1-pentylnyl, 4-metyl-1-pentylnyl, 1-metyl-2-pentylnyl, 4-metyl-2-pentylnyl, 1-metyl-3-pentylnyl, 2-metyl-3-pentylnyl, 1-metyl-4-pentylnyl, 2-metyl-4-pentylnyl, 3-metyl-4-pentylnyl, 1,1-đimetyl-2-butylnyl, 1,1-đimetyl-3-butylnyl, 1,2-đimetyl-

3-butynyl, 2,2-đimetyl-3-butynyl, 3,3-đimetyl-1-butynyl, 1-etyl-2-butynyl, 1-etyl-3-butynyl, 2-etyl-3-butynyl, và 1-etyl-1-metyl-2-propynyl.

Thuật ngữ “alkoxy” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm có công thức R-O-, trong đó R là alkyl như nêu trên. Trừ khi có quy định khác, nhóm alkoxy trong đó R là C₁-C₈ alkyl được sử dụng. Ví dụ cụ thể bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, 1-metyl-etoxi, butoxy, 1-metyl-propoxy, 2-metyl-propoxy, 1,1-đimetyl-etoxi, pentoxy, 1-metyl-butyloxy, 2-metyl-butoxy, 3-metyl-butoxy, 2,2-đimetyl-propoxy, 1-etyl-propoxy, hexoxy, 1,1-đimetyl-propoxy, 1,2-đimetyl-propoxy, 1-metyl-pentoxi, 2-metyl-pentoxi, 3-metyl-pentoxi, 4-metyl-pentoxi, 1,1-đimetyl-butoxy, 1,2-đimetyl-butoxy, 1,3-đimetyl-butoxy, 2,2-đimetyl-butoxy, 2,3-đimetyl-butoxy, 3,3-đimetyl-butoxy, 1-etyl-butoxy, 2-etylbutoxy, 1,1,2-trimetyl-propoxy, 1,2,2-trimetyl-propoxy, 1-etyl-1-metyl-propoxy, và 1-etyl-2-metyl-propoxy.

Thuật ngữ “haloalkoxy” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm có công thức R-O-, trong đó R là haloalkyl như nêu trên. Trừ khi có quy định khác, nhóm haloalkoxy trong đó R là C₁-C₈ alkyl được sử dụng. Ví dụ cụ thể bao gồm clometoxy, brommetoxy, điclometoxy, triclometoxy, flometoxy, điflometoxy, triflometoxy, cloflometoxy, đicloflometoxy, clodiflometoxy, 1-cloetoxi, 1-brometoxi, 1-floetoxi, 2-floetoxi, 2,2-đifloetoxi, 2,2,2-trifloetoxi, 2-clo-2-floetoxi, 2-clo-2-đifloetoxi, 2,2-điclo-2-floetoxi, 2,2,2-tricloetoxi, pentaflometoxy, và 1,1,1-trifloprop-2-oxi.

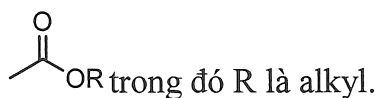
Thuật ngữ “alkylthio” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm có công thức R-S-, trong đó R là alkyl như nêu trên. Trừ khi có quy định khác, nhóm alkylthio trong đó R là C₁-C₈ alkyl được sử dụng. Ví dụ cụ thể bao gồm metylthio, etylthio, propylthio, 1-metyletylthio, butylthio, 1-metyl-propylthio, 2-metylpropylthio, 1,1-đimetyletylthio, pentylthio, 1-metylbutylthio, 2-metylbutylthio, 3-metylbutylthio, 2,2-đimetylpropylthio, 1-etylpropylthio, hexylthio, 1,1-đimetylpropylthio, 1,2-đimetylpropylthio, 1-metylpentylthio, 2-metylpentylthio, 3-metylpentylthio, 4-metylpentylthio, 1,1-đimetylbutylthio, 1,2-đimetylbutylthio, 1,3-đimetylbutylthio, 2,2-đimetylbutylthio, 2,3-đimetylbutylthio, 3,3-đimetylbutylthio, 1-etylbutylthio, 2-etylbutylthio, 1,1,2-trimetylpropylthio, 1,2,2-trimetylpropylthio, 1-etyl-1-metylpropylthio, và 1-etyl-2-metylpropylthio.

Thuật ngữ “haloalkylthio” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkylthio như nêu trên trong đó nguyên tử cacbon được thay thế một phần hoặc toàn bộ bằng nguyên tử halogen. Trừ khi có quy định khác, nhóm haloalkylthio trong đó R là C_1 - C_8 alkyl được sử dụng. Ví dụ cụ thể bao gồm clomethylthio, brommethylthio, điclomethylthio, triclomethylthio, flomethylthio, điflomethylthio, triflomethylthio, cloflomethylthio, đicloflomethylthio, clodiflomethylthio, 1-cloethylthio, 1-bromethylthio, 1-floethylthio, 2-floethylthio, 2,2-đifloethylthio, 2,2,2-trifloethylthio, 2-clo-2-floethylthio, 2-clo-2-đifloethylthio, 2,2-điclo-2-floethylthio, 2,2,2-tricloethylthio, pentaflorethylthio, và 1,1,1-trifloroprop-2-ylthio.

Thuật ngữ “aryl” và “aryloxy” được dùng trong bản mô tả để chỉ phenyl, indanyl hoặc naphthyl, trong đó phenyl được ưu tiên. Thuật ngữ “heteroaryl” và “heteroaryloxy” được dùng trong bản mô tả để chỉ vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử, ví dụ N, O hoặc S; các dị vòng thơm này có thể được liên hợp với các hệ vòng thơm khác. 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, formyl, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 axyl, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 carbamoyl, hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonyl, aminocarbonyl, C_1 - C_6 alkylaminocarbonyl, C_1 - C_6 dialkylaminocarbonyl, với điều kiện là các phần tử thế này tương thích về mặt không gian và các quy tắc liên kết hóa học và biến dạng năng lượng được đáp ứng. Phần tử thế được ưu tiên bao gồm halogen, C_1 - C_2 alkyl và C_1 - C_2 haloalkyl.

Thuật ngữ “alkylcarbonyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl được liên kết với nhóm carbonyl. Thuật ngữ “ C_1 - C_3 alkylcarbonyl” và “ C_1 - C_3 haloalkylcarbonyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm trong đó nhóm C_1 - C_3 alkyl được liên kết với nhóm carbonyl (nhóm có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon).

Thuật ngữ “alkoxycarbonyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm có công thức



Thuật ngữ “arylalkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm aryl. Thuật ngữ “ C_7 - C_{10} arylalkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm arylalkyl có 7 đến 10 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkylamino” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm amino được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, có thể giống hoặc khác nhau.

Thuật ngữ “haloalkylamino” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkylamino trong đó nguyên tử cacbon trên nhóm alkyl được thay thế một phần hoặc toàn bộ bằng nguyên tử halogen.

Thuật ngữ “C₁-C₆ alkylaminocarbonyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm có công thức RNHC(O)-, trong đó R là C₁-C₆ alkyl, và thuật ngữ “C₁-C₆ dialkylaminocarbonyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm có công thức R₂NC(O)- trong đó mỗi R độc lập là C₁-C₆ alkyl.

Thuật ngữ “alkylcarbamyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm carbamyl được thế bằng nhóm alkyl ở vị trí nitơ.

Thuật ngữ “alkylsulfonyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm có công thức $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}\text{—R}$, trong đó R là alkyl.

Thuật ngữ “carbamyl”, “carbamoyl” và “aminocarbonyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm có công thức $\text{H}_2\text{N—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—}$.

Thuật ngữ “dialkylphosphonyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm có công thức $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{OR}}{\text{P}}}\text{—OR}$ trong đó R độc lập là alkyl ở mỗi lần xuất hiện.

Thuật ngữ “C₁-C₆ trialkylsilyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm có công thức -SiR₃ trong đó mỗi R độc lập là C₁-C₆ alkyl (nhóm có từ 3 đến 18 nguyên tử cacbon).

Thuật ngữ “Me” được dùng trong bản mô tả để chỉ metyl; thuật ngữ “OMe” được dùng trong bản mô tả để chỉ metoxy; thuật ngữ “*i*-Pr” được dùng trong bản mô tả để chỉ isopropyl.

Thuật ngữ “halogen” và “halo” được dùng trong bản mô tả để chỉ flo, clo, brom và iot.

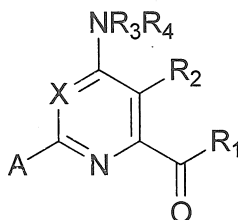
Thuật ngữ “thực vật” và “cây trồng” được dùng trong bản mô tả để chỉ, nhưng không chỉ giới hạn ở, hạt giống nảy mầm, cây giống con đã nhú mầm, cây đã nảy mầm từ cây con, thực vật chưa trưởng thành và thực vật trưởng thành.

Hợp chất có công thức (I)

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như nêu trên và dẫn xuất N-oxit và muối nông dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất này là axit carboxylic hoặc este hoặc muối nông dụng của nó. Theo một số phương án, hợp chất này là axit carboxylic hoặc este metyl của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó

X là N hoặc CY, trong đó Y là hydro, halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ haloalkoxy, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ alkylthio hoặc C₁-C₃ haloalkylthio;

R¹ là OR^{1'} hoặc NR^{1''}R^{1'''}, trong đó R^{1'} là hydro, C₁-C₈ alkyl, hoặc C₇-C₁₀ arylalkyl, và R^{1''} và R^{1'''} độc lập là hydro, C₁-C₁₂ alkyl, C₃-C₁₂ alkenyl, hoặc C₃-C₁₂ alkynyl;

R² là halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ haloalkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ haloalkylthio, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₂-C₄ haloalkylamino, formyl, C₁-C₃ alkylcarbonyl, C₁-C₃ haloalkylcarbonyl, xyano, hoặc nhóm thế có công thức -CR¹⁷=CR¹⁸-SiR¹⁹R²⁰R²¹, trong đó R¹⁷ là hydro, F, hoặc Cl; R¹⁸ là hydro, F, Cl, C₁-C₄ alkyl, hoặc C₁-C₄ haloalkyl; và R¹⁹, R²⁰, và R²¹ độc lập là C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, phenyl, phenyl được thế, C₁-C₁₀ alkoxy, hoặc OH;

R^3 và R^4 độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 haloalkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, formyl, C_1 - C_3 alkylcarbonyl, C_1 - C_3 haloalkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkoxy carbonyl, C_1 - C_6 alkylcarbamyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 trialkylsilyl, C_1 - C_6 dialkylphosphonyl, hoặc R^3 và R^4 cùng với N tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc R^3 và R^4 cùng nhau tạo thành $=CR^{3'}(R^{4'})$, trong đó $R^{3'}$ và $R^{4'}$ độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc C_1 - C_6 alkylamino, hoặc $R^{3'}$ và $R^{4'}$ cùng với $=C$ tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh;

A là một trong số các nhóm từ Ar1 đến Ar24:

Ar1	Ar2	Ar3	Ar4
Ar5	Ar6	Ar7	Ar8
Ar9	Ar10	Ar11	Ar12
Ar13	Ar14	Ar15	Ar16

Ar17	Ar18	Ar19	Ar20
Ar21	Ar22	Ar23	Ar24

R^5 là hydro, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkoxy, C_1 - C_3 alkylthio, C_1 - C_3 haloalkylthio, amino, C_1 - C_4 alkylamino, hoặc C_2 - C_4 haloalkylamino.

R^6 là hydro, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkoxy, C_1 - C_3 alkylthio, C_1 - C_3 haloalkylthio, amino, C_1 - C_4 alkylamino, hoặc C_2 - C_4 haloalkylamino;

$R^{6'}$ là hydro hoặc halogen;

$R^{6''}$ là hydro, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, cyclopropyl, halocyclopropyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 haloalkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkoxy, C_1 - C_3 alkylthio, C_1 - C_3 haloalkylthio, amino, C_1 - C_4 alkylamino, C_2 - C_4 haloalkylamino, CN hoặc NO_2 ;

R^7 và $R^{7'}$ độc lập là hydro, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, hoặc C_1 - C_3 alkoxy;

R^8 và $R^{8'}$ độc lập là hydro, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, hoặc C_1 - C_3 alkoxy;

R^9 , $R^{9'}$, $R^{9''}$ và $R^{9'''}$ độc lập là hydro, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, hoặc C_1 - C_3 alkoxy;

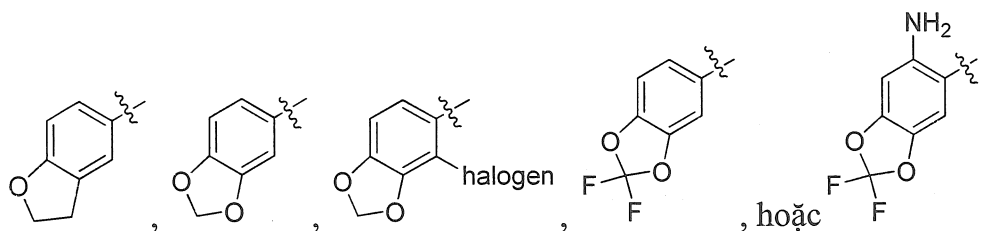
R^{10} là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 haloalkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, formyl, C_1 - C_3 alkylcarbonyl, C_1 - C_3 haloalkylcarbonyl, hoặc C_1 - C_6 trialkylsilyl;

khi có mặt thì m bằng 0, 1, hoặc 2; và

khi có mặt thì n bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc dẫn xuất N-oxit hoặc muối nông dụng của nó;

với điều kiện A không là



Theo một số phương án, khi có mặt thì m bằng 0 hoặc 1; và khi có mặt thì n bằng 0 hoặc 1. Theo một số phương án, khi có mặt thì m bằng 0; và khi có mặt thì n bằng 0. Theo một số phương án, khi có mặt thì m bằng 1; và khi có mặt thì n bằng 1.

Theo một số phương án, R^1 là $OR^{1'}$, trong đó $R^{1'}$ là hydro, C_1 - C_8 alkyl, hoặc C_7 - C_{10} arylalkyl.

Theo một số phương án, R^2 là halogen, C_2 - C_4 -alkenyl, C_2 - C_4 -haloalkenyl, hoặc C_1 - C_4 -alkoxy. Theo một số phương án, R^2 là halogen, C_2 - C_4 -alkenyl, hoặc C_1 - C_4 -alkoxy. Theo một số phương án, R^2 là Cl, OMe, vinyl, hoặc 1-propenyl. Theo một số phương án, R^2 là Cl. Theo một số phương án, R^2 là OMe. Theo một số phương án R^2 là vinyl hoặc 1-propenyl.

Theo một số phương án, R^3 và R^4 độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 haloalkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, formyl, C_1 - C_3 alkylcarbonyl, C_1 - C_3 haloalkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkoxy, hoặc C_1 - C_6 alkylamino. Theo một số phương án, R^3 và R^4 cùng nhau tạo thành $=CR^{3'}(R^{4'})$, trong đó $R^{3'}$ và $R^{4'}$ độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy, hoặc C_1 - C_6 alkylamino. Theo một số phương án, R^3 và R^4 độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 haloalkenyl, formyl, C_1 - C_3 alkylcarbonyl, C_1 - C_3 haloalkylcarbonyl, hoặc R^3 và R^4 cùng nhau tạo thành $=CR^{3'}(R^{4'})$, trong đó $R^{3'}$ và $R^{4'}$ độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hoặc C_1 - C_6

alkylamino. Theo một số phương án, ít nhất một trong số R^3 và R^4 là hydro. Theo một số phương án, R^3 và R^4 đều là hydro.

Theo một số phương án, X là N, CH, hoặc CF. Theo một số phương án, X là N. Theo một số phương án, X là CH. Theo một số phương án, X là CF.

Theo một số phương án, Ar là Ar1, Ar3, Ar4, Ar7, Ar9, Ar10, Ar13, Ar15, Ar16, Ar19, Ar21, Ar22, Ar25, hoặc Ar27.

Theo một số phương án, Ar là Ar1, Ar2, Ar3, Ar4, Ar5, Ar6, Ar7, Ar8, Ar15, Ar16, Ar17, Ar18, Ar25, Ar26, Ar27, hoặc Ar28.

Theo một số phương án, Ar là Ar1, Ar3, Ar7, Ar9, Ar10, Ar13, Ar15, Ar16, Ar19, Ar21, hoặc Ar22.

Theo một số phương án, Ar là Ar2, Ar4, Ar5, Ar6, Ar8, Ar11, Ar12, Ar14, Ar17, Ar18, Ar20, Ar23, Ar24, Ar26, hoặc Ar28.

Theo một số phương án, Ar là Ar2, Ar5, Ar6, Ar8, Ar11, Ar12, Ar14, Ar17, Ar18, Ar20, Ar23, hoặc Ar24.

Theo một số phương án, Ar là Ar1, Ar2, Ar3, Ar4, Ar6, hoặc Ar7.

Theo một số phương án, Ar là Ar15, Ar16, Ar17, hoặc Ar18.

Theo một số phương án, R^5 là hydro, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkoxy, C_1 - C_3 alkylthio, hoặc C_1 - C_3 haloalkylthio.

Theo một số phương án, R^5 là hydro, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, hoặc C_1 - C_3 alkoxy. Theo một số phương án, R^5 là hydro hoặc F. Theo một số phương án, R^5 là hydro. Theo một số phương án, R^5 là F.

Theo một số phương án, R^6 là hydro hoặc halogen. Theo một số phương án, R^6 là hydro hoặc F. Theo một số phương án, R^6 là hydro. Theo một số phương án, R^6 là F.

Theo một số phương án, $R^{6'}$ là hydro hoặc halogen. Theo một số phương án, $R^{6'}$ là hydro hoặc F. Theo một số phương án, $R^{6'}$ là hydro. Theo một số phương án, $R^{6'}$ là F.

Theo một số phương án, $R^{6''}$ là hydro, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, xyclopropyl, C_2 - C_4 alkynyl, CN, hoặc NO_2 . Theo một số phương án, $R^{6''}$ là hydro, halogen, C_1 - C_4 haloalkyl, hoặc xyclopropyl. Theo một số phương án, $R^{6''}$ là hydro hoặc

halogen. Theo một số phương án, $R^{6''}$ là C_1 - C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, $R^{6''}$ là CN. Theo một số phương án, $R^{6''}$ là NO_2 .

Theo một số phương án, R^2 là halogen, C_2 - C_4 -alkenyl, C_2 - C_4 haloalkenyl, hoặc C_1 - C_4 -alkoxy; R^3 và R^4 đều là hydro; và X là N, CH hoặc CF.

Theo một số phương án, R^2 là halogen, C_2 - C_4 -alkenyl, hoặc C_1 - C_4 -alkoxy; R^3 và R^4 đều là hydro; và X là N, CH, hoặc CF; Ar là Ar1, Ar3, Ar7, Ar9, Ar10, Ar13, Ar15, Ar16, Ar19, Ar21, hoặc Ar22; R^5 là hydro hoặc F; R^6 là hydro hoặc F; $R^{6'}$ là hydro; R^7 , R^7 , R^8 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, $R^{9''}$, và $R^{9'''}$, khi áp dụng đối với nhóm Ar, độc lập là hydro hoặc F.

Theo một số phương án, R^2 là halogen, C_2 - C_4 -alkenyl, hoặc C_1 - C_4 -alkoxy; R^3 và R^4 đều là hydro; và X là N, CH, hoặc CF; Ar là Ar1, Ar2, Ar3, Ar4, Ar5, Ar6, Ar7, Ar8, Ar9, Ar10, Ar11, Ar12, Ar15, Ar16, Ar25, Ar26, Ar27, hoặc Ar28; R^5 là hydro hoặc F; R^6 là hydro hoặc F; $R^{6'}$ là hydro; R^7 , $R^{7'}$, R^8 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, $R^{9''}$, và $R^{9'''}$, khi áp dụng đối với nhóm Ar, độc lập là hydro hoặc F.

Theo một số phương án, R^2 là Cl, metoxy, vinyl, hoặc 1-propenyl; R^3 và R^4 là hydro; và X là N, CH, hoặc CF.

Theo một số phương án, R^2 là Cl; R^3 và R^4 là hydro; và X là N, CH, hoặc CF.

Theo một số phương án, R^2 là metoxy; R^3 và R^4 là hydro; và X là N, CH, hoặc CF.

Theo một số phương án, R^2 là vinyl hoặc 1-propenyl; R^3 và R^4 là hydro; và X là N, CH, hoặc CF.

Theo một số phương án, R^2 là Cl, metoxy, vinyl, hoặc 1-propenyl; R^3 và R^4 là hydro; và X là N.

Theo một số phương án, R^2 là Cl; R^3 và R^4 là hydro; và X là CH.

Theo một số phương án, R^2 là Cl, metoxy, vinyl, hoặc 1-propenyl; R^3 và R^4 là hydro; và X là CF.

Hợp chất cụ thể theo sáng chế

Hợp chất cụ thể có công thức (I) theo sáng chế được thể hiện trong Bảng 1, trong đó:

R^1 là OR^1 ;

R^3 và R^4 là hydro; và

R^1 , R^2 , X, Ar, m, R^5 , R^6 , R^6' , R^6'' , R^7 , và R^7' , R^8 , R^8' , và R^{10} là một trong số các tổ hợp sau:

Bảng 1

Hợp chất	R^1	R^2	X	Ar	m	R^5	R^6	R^6'	R^6''	R^7	R^7'
1	Me	Cl	CCl	Ar1						F	F
2	Me	Cl	CCl	Ar1			F			F	F
3	H	Cl	CCl	Ar1			F			F	F
4	Me	Cl	CCl	Ar1		F				F	F
5	H	Cl	CCl	Ar1		F				F	F
6	Me	Cl	CF	Ar1						F	F
7	H	Cl	CF	Ar1						F	F
8	Me	Cl	CF	Ar1						Me	Me
9	Me	Cl	CF	Ar1			F			F	F
10	Me	Cl	CF	Ar1		F				F	F
11	H	Cl	CF	Ar1		F				F	F
12	Me	Cl	CF	Ar1			Cl			F	F
13	H	Cl	CF	Ar1			F			F	F
14	Me	Cl	CF	Ar1				OMe			
15	H	Cl	CF	Ar1				OMe			
16	Me	Cl	CF	Ar1			F				
17	Me	Cl	CF	Ar1				F		F	F
18	H	Cl	CF	Ar1				F		F	F
19	H	Cl	CF	Ar1						Me	Me
20	Me	Cl	CF	Ar1						Me	
21	Me	F	CF	Ar1			F			F	F
22	Me	OMe	CF	Ar1			F			F	F
23	H	OMe	CF	Ar1			F			F	F
24	Me	OMe	CF	Ar1						F	F
25	H	OMe	CF	Ar1						F	F
26	Me	OMe	CF	Ar1			F				
27	Me	vinyl	CF	Ar1			F			F	F
28	H	vinyl	CF	Ar1			F			F	F
29	Me	vinyl	CF	Ar1						F	F
30	H	vinyl	CF	Ar1						F	F
31	Me	vinyl	CF	Ar1			F				
32	Me	Cl	CH	Ar1			F			F	F
33	Me	Cl	CH	Ar1		Cl				F	F
34	H	Cl	CH	Ar1		Cl				F	F
35	Me	Cl	CH	Ar1		Me				F	F
36	H	Cl	CH	Ar1		Me				F	F
37	Me	Cl	CH	Ar1		F				F	F
38	Me	Cl	CH	Ar1			OMe			F	F
39	H	Cl	CH	Ar1			OMe			F	F
40	Me	Cl	CH	Ar1			Cl			F	F
41	H	Cl	CH	Ar1		F				F	F

42	H	Cl	CH	Ar1			F			F	F
43	Me	Cl	CH	Ar1				F		F	F
44	H	Cl	CH	Ar1				F		F	F
45	Me	Cl	CH	Ar1			F				
46	Me	Cl	CH	Ar1		F	F			F	F
47	Me	Cl	CH	Ar1		OMe				F	F
48	Me	Cl	CH	Ar1		F	F				
49	Me	Cl	CMe	Ar1						F	F
50	Me	Cl	CMe	Ar1			F			F	F
51	H	Cl	CMe	Ar1			F			F	F
52	H	Cl	CMe	Ar1						F	F
53	Me	Cl	CMe	Ar1		F				F	F
54	H	Cl	CMe	Ar1		F				F	F
55	Me	Cl	N	Ar1						Me	Me
56	Me	Cl	N	Ar1			F			F	F
57	H	Cl	N	Ar1			F			F	F
58	Me	Cl	N	Ar1		F				F	F
59	H	Cl	N	Ar1		F				F	F
60	Me	Cl	N	Ar1						F	F
61	H	Cl	N	Ar1						F	F
62	Me	OMe	N	Ar1						F	F
63	H	OMe	N	Ar1						F	F
64	Me	OMe	N	Ar1			F			F	F
65	Me	OMe	N	Ar1		F				F	F
66	H	OMe	N	Ar1		F				F	F
67	Me	OMe	N	Ar1						Me	Me
68	H	OMe	N	Ar1			F			F	F
69	Me	OMe	N	Ar1			F				
70	Me	Cl	CCl	Ar2					Cl	F	F
71	Me	Cl	CF	Ar2							
72	H	Cl	CF	Ar2							
73	Me	Cl	CF	Ar2						F	F
74	H	Cl	CF	Ar2						F	F
75	Me	Cl	CF	Ar2					Cl	F	F
76	Me	Cl	CF	Ar2					F	F	F
77	H	Cl	CF	Ar2					F	F	F
78	Me	Cl	CF	Ar2					Br	F	F
79	Me	Cl	CF	Ar2					I	F	F
80	H	Cl	CF	Ar2					Br	F	F
81	H	Cl	CF	Ar2					I	F	F
82	H	Cl	CF	Ar2					Cl	F	F
83	Me	Cl	CF	Ar2					F		
84	Me	Cl	CH	Ar2						F	F
85	H	Cl	CH	Ar2						F	F
86	Me	Cl	CH	Ar2					Cl	F	F
87	H	Cl	CH	Ar2					Cl	F	F
88	Me	Cl	CH	Ar2					F	F	F
89	H	Cl	CH	Ar2					F	F	F
90	Me	Cl	CH	Ar2			F			F	F
91	H	Cl	CH	Ar2			F			F	F
92	Me	Cl	CH	Ar2					F		
93	Me	Cl	CH	Ar2							
94	Me	Cl	CMe	Ar2					Cl	F	F

95	Me	OMe	N	Ar2					Cl	F	F
96	H	OMe	N	Ar2					Cl	F	F
97	Me	OMe	N	Ar2					F		
98	Me	OMe	N	Ar2							
99	Me	OMe	N	Ar2						F	F
100	Me	Cl	CF	Ar3							
101	H	Cl	CF	Ar3							
102	Me	Cl	CF	Ar5							
103	Me	Cl	CF	Ar7							
104	H	Cl	CF	Ar7							
105	Me	Cl	CF	Ar9	0						
106	Me	Cl	CH	Ar3							
107*	Me	Cl	CF	Ar16							
108**	H	Cl	CF	Ar16							
110	Me	Cl	CF	Ar25							
111	Me	Cl	CF	Ar27							
* Đối với hợp chất 107, R ⁸ và R ^{8'} được thế và đều là F.											
**Đối với hợp chất 108, R ¹⁰ được thế và là Me.											

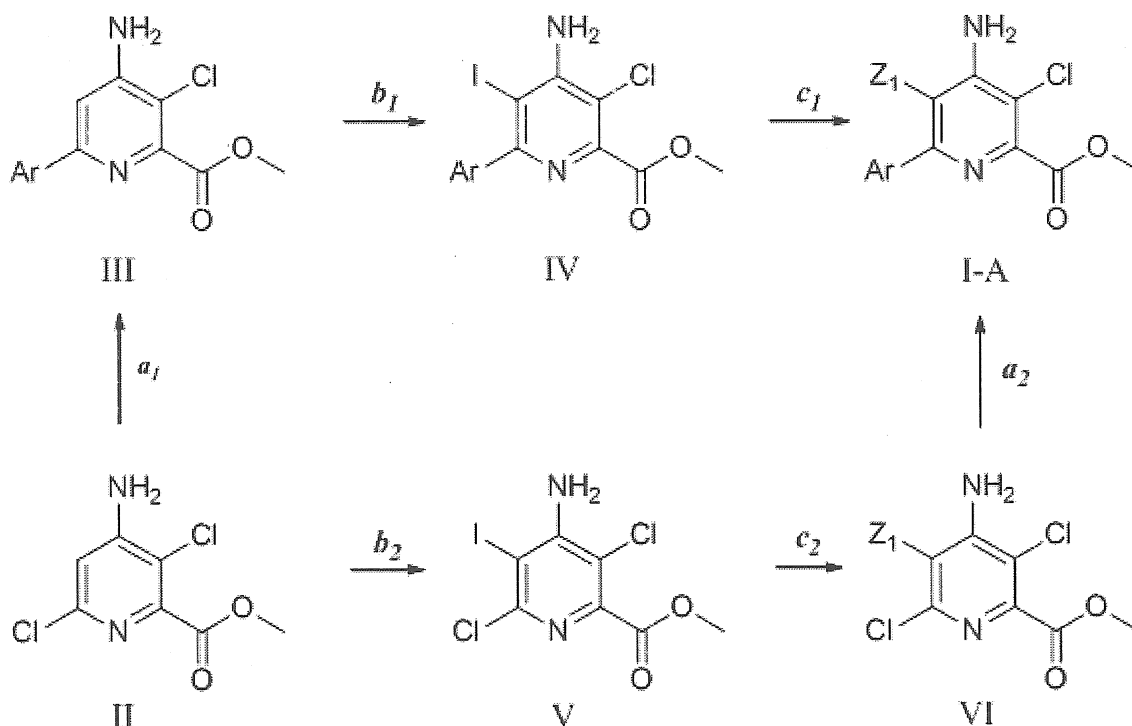
Phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) được thể hiện dưới đây.

Axit 4-amino-6-(dị vòng)picolinic có công thức (I) có thể được điều chế theo một số phương pháp. Như được thể hiện trong Sơ đồ I, 4-amino-6-clopicolinat có công thức (II) có thể được biến đổi thành 4-amino-6-được thế-picolinat có công thức (III), trong đó Ar là như được định nghĩa trong bản mô tả, thông qua phản ứng ghép cặp Suzuki với axit boronic hoặc este boronic, trong sự có mặt của bazơ, như kali florua, và chất xúc tác, như bis(triphenylphosphin)-paladi(II) điclorua, trong hỗn hợp dung môi phân cực nhường proton, như axetonitril-nước, ở nhiệt độ, như 110°C, ví dụ trong thiết bị phản ứng vi sóng (phản ứng a₁). 4-amino-6-được thế-picolinat có công thức (III) có thể được biến đổi thành 5-iot-4-amino-6-được thế-picolinat có công thức (IV) thông qua phản ứng với thuốc thử iot, như axit periodic và iot, trong dung môi phân cực nhường proton, như rượu metylic (phản ứng b₁). Phản ứng ghép cặp Stille giữa 5-iot-4-amino-6-được thế-picolinat có công thức (IV) với thiếc hydrua, như tetrametyl thiếc, trong sự có mặt của chất xúc tác, như bis(triphenylphosphin)-paladi(II) điclorua, trong dung môi không phản ứng, như 1,2-đicloetan, ở nhiệt độ, như 120-130°C, ví dụ trong thiết bị phản ứng vi sóng, tạo ra 5-(được thế)-4-amino-6-được thế-picolinat có công thức (I-A), trong đó Z₁ là alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkenyl và alkylthio (phản ứng c₁).

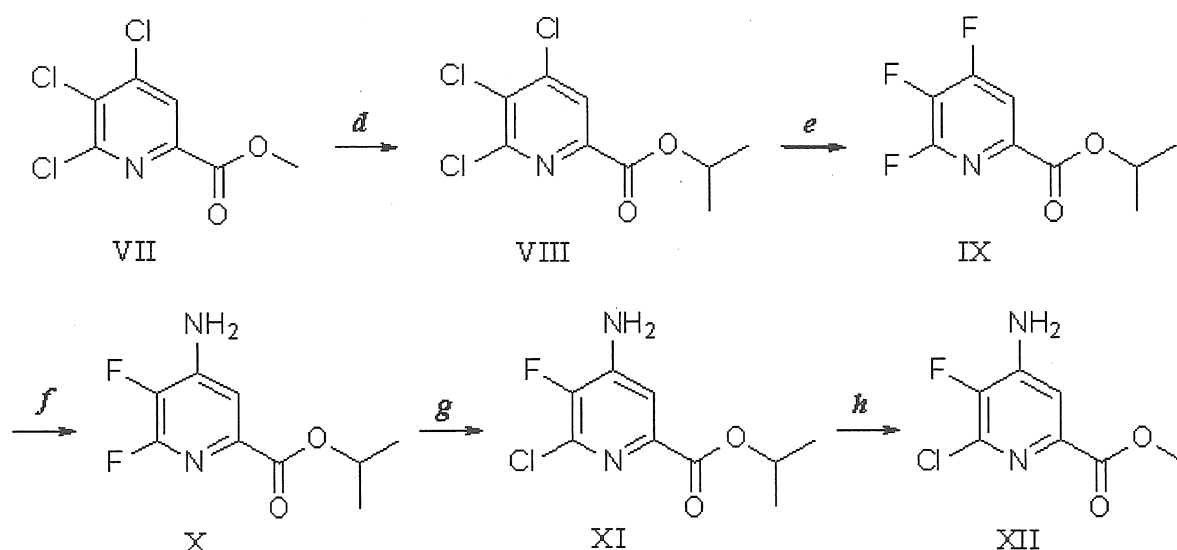
Theo cách khác, 4-amino-6-clopicolinat có công thức (II) có thể được biến đổi thành 5-iot-4-amino-6-clopicolinat có công thức (V) thông qua phản ứng với thuốc thử iot, như axit periodic và iot, trong dung môi phân cực nhường proton, như rượu metylic (phản ứng b_2). Phản ứng ghép cặp Stille giữa 5-iot-4-amino-6-clopicolinat có công thức (V) với thiếc hydrua, như tetrametyl thiếc, trong sự có mặt của chất xúc tác, như bis(triphenylphosphin)-paladi(II) điclorua, trong dung môi không phản ứng, như 1,2-đicloetan, ở nhiệt độ, như 120-130°C, ví dụ trong thiết bị phản ứng vi sóng, tạo ra 5-(được thế)-4-amino-6-clopicolinat có công thức (VI), trong đó Z_1 là alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkenyl và alkylthio (phản ứng c_2). 5-(được thế)-4-amino-6-clopicolinat có công thức (VI) có thể được biến đổi thành 5-(được thế)-4-amino-6-(được thế)-picolinat có công thức (I-A), trong đó Ar là như được định nghĩa trong bản mô tả, thông qua phản ứng ghép cặp Suzuki với axit boronic hoặc este boronic, trong sự có mặt của bazơ, như kali florua, và chất xúc tác, như bis(triphenylphosphin)-paladi(II) điclorua, trong hỗn hợp dung môi phân cực nhường proton, như axetonitril-nước, ở nhiệt độ, như 110°C, ví dụ trong thiết bị phản ứng vi sóng (phản ứng a_2).

Sơ đồ I



Như được thể hiện trong Sơ đồ II, 4,5,6-triclopicolinat có công thức (VII) có thể được biến đổi thành este isopropyl tương ứng có công thức (VIII), thông qua phản ứng với rượu isopropylic và axit sulfuric đặc, ví dụ ở nhiệt độ hồi lưu trong điều kiện Dean-Stark (phản ứng d). Este isopropyl có công thức (VIII) có thể được phản ứng với nguồn ion florua, như xeri florua, trong dung môi phân cực không nhường proton, như đimetyl sulfoxit (DMSO), ở nhiệt độ, như 80°C, trong điều kiện Dean-Stark, để thu được isopropyl 4,5,6-triflopicolinat có công thức (IX) (phản ứng e). Isopropyl 4,5,6-triflopicolinat có công thức (IX) có thể được amin hóa với hợp chất nitơ, như amoniac, trong dung môi phân cực không nhường proton, như DMSO, để thu được 4-amino-5,6-điflopicolinat có công thức (X) (phản ứng f). Nhóm thế flo ở vị trí số 6 của 4-amino-5,6-điflopicolinat có công thức (X) có thể được trao đổi với nhóm thế clo bằng cách phản ứng với hợp chất clorua, như hydro clorua, ví dụ trong đioxan, trong thiết bị phản ứng Parr, ở nhiệt độ, như 100°C, để thu được 4-amino-5-flo-6-clo-picolinat có công thức (XI) (phản ứng g). 4-amino-5-flo-6-clopicolinat có công thức (XI) có thể được chuyển este hóa thành methyl este tương ứng có công thức (XII) bằng phản ứng với titan(IV) isopropoxit trong rượu metylic ở nhiệt độ hồi lưu (phản ứng h).

Sơ đồ II



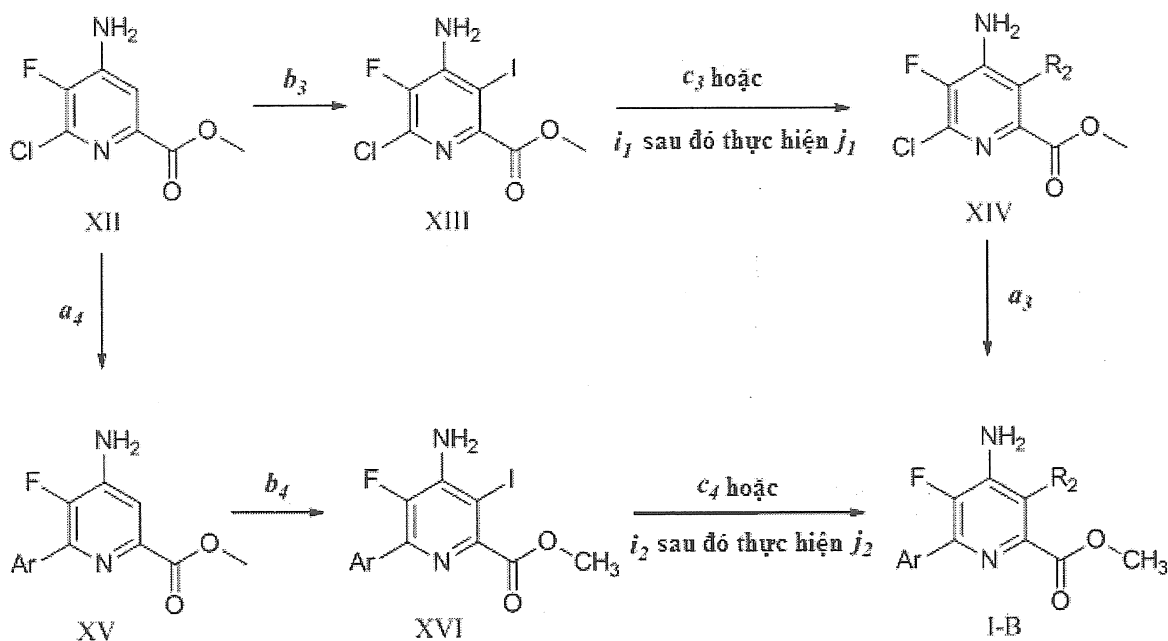
Như được thể hiện trong Sơ đồ III, 4-amino-5-flo-6-clopicolinat có công thức (XII) có thể được biến đổi thành 3-iot-4-amino-5-flo-6-clopicolinat có công thức (XIII)

thông qua phản ứng với thuốc thử iot, như axit periodic và iot, trong dung môi phân cực nhường proton, như rượu metylic (phản ứng b₃). Phản ứng ghép cặp Stille giữa 3-iot-4-amino-5-flo-6-clopicolinat có công thức (XIII) với thiếc hydrua, như tributyl(vinyl)thiếc hydrua, trong sự có mặt của chất xúc tác, như bis(triphenylphosphin)-paladi(II) điclorua, trong dung môi không phản ứng, như 1,2-dicloetan, ở nhiệt độ, như 120-130°C, ví dụ trong thiết bị phản ứng vi sóng, tạo ra 3-(được thế)-4-amino-5-flo-6-clopicolinat có công thức (XIV), trong đó R² là alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkenyl và alkylthio (phản ứng c₃). Theo cách khác, 3-iot-4-amino-5-flo-6-clopicolinat có công thức (XIII) có thể được phản ứng với xeri carbonat và lượng xúc tác của cả đồng(I) iotua và 1,10-phenanthrolin trong sự có mặt của dung môi phân cực nhường proton, như rượu metylic, ở nhiệt độ, như 65°C, để thu được axit 3-(được thế)-4-amino-5-flo-6-clopicolinic có công thức (XIV), trong đó R² là alkoxy hoặc haloalkoxy (phản ứng i₁), có thể được este hóa thành methyl este, ví dụ bằng phản ứng với hydro clorua (khí) và rượu metylic ở nhiệt độ 50°C (phản ứng j₁). 3-(được thế)-4-amino-5-flo-6-clopicolinat có công thức (XIV) có thể được biến đổi thành 4-amino-6-(được thế)-picolinat có công thức (I-B), trong đó Ar là như được định nghĩa trong bản mô tả, thông qua phản ứng ghép cặp Suzuki với axit boronic hoặc este boronic, trong sự có mặt của bazơ, như kali florua, và chất xúc tác, như bis(triphenylphosphin)-paladi(II) điclorua, trong hỗn hợp dung môi phân cực nhường proton, như axetonitril-nước, ở nhiệt độ, như 110°C, ví dụ trong thiết bị phản ứng vi sóng (phản ứng a₃).

Theo cách khác, 4-amino-5-flo-6-clopicolinat có công thức (XII) có thể được biến đổi thành 4-amino-5-flo-6-(được thế)-picolinat có công thức (XV), trong đó Ar là như được định nghĩa trong bản mô tả, thông qua phản ứng ghép cặp Suzuki với axit boronic hoặc este boronic, trong sự có mặt của bazơ, như kali florua, và chất xúc tác, như bis(triphenylphosphin)-paladi(II) điclorua, trong hỗn hợp dung môi phân cực nhường proton, như axetonitril-nước, ở nhiệt độ, như 110°C, ví dụ trong thiết bị phản ứng vi sóng (phản ứng a₄). 4-amino-5-flo-6-(được thế)-picolinat có công thức (XV) có thể được biến đổi thành 3-iot-4-amino-5-flo-6-(được thế)-picolinat có công thức (XVI) thông qua phản ứng với thuốc thử iot, như axit periodic và iot, trong dung môi phân cực nhường proton, như rượu metylic (phản ứng b₄). Phản ứng ghép cặp Stille giữa 3-iot-4-amino-5-flo-6-(được thế)-picolinat có công thức (XVI) với thiếc hydrua, như tributyl(vinyl)thiếc hydrua,

trong sự có mặt của chất xúc tác, như bis(triphenylphosphin)-paladi(II) điclorua, trong dung môi không phản ứng, như 1,2-đicloetan, ở nhiệt độ, như 120-130°C, ví dụ trong thiết bị phản ứng vi sóng, tạo ra 3-(được thế)-4-amino-5-flo-6-được thế-picolinat có công thức (I-B), trong đó R^2 là alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkenyl và alkylthio (phản ứng c_4). Theo cách khác, 3-iot-4-amino-5-flo-6-được thế-picolinat có công thức (XVI) có thể được phản ứng với xeri carbonat và lượng xúc tác của cả đồng(I) iotua và 1,10-phenanthrolin trong sự có mặt của dung môi phân cực nhường proton, như rượu metylic, ở nhiệt độ, như 65°C, để thu được axit 3-(được thế)-4-amino-5-flo-6-được thế-picolinic có công thức (I-B), trong đó R^2 là alkoxy hoặc haloalkoxy (phản ứng i_2), có thể được este hóa thành metyl este, ví dụ bằng phản ứng với hydro clorua (khí) và rượu metylic, ở nhiệt độ, như 50°C (phản ứng j_2).

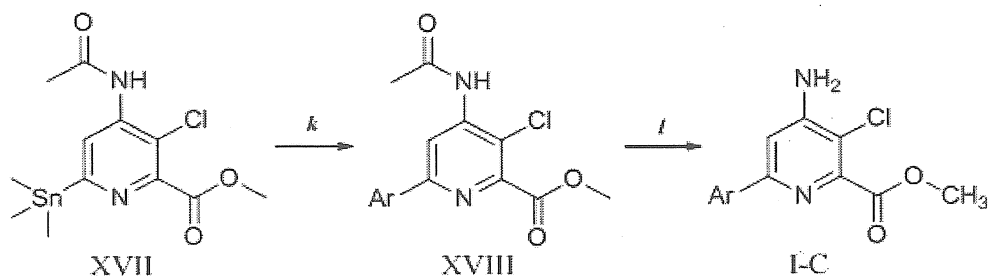
Sơ đồ III



Như được thể hiện trong Sơ đồ IV, 4-axetamido-6-(trimetylstannyl)picolinat có công thức (XVII) có thể được biến đổi thành 4-axetamido-6-được thế-picolinat có công thức (XVIII), trong đó Ar là như được định nghĩa trong bản mô tả, thông qua phản ứng ghép cặp Stille với aryl bromua hoặc aryl iotua, trong sự có mặt của chất xúc tác, như bis(triphenylphosphin)-paladi(II) điclorua, trong dung môi, như 1,2-đicloetan, ví dụ ở nhiệt độ hồi lưu (phản ứng k). 4-amino-6-được thế-picolinat có công thức (I-C), trong đó

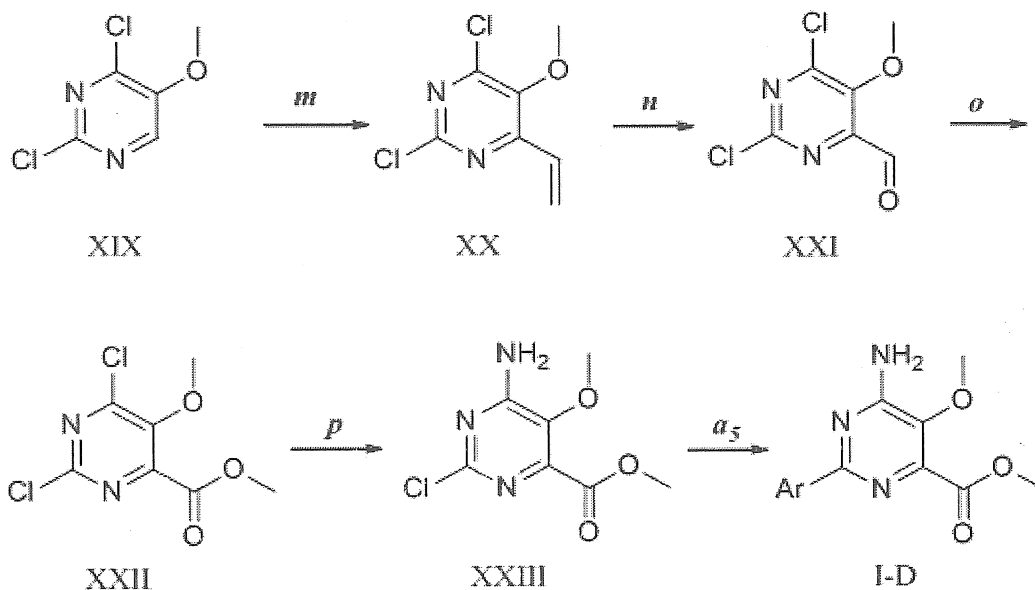
Ar là như được định nghĩa trong bản mô tả, có thể được tổng hợp từ 4-axetamido-6-được thể-picolinat có công thức (XVIII) thông qua phương pháp khử bảo vệ chuẩn, như khí axit hydrocloric trong metanol (phản ứng l).

Sơ đồ IV



Như được thể hiện trong Sơ đồ V, 2,4-điclo-5-metoxypyrimidin (XIX) có thể được biến đổi thành 2,4-điclo-5-metoxy-6-vinylpyrimidin (XX) thông qua phản ứng với vinyl magie bromua, trong dung môi phân cực không nhường proton, như tetrahydrofuran (phản ứng m). 2,4-điclo-5-metoxy-6-vinylpyrimidin (XX) có thể được biến đổi thành 2,6-điclo-5-metoxypyrimidin-4-carboxaldehyd (XXI) thông qua phản ứng với ozon, ví dụ trong hỗn hợp dung môi điclometan:metanol (phản ứng n). 2,6-điclo-5-metoxypyrimidin-4-carboxaldehyd (XXI) có thể được biến đổi thành methyl 2,6-điclo-5-metoxypyrimidin-4-carboxylat (XXII) thông qua phản ứng với brom, ví dụ trong hỗn hợp dung môi metanol:nước (phản ứng o). Methyl 2,6-điclo-5-metoxypyrimidin-4-carboxylat (XXII) có thể được biến đổi thành methyl 6-amino-2-clo-5-metoxypyrimidin-4-carboxylat (XXIII) thông qua phản ứng với amoniac (ví dụ 2 đương lượng) trong dung môi, như DMSO (phản ứng p). Cuối cùng, 6-amino-2-được thể-5-metoxypyrimidin-4-carboxylat có công thức (I-D), trong đó Ar là như được định nghĩa trong bản mô tả, có thể được điều chế thông qua phản ứng ghép cặp Suzuki với axit boronic hoặc este boronic, với 6-amino-2-clo-5-metoxypyrimidin-4-carboxylat (XXIII), trong sự có mặt của bazơ, như kali florua, và chất xúc tác, như bis(triphenylphosphin)-paladi(II) điclorua, trong hỗn hợp dung môi phân cực nhường proton, như axetonitril-nước, ở nhiệt độ, như 110°C, ví dụ trong thiết bị phản ứng vi sóng (phản ứng a₅).

Sơ đồ V



Hợp chất có công thức I-A, I-B, I-C, và I-D được điều chế bằng các quy trình này, có thể được thu nhận bằng các phương pháp thông thường và tinh chế bằng các quy trình chuẩn, như bằng phương pháp tái kết tinh hoặc sắc ký. Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức I-A, I-B, I-C, và I-D bằng các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực này.

Chế phẩm và phương pháp theo sáng chế

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong hỗn hợp chứa lượng hữu hiệu diệt cỏ của hợp chất này cùng với ít nhất một chất mang hoặc chất hỗ trợ nông dụng. Chất mang hoặc chất hỗ trợ thích hợp cần không độc với các cây trồng có giá trị, đặc biệt ở nồng độ sử dụng khi bón chế phẩm theo sáng chế để kiểm soát cỏ dại có chọn lọc với sự có mặt của cây trồng và/hoặc không phản ứng một cách đáng kể với hợp chất theo sáng chế hoặc các thành phần còn lại của chế phẩm. Các hỗn hợp này có thể được điều chế để đưa trực tiếp vào cỏ dại hoặc vùng sinh trưởng của chúng hoặc có thể ở dạng chế phẩm đậm đặc hoặc chế phẩm thường được pha loãng bằng chất mang và chất hỗ trợ bổ sung trước khi sử dụng. Các hỗn hợp này có thể ở dạng rắn, ví dụ bột rắc, thuốc cốm, thuốc cốm có thể phân tán trong nước, hoặc bột hút ẩm, hoặc dạng lỏng, ví dụ chế

phẩm đậm đặc có thể nhũ hóa, dung dịch, nhũ tương hoặc hỗn dịch. Các hỗn hợp này cũng có thể được điều chế dưới dạng hỗn hợp sơ bộ hoặc hỗn hợp trộn trong bình.

Chất mang và chất hỗ trợ nông dụng thích hợp để điều chế chế phẩm hỗn hợp diệt cỏ theo sáng chế là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ về các chất hỗ trợ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu thực vật đậm đặc (dầu khoáng (85%) + chất nhũ hóa (15%)); nonylphenol etoxylat; muối amoni bậc bốn của benzylcocoalkyldimetyl; hỗn hợp hydrocarbon dầu mỏ, alkyl este, axit hữu cơ và chất hoạt động bề mặt dạng anion; C₉-C₁₁ alkylpolyglycosit; rượu phosphat etoxylat; rượu bậc một tự nhiên (C₁₂-C₁₆) etoxylat; copolyme khối của di-sec-butylphenol EO-PO; polysiloxan-metyl cap; nonylphenol etoxylat và urea amoni nitrat; dầu hạt metyl hóa được nhũ hóa; rượu triđexylic (tổng hợp) etoxylat (8EO); amin etoxylat từ mỡ bò (15 EO); PEG(400) dioleat-99.

Chất mang dạng lỏng có thể được sử dụng theo sáng chế bao gồm nước và dung môi hữu cơ. Dung môi hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phần cất dầu mỏ hoặc hydrocarbon như dầu khoáng, dung môi thơm, dầu parafin và dầu tương tự; dầu thực vật như dầu đậu tương, dầu hạt cải, dầu oliu, dầu thầu dầu, dầu hạt hướng dương, dầu dừa, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt lanh, dầu cọ, dầu lạc, dầu cây rum, dầu vừng, dầu tung và dầu tương tự; este của các dầu thực vật nêu trên; este của rượu đơn chức hoặc rượu hai chức, rượu ba chức hoặc rượu đa chức mạch ngắn khác (chứa từ 4 đến 6 nhóm hydroxy), như 2-ethyl hexyl stearat, *n*-butyl oleat, isopropyl myristat, propylen glycol dioleat, di-octyl succinat, di-butyl adipat, di-octyl phtalat và este tương tự; este của axit caborxylic đơn chức, axit carboxylic hai chức và axit carboxylic đa chức và este tương tự. Ví dụ về dung môi hữu cơ cụ thể bao gồm toluen, xylen, naphta dầu mỏ, dầu thực vật, axeton, metyl etyl keton, xyclohexanon, tricloetylen, percloetylen, etyl axetat, amyl axetat, butyl axetat, propylen glycol monometyl ete và dietylen glycol monometyl ete, rượu metylic, rượu etylic, rượu isopropylic, rượu amylic, etylen glycol, propylen glycol, glyxerin, *N*-metyl-2-pyrolidinon, *N,N*-đimetyl alkylamit, đimetyl sulfoxit, dung dịch phân bón và dung môi tương tự. Theo một số phương án, nước được sử dụng làm chất mang để pha loãng các chế phẩm đậm đặc.

Chất mang dạng rắn thích hợp bao gồm talc, đất sét pyrophilit, silic oxit, đất sét attapulgit, đất sét cao lanh, đá tảo cát, đá phấn, đất diatomit, đá vôi, canxi carbonat, đất

sét bentonit, đất tẩy màu, vỏ hạt bông, bột lúa mỳ, bột đậu tương, đá bột, bột gỗ, bột vỏ quả óc chó, lignin, xenluloza và chất mang tương tự.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế còn chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt này được sử dụng trong cả chế phẩm dạng rắn lẫn chế phẩm dạng lỏng, ví dụ chất hoạt động bề mặt được pha loãng với chất mang trước khi sử dụng. Chất hoạt động bề mặt có thể là chất hoạt động bề mặt dạng anion, chất hoạt động bề mặt dạng cation hoặc chất hoạt động bề mặt dạng không ion và có thể được sử dụng làm chất nhũ hóa, chất làm ẩm, chất gây thấm ổn định, hoặc cho các mục đích khác. Chất hoạt động bề mặt có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế được mô tả trong tài liệu: *McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual*, MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1998, và *Encyclopedia of Surfactants*, Vol. I-III, Chemical Publishing Co., New York, 1980-81. Ví dụ chất hoạt động bề mặt bao gồm muối alkyl sulfat, như dietanolamoni lauryl sulfat; muối alkylarylsulfonat, như canxi dodecylbenzensulfonat; sản phẩm cộng hợp của alkylphenol và alkylen oxit, như nonylphenol- C_{18} etoxylat; sản phẩm cộng hợp của rượu và alkylen oxit, như rượu triđexylic- C_{16} etoxylat; xà phòng, như natri stearat; muối alkylnaphtalen-sulfonat, như natri đibutylnaphtalensulfonat; dialkyl este của muối sulfosuccinat, như natri di(2-ethylhexyl) sulfosuccinat; sorbitol este, như sorbitol oleat; amin bậc bốn, như lauryl trimetylamoni clorua; polyetylen glycol este của axit béo, như polyetylen glycol stearat; copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit; muối của monoalkyl phosphat este và dialkyl phosphat este; dầu thực vật hoặc dầu hạt như dầu đậu tương, dầu hạt cải/dầu cải dầu, dầu oliu, dầu thầu dầu, dầu hạt hướng dương, dầu dừa, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt lanh, dầu cọ, dầu lạc, dầu cây rum, dầu vừng, dầu tung và dầu tương tự; và este của các dầu thực vật nêu trên, ví dụ metyl este.

Theo một số phương án, các chất mang này, như dầu thực vật hoặc dầu hạt và este của chúng, có thể được sử dụng thay thế cho nhau dưới dạng chất hỗ trợ nông dụng, chất mang dạng lỏng hoặc chất hoạt động bề mặt.

Các chất hỗ trợ khác được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm chất làm tăng độ tương thích, chất chống tạo bọt, chất tạo phức chelat, chất trung hòa và chất đệm, chất ức chế ăn mòn, chất màu, chất thơm, chất tăng khả năng dàn trải, chất trợ thấm, chất kết dính, chất phân tán, chất làm đặc, chất ức chế sự đông đặc, chất kháng vi sinh vật

và các chất tương tự. Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa các thành phần tương thích khác, ví dụ chất diệt cỏ khác, chất điều hòa sinh trưởng thực vật, chất diệt nấm, chất diệt côn trùng và các chất tương tự và có thể được điều chế với dung dịch phân bón hoặc phân bón dạng rắn, đặc biệt là chất mang dạng phân bón như amoni nitrat, urea và các chất tương tự.

Hàm lượng của các hoạt chất trong chế phẩm diệt cỏ theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,001% đến 98% khối lượng. Thông thường, hàm lượng của các hoạt chất trong chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,01% đến 90% khối lượng. Trong chế phẩm đậm đặc, hàm lượng hoạt chất nằm trong khoảng từ 5% đến 98% khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 10% đến 90% khối lượng. Thông thường, chế phẩm theo sáng chế được pha loãng với chất mang trợ, như nước trước khi sử dụng. Thông thường, chế phẩm đã được pha loãng được đưa vào cỏ dại hoặc vùng sinh trưởng của chúng ở hàm lượng hoạt chất nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 1,0% khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng 0,001% đến 0,05% khối lượng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được đưa vào cỏ dại hoặc vùng sinh trưởng của nó bằng cách sử dụng máy rắc vào đất thông thường hoặc máy rắc từ trên cao, bình xịt và máy gieo hạt, bằng cách bổ sung vào hệ thống thủy lợi hoặc kênh mương và bằng các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án, hợp chất và chế phẩm theo sáng chế được đưa vào sau khi thực vật nảy mầm, trước khi thực vật nảy mầm, bón vào ruộng lúa ngập nước hoặc khô nước (ví dụ ao, hồ, suối) hoặc đốt cháy.

Theo một số phương án, hợp chất và chế phẩm theo sáng chế được sử dụng để kiểm soát cỏ dại ở vùng trồng cây, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở vườn chanh, vườn táo, vườn cao su, vườn trồng cây lấy dầu, vườn cọ, rừng lâm nghiệp, ruộng lúa gieo sạ thẳng, ruộng lúa vụ chiêm và ruộng lúa cấy bằng cách gieo mạ, ruộng lúa mỳ, ruộng lúa mạch, ruộng yến mạch, ruộng lúa mạch đen, ruộng lúa miến, ruộng ngô/ruộng bắp, đồng cỏ, bãi cỏ, bãi chăn gia súc, vùng đất trống, thảm cỏ, vườn cây và vườn nho, vườn cây thủy sinh, hoặc hàng cây, cũng như vùng không canh tác, ví dụ vùng quản lý thảm thực vật công nghiệp hoặc vùng lộ giới. Theo một số phương án, hợp chất và chế phẩm

theo sáng chế được sử dụng để kiểm soát thực vật thân gỗ, cỏ lá rộng, cỏ hòa thảo, hoặc cỏ lác.

Theo một số phương án, hợp chất và chế phẩm theo sáng chế được sử dụng để kiểm soát thực vật không mong muốn ở ruộng lúa. Theo một số phương án, thực vật không mong muốn là *Brachiaria platyphylla* (Groseb.) Nash (cỏ tín hiệu lá rộng, BRAPP), *Digitaria sanguinalis* (L.) Scop. (cỏ túc hình, DIGSA), *Echinochloa crusgalli* (L.) P. Beauv. (cỏ lồng vực nước, ECHCG), *Echinochloa colonum* (L.) LINK (cỏ lồng vực đồng, ECHCO), *Echinochloa oryzoides* (Ard.) Fritsch (cỏ lồng vực nước đầu mùa, ECHOR), *Echinochloa oryzicola* (Vasinger) Vasinger (cỏ lồng vực nước cuối mùa, ECHPH), *Ischaemum rugosum* Salisb. (cỏ mặt u, ISCRU), *Leptochloa chinensis* (L.) Nees (cỏ đuôi phụng, LEFCH), *Leptochloa fascicularis* (Lam.) Gray (cỏ lông cò, LEFFA), *Leptochloa panicoides* (Presl.) Hitchc. (cỏ lông cò Amazon, LEFPA), *Panicum dichotomiflorum* (L.) Michx. (cỏ kê, PANDI), *Paspalum dilatatum* Poir. (cỏ đăng, PASDI), *Cyperus difformis* L. (cỏ lác mỡ, CYPDI), *Cyperus esculentus* L. (cỏ gấu ăn, CYPES), *Cyperus iria* L. (cỏ lác rận, CYPIR), *Cyperus rotundus* L. (cỏ gấu, CYPRO), loài *Eleocharis* (ELOSS), *Fimbristylis miliacea* (L.) Vahl (cỏ chác, FIMMI), *Schoenoplectus juncooides* Roxb. (cói giùi bắc, SCPJU), *Schoenoplectus maritimus* L. (cỏ lác com, SCPMA), *Schoenoplectus mucronatus* L. (cỏ hén nhọn, SCPMU), loài *Aeschynomene* (rút đại, AESSS), *Alternanthera philoxeroides* (Mart.) Griseb. (cỏ dệu, ALRPH), *Alisma plantagoaquatica* L. (mã đề nước, ALSPA), loài *Amaranthus*, (rau dền và rau giền, AMASS), *Ammannia coccinea* Rottb. (mùi chó hoa đỏ, AMMCO), *Eclipta alba* (L.) Hassk. (cỏ nhọ nồi, ECLAL), *Heteranthera limosa* (SW.) Willd./Vahl (lục bình hoa trắng, HETLI), *Heteranthera reniformis* R. & P. (cỏ mã đề lá tròn, HETRE), *Ipomoea hederacea* (L.) Jacq. (cây bìm bìm biếc, IPOHE), *Lindernia dubia* (L.) Pennell (mần đất trâu, LIDDU), *Monochoria korsakowii* Regel & Maack (rau mác bao, MOOKA), *Monochoria vaginalis* (Burm. F.) C. Presl ex Kuhth (rau mác bao, MOOVA), *Murdannia nudiflora* (L.) Brenan (trai hoa trần, MUDNU), *Polygonum pensylvanicum* L. (cỏ cay Pennsylvania, POLPY), *Polygonum persicaria* L. (nghể bún, POLPE), *Polygonum hydropiperoides* Michx. (nghể hoa trắng, POLHP), *Rotala indica* (Willd.) Koehne (vẩy ốc Ấn Độ, ROTIN), loài *Sagittaria* (rau mác tròn, SAGSS), *Sesbania*

exaltata (Raf.) Cory/Rydb. Ex Hill (cây gai đầu hoa vàng, SEBEX), hoặc *Sphenoclea zeylanica* Gaertn. (cỏ phồng, SPDZE).

Theo một số phương án, hợp chất và chế phẩm theo sáng chế được sử dụng để kiểm soát thực vật không mong muốn ở ruộng ngũ cốc. Theo một số phương án, thực vật không mong muốn là *Alopecurus myosuroides* Huds. (cỏ đen, ALOMY), *Apera spicaventi* (L.) Beauv. (cỏ gió, APESV), *Avena fatua* L. (yến mạch hoang dã, AVEFA), *Bromus tectorum* L. (cỏ tước mạch, BROTE), *Lolium multiflorum* Lam. (cỏ mạch đen, LOLMU), *Phalaris minor* Retz. (cỏ hoàng yến hạt nhỏ, PHAMI), *Poa annua* L. (cỏ xanh nhất niên, POANN), *Setaria pumila* (Poir.) Roemer & J.A. Schultes (cỏ đuôi cáo màu vàng, SETLU), *Setaria viridis* (L.) Beauv. (cỏ đuôi cáo màu xanh, SETVI), *Cirsium arvense* (L.) Scop. (cây kế đồng, CIRAR), *Galium aparine* L. (cây vằn vương, GALAP), *Kochia scoparia* (L.) Schrad. (cây bụi lửa, KCHSC), *Lamium purpureum* L. (cây tầm ma tím, LAMPU), *Matricaria recutita* L. (cây cam túc, MATCH), *Matricaria matricarioides* (Less.) Porter (cỏ dứa, MATMT), *Papaver rhoeas* L. (cây hồng anh, PAPRH), *Polygonum convolvulus* L. (nghể thân quán, POLCO), *Salsola tragus* L. (cây kế Nga, SASKR), *Stellaria media* (L.) Vill. (cây anh thảo, STEME), *Veronica persica* Poir. (cây thủy cự, VERPE), *Viola arvensis* Murr. (cây hoa tím mọc ở đồng ruộng, VIOAR), hoặc *Viola tricolor* L. (hoa bướm màu tím hoang dã, VIOTR).

Theo một số phương án, hợp chất và chế phẩm theo sáng chế được sử dụng để kiểm soát thực vật không mong muốn ở bãi thả gia súc và đồng cỏ. Theo một số phương án, thực vật không mong muốn là *Ambrosia artemisiifolia* L. (cỏ phấn hương, AMBEL), *Cassia obtusifolia* (cây muồng, CASOB), *Centaurea maculosa* auct. non Lam. (cây xa cúc, CENMA), *Cirsium arvense* (L.) Scop. (cây kế đồng, CIRAR), *Convolvulus arvensis* L. (cây bìm bìm, CONAR), *Euphorbia esula* L. (đại kích, EPHEs), *Lactuca serriola* L./Torn. (rau diếp gai, LACSE), *Plantago lanceolata* L. (cây mã đề mũi giáo, PLALA), *Rumex obtusifolius* L. (chút chút lá rộng, RUMOB), *Sida spinosa* L. (cỏ bãi, SIDSP), *Sinapis arvensis* L. (cây mù tạc hoang dã, SINAR), *Sonchus arvensis* L. (rau diếp trời, SONAR), loài *Solidago* (cây hoàng anh, SOOSS), *Taraxacum officinale* G.H. Weber ex Wiggers (cây bồ công anh, TAROF), *Trifolium repens* L. (cỏ ba lá, TRFRE), hoặc *Urtica dioica* L. (cây tầm ma, URTDI).

Theo một số phương án, hợp chất và chế phẩm theo sáng chế được sử dụng để kiểm soát thực vật không mong muốn ở hàng cây. Theo một số phương án, thực vật không mong muốn là *Alopecurus myosuroides* Huds. (cỏ đen, ALOMY), *Avena fatua* L. (yến mạch hoang dã, AVEFA), *Brachiaria platyphylla* (Groseb.) Nash (cỏ tín hiệu lá rộng, BRAPP), *Digitaria sanguinalis* (L.) Scop. (cỏ túc hình, DIGSA), *Echinochloa crusgalli* (L.) P. Beauv. (cỏ lồng vực nước, ECHCG), *Echinochloa colonum* (L.) Link (cỏ lồng vực đồng, ECHCO), *Lolium multiflorum* Lam. (cỏ mạch đen, LOLMU), *Panicum dichotomiflorum* Michx. (cỏ kê, PANDI), *Panicum miliaceum* L. (cỏ kê hoang dã, PANMI), *Setaria faberi* Herrm. (cỏ đuôi cáo không lồ, SETFA), *Setaria viridis* (L.) Beauv. (cỏ đuôi cáo màu xanh, SETVI), *Sorghum halepense* (L.) Pers. (lúa miến lép, SORHA), *Sorghum bicolor* (L.) Moench ssp. *Arundinaceum* (lúa miến ngọt, SORVU), *Cyperus esculentus* L. (cỏ gấu ăn, CYPES), *Cyperus rotundus* L. (cỏ gấu, CYPRO), *Abutilon theophrasti* Medik. (cây hoàn tiên, ABUTH), loài *Amaranthus* (rau dền và rau giền, AMASS), *Ambrosia artemisiifolia* L. (cỏ phấn hương, AMBEL), *Ambrosia psilostachya* DC. (cỏ phấn hương hoang dã, AMBPS), *Ambrosia trifida* L. (cỏ phấn hương khổng lồ, AMBTR), *Asclepias syriaca* L. (cây hoa bướm, ASCSY), *Chenopodium album* L. (cây rau muối, CHEAL), *Cirsium arvense* (L.) Scop. (cây kế đồng, CIRAR), *Commelina benghalensis* L. (thài lài lông, COMBE), *Datura stramonium* L. (cà độc dược thân lùn DATST), *Daucus carota* L. (cà rốt hoang dã, DAUCA), *Euphorbia heterophylla* L. (cỏ mủ, EPHHL), *Erigeron bonariensis* L. (cúc lá nháp, ERIBO), *Erigeron canadensis* L. (cây ngải hoang dã, ERICA), *Helianthus annuus* L. (cây hướng dương, HELAN), *Jacquemontia tamnifolia* (L.) Griseb. (cây bìm bìm tím, IAQTA), *Ipomoea hederacea* (L.) Jacq. (cây bìm bìm biếc, IPOHE), *Ipomoea lacunosa* L. (cây bìm bìm trắng, IPOLA), *Lactuca serriola* L./Torn. (rau diếp gai, LACSE), *Portulaca oleracea* L. (rau sam, POROL), *Sida spinosa* L. (cỏ bãi, SIDSP), *Sinapis arvensis* L. (mù tạc hoang dã, SINAR), *Solanum ptychanthum* Dunal (cây lu lu đực, SOLPT), hoặc *Xanthium strumarium* L. (cây ké đầu ngựa, XANST).

Theo một số phương án, liều lượng phun nằm trong khoảng từ 1 đến 4.000g/ha được sử dụng sau nảy mầm. Theo một số phương án, liều lượng phun nằm trong khoảng từ 1 đến 4.000g/ha được sử dụng trước nảy mầm.

Theo một số phương án, hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất diệt cỏ khác để kiểm soát nhiều thực vật không mong muốn. Khi sử dụng kết hợp với các chất diệt cỏ khác, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế với các chất diệt cỏ khác, trộn trong bình với các chất diệt cỏ khác hoặc đưa vào luân phiên với các chất diệt cỏ khác. Một số chất diệt cỏ có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm: 4-CPA, 4-CPB, 4-CPP, 2,4-D, muối cholin của 2,4-D, 2,4-D este và amin, 2,4-DB, 3,4-DA, 3,4-DB, 2,4-DEB, 2,4-DEP, 3,4-DP, 2,3,6-TBA, 2,4,5-T, 2,4,5-TB, axetochlor, acifluorfen, aclonifen, acrolein, alachlor, allidochlor, alloxymid, rượu allylic, alorac, ametrifon, ametryn, amibuzin, amicarbazone, amidosulfuron, aminoxyclopyrachlor, aminopyralid, amiprofos-metyl, amitrol, amoni sulfamat, anilofos, anisuron, asulam, atraton, atrazin, azafenidin, azimsulfuron, aziprotryne, barban, BCPC, beflubutamat, benazolin, bencarbazon, benfluralin, benfuresate, bensulfuron-metyl, bensulid, benthicarb, bentazon-natri, benzadox, benzofenazon, benzipram, benzobixyclon, benzofenap, benzoxyfluor, benzoxyprop, benzthiazuron, bixyclopyron, bifenox, bilanafos, bispyribac-natri, borax, bromacil, brombonil, brombutid, bromfenoxim, bromxynil, brompyrazon, butachlor, butafenacil, butamifos, butenachlor, buthidazol, buthiuron, butralin, butroxydim, buturon, butylat, axit cacodylic, cafenstrol, canxi clorat, canxi xyanamid, cambendiclor, carbasulam, carbetamat, carboxazol, chlorprocarb, carfentrazone-etyl, CDEA, CEPC, chlometoxyfen, chloramben, chloranocryl, chlorazifop, chlorazin, chlorbromuron, chlorbufam, chloreturon, chlorfenac, chlorfenprop, chlorflurazol, chlorflurenol, chloridazon, chlorimuron, chlornitrofen, clopon, clotoluron, cloxuron, cloxynil, chlorpropham, chlorsulfuron, chlorthal, chlorthiamit, cinidon-etyl, cinmetylin, cinosulfuron, cisanilic, clethodim, clidinat, clodinafop-propargyl, clofop, clomazon, clomeprop, cloprop, cloproxydim, clopyralid, cloransulam-metyl, CMA, đồng sulfat, CPMF, CPPC, credazin, cresol, cumyluron, cyanatryn, cyanazin, xycloat, xyclosulfamuron, xycloxydim, cycluron, cyhalofop-butyl, cyperquat, cyprazin, cyprazol, cypromid, daimuron, dalapon, dazomet, delachlor, desmedipham, desmetryn, di-allate, dicamba, dichlobenil, dichloralurea, dichlormate, dichlorprop, dichlorprop-P, diclofop, diclosulam, diethamquat, diethatyl, difenopenten, difenoxuron, difenzoquat, diflufenican, diflufenzopyr, dimefuron, dimepiperate, dimethachlor, dimethametryn, dimethenamid, dimethenamid-P, dimexano,

dimidazon, dinitramin, dinofenat, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, diphenamit,
 dipropetryn, diquat, disul, dithiopyr, diuron, DMPA, DNOC, DSMA, EBEP, eglinazin,
 endothal, epronaz, EPTC, erbon, esprocarb, ethalfluralin, ethbenzamid, ethametsulfuron,
 ethidimuron, ethiolate, ethobenzamid, etobenzamid, ethofumesate, etoxyfen,
 etoxysulfuron, etinofen, etnipromid, etobenzanid, EXD, fenasulam, fenoprop,
 fenoxaprop, fenoxaprop-P-etyl, fenoxaprop-P-etyl + isoxadifen-etyl, fenoxasulfone,
 fenteracol, fenthiaprop, fentrazamid, fenuron, s  t (II) sulfat, flamprop, flamprop-M,
 flazaulfuron, florasulam, fluazifop, fluazifop-P-butyl, fluazolate, flucarbazon,
 flucetosulfuron, fluchloralin, flufenacet, flufenican, flufenpyr-etyl, flumetsulam,
 flumezin, flumiclorac-pentyl, flumioxazin, flumipropyn, fluometuron, flodifen,
 floglycofen, flomidine, flonitrofen, fluothiuron, flupoxam, flupropacil, flupropanat,
 flupyrsulfuron, fluridone, flurochloridone, fluroxypyr, flurtamone, fluthiacet, fomesafen,
 foramsulfuron, fosamin, furyloxyfen, glufosinat, glufosinat-amoni, glyphosat, halosafen,
 halosulfuron-metyl, haloxydine, haloxyfop-metyl, haloxyfop-P-metyl, halauxifen-metyl,
 hexacloaxeton, hexaflurate, hexazinon, imazamethabenz, imazamox, imazapic, imazapyr,
 imazaquin, imazethapyr, imazosulfuron, indanofan, indaziflam, iotbonil, iotmetan,
 iotsulfuron, iofensulfuron, ioxynil, ipazin, ipfencarbazon, iprymidam, isocarbamid, isocil,
 isomethiozin, isonoruron, isopolinat, isopropalin, isoproturon, isouron, isoxaben,
 isoxachlortole, isoxaflutole, isoxapyrifop, karbutilat, ketospiradox, lactofen, lenacil,
 linuron, MAA, MAMA, MCPA, este v   amin, MCPA-thioetyl, MCPB, mecoprop,
 mecoprop-P, medinoterb, mefenacet, mefluidid, mesoprazin, mesosulfuron, mesotrione,
 metam, metamifop, metamitron, metazachlor, metazosulfuron, metflurazon,
 methabenzthiazuron, methalpropalin, methazol, methiobencarb, methiozolin, methiuron,
 methometon, methoprotryne, metyl bromua, metyl isothioxyanat, metyldymron,
 metobenzuron, metobromuron, metolachlor, metosulam, metoxuron, metribuzin,
 metsulfuron, molinate, monalide, monisouron, axit monocloaxetic, monolinuron,
 monuron, morfamquat, MSMA, naproanilit, napropamid, napropamid-M, naptalam,
 neburon, nicosulfuron, nipyraclufen, nitralin, nitrofen, nitrofluorfen, norflurazon,
 noruron, OCH, orbencarb, *ortho*-diclobenzen, orthosulfamuron, oryzalin, oxadiargyl,
 oxadiazon, oxapyrazon, oxasulfuron, oxaziclomefon, oxyfluorfen, paraflufen-etyl,
 parafluron, paraquat, pebulat, axit pelargonic, pendimethalin, penoxsulam,

pentaclophenol, pentanochlor, pentoxazon, perfluidone, pethoxamit, phenisopham, phenmedipham, phenmedipham-etyl, phenobenzuron, phenylthủy ngân axetat, picloram, picolinafen, pinoxaden, piperophos, kali arsenit, kali azit, kali xyanat, pretilachlor, primisulfuron-metyl, procyazin, prodiamin, profluazol, profluralin, profoxydim, proglinazin, prohexadion-canxi, prometon, prometryn, propachlor, propanil, propaquizafop, propazin, propham, propisochlor, propoxycarbazon, propyrisulfuron, propyzamit, prosulfalin, prosulfocarb, prosulfuron, proxan, prynachlor, pydanon, pyraclophil, pyraflufen, pyrasulfotole, pyrazogyl, pyrazolynat, pyrazosulfuron-etyl, pyrazoxyfen, pyribenzoxim, pyributicarb, pyriclor, pyridafol, pyridat, pyrifthalid, pyriminobac, pyrimisulfan, pyriothibac-metyl, pyroxasulfone, pyroxsulam, quinclozac, quinmerac, quincloamin, quinonamit, quizalofop, quizalofop-P-etyl, rhodethanil, rimsulfuron, saflufenacil, S-metolachlor, sebuthylazin, sebumeton, setoxydim, siduron, simazin, simeton, simetryn, SMA, natri arsenit, natri azit, natri clorat, sulcotrion, sulfallat, sulfentrazon, sulfometuron, sulfosat, sulfosulfuron, axit sulfuric, sulglycapin, swep, TCA, tebutam, tebuthiuron, tefuryltrion, tembotrion, tepraloxydim, terbacil, terbucarb, terbuchlor, terbumeton, terbuthylazin, terbutryn, tetrafluron, thenylchlor, thiazafluron, thiazopyr, thidiazimin, thidiazuron, thiencarbazon-metyl, thifensulfuron, thiobencarb, tiocarbazil, tioclorim, topramezon, tralkoxydim, triafamon, tri-allat, triasulfuron, triaziflam, tribenuron, tricamba, triclopyr este và amin, tridiphan, trietazin, trifloxysulfuron, trifluralin, triflusulfuron, trifop, trifopsim, trihydroxytriazin, trimeturon, tripropindan, tritac, tritosulfuron, vernolat và xylachlor.

Hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất an toàn diệt cỏ đã biết, như benoxacor, benthicarb, brassinolid, cloquintocet (ví dụ mexyl), cyometrinil, daimuron, dichlormid, dixyclonon, dimepiperat, disulfoton, fenchlorazol-etyl, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, harpin protein, isoxadifen-etyl, mefenpyr-dietyl, MG 191, MON 4660, naphtalic anhydrit (NA), oxabetrinil, R29148 và amit *N*-phenylsulfonylbenzoat để cải thiện độ chọn lọc của chúng.

Hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng để kiểm soát thực vật không mong muốn trên vùng trồng cây có khả năng chống chịu glyphosat, vùng trồng cây có khả năng chống chịu glufosinat, vùng trồng cây có khả năng chống chịu dicamba, vùng trồng cây có khả năng chống chịu phenoxy auxin, vùng trồng cây có

khả năng chống chịu pyridyloxy auxin, vùng trồng cây có khả năng chống chịu aryloxyphenoxypionat, vùng trồng cây có khả năng chống chịu chất ức chế axetyl CoA carboxylaza, vùng trồng cây có khả năng chống chịu imidazolinon, vùng trồng cây có khả năng chống chịu chất ức chế axetolactat synthaza, vùng trồng cây có khả năng chống chịu chất ức chế 4-hydroxyphenyl-pyruvat dioxygenaza, vùng trồng cây có khả năng chống chịu chất ức chế protoporphyrinogen oxidaza, vùng trồng cây có khả năng chống chịu triazin, và vùng trồng cây có khả năng chống chịu bromxynil (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ruộng đậu tương, ruộng bông, ruộng cải/cải dầu, ruộng lúa, ruộng ngũ cốc, ruộng ngô, thảm cỏ, v.v), kết hợp với glyphosat, glufosinat, dicamba, phenoxy auxin, pyridyloxy auxin, aryloxyphenoxypionat, chất ức chế axetyl CoA carboxylaza, imidazolinon, chất ức chế axetolactat synthaza, chất ức chế 4-hydroxyphenyl-pyruvat dioxygenaza, chất ức chế protoporphyrinogen oxidaza, triazin, và bromxynil. Chế phẩm và phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng để kiểm soát thực vật không mong muốn ở vùng trồng cây trồng có nhiều tính trạng hoặc tổ hợp tính trạng kháng nhiều chất diệt cỏ hoặc chất diệt cỏ có nhiều cơ chế tác dụng.

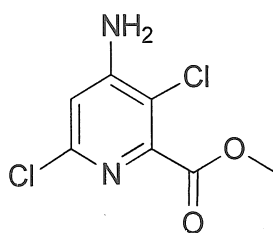
Hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để kiểm soát cỏ dại kháng hoặc chống chịu chất diệt cỏ. Ví dụ về cỏ dại kháng hoặc chống chịu chất diệt cỏ, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các loài có khả năng kháng hoặc chống chịu chất ức chế axetolactat synthaza, chất ức chế hệ thống quang hóa II, chất ức chế axetyl CoA carboxylaza, auxin tổng hợp, chất ức chế hệ thống quang hóa I, chất ức chế 5-enolpyruvylshikimat-3-phosphat synthaza, chất ức chế lắp ráp vi cấu trúc hình ống, chất ức chế tổng hợp lipid, chất ức chế protoporphyrinogen oxidaza, chất ức chế sinh tổng hợp carotenoid, chất ức chế axit béo mạch rất dài, chất ức chế phytoen desaturaza, chất ức chế glutamin synthetaza, chất ức chế 4-hydroxyphenyl-pyruvat-dioxygenaza, chất ức chế giảm phân, chất ức chế sinh tổng hợp xenluloza, chất diệt cỏ có nhiều cơ chế tác dụng như quinclorac, và chất diệt cỏ chưa phân loại, như axit arylaminopropionic, difenzoquat, endothall, và arsen hữu cơ. Ví dụ về cỏ dại kháng hoặc chống chịu chất diệt cỏ, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các loài có khả năng kháng hoặc chống chịu nhiều chất diệt cỏ, nhiều hóa chất, chất diệt cỏ có nhiều cơ chế tác dụng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án nêu trên và các ví dụ sau chỉ nhằm mục đích minh họa chứa không giới hạn phạm vi của bộ yêu cầu bảo hộ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các cải biến, sử dụng, hoặc kết hợp với chế phẩm theo sáng chế sẽ nằm trong phạm vi và tinh thần của đối tượng yêu cầu bảo hộ.

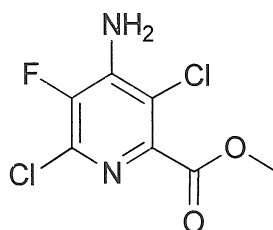
Quy trình điều chế các hợp chất trung gian

Quy trình điều chế 1: Metyl 4-amino-3,6-điclopicolinat (Hợp chất trung gian chính A)



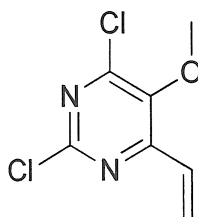
Hợp chất nêu trên được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Fields et al., WO 2001051468 A1.

Quy trình điều chế 2: Metyl 4-amino-3,6-điclo-5-flopicolinat (Hợp chất trung gian chính B)



Hợp chất nêu trên được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Fields et al., *Tetrahedron Letters* 2010, 51, 79-81.

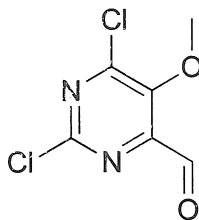
Quy trình điều chế 3: 2,6-điclo-5-metoxi-4-vinyl pyrimidin



Bổ sung nhỏ giọt vinyl magie bromua 1M trong dung môi tetrahydrofuran (124g, 0,94mol) vào dung dịch chứa 2,6-điclo-5-metoxi pyrimidin (100g, 0,55mol) trong

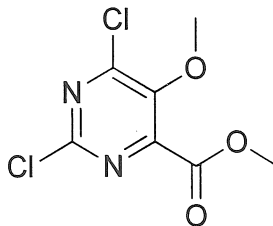
tetrahydrofuran khan trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Lượng dư thuốc thử Grignard được loại bỏ bằng cách bổ sung axeton (200mL) đồng thời hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ nhỏ hơn 20°C. Sau đó, 2,3-điclo-5,6-đixyano-p-benzoquinon (DDQ; 151g, 0,67mol) được bổ sung vào ngay lập tức và khuấy qua đêm. Chất rắn màu vàng được kết tủa ra. Chất rắn này được lọc và rửa bằng etyl axetat (500mL). Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất thô thu được được pha loãng với etyl axetat (2L). Chất bán rắn màu đen không hòa tan thu được được phân tách bằng cách lọc bằng etyl axetat. Hợp chất này tiếp tục được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột. Hợp chất này được rửa giải với etyl axetat ở gradien nồng độ nằm trong khoảng từ 5% đến 10% trong hỗn hợp hexan để thu được hợp chất mong muốn (70g, 60%); nhiệt độ nóng chảy: 60-61°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,99 (s, 3H), 5,85 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H).

Quy trình điều chế 4: 2,6-điclo-5-metoxypyrimidin-4-carbaldehyd



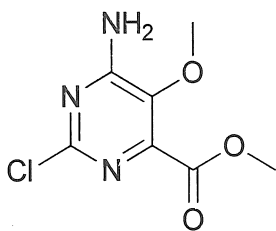
Dung dịch chứa 2,6-điclo-5-metoxi-4-vinyl pyrimidin (50g, 0,24mol) trong điclorometan:metanol (4:1, 2L) được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. Khí ozon được sục vào hỗn hợp phản ứng trong 5 giờ. Phản ứng được dừng bằng dimetyl sulfit (50mL). Hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 40°C để thu được hợp chất mong muốn (50,5g, 100%); phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC; 85% axetonitril được đệm bằng 0,1% thể tích/thể tích axit axetic).

Quy trình điều chế 5: Metyl 2,6-điclo-5-metoxypyrimidin-4-carboxylat



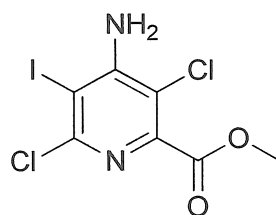
Dung dịch chứa 2,6-điclo-5-metoxypyrimidin-4-carbaldehyd (50g, 0,24mol) trong metanol (1 L) và nước (60mL) được điều chế. Natri bicarbonat (400g) được bổ sung vào dung dịch này. Dung dịch brom 2M (192g, 1,2mol) trong metanol/nước (600mL, 9:1) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch pyrimidin này trong 45 phút ở nhiệt độ 0°C kết hợp khuấy hỗn hợp. Hỗn hợp này được tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy và kết hợp rót vào hỗn hợp chứa bột nước đá (2 L), natri bisulfite (50g), và natri clorua (NaCl; 200g). Hỗn hợp này được chiết với etyl axetat (1 L x 2), và lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat và lọc. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất đặc, được hóa rắn trong thời gian dài để thu được hợp chất mong muốn (50,8g, 87%); ESIMS m/z 238 ($[M+H]^+$).

Quy trình điều chế 6: Metyl 6-amino-2-clo-5-metoxypyrimidin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian chính C)



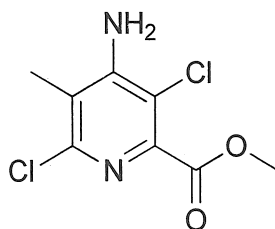
Dung dịch chứa metyl 2,6-điclo-5-metoxypyrimidin-4-carboxylat (25g, 0,1mol) và dimetyl sulfoxit (DMSO) được điều chế. Bổ sung dung dịch amoniac (2 đương lượng) trong DMSO vào dung dịch này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C trong 10 đến 15 phút. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng với etyl axetat, và chất rắn thu được được lọc ra. Dịch lọc etyl axetat được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Sau khi cô thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được khuấy trong lượng tối thiểu etyl axetat và lọc để thu được hợp chất tinh khiết. Một phần hợp chất tinh khiết khác thu được từ dịch lọc, sau khi cô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được hợp chất mong muốn (11g, 50%); nhiệt độ nóng chảy: 158°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,71 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,65 (br s, 1H), 8,01 (br s, 1H).

Quy trình điều chế 7: Metyl 4-amino-3,6-điclo-5-iotpicolinat



Metyl 4-amino-3,6-điclopicolinat (10,0g, 45,2mmol), axit periodic (3,93g, 17,2mmol), và iot (11,44g, 45,1mmol) được hòa tan trong metanol (30mL) và khuấy trong điều kiện hồi lưu ở nhiệt độ 60°C trong 27 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, pha loãng với diethyl ete, và rửa hai lần bằng dung dịch nước natri bisulfite bão hòa. Lớp nước được chiết một lần với diethyl ete, và các lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat khan. Hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silicagel, 0-50% etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (12,44g, 79%); nhiệt độ nóng chảy: 130,0-131,5°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5,56 (s, 2H), 3,97 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 163,80, 153,00, 152,75, 145,63, 112,12, 83,91, 53,21; EIMS m/z 346.

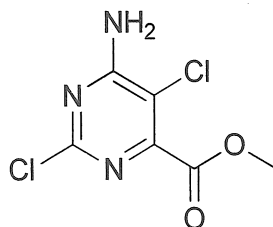
Quy trình điều chế 8: Metyl 4-amino-3,6-điclo-5-metylpicolinat (Hợp chất trung gian chính D)



Hỗn hợp chứa metyl 4-amino-3,6-điclo-5-iotpicolinat (8,1g, 23,4mmol), tetrametylthiêc hydrua (8,35g, 46,7mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (2,5g, 3,5mmol) trong 1,2-đicloetan (40mL) được chiếu xạ trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút, được trang bị cảm biến hồng ngoại bên ngoài để kiểm soát nhiệt độ từ thành thiết bị. Hỗn hợp phản ứng này được nạp trực tiếp vào cột silicagel và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silicagel, 0-50% etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu cam (4,53g, 83%); nhiệt độ nóng chảy: 133-136°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4,92 (s, 2H), 3,96

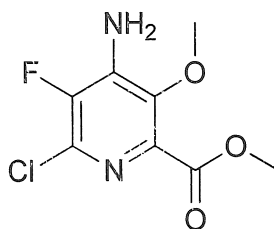
(s, 3H), 2,29 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164,34, 150,24, 148,69, 143,94, 117,01, 114,60, 53,02, 14,40; ESIMS m/z 236 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 234 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Quy trình điều chế 9: Metyl 6-amino-2,5-điclopyrimidin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian chính E)



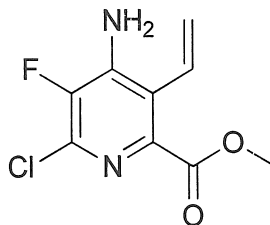
Hợp chất nêu trên được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Epp et al., WO 2007082076 A1.

Quy trình điều chế 10: Metyl 4-amino-6-clo-5-flo-3-metoxypicolinat (Hợp chất trung gian chính F)



Hợp chất nêu trên được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Epp et al., WO 2013003740 A1.

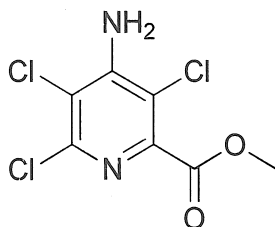
Quy trình điều chế 11: Metyl 4-amino-6-clo-5-flo-3-vinylpicolinat (Hợp chất trung gian chính G)



Metyl 4-amino-6-clo-5-flo-3-iotpicolinat (7,05g, 21,33mmol, điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Epp et al., WO 2013003740 A1) và vinyltri-*n*-butyltin (7,52mL, 25,6mmol) được tạo hỗn dịch trong 1,2-đicloetan (71,1mL) và hỗn hợp này được đuổi khí bằng khí argon trong 10 phút. Sau đó, bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (1,497g, 2,133mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở

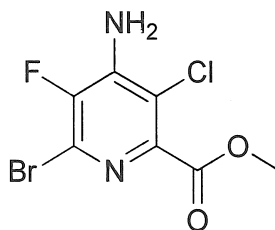
nhệt độ 70°C qua đêm (dung dịch trong suốt màu cam). Phản ứng này được kiểm soát bằng phương pháp sắc ký khí kết hợp khối phổ (GC-MS). Sau 20 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô, hấp thụ lên đệm Xelit, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO₂; hexan/ethyl axetat gradien) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (3,23g, 65,7%); nhiệt độ nóng chảy: 99-100°C; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6,87 (dd, *J* = 18,1, 11,6 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 11,5, 1,3 Hz, 1H), 5,52 (dd, *J* = 18,2, 1,3 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,91 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -138,79 (s); EIMS *m/z* 230.

Quy trình điều chế 12: Metyl 4-amino-3,5,6-triclopicolinat (Hợp chất trung gian chính H)



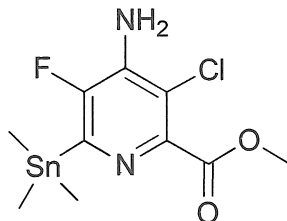
Hợp chất nêu trên được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Finkelstein et al., WO 2006062979 A1.

Quy trình điều chế 13: Metyl 4-amino-6-brom-3-clo-5-flopicolinat (Hợp chất trung gian chính I)



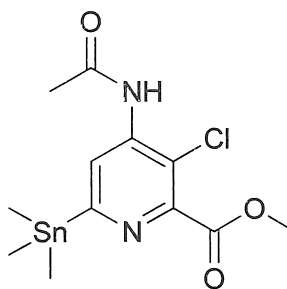
Hợp chất nêu trên được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Arndt et al., US 20120190857 A1.

Quy trình điều chế 14: Metyl 4-amino-3-clo-5-flo-6-(trimetylstannyl)picolinat
(Hợp chất trung gian chính J)



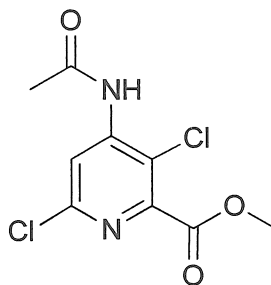
Metyl 4-amino-6-brom-3-clo-5-flopicolinat (500mg, 1,8mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametylđiithiêc hyđrua (580mg, 1,8mmol) và bis(triphenylphosphin)-paladi(II) clorua (120mg, 0,18mmol) được kết hợp trong dioxan khan (6mL), được sục với dòng khí nitơ trong 10 phút, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp đã làm nguội được khuấy với etyl axetat (25mL) và NaCl bão hòa (25mL) trong 15 phút. Pha hữu cơ được phân tách, lọc qua đất diatomit, làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi. Phần cặn được bổ sung vào etyl axetat (4mL), khuấy và xử lý với từng phần hexan (15mL). Dung dịch màu trắng sữa được gạn ra khỏi các chất rắn bất kỳ được tạo ra, lọc qua tấm bông thủy tinh và làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (660mg, 100%): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4,63 (d, *J* = 29,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 0,39 (s, 4H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -130,28; EIMS *m/z* 366.

Quy trình điều chế 15: Metyl 4-axetamido-3-clo-6-(trimetylstannyl)-picolinat
(Hợp chất trung gian chính K)



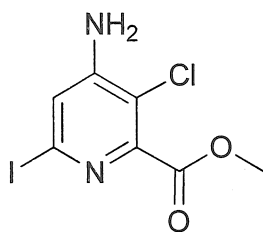
Hợp chất nêu trên được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Balko et al., WO 2003011853 A1.

Quy trình điều chế 16: Metyl 4-axetamido-3,6-điclopicolinat (Hợp chất trung gian chính L)



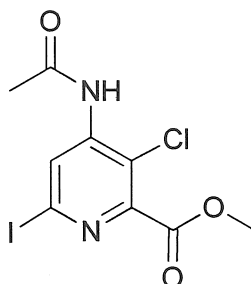
Hợp chất nêu trên được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Fields et al., WO 2001051468 A1.

Quy trình điều chế 17: Metyl 4-amino-3-clo-6-iotpicolinat (Hợp chất trung gian chính M)



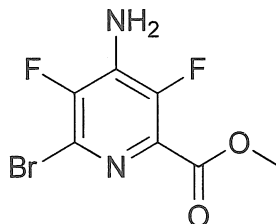
Hợp chất nêu trên được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Balko et al., WO 2007082098 A2.

Quy trình điều chế 18: Metyl 4-axetamido-3-clo-6-iotpicolinat (Hợp chất trung gian chính N)



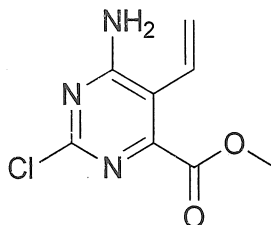
Hợp chất nêu trên được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Balko et al., WO 2007082098 A2.

Quy trình điều chế 19: Metyl 4-amino-6-brom-3,5-điflopicolinat (Hợp chất trung gian chính O)



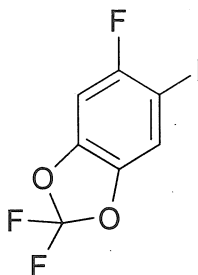
Hợp chất nêu trên được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Fields et al., WO 2001051468 A1.

Quy trình điều chế 20: Metyl 6-amino-2-clo-5-vinylpyrimidin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian chính P)



Hợp chất nêu trên được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Epp et al., US20090088322.

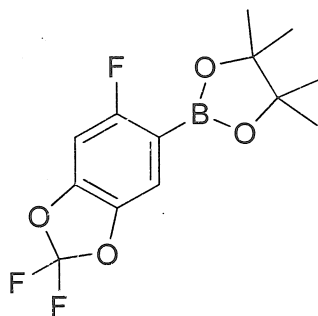
Quy trình điều chế 21: 2,2,5-triflo-6-iodbenzo[*d*][1,3]đioxol



2,2,6-triflobenzo[*d*][1,3]đioxol-5-amin (8,0g, 42mmol) được bổ sung vào axit hydrocloric đặc (HCl đặc; 200mL), làm lạnh đến nhiệt độ 5°C, khuấy mạnh và xử lý với từng giọt dung dịch chứa natri nitrit (4,3g, 63mmol) trong nước (10mL) trong 10 phút. Hỗn hợp này tiếp tục được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C và hỗn hợp này được rót cẩn thận vào dung dịch chứa natri iotua (19g, 130mmol) trong nước (200mL), khuấy nhanh với diclometan (100mL). Sau 20 phút hỗn hợp này được xử lý với dung dịch natri bisulfit 10% (NaHSO₃; 20mL) và khuấy trong 20 phút

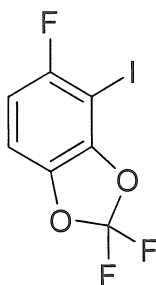
nữa. Các pha được phân tách và pha nước được chiết với điclorometan (75mL). Các pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng NaCl bão hòa (30mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica với hexan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng trong suốt (6g, 51%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,63 (s), -95,24 (s); EIMS m/z 302.

Quy trình điều chế 22: 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2,2,6-triflobenzo[*d*][1,3]đioxol-5-yl)-1,3,2-dioxaborolan



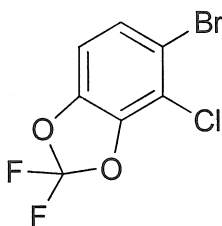
2,2,5-triflo-6-iotbenzo[*d*][1,3]đioxol (1,0g, 3,3mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (10mL), làm lạnh đến nhiệt độ 5°C và xử lý với dung dịch phức chất isopropylmagieclorua-lithi clorua (1,3M; 2,7mL, 3,5mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 15°C , xử lý với 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (720 μL , 660mg, 3,5mmol) và khuấy trong 20 phút. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (NH_4Cl ; 5mL) và trộn với etyl axetat (20mL) và NaCl bão hòa (10mL). Pha hữu cơ phân tách được được rửa bằng NaCl bão hòa (10mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0g, 100%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 1,35 (s, 12H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,96 (s), -104,21 (s); EIMS m/z 302.

Quy trình điều chế 23: 2,2,5-triflo-4-iotbenzo[*d*][1,3]đioxol



Sec-butyllithi (1,4M trong xyclohexan; 6,1mL, 8,5mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran khan (15mL) mà đã được làm lạnh trước đến nhiệt độ -40°C . Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ -75°C , xử lý với 2,2,5-triflobenzo[*d*][1,3]đioxol (1,5g, 8,5mmol) và khuấy ở nhiệt độ này trong 90 phút. Dung dịch này được chuyển nhanh qua ống thông vào dung dịch iot được khuấy (2,8g, 11mmol) trong tetrahydrofuran (25mL), và hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -75°C . Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ trong thời gian đó nhiệt độ tăng lên -20°C . Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (10mL), sau đó kết hợp với NaHSO_3 10% (15mL) và etyl axetat (30mL). Pha hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (10mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Hợp chất này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh với hexan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng trong suốt (1,5g, 58%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6,97 (dd, $J = 8,8, 4,0$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 11,7, 5,4$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,06, -103,15; EIMS m/z 302.

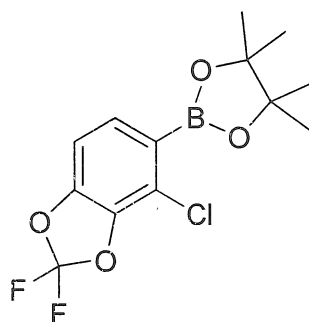
Quy trình điều chế 24: 5-brom-4-clo-2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol



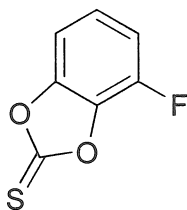
2,2,6,6-tetrametylpiperidin (2,1mL, 1,8g, 12mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (15mL), làm lạnh đến nhiệt độ -75°C và xử lý với *n*-butyllithi (*n*-BuLi, 2,5M; 4,8mL, 12mmol), và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ -75°C . 5-brom-2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol (2,0g, 8,4mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ -75°C . 1,1,2-triclo-1,2,2-trifloetan (2,4mL, 3,8g, 20mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này tiếp tục được khuấy trong 1,5 giờ.

Dung dịch amoni clorua bão hòa (10mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được lắc với diethyl ete (30mL) và nước (20mL). Pha ete được rửa bằng NaCl bão hòa (10mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi trong điều kiện chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica với hexan, sau đó tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo sử dụng 75% axetonitril để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng trong suốt (640mg, 28%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,38 (dd, $J = 8,5, 5,1$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz, 1H); EIMS m/z 332.

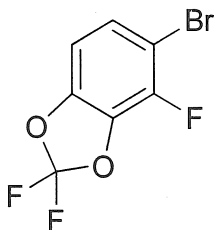
Quy trình điều chế 25: 2-(4-clo-2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



5-brom-4-clo-2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol (1,0g, 3,7mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (12mL), làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến -30°C và xử lý với từng phần dung dịch phức chất isopropylmagie clorua-lithi clorua (1,3M; 3,1mL, 4,1mmol). Sau 90 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 0°C , 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (830 μL , 750mg, 4,1mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 20°C trong 90 phút. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (10mL), và hỗn hợp này được chiết với etyl axetat (30mL). Pha nước được chiết một lần nữa với etyl axetat (15mL), và các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng NaCl bão hòa (15mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2g, khoảng 100%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 1,36 (s, 12H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,62 (s); EIMS m/z 318.

Quy trình điều chế 26: 4-flobenzo[*d*][1,3]đioxol-2-thion

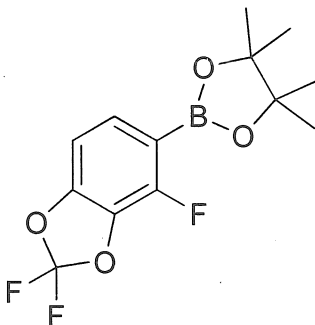
3-flobenzen-1,2-di-ol (5,0g, 39mmol) và thiophosgen (3,3mL, 5,0g, 42mmol) được kết hợp trong cloform (50mL), làm lạnh đến nhiệt độ 10°C và xử lý nhỏ giọt trong 30 phút với natri hydroxit (dung dịch 10%; 36g, 90mmol) kết hợp khuấy mạnh. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, cloform được loại bỏ trong điều kiện chân không, và lọc để thu lấy chất rắn tạo thành và rửa bằng nước. Chất rắn này được hòa tan trong etyl axetat (100mL), dung dịch này được rửa bằng nước (30mL) và NaCl bão hòa (30mL), làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi. Chất rắn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica với etyl axetat-hexan ở gradien nồng độ nằm trong khoảng từ 0% đến 30% để thu được hợp chất mong muốn (1,5g, 77%); nhiệt độ nóng chảy: 58-59 °C; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,28 (m, 1H), 7,12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -131,32; EIMS *m/z* 170.

Quy trình điều chế 27: 5-brom-2,2,4-triflobenzo[*d*][1,3]đioxol

4-flobenzo[*d*][1,3]đioxol-2-thion (4,8g, 28mmol) được hòa tan trong điclorometan (75mL), làm lạnh đến nhiệt độ -30°C và xử lý với hydro florua (HF)-Pyridin (dung dịch 70% khối lượng; 18mL, 20g, 140mmol). 1,3-đibrom-5,5-đimetylimidazolidin-2,4-dion (9,7g, 34mmol) được bổ sung từng phần vào trong 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến -30°C, sau đó khuấy với dung dịch NaHSO₃ 5% (20mL) trong 10 phút. Pha hữu cơ được phân tách, làm khô (Na₂SO₄), và điclorometan được loại bỏ cẩn thận bằng cách chưng cất qua cột Vigreux có chiều dài 200mm ở áp suất khí quyển. Áp suất được giảm đến khoảng 150mmHg khi hầu hết điclorometan đã được thu nhận ở phía trên. Quá trình chưng cất được tiếp tục và phân đoạn

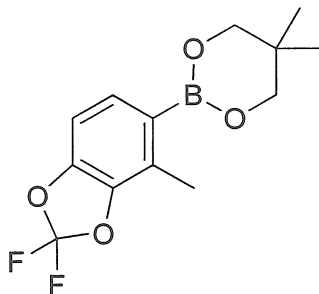
sôi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 55°C được thu gom để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng trong suốt (3,2g, 45%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,28 (dd, $J = 8,6, 6,2$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,25 (s), -126,72 (s); EIMS m/z 254.

Quy trình điều chế 28: 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2,2,4-triflobenzo[*d*][1,3]đioxol-5-yl)-1,3,2-đioxaborolan



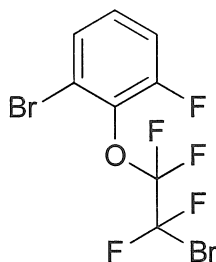
5-brom-2,2,4-triflobenzo[*d*][1,3]đioxol (4,0g, 16mmol) được hòa tan trong 20mL tetrahydrofuran khan, làm lạnh đến nhiệt độ -20°C và xử lý với từng phần phức chất isopropylmagie clorua-lithi clorua (1,3M trong tetrahydrofuran; 13mL, 17mmol) trong 10 phút. Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 0°C, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (3,1g, 17mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này tiếp tục được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 15°C. Sau khi xử lý với dung dịch amoni clorua bão hòa (10mL), hỗn hợp này được pha loãng với etyl axetat (50mL). Pha hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (15mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (3,5g, 72%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J = 26,5$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 18,5, 4,5$ Hz, 1H), 1,35 (s, 12H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,70 (s), -126,00 (s); EIMS m/z 302.

Quy trình điều chế 29: 2-(2,2-điflo-4-metylbenzo[*d*][1,3]đioxol-5-yl)-5,5-đimetyl-1,3,2-đioxaborinan



5-brom-2,2-điflo-4-metylbenzo[*d*][1,3]đioxol (điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Nakamura, Yuji; Mitani, Shigeru; Tsukuda, Shintar, WO2007069777; 1,0g, 4,0mmol) được kết hợp trong DMSO khan (10mL) với phức chất 1,1'-bis(điphenylphosphino)ferrocendiclo-paladi(II) với điclometan (330mg, 0,40mmol), kali axetat (1,2g, 12mmol) và 5,5,5',5'-tetrametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborinan) (950mg, 4,2mmol), được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 4 giờ, sau đó để yên qua đêm. Hỗn hợp này được lắc với etyl axetat (50mL) và nước (30mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước, rửa bằng NaCl bão hòa, làm khô (Na₂SO₄), và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica với 5-50% etyl axetat-hexan để thu được hợp chất mong muốn (540mg, 48%): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,55 - 7,48 (m, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 1H), 5,51 - 5,47 (m, 1H), 3,83 - 3,64 (m, 5H), 1,02 (d, *J* = 4,9 Hz, 7H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -49,91 (d, *J* = 7,1 Hz); EIMS *m/z* 284.

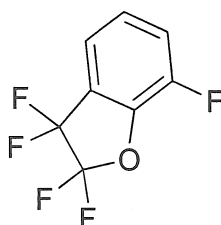
Quy trình điều chế 30: 1-brom-2-(2-brom-1,1,2,2-tetrafloetoxy)-3-flobenzen



2-brom-6-flophenol (10,2g, 53mmol), kali carbonat (7,3g, 53mmol), 1,2-đibrom-tetrafloetan (21g, 80mmol) và 1-butanthiol (1,1g, 12mmol) được kết hợp trong N,N-đimetylformamit khan (75mL) và gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong thiết bị áp suất được khuấy. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được trộn với natri hydroxit 1,0M (NaOH; 100mL) và chiết ba lần với dietyl ete (80mL portions). Dịch chiết thu gom được

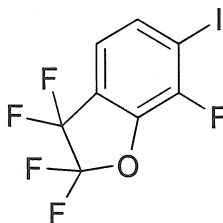
được rửa bằng nước (15mL), 2,0M NaOH (45mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô bằng cách làm bay hơi quay. Hợp chất này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel rửa giải bằng hexan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng trong suốt (15g, 76%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H); EIMS m/z 368.

Quy trình điều chế 31: 2,2,3,3,7-pentaflu-2,3-dihydrobenzofuran



1-brom-2-(2-brom-1,1,2,2-tetrafluetoxy)-3-flobenzen (14g, 38mmol), bột đồng (12,2g, 192mmol) và 2,2'-bipyridin (610mg, 3,9mmol) được kết hợp trong DMSO khan (55mL) và gia nhiệt đến nhiệt độ 150°C trong 1,5 giờ. Điều kiện chân không (khoảng 20mmHg) được tạo ra cho thiết bị phản ứng và dịch chiết được lấy ra ở phía trên cho đến khi nhiệt độ thiết bị phản ứng đạt đến 100°C . Dịch chung cất chứa hợp chất mong muốn và DMSO được pha loãng với 1:1 diethyl ete-pentan (30mL) và rửa (3 x 5mL) với nước, làm khô, và chưng cất ở áp suất 1 atm qua cột Vigreux có chiều dài 200mm để loại bỏ lớp dung môi. Điều kiện chân không (khoảng 20mmHg) được tạo ra và phân đoạn sôi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 65°C được thu gom để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng trong suốt (5,1g, 64%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 1H); EIMS m/z 210.

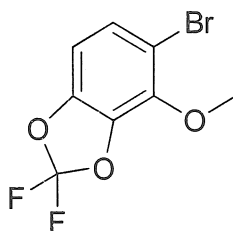
Quy trình điều chế 32: 2,2,3,3,7-pentaflu-6-iot-2,3-dihydrobenzofuran



2,2,3,3,7-pentaflu-2,3-dihydrobenzofuran (500mg, 2,4mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch ở nhiệt độ -70°C chứa lithi diisopropylamit (LDA) được điều chế trong tetrahydrofuran khan (7mL) từ diisopropylamin (380mg, 3,8mmol) và $n\text{-BuLi}$ 2,5M (1,4mL, 3,6mmol). Sau 40 phút ở nhiệt độ -70°C dung dịch chứa iot (1,0g, 4,0mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung vào trong 15 phút. Sau 20 phút ở nhiệt độ -

70°C, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ -20°C và dừng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp này được xử lý với 10% NaHSO₃ (15mL), khuấy trong 10 phút và chiết hai lần với dietyl ete (15mL x 2). Dịch chiết thu gom được làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo rửa giải bằng 85% axetonitril-nước để thu được hợp chất mong muốn (200mg, 25%): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,25 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H); EIMS *m/z* 336.

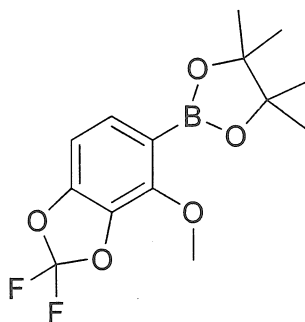
Quy trình điều chế 33: 5-brom-2,2-điflo-4-metoxibenzo[*d*][1,3]đioxol



Dung dịch chứa LDA được điều chế từ diisopropylamin (4,2g, 41mmol) và *n*-BuLi (2,5M; 15,4mL, 38mmol) trong tetrahydrofuran khan (100mL). Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ -70°C và xử lý với từng phần 5-brom-2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol (7,0g, 30mmol). Sau 2 giờ ở nhiệt độ -70°C, trimetylborat (4,3g, 41mmol) được bổ sung từng phần vào, khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1,5 giờ, sau đó để ấm đến nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30°C đến -40°C và xử lý cẩn thận với axit peraxetic 28%. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ -30°C, làm ấm đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C-10°C, xử lý với dung dịch NaHSO₃ 10% (100mL) và khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp này được axit hóa bằng HCl 6M và pha loãng với Dung dịch NaCl bão hòa (75mL). Hỗn hợp này được chiết với etyl axetat (2 x 100mL) và dịch chiết thu gom được rửa bằng NaCl bão hòa (50mL), làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi quay. Hợp chất phenol thô này được hòa tan trong DMSO khan (50mL), xử lý với NaH 95% (750mg, 30mmol) và khuấy trong 30 phút để thu được dung dịch trong suốt. Metyl ioduua (5,0g, 35mmol) được bổ sung từng phần vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ 20°C. NaH (200mg) được bổ sung thêm vào và hỗn hợp này tiếp tục được khuấy trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp này được rót vào nước (100mL) và chiết với dietyl ete (2 x 75mL). Dịch chiết thu gom được rửa bằng nước (2 x 20mL), với NaCl bão hòa (20mL), làm khô

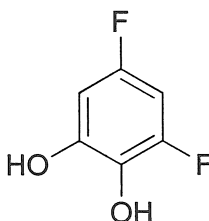
(Na₂SO₄) và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica với etyl axetat-hexan ở gradien nồng độ nằm trong khoảng từ 0% đến 20% để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng trong suốt (2,5g, 31%): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -49,66; EIMS *m/z* 266.

Quy trình điều chế 34: 2-(2,2-điflo-4-metoxibenzo[*d*][1,3]đioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



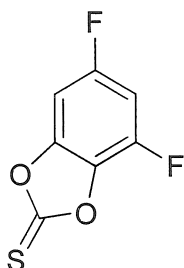
2-(2,2-điflo-4-metoxibenzo[*d*][1,3]đioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (1,1g, 4,1mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (10mL), làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C và xử lý với từng phần dung dịch isopropylmagie clorua-lithi clorua (1,3M; 3,5mL, 4,5mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C, xử lý với 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (840mg, 4,5mmol) và khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 90 phút. Hỗn hợp này được xử lý với dung dịch amoni clorua bão hòa (5mL) và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp này được chiết với etyl axetat (30mL) và dịch chiết được rửa bằng NaCl bão hòa (10mL), làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi quay để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu hóa rắn khi để yên (1,2g, 93%): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,34 (s, 12H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -50,09; EIMS *m/z* 314.

Quy trình điều chế 35: 3,5-điflobenzen-1,2-điol

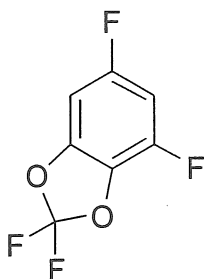


3,5-điflo-2-metoxyphenol (1,0g, 6,3mmol, điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Jones, Lyn H.; Randall, Amy; Barba, Oscar; Selby, Matthew D., *Organic & Biomolecular Chemistry* 2007, 5, 3431-3433) được hòa tan trong điclorometan khan (11mL), làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến -30°C và xử lý với từng phần dung dịch bo tribromua (BBr₃) trong điclorometan (1,0M; 13mL, 13mmol). Bể làm lạnh được nhắc ra và hỗn hợp này được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -30 °C, xử lý với từng phần nước (3mL), sau đó làm ấm đến nhiệt độ 20°C. HCl 6M (10mL) và etyl axetat (30mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút để thu được hai pha trong suốt. Pha nước được chiết với etyl axetat (20mL), và các pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng NaCl bão hòa (10mL), làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi quay để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu hóa rắn khi để yên (720mg, 78%): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6,51 (ddd, *J* = 9,5, 2,8, 2,1 Hz, 1H), 6,45 (ddd, *J* = 10,3, 8,7, 2,9 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,06 (s, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -119,56, -136,16; EIMS *m/z* 146.

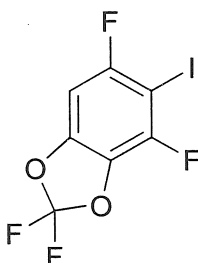
Quy trình điều chế 36: 4,6-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol-2-thion



3,5-điflobenzen-1,2-điol (670mg, 4,6mmol) được khuấy trong cloform khan (8mL), xử lý với thiophosgen (580mg, 5,0mmol), làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C, và xử lý với từng giọt dung dịch NaOH 10% (4,2g, 11mmol) trong 45 phút. Sau 30 phút, các chất bay hơi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi quay và phần cặn rắn được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng nước. Chất rắn này được hòa tan trong etyl axetat (30mL), rửa bằng nước (2 x 20mL), rửa bằng NaCl bão hòa (1 x 10mL), làm khô (Na₂SO₄), và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica với etyl axetat-hexan ở gradien nồng độ nằm trong khoảng từ 0% đến 20% để thu được hợp chất mong muốn (710mg, 82%): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6,95 (ddd, *J* = 6,8, 2,3, 1,4 Hz, 1H), 6,89 (td, *J* = 9,5, 2,3 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109,99 (s), -127,93 (s); EIMS *m/z* 188.

Quy trình điều chế 37: 2,2,4,6-tetraflobenzo[*d*][1,3]đioxol

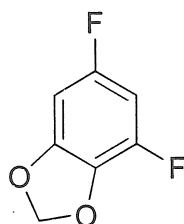
4,6-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol-2-thion (9,0g, 48mmol) được hòa tan trong điclometan khan (100mL) trong bình làm bằng polyetylen, làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30°C đến -35°C và xử lý với phức chất pyridin-hydro florua 70% (68g, 480mmol). Hỗn hợp này được duy trì ở nhiệt độ này và xử lý với từng phần *N*-*iotsuxinimit* (32g, 144mmol) trong 1 giờ. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ khi được làm ấm đến nhiệt độ 5°C. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ -30° C, hỗn hợp này được xử lý với từng phần NaHSO₃ 20% (75mL) kết hợp khuấy mạnh. Hỗn hợp này được lọc qua đất điatomit để loại bỏ các chất rắn màu đen. Pha nước phân tách được được chiết với điclometan (75mL), và dịch chiết thu gom được được rửa bằng nước (2 x 50mL) và rửa bằng NaCl bão hòa (1 x 50mL). Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất qua cột Vigreux có chiều dài 300mm. Phần cặn được chưng cất ở áp suất bằng 310mmHg, và phân đoạn được thu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 45°C chứa hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng trong suốt (1,3g, 14%): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6,71 (m, 1H), 6,68 (m, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -49,47, -113,41, -131,95; EIMS *m/z* 194.

Quy trình điều chế 38: 2,2,4,6-tetraflo-5-iotbenzo[*d*][1,3]đioxol

2,2,4,6-tetraflobenzo[*d*][1,3]đioxol (500mg, 2,6mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (7mL), làm lạnh đến nhiệt độ -70°C, xử lý với từng giọt *sec*-BuLi (1,3M; 2,1mL, 2,7mmol) và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -70°C. Hỗn hợp này được xử lý

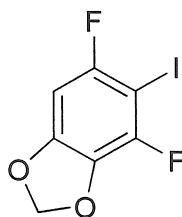
với từng giọt dung dịch chứa iot (1,1g, 4,4mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) trong 10 phút. Sau 2 giờ ở nhiệt độ -70°C , hỗn hợp này được xử lý với dung dịch amoni clorua bão hòa, chiết với etyl ete, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Hợp chất này được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo với 85% axetonitril-nước để thu được hợp chất mong muốn (250mg; 30%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6,80 - 6,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,77 - 6,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -48,72, -99,73, -132,62; EIMS m/z 320.

Quy trình điều chế 39: 4,6-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol



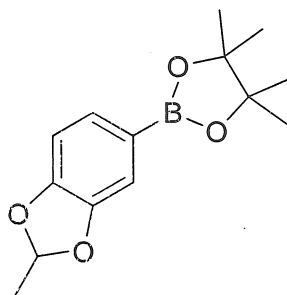
3,5-điflobenzen-1,2-điol (10g, 69mmol) được hòa tan trong N,N-đimetylformamit khan (100mL), xử lý với xeri carbonat (56g, 170mmol) và khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 20°C . Bromclometan (12g, 90mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt và khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 19 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được lắc với nước (100mL) và dietyl ete (100mL). Pha nước được chiết một lần nữa với ete (50mL). Dịch chiết thu gom được rửa bằng nước (2 x 20mL), rửa bằng NaCl bão hòa (1 x 10mL) và làm khô (Na_2SO_4). Lớp ete được loại bỏ bằng cách chưng cất qua cột Vigreux có chiều dài 300mm. Áp suất được giảm đến 75mmHg và hợp chất này được chưng cất ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 90°C để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu đặc (3,0g, 28%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6,45 (m, 1H), 6,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,02 (s, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -117,99, -135,90; EIMS m/z 158.

Quy trình điều chế 40: 4,6-điflo-5-iotbenzo[*d*][1,3]đioxol



4,6-điflbenzo[*d*][1,3] đioxol (300mg, 1,9mmol) và *N*-iotsuxinimit (640mg, 2,9mmol) được kết hợp trong axetonitril khan (5mL), xử lý với axit trifloaxetic (430mg, 3,8mmol) và khuấy trong 20giờ. Hỗn hợp này được khuấy với dung dịch chứa NaHSO₃ (100mg trong 2mL nước), sau đó lắc với etyl axetat (30mL) và NaCl bão hòa (5mL). Pha hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (5mL), làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi. Hợp chất này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica với etyl axetat-hexan ở gradien nồng độ nằm trong khoảng từ 0% đến 5% để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (410mg, 76%); nhiệt độ nóng chảy: 65-66°C. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6,54 (dd, *J* = 6,9, 1,6 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -99,31, -117,98; EIMS *m/z* 284.

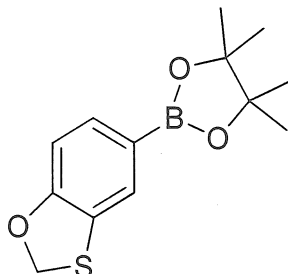
Quy trình điều chế 41: 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metylbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-1,3,2-đioxaborolan



5-brom-2-metylbenzo[*d*][1,3]đioxol (1,0g, 4,7mmol, điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Matyus, Peter; Magyar, Kalman; Pihlavista, Marjo; Gyires, Klara; Haider, Norbert; Wang, Yinghua; Woda, Patrick; Dunkel, Petra; Toth-Sarudy, Eva; Turos, Gyoergy, WO2010029379) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (10mL), làm lạnh đến nhiệt độ -70°C và xử lý với *n*-BuLi (2,5M; 2,1mL, 4,7mmol) trong 5 phút. Sau 1 giờ, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (1,1g, 6,0mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -70°C đến -30°C. Sau khi bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (5mL), hỗn hợp này được lắc với etyl axetat (40mL) và NaCl bão hòa (10mL), làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi. Hợp chất này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica với etyl axetat-hexan ở gradien nằm trong khoảng từ 0% đến 30% để thu được hợp chất mong muốn (730mg, 59%): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,33 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 0,9 Hz,

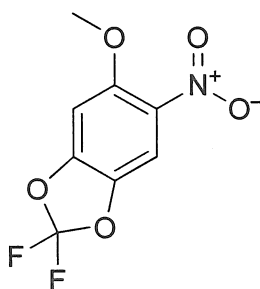
1H), 6,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,25 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 1,66 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 1,32 (s, 12H); EIMS m/z 262.

Quy trình điều chế 42: 2-(benzo[*d*][1,3]oxathiol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan



5-brombenzo[*d*][1,3]oxathiol (1,0g, 4,6mmol, điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Cabiddu, Salvatore; Cerioni, Giovanni; Cocco, Maria Teresa; Maccioni, Antonio; Plumitallo, Antonio, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1982, 19, 135-139) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (12mL), làm lạnh đến nhiệt độ -70°C , xử lý với từng phần *n*-BuLi (2,5M; 1,9mL, 4,8mmol) và khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 30 phút. 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (900mg, 4,8mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này tiếp tục được khuấy trong 1,5 giờ trong thời gian đó nhiệt độ tăng lên -30°C . Hỗn hợp này được xử lý với dung dịch amoni clorua bão hòa (5mL) và chiết với etyl axetat (2 x 25mL). Dịch chiết thu gom được được rửa bằng NaCl bão hòa (10mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (1,2g, 99%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 1,32 (s, 12H); EIMS m/z 264.

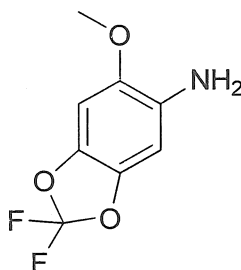
Quy trình điều chế 43: 2,2-điflo-5-metoxy-6-nitrobenzo[*d*][1,3]dioxol



2,2,5-triflo-6-nitrobenzo[*d*][1,3]dioxol (2,5g, 11mmol) được hòa tan trong metanol khan (20mL), xử lý với dung dịch natri metoxit 30% (3,1g, 17mmol), và khuấy ở nhiệt độ

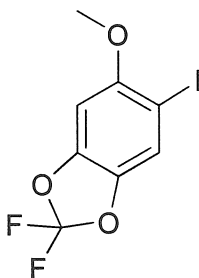
20°C trong 1 giờ. Sau đó, metoxit dư được trung hòa bằng axit axetic, các chất bay hơi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi quay. Phần cặn được bổ sung vào etyl axetat (50mL), rửa bằng natri bicarbonat bão hòa (10mL), NaCl bão hòa (10mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Hợp chất này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica với etyl axetat-hexan ở gradient nằm trong khoảng từ 0% đến 30% để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,8g, 70%); nhiệt độ nóng chảy: 84-85°C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,98 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,90 (s); EIMS m/z 233.

Quy trình điều chế 44: 2,2-điflo-6-metoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-amin



2,2-điflo-5-metoxy-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol (1,7g, 7,3mmol) được hòa tan trong etyl axetat (50mL) và xử lý với paladi 5% hấp thụ lên cacbon (200mg) và hydro ở áp suất nằm trong khoảng từ 40 đến 50psi trên máy lắc. Sau 90 phút, chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi, và hợp chất này được làm khô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (1,5g, qt (định lượng)): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6,63 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (d, $J = 23,0$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -50,32 (s); EIMS m/z 203.

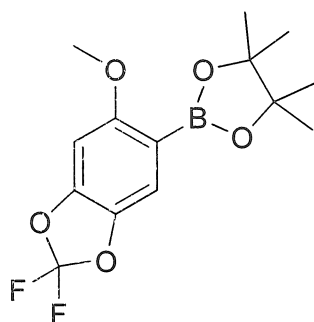
Quy trình điều chế 45: 2,2-điflo-5-iot-6-metoxybenzo[d][1,3]dioxol



2,2-điflo-6-metoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-amin (1,4g, 6,9mmol) được hòa tan trong diclometan (5mL) và bổ sung nhanh từng phần vào HCl đặc được khuấy (75mL) để

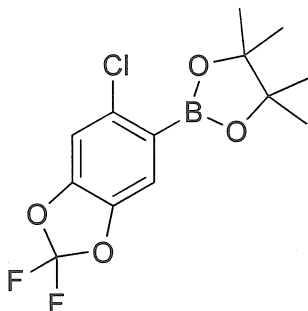
tạo thành hỗn dịch lỏng màu trắng. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C và xử lý với từng phần natri nitrit (710mg, 10mmol) trong nước (10mL). Sau 40 phút, hỗn hợp này được rót từ từ vào dung dịch chứa natri iotua (3,1g, 21mmol) trong nước (75mL) khuấy nhanh với điclorometan (50mL). Sau 45 phút, hỗn hợp này được khuấy với dung dịch NaHSO₃ 15% (20mL) trong 10 phút. Pha nước phân tách được chiết với điclorometan (30mL), và dịch chiết thu gom được rửa bằng NaCl bão hòa (15mL), làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi. Hợp chất này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica với etyl axetat-hexan ở gradien nồng độ nằm trong khoảng từ 0% đến 15% để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,8g, 83%); nhiệt độ nóng chảy: 50-51°C; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,86 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -49,81 (s); EIMS *m/z* 314.

Quy trình điều chế 46: 2-(2,2-điflo-6-metoxibenzo[*d*][1,3]đioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



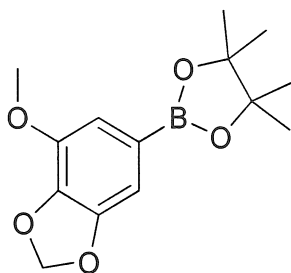
2,2-điflo-5-iot-6-metoxibenzo[*d*][1,3]đioxol (1,6g, 5,0mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (15mL), làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C và xử lý với từng phần isopropylmagie lithi clorua (1,3M; 4,1mL, 5,3mmol). Sau 50 phút, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (1,0g, 5,4mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này tiếp tục được khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 20°C. Hỗn hợp này được xử lý với dung dịch amoni clorua bão hòa (10mL), sau đó trộn với NaCl bão hòa (10mL) và etyl axetat (20mL). Pha hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (10mL), làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu đặc được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (1,4g, 89%); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,35 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,34 (s, 12H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -50,17 (s); EIMS *m/z* 314.

Quy trình điều chế 47: 2-(6-clo-2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



5-brom-6-clo-2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol (1,0g, 3,7mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (7mL), làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C và xử lý với từng phần isopropylmagie lithi clorua (1,3M; 3,0mL, 3,9mmol). Sau 30 phút, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (730mg, 4,0mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này tiếp tục được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 15°C. Dung dịch amoni clorua bão hòa (10mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được lắc với etyl axetat (20mL) và NaCl bão hòa (10mL). Pha hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (10mL), làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2g, qt): ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 1,30 (s, 12H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -48,97 (s); EIMS *m/z* 318.

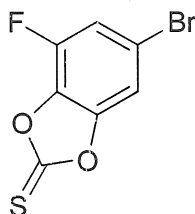
Quy trình điều chế 48: 2-(7-metoxibenzo[*d*][1,3]đioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



6-brom-4-metoxibenzo[*d*][1,3]đioxol (1,5g, 6,5mmol, điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Shirasaka, Tadashi; Takuma, Yuki; Imaki, Naoshi. *Synthetic Communications* 1990, 20, 1223-1232) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (25mL), làm lạnh đến nhiệt độ 5°C và xử lý với isopropylmagie lithi clorua (1,3M; 5,2mL, 6,8mmol). Sau 50 phút ở nhiệt độ 10°C, nhiệt độ được tăng đến 40°C và khuấy trong 5

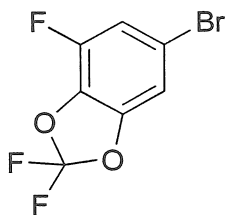
giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ 20°C, xử lý với 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,3g, 7,1mmol) và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp này được xử lý với dung dịch amoni clorua bão hòa (2mL), sau đó bằng HCl 1M (8mL) và etyl axetat (20mL), sau đó được khuấy trong 10 phút. Pha hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (10mL), làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi. Hợp chất này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh với điclometan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (600mg; 33%); nhiệt độ nóng chảy: 86-88°C; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,93 (s, 4H), 1,33 (s, 12H); EIMS *m/z* 278.

Quy trình điều chế 49: 6-brom-4-flobenzo[*d*][1,3]đioxol-2-thion



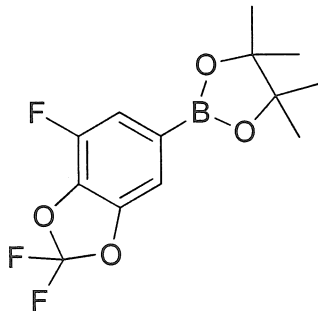
5-brom-3-flobenzen-1,2-di-ol (2,0g, 9,7mmol, điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Lu, Hejun; Tang, Peng Cho; Chen, Yiqian; Wang, Shenglan; Wang, Hua; Zhang, Lei; Li, Jun, WO 2011140936 A1) được hòa tan trong cloform (25mL), xử lý với thiophosgen (1,2g, 11mmol) và làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Natri hydroxit (dung dịch nước 10%, 8,9g, 22mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào kết hợp khuấy mạnh trong 30 phút. Sau 1 giờ, cloform được loại bỏ trong điều kiện chân không và độ pH được điều chỉnh đến pH = 2 bằng HCl 6M. Chất rắn thu được được bổ sung vào etyl axetat (120mL), rửa bằng NaCl bão hòa (30mL), làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi. Hợp chất này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng etyl axetat-hexan ở gradien nằm trong khoảng từ 0% đến 30% để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt (1,5g, 62%); nhiệt độ nóng chảy: 41-42°C; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -128,93; EIMS *m/z* 248/250.

Quy trình điều chế 50: 6-brom-2,2,4-triflobenzo[*d*][1,3]đioxol



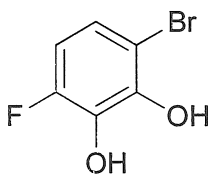
6-brom-4-flobenzo[*d*][1,3]đioxol-2-thion (6,9g, 28mmol) được hòa tan trong điclotetan khan (150mL), làm lạnh đến nhiệt độ -40°C và xử lý với pyridin hydroflorua (hàm lượng HF bằng 70% khối lượng; 39g, 273mmol). *N*-iotsucinimit (19g, 84mmol) được bổ sung từng phần vào đồng thời nhiệt độ được duy trì nhỏ hơn -30°C . Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -35°C đến -0°C , sau đó để ấm đến nhiệt độ 20°C và khuấy trong 30 phút. Làm lạnh bên ngoài để duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 35°C , hỗn hợp này được xử lý với từng phần dung dịch chứa NaHSO_3 (8g) trong nước (50mL) và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp này được xử lý thêm với nước (200mL) để hòa tan các chất rắn. Pha hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (30mL), và làm khô (Na_2SO_4). Lớp dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất qua cột Oldershaw có 7 đĩa, và khi thể tích thiết bị chưng cất bằng khoảng 50mL, quá trình chưng cất được tiếp tục qua cột Vigreux có chiều dài 200mm cho đến khi nhiệt độ phần đầu cột đạt đến 75°C . Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, áp suất được giảm đến 50mmHg và hợp chất này được lấy ra ở phía trên ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 80°C qua đầu chưng cất đơn giản để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng màu hồng (5,3g, 74%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,11 (dd, $J = 9,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,07 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,56, -132,65; EIMS m/z 254.

Quy trình điều chế 51: 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2,2,7-triflobenzo[*d*][1,3]đioxol-5-yl)-1,3,2-đioxaborolan

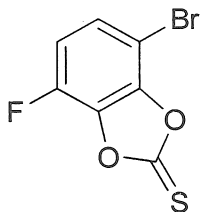


6-brom-2,2,4-triflobenzo[*d*][1,3]dioxol (2,0g, 7,8mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (10mL), làm lạnh đến nhiệt độ -5 to 0°C và xử lý với từng phần phức chất isopropylmagie lithi clorua (1,3M; 6,3mL, 8,2mmol). Bể làm lạnh được nhấc ra và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,6g, 8,4mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, sau đó xử lý với dung dịch amoni clorua bão hòa (5mL). Hỗn hợp này được pha loãng với etyl axetat (40mL) và NaCl bão hòa (10mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH = 2 bằng cách bổ sung HCl. Pha hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (5mL), làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (2g, 85%): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,33 (s, 12H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -49,79, -136,26; EIMS *m/z* 302.

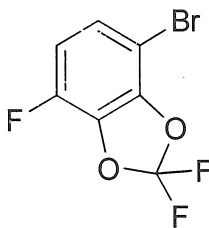
Quy trình điều chế 52: 3-brom-6-flobenzen-1,2-di-ol



3-brom-6-flo-2-hydroxybenzaldehyd (9,0g, 41mmol, điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Castro, Alfred C.; Depew, Kristopher M.; Grogan, Michael J.; Holson, Edward B.; Hopkins, Brian T.; Johannes, Charles W.; Keaney, Gregg F.; Koney, Nii O.; Liu, Tao; Mann, David A.; Nevalainen, Marta; Peluso, Stephane; Perez, Lawrence Blas; Snyder, Daniel A.; Tibbitts, Thomas T., WO 2008024337 A2) được khuấy trong NaOH 1,0M (47mL) và xử lý với hydro peroxit (6%; 49g, 86mmol). Làm lạnh bên ngoài để duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 50°C. Sau 2 giờ khuấy, hỗn hợp này được khuấy với dung dịch chứa NaHSO₃ trong 50mL nước và chiết với etyl axetat (2 x 75mL). Dịch chiết thu gom được rửa bằng NaCl bão hòa (20mL), làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi để thu được hợp chất catechol mong muốn dưới dạng chất lỏng màu cam sẫm, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (8,9g, qt): EIMS *m/z* 206.

Quy trình điều chế 53: 4-brom-7-flobenzo[*d*][1,3]đioxol-2-thion

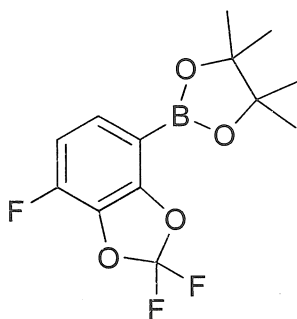
3-brom-6-flobenzen-1,2-diol (8,9g, 43mmol) được hòa tan trong cloform (100mL), làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C và xử lý với thiophosgen (5,4g, 47mmol). Dung dịch nước natri hydroxit (10% khối lượng; 40g, 99mmol) được bổ sung từng phần vào trong 30 phút kết hợp khuấy mạnh. Hỗn hợp này tiếp tục được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 15°C, sau đó hầu hết cloform được loại bỏ bằng cách làm bay hơi quay. Độ pH được điều chỉnh đến pH = 2 bằng cách bổ sung HCl 1M và thion kết tủa này được bổ sung vào etyl axetat (150mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (25mL), NaCl bão hòa (25mL), làm khô (Na₂SO₄), và làm bay hơi. Hợp chất thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng etyl axetat-hexan ở gradien nồng độ nằm trong khoảng từ 0% đến 20% để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt (6,2g, 58%); nhiệt độ nóng chảy: 72-76°C; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,40 (dd, *J* = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -132,68; EIMS *m/z* 248.

Quy trình điều chế 54: 4-brom-2,2,7-triflobenzo[*d*][1,3]đioxol

4-brom-7-flobenzo[*d*][1,3]đioxol-2-thion (6,1g, 25mmol) được hòa tan trong điclotetan khan (100mL), làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30°C đến -40°C và xử lý với pyridin hydroflorua (70% khối lượng; 35g, 245mmol). *N*-iotsuxinimit được bổ sung từng phần vào ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -25°C đến -35°C và hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ 20°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp sẫm màu này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và xử lý với dung dịch natri bisulfit 15% (30mL) kết hợp với khuấy. Sau 20 phút, hỗn hợp này được pha loãng với điclotetan (75mL) và nước

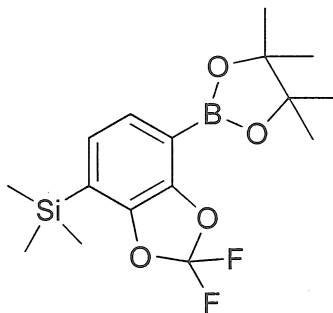
(200mL) để hòa tan các chất rắn. Pha hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (25mL) và làm khô (Na_2SO_4). Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất qua cột Vigreux có chiều dài 450mm. Hợp chất này được đưa vào áp suất nằm trong khoảng từ 30 đến 40mmHg ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 90°C để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng trong suốt (3,0g, 47%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,18 (dd, $J = 9,3, 4,2$ Hz, 1H), 6,85 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,08, -136,17; EIMS m/z 254.

Quy trình điều chế 55: 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2,2,7-triflobenzo[*d*][1,3]đioxol-4-yl)-1,3,2-đioxaborolan



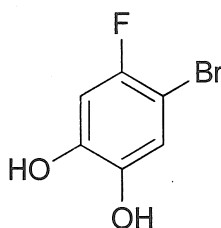
4-brom-2,2,7-triflobenzo[*d*][1,3]đioxol (2,0g, 7,8mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (12mL), làm lạnh đến nhiệt độ -5°C và xử lý với từng phần phức chất isopropylmagie lithi clorua (1,3M; 6,3mL, 8,2mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 15°C, xử lý với 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (1,6g, 8,4mmol) và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 20°C. Hỗn hợp này được xử lý với dung dịch amoni clorua bão hòa (5mL), khuấy trong 10 phút, sau đó lắc với HCl 1M (10mL) và etyl axetat (75mL). Pha hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (10mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (2,3g, 98%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,41 (dd, $J = 8,7, 5,3$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 9,5, 8,8$ Hz, 1H), 1,36 (s, 12H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,07, -131,31; EIMS m/z 302.

Quy trình điều chế 56: (2,2-điflo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzo[*d*][1,3]đioxol-4-yl)trimetylsilan



(2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol-4-yl)trimetylsilan (5,0g, 22mmol, điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu: Gorecka, Joanna; Leroux, Frederic; Schlosser, Manfred, *European Journal of Organic Chemistry* **2004**,1, 64-68) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *sec*-BuLi (1,4M; 10mL, 14mmol) trong tetrahydrofuran khan (28mL) làm lạnh đến nhiệt độ -75°C. Sau 2 giờ ở nhiệt độ -75° C, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (4,2g, 23mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ -75°C. Hỗn hợp này được xử lý với dung dịch amoni clorua bão hòa (5mL) và làm ấm đến nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp này được kết hợp với nước (75mL), axit hóa bằng HCl 6M và chiết với dietyl ete (100mL). Pha hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (15mL), làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn (độ tinh khiết khoảng 60%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,39 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,36 (s, , 12H), 0,33 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -49,33; EIMS *m/z* 356.

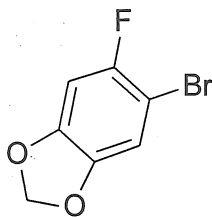
Quy trình điều chế 57: 4-brom-5-flobenzen-1,2-điol



Bổ sung 4-brom-5-flo-2-metoxyphenol (2g, 9,05mmol) vào CH₂Cl₂ (30mL) trong bình phản ứng đáy tròn dung tích 50mL. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trong bể nước đá. Bo tribromua (1,027mL, 10,86mmol) được bổ sung từ từ vào nhờ bơm tiêm trong 5 phút, và bể nước đá được lấy ra. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được đặt trong bể nước đá và metanol (30mL) được bổ sung từ từ vào nhờ bơm tiêm. Sau khi lấy bể nước đá ra, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này

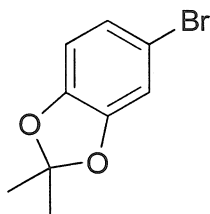
được chuyển vào phễu phân tách, pha loãng với etyl axetat (200mL) và rửa bằng nước (200mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Dung dịch hữu cơ này được cô để thu được 4-brom-5-flobenzen-1,2-điol dưới dạng dầu màu nâu sẫm (1,8g, 96%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,03 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,3, 3,5$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -115,91 (s); ESIMS m/z 207 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 206 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Quy trình điều chế 58: 5-brom-6-flobenzo[d][1,3]đioxol



Bổ sung 4-brom-5-flobenzen-1,2-điol (2g, 9,66mmol), xeri carbonat (4,72g, 14,49mmol) và bromclometan (1,875g, 14,49mmol) vào N,N-đimetylformamit (25mL) trong bình dung tích 50mL. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ bên ngoài bằng 80°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với Et_2O (75mL) và rửa bằng nước (50mL) sau đó bằng dung dịch NaCl bão hòa (50mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và lọc. Dung dịch hữu cơ này được cô để thu được 5-brom-6-flobenzo[d][1,3]đioxol dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (1,8g, 85%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6,94 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -113,82 (s); ESIMS m/z 220 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 218 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

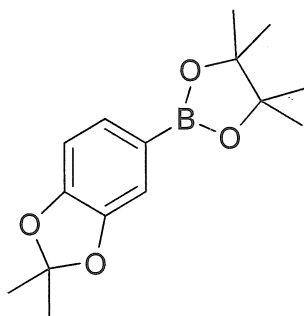
Quy trình điều chế 59: 5-brom-2,2-đimetylbenzo[d][1,3]đioxol



Bổ sung 4-brombenzen-1,2-điol (1g, 5,29mmol), 2,2-đimetoxypropan (2,204g, 21,16mmol), và axit p-toluen sulfonic monohydrat (0,050g, 0,265mmol) vào benzen (50mL) trong bình đáy tròn dung tích 250mL. Bình này được đậy bằng nắp Dean-Stark và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được chuyển vào phễu phân tách và rửa bằng dung dịch NaOH 2N (100mL) và Dung

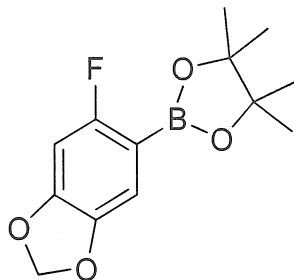
dịch NaCl bão hòa (100mL). Lóp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và cô để thu được 5-brom-2,2-đimetylbenzo[*d*][1,3]đioxol dưới dạng dầu màu nâu sẫm (767mg, 63%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6,91 - 6,85 (m, 2H), 6,62 - 6,57 (m, 1H), 1,66 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146,81 (s), 144,25 (s), 123,64 (s), 121,02 (s), 112,05 (s), 109,40 (s), 108,46 (s), 25,83 (s); ESIMS m/z 230 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 228 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Quy trình điều chế 60: 2-(2,2-đimetylbenzo[*d*][1,3]đioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



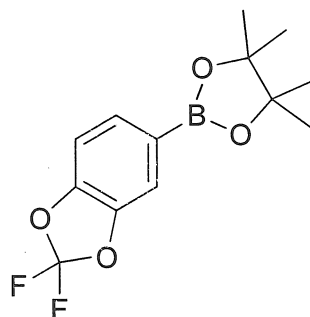
Bổ sung kali axetat (1,671g, 17,03mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (1,729g, 6,81mmol), 5-brom-2,2-đimetylbenzo[*d*][1,3]đioxol (1,3g, 5,68mmol), và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,415g, 0,568mmol) vào DMSO (10mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ bên ngoài bằng 80°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá (50mL). Hỗn hợp nước đá này được chuyển vào phễu phân tách và chiết hai lần với etyl axetat (50mL). Lóp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 , và lọc. Dung dịch này được cô lên 5g Celite[®] sử dụng dung môi là etyl axetat. Celite đã được ngâm dung dịch phản ứng được nạp vào hệ tinh chế Teledyne Isco và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel sử dụng 0-30% etyl axetat:hexan để thu được 2-(2,2-đimetylbenzo[*d*][1,3]đioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan dưới dạng chất bán rắn màu đỏ (767mg, 49%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,31 (dt, $J = 6,6, 3,3$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 1,66 (s, 6H), 1,32 (s, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 129,21 (s), 113,78 (s), 108,15 (s), 83,59 (s), 25,86 (s), 24,82 (s); ESIMS m/z 277 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 275 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Quy trình điều chế 61: 2-(6-flobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan



2-(6-flobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được điều chế theo quy trình điều chế 60 từ 5-brom-6-flobenzo[*d*][1,3]dioxol để thu được dầu màu nâu (74%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,08 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,55 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 1,24 (s, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 131,70, 131,37, 128,34, 113,38, 101,93, 98,12, 97,80, 83,51, 24,80; ESIMS m/z 267 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 265($[\text{M}-\text{H}]^-$).

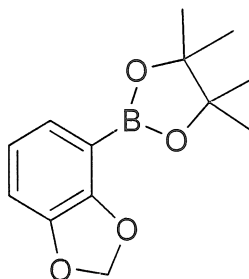
Quy trình điều chế 62: 2-(2,2-điflobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan



Bổ sung 5-brom-2,2-điflobenzo[*d*][1,3]dioxol (2,516g, 10,6mmol) và tetrahydrofuran khan (26mL) vào bình đáy tròn ba cổ đã làm khô trong lò trong điều kiện khí nitơ. Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C . Phức chất isopropylmagie clorua-lithi clorua (1,3M; 10mL, 13,0mmol) được bổ sung từ từ vào và khuấy trong 1 giờ. 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (2,2mL, 10,62mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch nước amoniac clorua bão hòa và chiết ba lần với etyl axetat. Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối và làm khô bằng magie sulfat khan. Dung dịch này được lọc và cô để thu được 2-(2,2-điflobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-

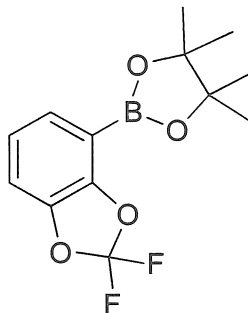
1,3,2-đioxaborolan dưới dạng dầu màu vàng (2,54g, 84%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,56 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 7,9, 0,4$ Hz, 1H), 1,34 (s, 12H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -50,18; EIMS m/z 284.

Quy trình điều chế 63: 2-(benzo[*d*][1,3]đioxol-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



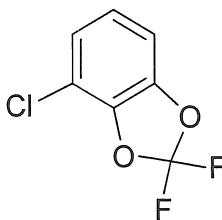
Benzo[*d*][1,3]đioxol (3,05g, 25mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50mL) và làm lạnh đến nhiệt độ -108°C bằng bể tetrahydrofuran/nitơ lỏng. *Sec*-butyllithi (1,4M trong xyclohexan; 19,64mL, 27,5mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, duy trì nhiệt độ nhỏ hơn -100°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -100°C đến -108°C trong 2 giờ để đảm bảo khử proton hóa hoàn toàn. Sau đó, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (4,65g, 25,00mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng này, duy trì nhiệt độ nhỏ hơn -100°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ phòng và phân lớp giữa dietyl ete và nước. Pha hữu cơ được chiết với nước một lần nữa và các pha nước được kết hợp và axit hóa đến độ pH = 4 bằng HCl. Hỗn hợp này được chiết với dietyl ete và pha hữu cơ được làm khô và cô trong điều kiện chân không. Hợp chất này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silicagel) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (2,14g, 34,5 %): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,21 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 1,36 (s, 12H); EIMS m/z 248.

Quy trình điều chế 64: 2-(2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol (6g, 38,0mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (100mL) và làm lạnh đến nhiệt độ -75°C . *Sec*-butyllithi (1,4M trong xyclohexan; 29,8mL, 41,7mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, duy trì nhiệt độ nhỏ hơn -65°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này khuấy ở nhiệt độ -75°C trong 1 giờ để đảm bảo khử proton hóa hoàn toàn. Sau đó, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (7,06g, 38,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng này duy trì nhiệt độ nhỏ hơn -65°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ phòng và để ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó phân lớp giữa dietyl ete và nước. Pha nước được axit hóa đến độ pH = 3 bằng HCl 12N. Hỗn hợp này được chiết với dietyl ete và pha hữu cơ được làm khô và cô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (7,06g, 65,5%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,43 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 1,37 (s, 12H); EIMS m/z 284.

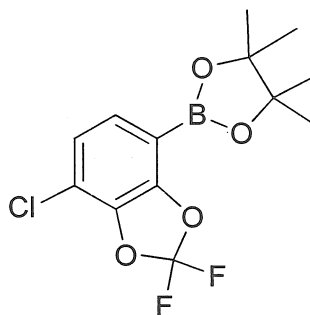
Quy trình điều chế 65: 4-clo-2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol



2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol (6,3g, 39,8mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (66mL) và làm lạnh đến nhiệt độ -78°C . *n*-butyllithi (dung dịch 2,5M trong hexan; 16,74mL, 41,8mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, duy trì nhiệt độ nhỏ hơn -70°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ để đảm bảo khử proton hóa hoàn toàn. 1,2,2-triflotricloetan (14,93g, 80mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran

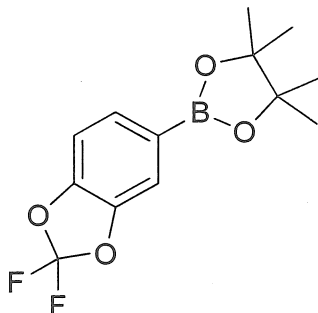
(33mL) và làm lạnh đến nhiệt độ -65°C . Lithiat này được chuyển qua ống thông vào dung dịch chứa 1,2,2-triflotricloetan ở tốc độ để duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ -60°C đến -65°C trong quá trình bổ sung. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ phòng và phân lớp giữa diethyl ete và nước. Pha hữu cơ được cô và hợp chất này được nạp qua 100g silicagel sử dụng dung môi là hexan để thu được hợp chất mong muốn as a clear oil (5,74g, 74,8%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,08 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H); EIMS m/z 192.

Quy trình điều chế 66: 2-(7-clo-2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



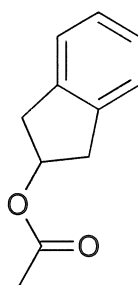
4-clo-2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol (3g, 15,58mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50mL) và làm lạnh đến nhiệt độ -75°C . *N*-butyllithi (2,5M trong hexan; 6,86mL, 17,14mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào duy trì nhiệt độ nhỏ hơn -65°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này khuấy ở nhiệt độ -75°C trong 1 giờ để đảm bảo khử proton hóa hoàn toàn. Sau đó, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (3,19g, 17,14mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng này duy trì nhiệt độ nhỏ hơn -65°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ phòng, bổ sung vào diethyl ete (200mL) và chiết với nước (2 x 100mL). Các pha nước được kết hợp và axit hóa đến độ pH = 4 bằng HCl đặc. Hỗn hợp này được chiết với diethyl ete và pha hữu cơ được làm khô và cô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (3,82g, 77%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 1,36 (s, 12H); EIMS m/z 318.

Quy trình điều chế 67: 2-(2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



Bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (1,6g, 6,3mmol), kali axetat (1,9g, 19,0mmol), và (1,1'-bis(điphenylphosphino)ferocen)-điclopaladi(II) (0,3g, 0,32mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol (1,5g, 6,3mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (12,7mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 18 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với Et₂O và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, cô trong điều kiện chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel rửa giải bằng 0-100% axeton trong hexan để thu được dầu màu nâu (0,9g, 50%): ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,30 (s, 12H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -49,26 (s); EIMS *m/z* 284.

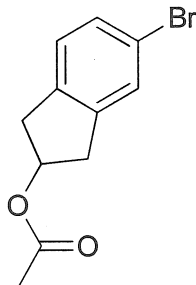
Quy trình điều chế 68: 2,3-đihydro-1*H*-inden-2-yl axetat



Axetyl clorua (87,86g, 1119,40mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào 2, 3-đihydro-1*H*-inden-2-ol (15g, 111,94mmol) trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Axetyl clorua dư được chưng cất loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với etyl axetat (450mL), rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (3 x 50mL), nước muối (30mL), làm khô bằng

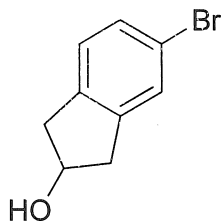
Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (16,2g, 82%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình điều chế 69: 5-brom-2,3-đihydro-1*H*-inden-2-yl axetat



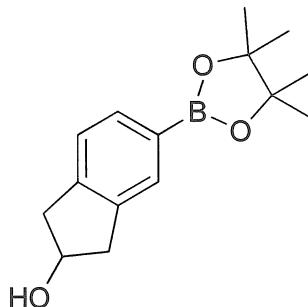
Bổ sung từ từ *N*-bromsuccinimit (17,8g, 99,09mmol) vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa 2,3-đihydro-1*H*-inden-2-yl axetat (16g, 90,09mmol) trong DMF khan (160mL), và hỗn hợp này được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này pha loãng với etyl axetat (450mL), rửa bằng nước đá (4 x 50mL) và nước muối (100mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng etyl axetat/hexan (silicagel có kích cỡ qua rây số 100 đến 200) để thu được hợp chất mong muốn (9,8g, 42%).

Quy trình điều chế 70: 5-brom-2, 3-đihydro-1*H*-inden-2-ol



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch NaOH (2,12g, 53,15mmol) trong nước (25mL) vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa 5-brom-2,3-đihydro-1*H*-inden-2-yl axetat (9g, 35,43mmol) trong THF (100mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô, trung hòa bằng dung dịch HCl 6N và chiết với etyl axetat (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (50mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat/hexan, silicagel có kích cỡ qua rây số 100 đến 200) để thu được hợp chất mong muốn (4,5g, 56%).

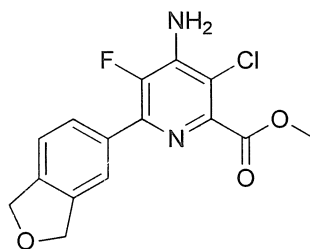
Quy trình điều chế 71: 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-đihydro-1*H*-inden-2-ol



Bổ sung bis(pinacolato) đibô (6,44g, 25,47mmol) và kali axetat (8,3g, 84,90mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-2,3-đihydro-1*H*-inden-2-ol (4,5g, 21,22mmol) trong đioxan (54mL). Hỗn hợp phản ứng này được sục khí argon trong 20 phút, sau đó Pd(dppf)Cl₂ (0,755g, 1,061mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 4 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm Celite® và rửa bằng ethyl axetat (100mL). Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ethyl axetat/hexan, silicagel có kích cỡ qua rây số 100 đến 200) để thu được hợp chất mong muốn (3,8g, 69%).

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I)

Ví dụ 1: Metyl 4-amino-3-clo-6-(1,3-đihydroisobenzofuran-5-yl)-5-flopicolinat

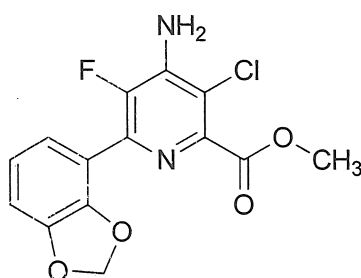


tert-butyl nitrit (1,3mL, 11mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa benzoic peroxyanhydrit (36mg, 0,15mmol, 0,02 đương lượng), đibô bis(pinacol) este (1,9g, 7,4mmol, 1,0 đương lượng), và 1,3-đihydroisobenzofuran-5-amin (1,0g, 7,4mmol, 1,0 đương lượng) trong axetonitril (25mL) ở nhiệt độ 23°C. Dung dịch đồng nhất màu nâu cam thu được được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong 3 giờ. Than hoạt tính được bổ sung vào và hỗn hợp màu đen này được lọc nhờ trọng lực và cô bằng cách làm bay hơi quay để thu được 2-(1,3-đihydroisobenzofuran-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

đioxaborolan (1,9g) dưới dạng dầu màu nâu sẫm có độ tinh khiết bằng 30% khi phân tích ^1H NMR hợp chất thô này.

Bổ sung methyl 4-amino-3,6-điclo-5-flopicolinat (500mg, 2,1mmol, 1,0 đương lượng), điclo[bis(triphenylphosphino)]-paladi(II) (150mg, 0,21mmol, 0,10 đương lượng), và natri carbonat (240mg, 2,3mmol, 1,1 đương lượng) vào hợp chất thô 2-(1,3-đihydroisobenzofuran-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (khoảng 570mg, 2,3mmol, 1,1 đương lượng), sau đó bổ sung hỗn hợp nước:axetonitril theo tỷ lệ 1:1 vào (7,0mL) ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp màu nâu/cam sẫm thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ 85°C và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã làm nguội được pha loãng với nước (150mL) và chiết với điclometan (4 x 70mL). Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô (magie sulfat), lọc nhờ trọng lực, và cô bằng cách làm bay hơi quay. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo (gradient nồng độ axetonitril nằm trong khoảng từ 5% đến 100%) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng bột màu cam (150mg, 22%); nhiệt độ nóng chảy: 153-156°C; IR (bản mỏng) 3468 (m), 3334 (s), 3205 (m), 2952 (m), 2856 (m), 1735 (s), 1623 (s), 1579 (w) cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,81-7,86 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,16 (br d, $J = 4$ Hz, 1H), 4,89 (br s, 2H), 3,97 (s, 3H); ESIMS m/z 323 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Ví dụ 2 (phản ứng ghép cặp 1): Metyl 4-amino-6-(benzo[*d*][1,3]đioxol-4-yl)-3-clo-5-flopicolinat

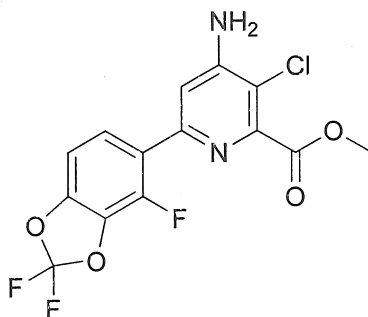


Metyl 4-amino-3,6-điclo-5-flopicolinat (1,5g, 6,28mmol), 2-(benzo[*d*][1,3]đioxol-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (2,024g, 8,16mmol), kali florua (0,875g, 15,06mmol; Lưu ý: các ví dụ liên quan sử dụng xeri florua) và bis(triphenylphosphin)paladi(II)clorua (0,440g, 0,628mmol) được kết hợp trong axetonitril (13mL) và nước (4,5mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiếu xạ trong thiết bị vi sóng ở nhiệt độ 110°C trong bình được đầy nắp trong 20 phút, được trang bị cảm biến hồng ngoại bên ngoài để kiểm soát nhiệt độ từ thành bình. Hỗn hợp phản ứng

đã làm nguội được phân lớp giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được làm khô và cô trên 1,2g silicagel. Hỗn hợp này được đưa vào đỉnh cột silicagel và hợp chất được rửa giải với hệ dung môi hexan/etyl axetat ở gradient nồng độ nằm trong khoảng từ 7% đến 60% để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,4g, 68,7%); nhiệt độ nóng chảy: 146-148°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,16 - 7,09 (m, 1H), 6,98 - 6,85 (m, 2H), 6,01 (s, 2H), 4,91 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H); ESIMS m/z 325 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Phương pháp điều chế được sử dụng trong ví dụ này được thể hiện trong Bảng 2 dưới dạng “phản ứng ghép cặp 1”.

Ví dụ 3 (phản ứng ghép cặp 2): Metyl 4-amino-3-clo-6-(2,2,4-triflobenzo- $[d][1,3]$ dioxol-5-yl)picolinat

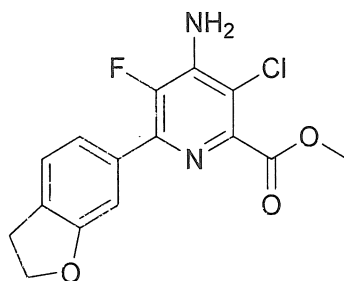


Metyl 4-axetamido-3,6-điclopicolinat (600mg, 2,3mmol), xeri florua (690mg, 4,5mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2,2,4-triflobenzo $[d][1,3]$ đioxol-5-yl)-1,3,2-đioxaborolan (980mg, 3,0mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (110mg, 0,16mmol) được kết hợp trong 1:1 axetonitril-nước (6mL) và gia nhiệt ở nhiệt độ 115°C trong 30 phút nhờ thiết bị vi sóng (Biotage Initiator), được trang bị cảm biến hồng ngoại bên ngoài để kiểm soát nhiệt độ từ thành bình. Hỗn hợp này được lắc với nước (10mL) và etyl axetat (25mL). Pha hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (5mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica với 5-30% etyl axetat-hexan để thu được chất rắn, được tiếp tục tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo rửa giải bằng hỗn hợp axetonitril/nước/axit axetic theo tỷ lệ 70/30/0,10 (thể tích/thể tích/thể tích) để thu được 250mg amit. Hợp chất này được hòa tan trong metanol (10mL), xử lý cẩn thận với axetyl clorua (2mL) và gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện chân không và phần cặn được khuấy với etyl axetat (15mL) và dung dịch natri bicarbonat bão hòa (5mL) trong 15 phút. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa (5mL), làm khô

bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi trong điều kiện chân không để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (195mg, 24%); nhiệt độ nóng chảy: 153-155°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,77 (dd, $J = 8,6, 7,1$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,6, 0,9$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,00 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,37 (s), -138,91 (s); ESIMS m/z 361 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 359 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Phương pháp điều chế được sử dụng trong ví dụ này được thể hiện trong Bảng 2 dưới dạng “phản ứng ghép cặp 2”.

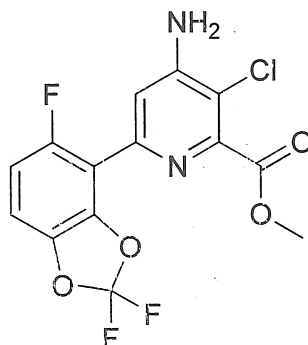
Ví dụ 4 (phản ứng ghép cặp 3): Metyl 4-amino-3-clo-6-(2,3-đihydrobenzofuran-6-yl)-5-flopicolinat



3,3',3"-phosphintriyltribenzensulfonat (0,209g, 0,418mmol), kali florua (0,365g, 6,28mmol), metyl 4-amino-3-clo-6-(2,3-đihydrobenzofuran-6-yl)-5-flopicolinat, diacetoxypaladi (0,047g, 0,209mmol), và 2-(2,3-đihydrobenzofuran-6-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,541g, 2,196mmol) được kết hợp trong ống vi sóng dung tích 5mL. Nước (tỷ lệ: 3,00, thể tích: 3mL) và axetonitril (tỷ lệ: 1.000, thể tích: 1mL) được kết hợp, sau đó được bổ sung vào ống vi sóng này. Ống phản ứng được đậy nắp và đặt vào thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator trong 6 phút ở nhiệt độ 150°C, được trang bị cảm biến hồng ngoại bên ngoài để kiểm soát nhiệt độ từ thành bình. Sau khi làm nguội, kết tủa rắn được tạo ra. Phần hợp chất còn lại là có trong hỗn hợp axetonitril. Chất rắn này được rửa bằng nước và làm khô để thu được metyl 4-amino-3-clo-6-(2,3-đihydrobenzofuran-6-yl)-5-flopicolinat dưới dạng chất rắn màu trắng (250mg, 37%); nhiệt độ nóng chảy: 150-154°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,42 (dt, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,62 (q, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,98 (d, $J = 3,0$ Hz, 3H), 3,31 - 3,18 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164,99, 160,32, 147,23, 144,65, 140,38, 140,24, 134,32, 134,26, 128,69, 124,76, 121,43, 121,37, 114,64, 109,71, 109,65, 71,39, 52,90, 29,69; ESIMS m/z 233 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 231 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Phương pháp điều chế được sử dụng trong ví dụ này được thể hiện trong Bảng 2 dưới dạng “phản ứng ghép cặp 3”.

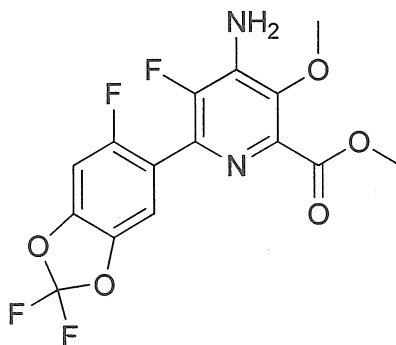
Ví dụ 5 (phản ứng ghép cặp 4): Metyl 4-amino-3-clo-6-(2,2,5-triflobenzo[*d*][1,3]đioxol-4-yl)picolinat



Metyl 4-axetamido-3-clo-6-(trimetylstannyl)picolinat (710mg, 1,8mmol) và 2,2,5-triflo-4-iotbenzo[*d*][1,3]đioxol (500mg, 1,7mmol) được kết hợp trong N,N-đimetylformamit khan (7mL) và đuổi khí bằng dòng nitơ trong 25 phút. Bis(triphenylphosphin)-palađi(II) clorua (120mg, 0,17mmol) và đồng (I) iotdua (32mg, 0,17mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được kết hợp với etyl axetat (30mL) và nước (15mL) và pha hữu cơ phân tách được rửa bằng nước (10mL), NaCl bão hòa (10mL), làm khô và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica với etyl axetat-hexan ở gradien nồng độ nằm trong khoảng từ 0% đến 5% để thu được 115mg hợp chất trung gian amit. Hợp chất này được hòa tan trong metanol (25mL), xử lý với axetyl clorua (3-4mL) và gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện chân không và phần cặn được khuấy với natri bicarbonat bão hòa (10mL) và etyl axetat (20mL) trong 30 phút. Pha hữu cơ được phân tách, rửa bằng NaCl bão hòa (5mL), làm khô (Na₂SO₄), làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (130mg, 20%): ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,52 (dd, *J* = 8,9, 4,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 11,0, 9,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,88 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -48,09, -121,60; ESIMS *m/z* 361 ([M+H]⁺), 359 ([M-H]⁻).

Phương pháp điều chế được sử dụng trong ví dụ này được thể hiện trong Bảng 2 dưới dạng “phản ứng ghép cặp 4”.

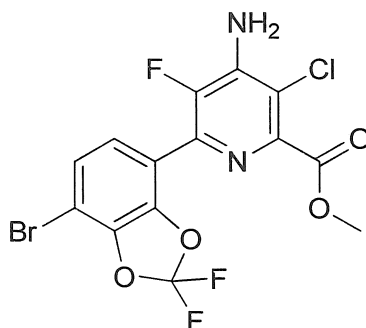
Ví dụ 6 (phản ứng ghép cặp 5): Metyl 4-amino-5-fluoro-3-methoxy-6-(2,2,6-triflobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)picolinat



Bổ sung kali florua (149mg, 2,56mmol), paladi(II) axetat (28,7mg, 0,128mmol) và tris(3-sulfonatophenyl)phosphin tetrahydrat, natri salt (150mg, 0,256mmol) vào hỗn hợp chứa metyl 4-amino-6-clo-5-fluoro-3-metoxypicolinat (300mg, 1,279mmol) trong axetonitril (1mL) và nước (3mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng đã làm nguội được pha loãng với diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và pha hữu cơ được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (100g C18) rửa giải bằng 50/50 axetonitril-nước (0,1% axit trifloaxetic) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (251mg, 52,5%).

Phương pháp điều chế được sử dụng trong ví dụ này được thể hiện trong Bảng 2 dưới dạng “phản ứng ghép cặp 5”.

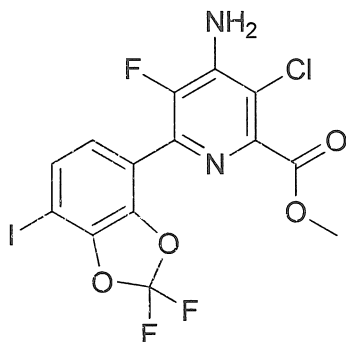
Ví dụ 7: Metyl 4-amino-6-(7-brom-2,2-điflobenzo[*d*][1,3]đioxol-4-yl)-3-clo-5-flopicolinat



Metyl 4-amino-3-clo-6-(2,2-đifluoro-7-(trimetylsilyl)benzo[*d*][1,3]đioxol-4-yl)-5-flopicolinat (400mg, 0,92mmol) được khuấy trong 1,2-dicloetan (5mL), xử lý với brom (1,0g, 6,5mmol) và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 25°C trong 4 giờ.

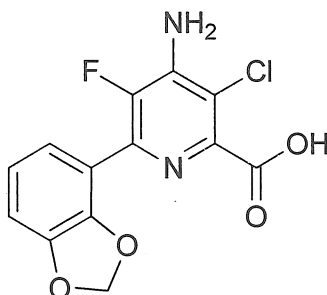
Dung dịch này được khuấy với dung dịch natri bisulfit 10% (30mL) và chiết với etyl axetat (35mL). Pha hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (5mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (370mg, 92%); nhiệt độ nóng chảy: 168-170°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,35 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,99 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,23, -137,58; ESIMS m/z 439 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 437 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Ví dụ 8: Metyl 4-amino-3-clo-6-(2,2-điflo-7-iotbenzo- $[d]$ [1,3]đioxol-4-yl)-5-flopicolinat



Metyl 4-amino-3-clo-6-(2,2-điflo-7-(trimetylsilyl)benzo $[d]$ [1,3]đioxol-4-yl)-5-flopicolinat (400mg, 0,92mmol) trong 1,2-đicloetan (5mL) được xử lý với iot monoclorua (900mg, 5,5mmol) và khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp này được kết hợp với dung dịch natri bisulfit 10% khối lượng (30mL) và etyl axetat (30mL). Pha nước được chiết với etyl axetat (15mL), và các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng NaCl bão hòa (10mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (430mg, 96%); nhiệt độ nóng chảy: 156-159°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,99 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49,22, -137,49; ESIMS m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 485 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

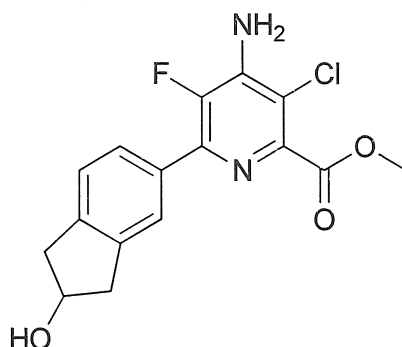
Ví dụ 9 (phản ứng thủy phân): axit 4-amino-6-(benzo[d][1,3]đioxol-4-yl)-3-clo-5-flopicolinic



Bổ sung metanol (9,24mL) và natri hydroxit 2N (0,924mL, 1,848mmol) vào bình phản ứng chứa metyl 4-amino-6-(benzo[d][1,3]đioxol-4-yl)-3-clo-5-flopicolinat (0,150g, 0,462mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, trung hòa đến độ pH = 3 bằng HCl 2N, và cô trong điều kiện dòng khí nitơ. Chất kết tủa tạo thành được lọc ra, rửa bằng nước, và làm khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,107g, 74,6%); nhiệt độ nóng chảy: 171-173°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,93 (br s, 2H), 6,06 (s, 2H); ESIMS m/z 311,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 309,1 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Phương pháp điều chế được sử dụng trong ví dụ này được thể hiện trong Bảng 2 dưới dạng “phản ứng thủy phân”.

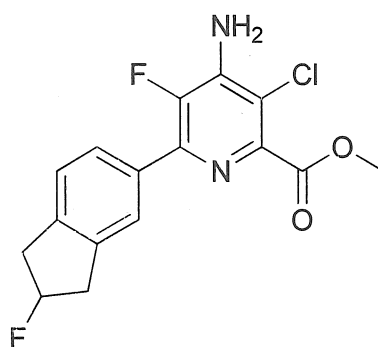
Ví dụ 10: Quy trình điều chế metyl 4-amino-3-clo-5-flo-6-(2-hydroxy-2,3-đihydro-1H-inđen-5-yl)picolinat



Hỗn hợp chứa 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-2,3-đihydro-1H-inđen-2-ol (3,8g, 14,61mmol), hợp chất trung gian chính B (3,4g, 14,61mmol), và xeri florua (CsF; 4,44g, 29,23mmol) trong axetonitril/nước (75ML:25mL) được sục khí argon trong 20 phút, sau đó Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,0g, 1,46mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản

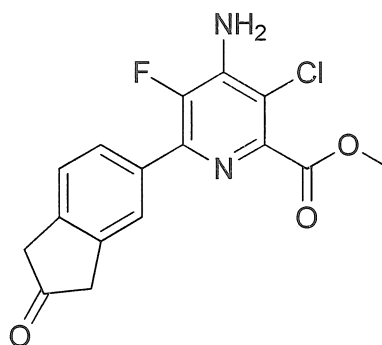
ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm Celite® và rửa bằng etyl axetat (100mL). Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat/hexan và silicagel có kích cỡ qua rây số 100 đến 200) để thu được hợp chất mong muốn (1,8g, 36%).

Ví dụ 11: Quy trình điều chế metyl 4-amino-3-clo-5-flo-6-(2-flo-2, 3-đihydro-1*H*-inden-5-yl) picolinat



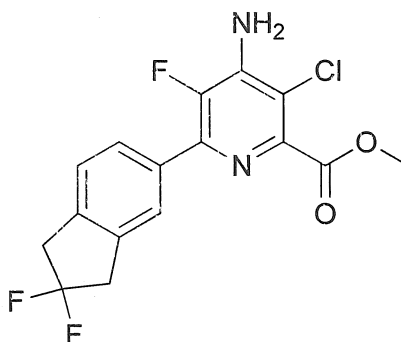
Bổ sung Deoxo-Fluor® (1,9g, 8,92mmol) vào dung dịch ở nhiệt độ -78°C chứa metyl 4-amino-3-clo-5-flo-6-(2-hydroxy-2,3-đihydro-1*H*-inden-5-yl)picolinat (0,5g, 1,48mmol) trong điclorometan (15mL). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng với điclorometan (15mL), rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa lạnh (2 x 10mL), nước muối (10mL), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat/hexan và silicagel có kích cỡ qua rây số 230 đến 400) để thu được hợp chất mong muốn (0,145g, 28%): ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,64 - 5,45 (m, 1H), 3,88 (s, 3 H), 3,39 - 3,09 (m, 4H); ESIMS *m/z* 339 [(M+H)⁺].

Ví dụ 12: Quy trình điều chế metyl 4-amino-3-clo-5-flo-6-(2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-inden-5-yl) picolinat



Bổ sung pyridin clochromat (1,27g, 5,95mmol) vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa methyl 4-amino-3-clo-5-flo-6-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)picolinat (1,0g, 2,97mmol) trong điclometan (25mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, lọc qua đệm Celite[®] và rửa bằng điclometan (50mL). Dịch lọc được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat/hexan và silicagel có kích cỡ qua rây số 100 đến 200) để thu được hợp chất mong muốn (0,5g, 56%): ESIMS m/z 335 [(M+H)⁺].

Ví dụ 13: Quy trình điều chế methyl 4-amino-3-clo-6-(2, 2-điflo-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-5-flopicolinat

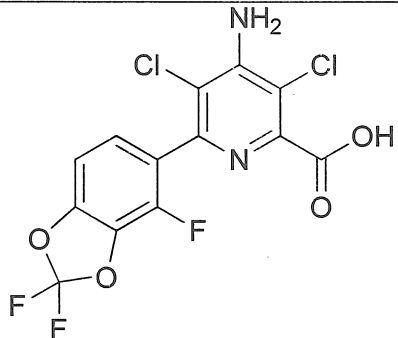
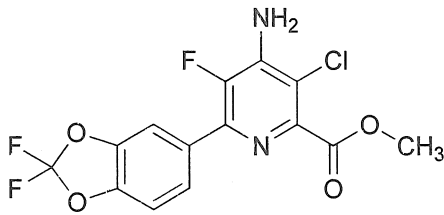
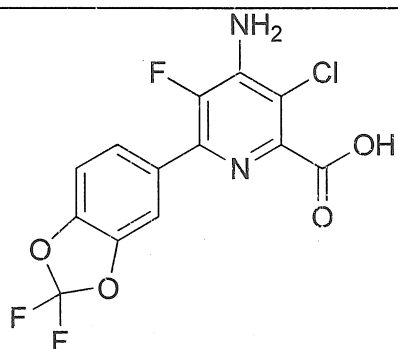
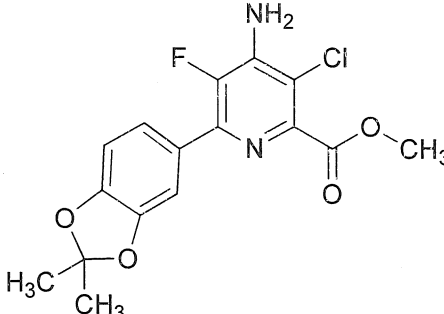
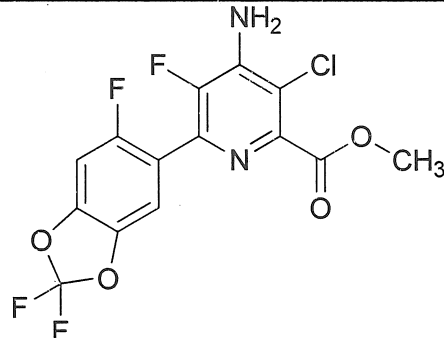


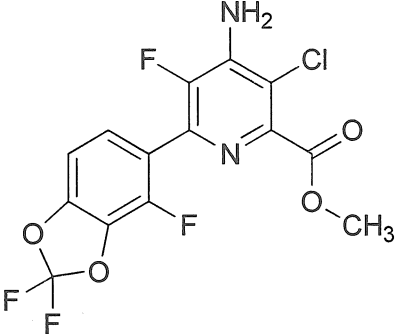
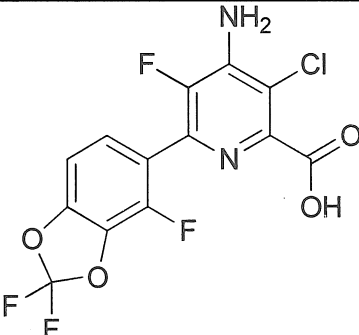
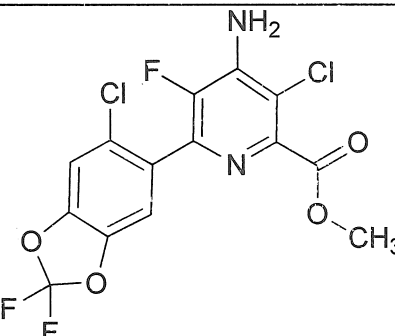
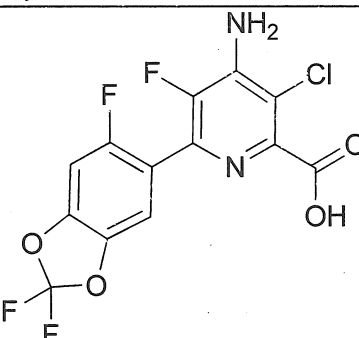
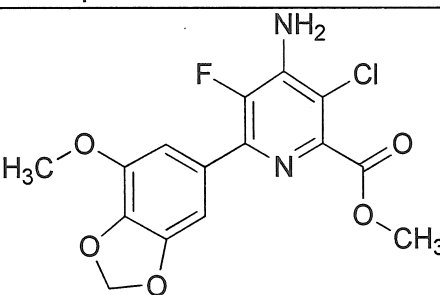
Bổ sung lưu huỳnh dietyl amino triflorua (DAST; 1,4g, 8,98mmol) vào dung dịch ở nhiệt độ -78°C chứa methyl 4-amino-3-clo-5-flo-6-(2-oxo-2, 3-dihydro-1*H*-inden-5-yl) picolinat (0,5g, 1,497mmol) trong điclometan (50mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng với điclometan (50mL), rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa lạnh (2 x 10mL), nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat/hexan và silicagel có kích cỡ qua rây số 100 đến 200) để thu được hợp chất mong muốn (0,105g, 18%): ¹H NMR (400MHz, DMSO-

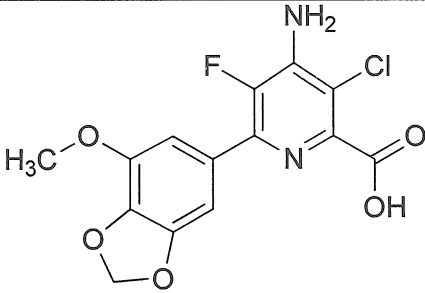
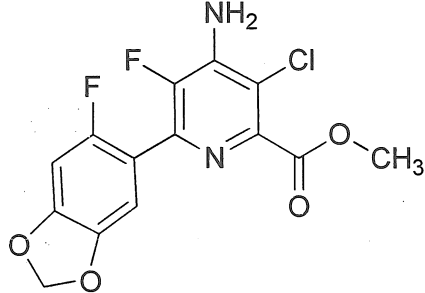
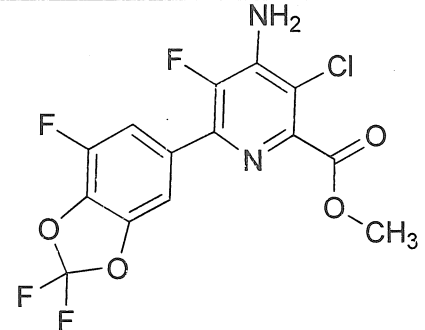
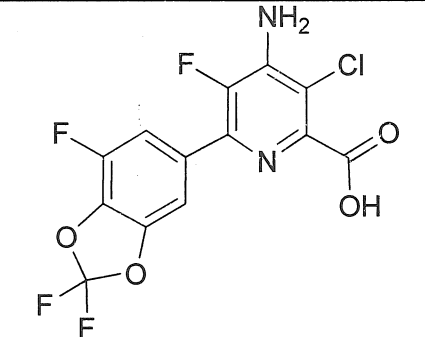
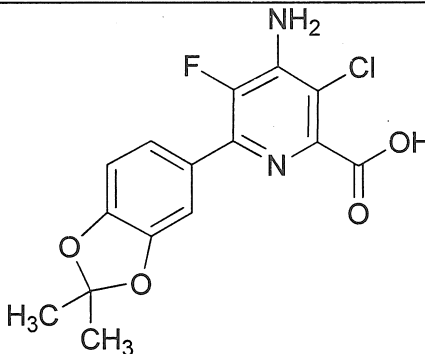
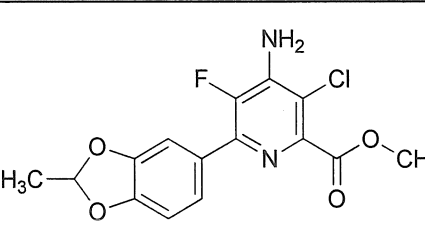
d_6) δ 7,77 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,52 - 3,43 (m, 4H); ESIMS m/z 357 $[(M+H)^+]$.

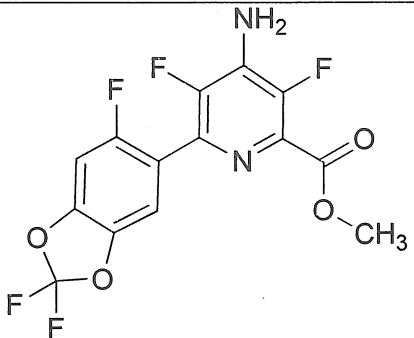
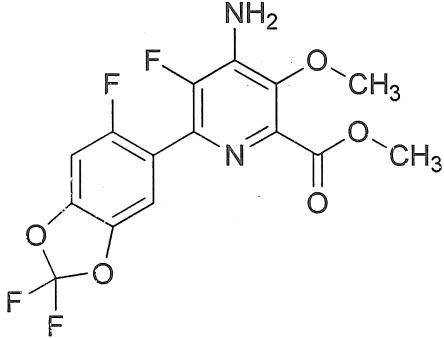
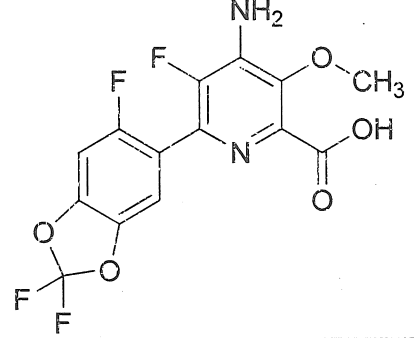
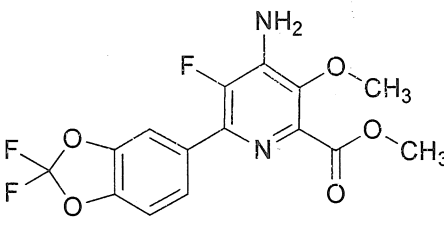
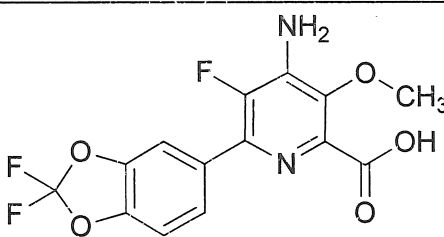
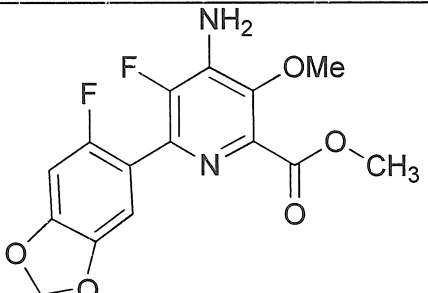
Bảng 2. Hợp chất, công thức cấu tạo, quy trình điều chế và hình thái

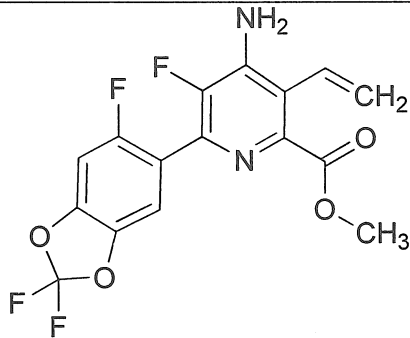
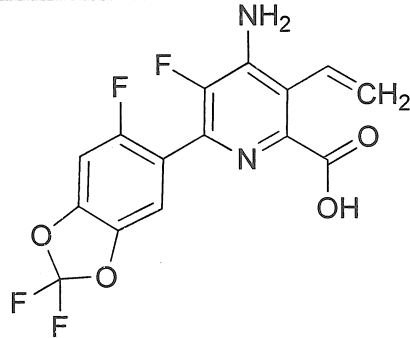
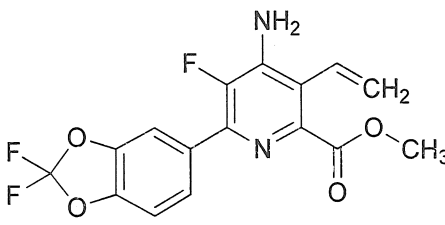
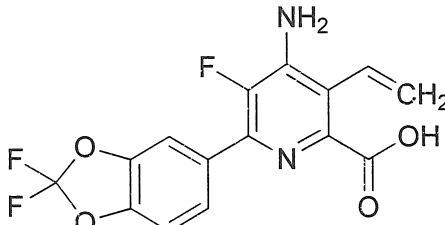
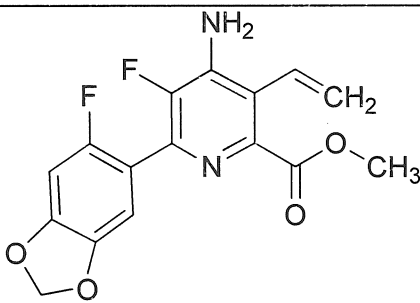
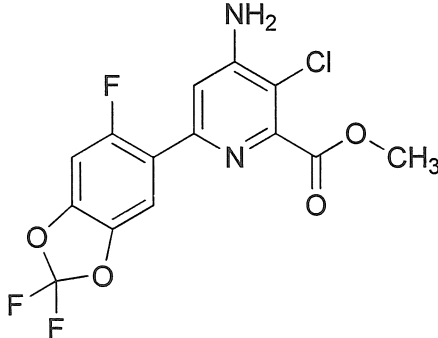
Hợp chất	Công thức cấu tạo	Hình thái	Ví dụ	Hợp chất trung gian
1		Chất rắn màu trắng nhạt	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính H; 2-(2,2- điflobenzo[d][1,3]đio xol-5-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
2		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính H; 4,4,5,5-tetrametyl-2- (2,2,6-triflo-1,3- benzodioxol-5-yl)- 1,3,2-đioxaborolan
3		Gôm	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 2
4		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính H; 4,4,5,5-tetrametyl-2- (2,2,4- triflobenzo[d][1,3]đio xol-5-yl)-1,3,2- đioxaborolan

5		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 4
6		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính B; axit (2,2- diflobenzo[d][1,3]đioxol-5-yl)boronic
7		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 6
8		Chất bán rắn màu vàng	Phản ứng ghép cặp 3	Hợp chất trung gian chính B; 2-(2,2- dimethylbenzo[d][1,3] dioxol-5-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- dioxaborolan
9		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính B; 4,4,5,5- tetrametyl-2-(2,2,6- triflobenzo[d][1,3]đioxol-5-yl)-1,3,2- dioxaborolan

10		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính B; 4,4,5,5-tetrametyl-2- (2,2,4-triflo-1,3- benzodioxol-5-yl)- 1,3,2-đioxaborolan
11		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 10
12		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính B; 2-(6-clo-2,2-điflo- 1,3-benzodioxol-5- yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
13		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 9
14		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính B; 2-(7-metoxi-1,3- benzodioxol-5-yl)- 4,4,5,5-tetrametyl- 1,3,2-đioxaborolan

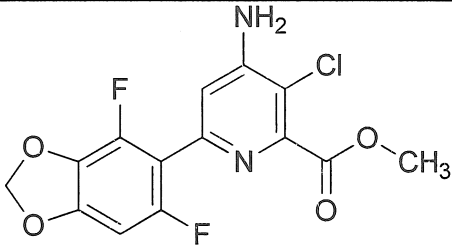
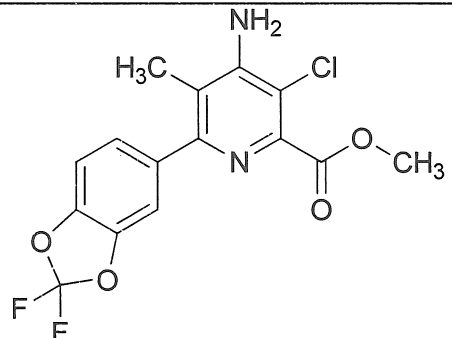
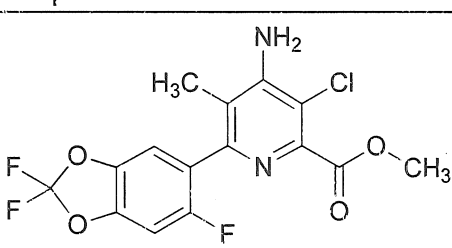
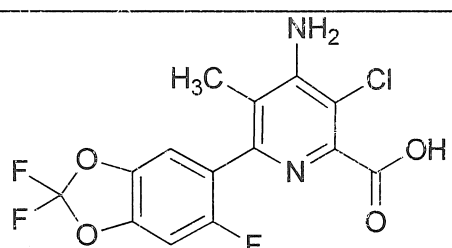
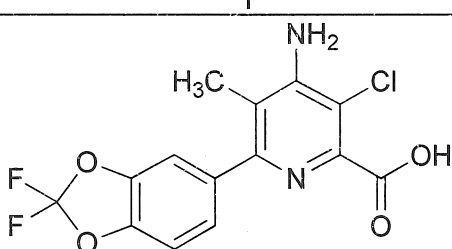
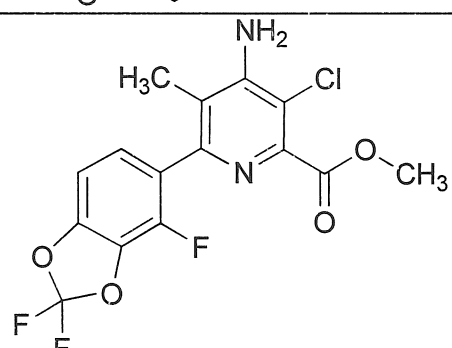
15		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 14
16		Chất rắn màu nâu vàng nhạt	Phản ứng ghép cặp 3	Hợp chất trung gian chính B; 2-(6- flobenzo[d][1,3]điox ol-5-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
17		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính B; 4,4,5,5-tetrametyl-2- (2,2,7-triflo-1,3- benzodioxol-5-yl)- 1,3,2-đioxaborolan
18		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 17
19		Chất rắn màu nâu	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 8
20		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính B; 4,4,5,5-tetrametyl-2- (2- metylbenzo[d][1,3]đi oxol-5-yl)-1,3,2- đioxaborolan

21		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính O; 4,4,5,5-tetrametyl-2- (2,2,6- triflobenzo[d][1,3]đio xol-5-yl)-1,3,2- đioxaborolan
22		Chất rắn màu nâu vàng nhạt	Phản ứng ghép cặp 5	Hợp chất trung gian chính F; 4,4,5,5- tetrametyl-2-(2,2,6- triflobenzo[d][1,3]đio xol-5-yl)-1,3,2- đioxaborolan
23		Chất rắn màu nâu vàng nhạt	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 22
24		Chất rắn màu trắng nhạt	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính F; 2-(2,2- điflobenzo[d][1,3]đio xol-5-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
25		Chất rắn màu nâu vàng nhạt	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 24
26		Chất rắn màu nâu vàng nhạt	Phản ứng ghép cặp 3	Hợp chất trung gian chính F; 2-(6- flobenzo[d][1,3]điox ol-5-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan

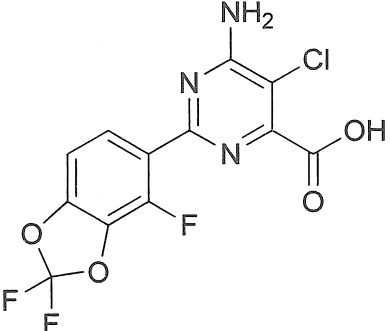
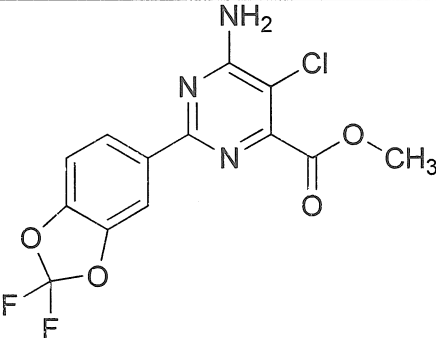
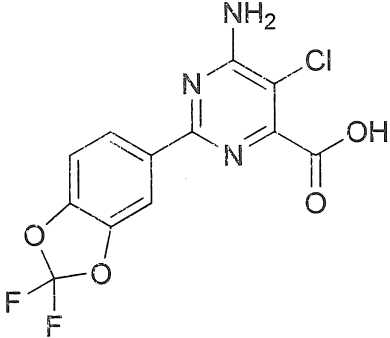
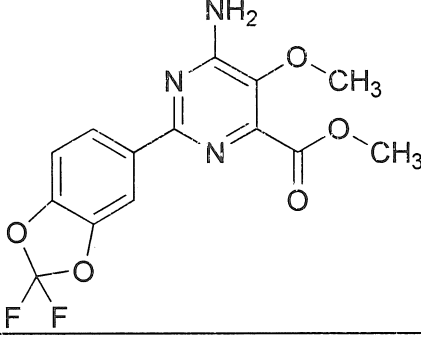
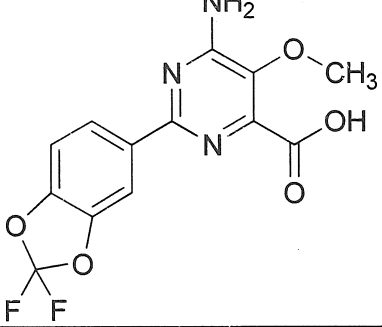
27		Chất rắn màu nâu vàng nhạt	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính G; 4,4,5,5-tetrametyl-2- (2,2,6-triflo-1,3- benzodioxol-5-yl)- 1,3,2-đioxaborolan
28		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 27
29		Chất rắn màu trắng nhạt	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính G; 2-(2,2- điflobenzo[d][1,3]đio xol-5-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
30		Dầu màu nâu	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 29
31		Chất rắn màu nâu vàng nhạt	Phản ứng ghép cặp 3	Hợp chất trung gian chính G; 2-(6- flobenzo[d][1,3]điox ol-5-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
32		Chất rắn màu cam	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính L; 4,4,5,5- tetrametyl-2-(2,2,6- triflobenzo[d][1,3]đio xol-5-yl)-1,3,2- đioxaborolan

33		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính M; 2-(4-clo-2,2- điflobenzo[d][1,3]đio xol-5-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
34		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 33
35		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính M; 2-(2,2-điflo-4-metyl- 1,3-benzodioxol-5- yl)-5,5-đimetyl-1,3,2- đioxaborinan
36		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 35
37		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 2	Như đã mô tả

38		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính A; 2-(2,2-điflo-6- metoxy-1,3- benzodioxol-5-yl)- 4,4,5,5-tetrametyl- 1,3,2-đioxaborolan
39		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 38
40		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính A; 2-(6-clo-2,2-điflo- 1,3-benzodioxol-5- yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
41		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 37
42		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 32

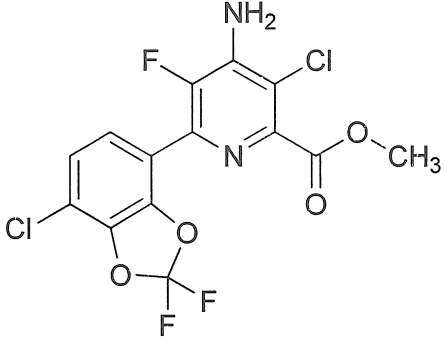
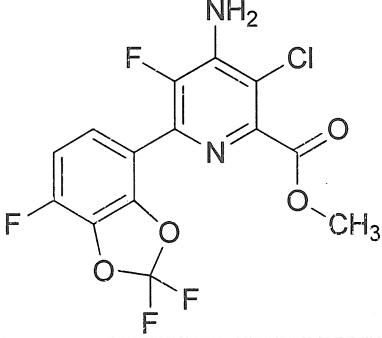
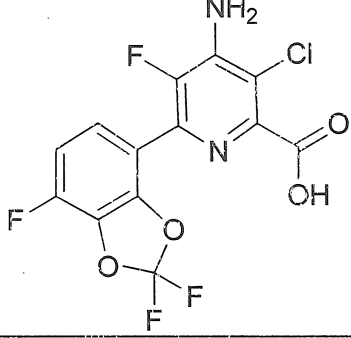
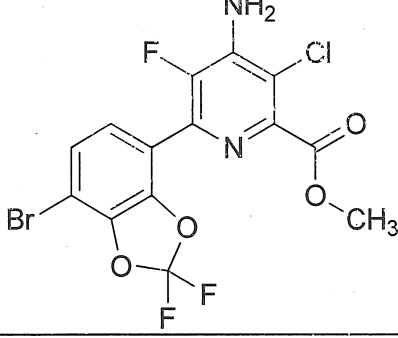
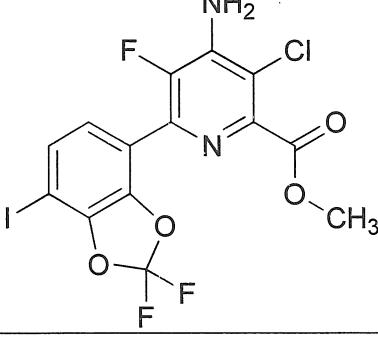
48		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 4	Hợp chất trung gian chính K; 4,6-điflo-5- iotbenzo[d][1,3]đioxo 1
49		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính D; 2-(2,2- điflobenzo[d][1,3]đio xol-5-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
50		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính D; 4,4,5,5- tetrametyl-2-(2,2,6- triflobenzo[d][1,3]đio xol-5-yl)-1,3,2- đioxaborolan
51		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 50
52		Chất rắn màu trắng nhạt	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 1
53		Chất rắn màu trắng dạng vảy	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính D; 4,4,5,5-tetrametyl-2- (2,2,4- triflobenzo[d][1,3]đio xol-5-yl)-1,3,2- đioxaborolan

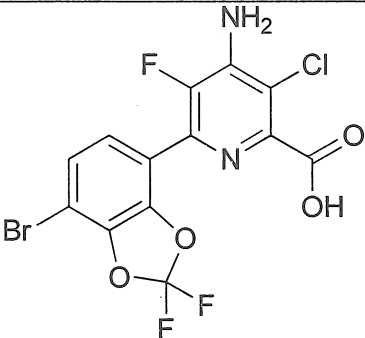
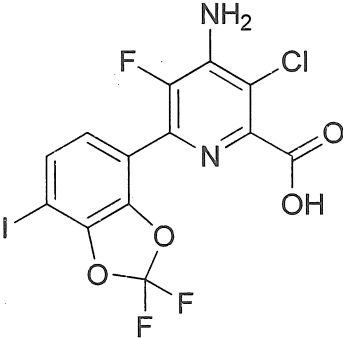
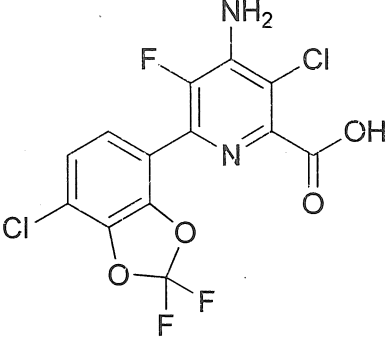
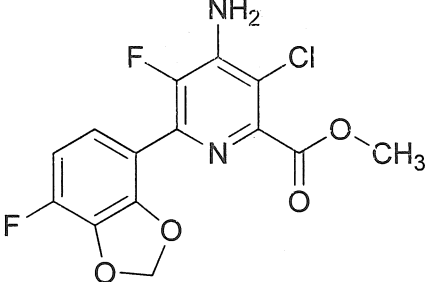
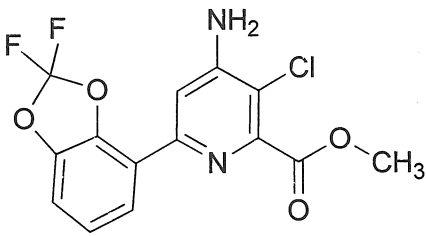
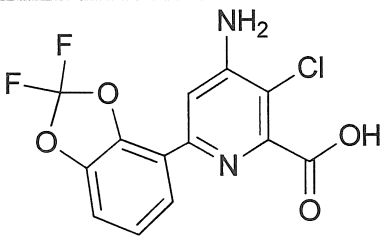
54		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 53
55		Chất rắn màu nâu sẫm	Phản ứng ghép cặp 3	Hợp chất trung gian chính E; 2-(2,2- đimetylbenzo[d][1,3] đioxol-5-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
56		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính E; 4,4,5,5-tetrametyl-2- (2,2,6-triflo-1,3- benzodioxol-5-yl)- 1,3,2-đioxaborolan
57		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 56
58		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính E; 4,4,5,5-tetrametyl-2- (2,2,4- triflobenzo[d][1,3]đio xol-5-yl)-1,3,2- đioxaborolan

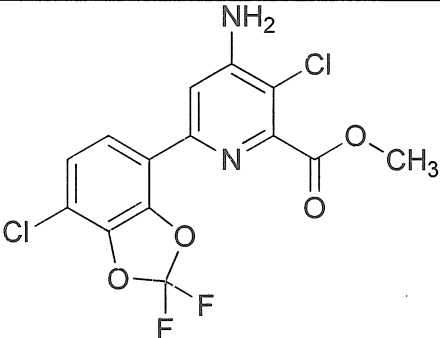
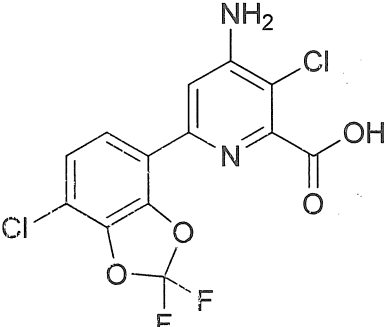
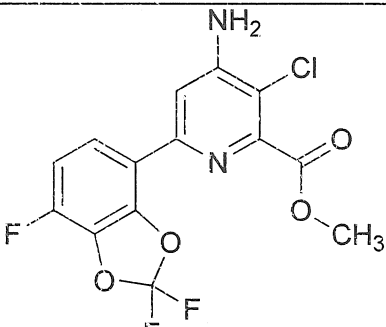
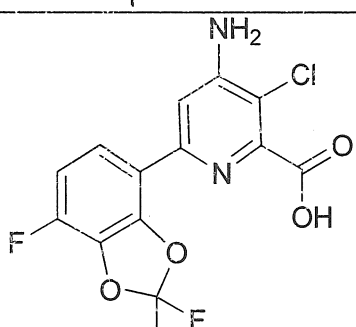
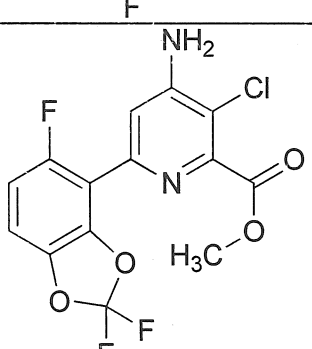
59		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 58
60		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính E; 2-(2,2- diflorobenzo[d][1,3]đi oxol-5-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
61		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 60
62		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính C; 2-(2,2- diflorobenzo[d][1,3]đi oxol-5-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
63		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 62

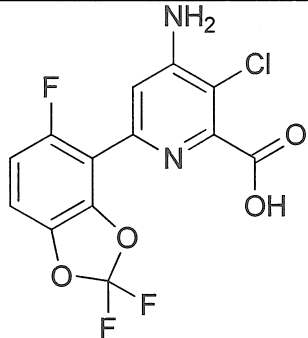
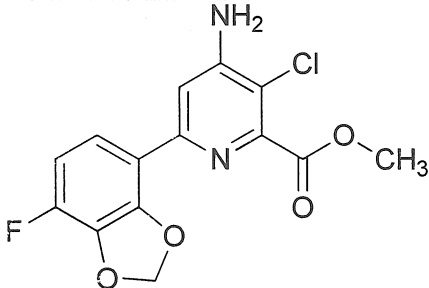
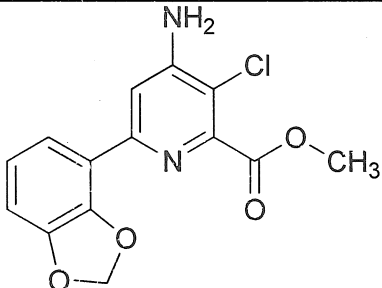
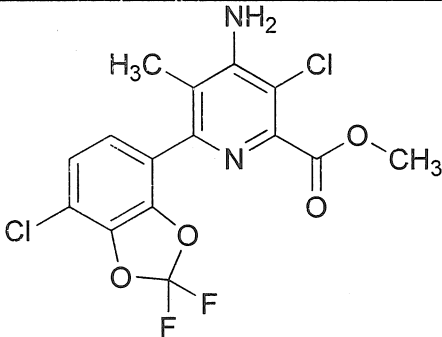
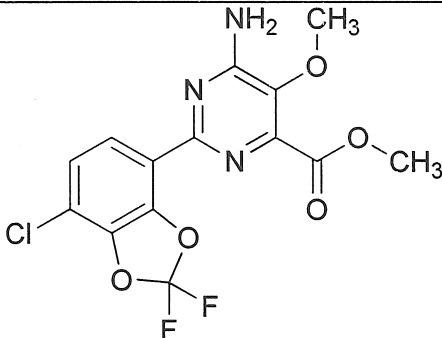
64		Chất rắn màu nâu vàng nhạt	Phản ứng ghép cặp 5	Hợp chất trung gian chính C; 4,4,5,5-tetrametyl-2- (2,2,6- triflobenzo[d][1,3]đio xol-5-yl)-1,3,2- đioxaborolan
65		Chất rắn màu nâu vàng nhạt	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính C; 4,4,5,5-tetrametyl-2- (2,2,4-triflo-1,3- benzodioxol-5-yl)- 1,3,2-đioxaborolan
66		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 65
67		Chất rắn màu nâu sẫm	Phản ứng ghép cặp 3	Hợp chất trung gian chính C; 2-(2,2- đimetylbenzo[d][1,3] đioxol-5-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
68		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 64

69		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính C; 2-(2,2-đimetylbenzo[<i>d</i>][1,3]đioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan
70		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính H; 2-(7-clo-2,2-điflobenzo[<i>d</i>][1,3]đioxol-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan
71		Chất rắn màu trắng nhạt	Phản ứng ghép cặp 1	Như đã mô tả
72		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Như đã mô tả
73		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính B; 2-(2,2-điflobenzo[<i>d</i>][1,3]đioxol-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan
74		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 73

75		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính B; 2-(7-clo-2,2- điflobenzo[d][1,3]đio xol-4-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
76		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính B; 4,4,5,5-tetrametyl-2- (2,2,7-triflo-1,3- benzodioxol-4-yl)- 1,3,2-đioxaborolan
77		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 76
78		Chất rắn màu trắng	7	Như đã mô tả
79		Chất rắn màu trắng	8	Như đã mô tả

80		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 78
81		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 79
82		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 75
83		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính B; 2-(7- flobenzo[d][1,3]điox ol-4-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
84		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính A; (2,2- điflobenzo[d][1,3]đio xol-4-yl)boronic acid
85		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 84

86		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính A; 2-(7-clo-2,2- diflobenzo[d][1,3]đio xol-4-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
87		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 86
88		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính A; 4,4,5,5-tetrametyl-2- (2,2,7-triflo-1,3- benzodioxol-4-yl)- 1,3,2-đioxaborolan
89		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 88
90		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 4	Hợp chất trung gian chính K; 2,2,5-triflo-4- iotbenzo[d][1,3]đioxo 1

91		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 90
92		Chất rắn màu nâu	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính M; 2-(7- flobenzo[d][1,3]điox ol-4-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
93		Clear Glass	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính M; 2- (benzo[d][1,3]đioxol- 4-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
94		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính D 2-(7-clo-2,2- điflobenzo[d][1,3]đio xol-4-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
95		Chất rắn màu trắng nhạt	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính C; 2-(7-clo-2,2- điflobenzo[d][1,3]đio xol-4-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan

96		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 75
97		Chất rắn màu vàng nhạt	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính C; 2-(7- flobenzo[d][1,3]điox ol-4-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
98		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính C; 2- (benzo[d][1,3]đioxol- 4-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
99		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính C; 2-(2,2- điflobenzo[d][1,3]điox ol-4-yl)-4,4,5,5- tetrametyl-1,3,2- đioxaborolan
100		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 3	Như đã mô tả
101		Chất rắn màu trắng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 100

102		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính B; 2-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan
103		Bột màu cam	1	Như đã mô tả
104		Bột màu cam	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 103
105		Chất rắn màu nâu vàng nhạt	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính B; 2-(benzo[d][1,3]oxathio-1,5-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan
106		Chất rắn màu trắng	Phản ứng ghép cặp 4	Hợp chất trung gian chính K; 2,2,3,3,7-pentafluoro-6-iodo-2,3-dihydrobenzofuran
107		Bột màu vàng nhạt	Phản ứng ghép cặp 1	Hợp chất trung gian chính B; 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indoline

108		Bột màu vàng	Phản ứng thủy phân	Hợp chất 107
110		Chất rắn màu trắng nhạt	11	metyl 4-amino-3-clo-5-flo-6-(2-hydroxy-2,3-đihydro-1H-inden-5-yl)picolinat
111		Chất rắn màu trắng nhạt	13	metyl 4-amino-3-clo-5-flo-6-(2-oxo-2,3-đihydro-1H-inden-5-yl) picolinat

Bảng 3. Dữ liệu phân tích phổ của các hợp chất trong Bảng 1

Hợp chất	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Phổ ^1H NMR
1	141-144	^1H NMR (CDCl_3) δ 7,41 (ddd, $J = 5,0, 2,1, 1,1$ Hz, 2H), 7,13 (dd, $J = 8,3, 0,4$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,97 (s, 3H)
2	161-163	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,14 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,97 (s, 3H)
3	145-146 (hợp chất bị phân hủy)	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,08 (s, 2H)
4		^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,87 (s, 3H), 7,22 (s, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,4, 6,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H)
5		^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,12 (s, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,4, 6,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 13,81 (s, 1H)
6	137-139	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 3,88 (s, 3H)
7	143-144	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,52 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,92 (s, 2H)
8		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,41 (dt, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,70 (s, 6H)
9	151-153	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,3, 5,1$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)

10	91-93	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,35 (dd, $J = 8,4, 6,2$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,98 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H)
11	142-143 (hợp chất bị phân hủy)	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,70 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,05 (s, 1H).
12	146-148	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,20 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).
13	161-162 (hợp chất bị phân hủy)	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,00 (s, 2H)
14	153-155	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,13 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (s, 3H)
15	173-174 (hợp chất bị phân hủy)	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,51 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 3,88 (s, 3H)
16		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)
17	135-137	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,62 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)
18	157-159	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,34 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 6,97 (s, 2H)
19		^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 1,67 (s, 6H)
20	101-103	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,44 (dt, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,32 (q, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,69 (d, 4,9hz, 3H)
21	231-232	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,86 (s, 3H)
22	147	^1H NMR (400MHz, axeton- d_6) δ 7,48 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H)
23	156	^1H NMR (400MHz, axeton- d_6) δ 7,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,97 (s, 3H)
24	125,5-127,0	^1H NMR (CDCl_3) δ 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,13 (dd, $J = 8,2, 0,6$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (s, 3H)
25	132-134	^1H NMR (CDCl_3) δ 7,62 (dt, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,06 (s, 3H)
26		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,96 (s, 3H). 3,97 (s, 3H)
27	118-120	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 5,73 (dd, $J = 11,6, 1,3$ Hz, 1H), 5,59 (dd, $J = 18,1, 1,4$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).
28	162-165 (hợp chất bị phân hủy)	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,17 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,83 - 6,71 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,57 (dd, $J = 6,2, 1,2$ Hz, 1H), 5,54 (s, 1H)
29	112-114	^1H NMR (CDCl_3) δ 7,74 (ddd, $J = 6,1, 3,1, 1,3$ Hz, 2H), 7,14 (dd, $J = 8,3, 0,4$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 18,1, 11,6$ Hz, 1H), 5,72 (dd, $J = 11,6, 1,4$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 18,1, 1,4$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,93 (s, 3H)
30		^1H NMR (CDCl_3) δ 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,62 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 11,7, 1,4$ Hz, 1H), 5,62 (dd, $J = 18,4, 1,4$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H).

31		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,04 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 18,1, 11,5$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,71 (dd, $J = 11,5, 1,4$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 18,1, 1,4$ Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,91 (s, 3H)
32	150-151	^1H NMR (400MHz, axeton- d_6) δ 7,84 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,93 (s, 3H)
33	145-146	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)
34	153-155	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13,57 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (s, 2H)
35	116-118	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,97 (s, 3H)
36	172-174	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13,46 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 2,27 (s, 3H)
37	153-155	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,77 (dd, $J = 8,6, 7,1$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,6, 0,9$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)
38		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,60 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 3H)
39	165-166	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)
40	127-129	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,33 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)
41	173-175	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 (dd, $J = 8,6, 7,3$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,83 (s, 2H)
42	173-174	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13,54 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,82 (s, 2H)
43	176-77	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 11,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,90 (s, 3H)
44	182-183 (hợp chất bị phân hủy)	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13,32 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,76 (s, 2H)
45		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,89 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,69 (s, 6H)
46		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6,95 (s, 1H), 6,78 (dd, $J = 22,3, 11,8$ Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,99 (s, 3H)
47	115-116	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), δ 4,02 (s, 3H), 3,98 (s, 3H)
48	135-140	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6,83 (s, 1H), 6,53 (dd, $J = 8,7, 1,3$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)
49	158-160	^1H NMR (CDCl_3) δ 7,21 (dd, $J = 1,6, 0,4$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,2, 0,4$ Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,17 (s, 3H)
50	162-165	^1H NMR (CDCl_3) δ 7,17 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,09 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H)
51	125,5-127,0	^1H NMR (CDCl_3) δ 7,12 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,13 (d, $J = 2,6$ Hz, 3H)
52	150-153	^1H NMR (CDCl_3) δ 7,18 - 7,16 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 2,23 (s, 3H)

53	153,5-155,0	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,17 (dd, $J = 8,3, 6,4$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H)
54	139-147	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,4, 6,6$ Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 2,00 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H)
55	132-139	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,89 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,69 (s, 6H)
56		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,01 (s, 3H)
57	178-179	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,15 - 7,87 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H)
58		^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,92 (s, 3H), 7,40 (dd, $J = 8,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,7, 7,1$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H)
59		^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,46 - 7,75 (m, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,7, 7,0$ Hz, 1H), 7,89 - 8,41 (m, 1H), 14,13 (s, 1H)
60		^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,93 (s, 3H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H)
61		^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 14,07 (s, 1H)
62	178	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (s, 3H)
63	144-145	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,13 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 3,76 (s, 3H)
64	131-132	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H)
65	109-111	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,74 (dd, $J = 8,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,5, 0,9$ Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H)
66	125-126 (hợp chất bị phân hủy)	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,77 (dd, $J = 8,6, 7,1$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Hz, 3H), 3,76 (s, 3H)
67	159-164	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,83 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,69 (s, 6H)
68	119-120 (hợp chất bị phân hủy)	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,78 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 3,76 (s, 3H)
69		^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,74 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,12 (s, 2H), 6,98 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,37 (s, 2H)
70	161-164	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,21 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)
71	146-148	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,16 - 7,09 (m, 1H), 6,98 - 6,85 (m, 2H), 6,01 (s, 2H), 4,91 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H)
72	171-173	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 6,93 (br s, 2H), 6,06 (s, 2H).
73	119-121	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,43 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 5,01 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H)
74	153-156	^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,55 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (br s, 2H)

75	160-162	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,99 (s, 3H)
76	157-159	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,50 (dd, $J = 9,1, 4,9$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 17,0, 7,7$ Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 3,88 (s, 3H)
77	161-162	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,45 (d, $J = 233,5$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,1, 4,9$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 17,4, 8,2$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 21,0$ Hz, 2H)
78	151-153	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,35 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,99 (s, 3H)
79	156-159	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,99 (s, 3H)
80	168-170	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,84 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,11 (s, 2H)
81	169-170 (hợp chất bị phân hủy)	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,54 (d, $J = 165,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,09 (s, 2H)
82	173-175	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,71 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,12 (s, 1H)
83	159-161	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,11 (dd, $J = 8,9, 4,9$ Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)
84	129	^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,93 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,01 (s, 3H)
85	170	^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,88 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,93 (s, 2H)
86	172-174	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,01 (s, 3H)
87	182-184	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,58 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,89 (s, 2H)
88	142-143	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,98 (dd, $J = 9,3, 5,0$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,00 (dd, $J = 11,3, 7,1$ Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,01 (s, 3H)
89	168-169	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,46 (d, $J = 154,8$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 9,3, 5,1$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,89 (s, 2H)
90		^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,52 (dd, $J = 8,9, 4,0$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 11,0, 9,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,88 (s, 3H)
91	163-164	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,51 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,0, 4,0$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 11,1, 9,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,88 (s, 2H)
92	175-178	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,71 (dd, $J = 9,1, 5,1$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,77 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)
93	40-50	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,71 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,93 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)
94	181-186	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,20 (q, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)
95	154-156	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,93 (s, 3H)
96	187-189	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,42 (br s, 2H), 3,76 (s, 3H)

97	206-208	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,65 (dd, $J = 9,2, 5,1$ Hz, 1H), 6,74 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 3H)
98	142-144	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,64 (dd, $J = 6,8, 2,7$ Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,11 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (s, 3H)
99	129-131	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,91 (dd, $J = 7,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (s, 3H)
100	150-154	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,42 (dt, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,62 (q, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,98 (d, $J = 3,0$ Hz, 3H), 3,31 - 3,18 (m, 2H)
101	166-168	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,33 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 16,4$ Hz, 2H), 4,58 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,23 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H)
102	135-138	^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,60 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H)
103	153-156	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,81 - 7,86 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,16 (br d, $J = 4$ Hz, 1H), 4,89 (br s, 2H), 3,97 (s, 3H)
104	172-174	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,61 (br s, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,89 (br s, 2H), 5,08 (br s, 4H)
105	113-115	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,79 (m, 1H), 7,60 (dt, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,74 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H)
106	170-171	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,88 (dd, $J = 8,1, 6,1$ Hz, 1H), 7,43 (dq, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,01 (s, 3H)
107	120-122	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,68 - 7,73 (m, 2H), 6,49 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,77 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,37 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H)
108	161-163	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,43 (br s, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 2H), 6,69 (br s, 2H), 6,57 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3,37 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H)
110	145-149	^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,64 - 5,45 (m, 1H), 3,88 (s, 3 H), 3,39 - 3,09 (m, 4H)
111	131-134	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,77 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,52 - 3,43 (m, 4H)

Đánh giá hoạt tính diệt cỏ

Hoạt tính diệt cỏ được đánh giá theo thang điểm nằm trong khoảng từ 0% đến 100%, trong đó 0% tương ứng với hoạt tính diệt cỏ bằng 0 và 100% tương ứng với tình trạng cây bị chết hoàn toàn. Dữ liệu được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4: Tiêu chuẩn đánh giá hoạt tính diệt cỏ

Tiêu chuẩn đánh giá	% Kiểm soát
A	95-100
B	85-94
C	75-84
D	60-74
E	45-59
F	30-44
G	0-29

Ví dụ A. Đánh giá hoạt tính diệt cỏ sau nảy mầm

Thử nghiệm sau nảy mầm I

Hạt giống của các loài thử nghiệm được trồng vào chậu hình tròn đường kính 12,7cm chứa hỗn hợp giá thể sạch (Metro-Mix 360[®], Sun Gro Horticulture). Quá trình xử lý sau nảy mầm được thực hiện 8-12 ngày trước khi phun và trồng trong nhà kính được trang bị nguồn chiếu sáng bổ sung để thu được 16 giờ chiếu sáng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 24°C đến 29°C. Toàn bộ các chậu được tưới nước bề mặt.

Khoảng 10mg mỗi hợp chất được hòa tan trong 1,3mL axeton-DMSO (97:3, thể tích/thể tích) và pha loãng với 4,1mL nước-isopropanol-dầu thực vật đậm đặc (78:20:2, thể tích/thể tích/thể tích) chứa 0,02% Triton X-155. Các dung dịch xử lý được pha loãng liên tiếp với chế phẩm dung môi nêu trên để thu được 1,85, 0,926, 0,462 và 0,231mg/mL hợp chất thử nghiệm được phân phối thành 2,7mL/chậu (lần lượt tương đương với 4,0, 2,0, 1,0, và 0,5 kg/ha). Các hợp chất đã điều chế được phun bằng máy phun khí nén DeVilbiss[®] ở áp suất nằm trong khoảng từ 2 đến 4psi. Sau khi xử lý, các chậu được chuyển trở lại nhà kính trong thời gian thử nghiệm. Toàn bộ các chậu được tưới bằng nước ngầm khi cần để thu được điều kiện sinh trưởng tối ưu. Toàn bộ các chậu được bón phân một tuần một lần bằng cách tưới bằng nước ngầm với chế phẩm phân bón Peters Peat-Lite Special[®] (20-10-20).

Hoạt tính diệt thực vật không mong muốn được đánh giá 10 ngày sau phun. Toàn bộ các đánh giá được thực hiện bằng mắt thường theo thang điểm nằm trong khoảng từ 0% đến 100%, trong đó 0% tương ứng với tình trạng cây không bị tổn thương và 100% tương ứng với tình trạng cây bị chết hoàn toàn như được thể hiện trong Bảng 4.

Các hợp chất thử nghiệm, liều lượng phun được sử dụng, các loài thực vật thử nghiệm và các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5. Hoạt tính diệt cỏ lá rộng, cỏ hòa thảo và các loài cây trồng khác

Hợp chất	Liều lượng phun (kg hoạt chất/ha)	Hiệu quả làm giảm sinh trưởng quan sát được (%) - 10 ngày sau phun				
		AVEFA	ECHCG	HELAN	IPOHE	SETFA
3	4	C	C	C	C	C
5	4	G	G	A	A	C
51	4	G	G	D	G	G
54	4	G	G	D	G	G
71	4	G	G	A	C	G
72	4	G	G	A	G	G
73	3,96	G	G	A	C	G
74	3,96	G	n/t	A	D	G

AVEFA: yến mạch hoang dã (*Avena fatua*).

ECHCG: cỏ lồng vực nước (*Echinochloa crusgalli*).

HELAN: cây hướng dương (*Helianthus annuus*).

IPOHE: cây bìm bìm biếc (*Ipomoea hederecea*).

SETFA: cỏ đuôi cáo khổng lồ (*Setaria faberi*).

n/t: không thử nghiệm.

Ví dụ B. Đánh giá hoạt tính diệt cỏ trước nảy mầm

Thử nghiệm trước nảy mầm I

Hạt giống của các loài thử nghiệm được trồng vào chậu nhựa hình tròn đường kính 12,7cm chứa đất thịt pha cát. Sau khi trồng, toàn bộ các chậu được tưới bằng hệ thống tưới tiêu 16 giờ trước khi phun hợp chất thử nghiệm.

Các hợp chất được hòa tan trong hỗn hợp axeton và DMSO theo tỷ lệ 97:3 thể tích/thể tích và pha loãng đến nồng độ thích hợp trong dung dịch phun cuối cùng chứa nước, axeton, isopropanol, DMSO và Agri-dex (dầu thực vật đậm đặc) theo tỷ lệ 59:23:15:1,0:1,5 thể tích/thể tích và 0,02% khối lượng/thể tích Triton X-155 để thu được dung dịch phun chứa liều lượng phun cao nhất. Liều lượng phun cao này được pha loãng liên tiếp với dung dịch phun nêu trên để phân phối hợp chất ở liều lượng 1/2X, 1/4X và 1/8X liều lượng cao nhất (lần lượt tương đương với 4,0, 2,0, 1,0, và 0,5 kg/ha).

Hợp chất đã điều chế (2,7mL) được tưới đều bằng pipet lên bề mặt đất sau đó kết hợp với nước (15mL). Sau khi xử lý, các chậu được chuyển trở lại nhà kính trong thời gian thử nghiệm. Nhà kính được chiếu sáng khoảng 15 giờ và duy trì ở khoảng 23-29°C ban ngày và 22-28°C ban đêm. Các chất dinh dưỡng và nước được bổ sung vào thường xuyên nhờ hệ thống tưới bề mặt và khi cần, quá trình chiếu sáng bổ sung được thực hiện từ trên cao bằng đèn kim loại halogenua công suất 1000W.

Hoạt tính diệt cỏ được đánh giá 14 ngày sau phun. Toàn bộ các đánh giá được thực hiện so với mẫu đối chứng thích hợp theo thang điểm nằm trong khoảng từ 0% đến 100%, trong đó 0% tương ứng với hoạt tính diệt cỏ bằng 0 và 100% tương ứng với tình trạng cây bị chết hoặc không nảy mầm từ đất như được thể hiện trong Bảng 4.

Các hợp chất thử nghiệm, liều lượng phun được sử dụng, các loài thực vật thử nghiệm và các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6. Hoạt tính diệt cỏ lá rộng, cỏ hòa thảo và các loài cây trồng khác

Hợp chất	Liều lượng phun (kg hoạt chất/ha)	Hiệu quả làm giảm sinh trưởng quan sát được (%) - 14 ngày sau phun				
		AVEFA	ECHCG	HELAN	IPOHE	SETFA
71	4	F	F	A	E	G
72	4	D	C	A	G	G
73	3,96	G	G	A	C	G
74	3,96	D	A	A	D	E

AVEFA: yến mạch hoang dã (*Avena fatua*).

ECHCG: cỏ lồng vực nước (*Echinochloa crusgalli*).

HELAN: cây hướng dương (*Helianthus annuus*).

IPOHE: cây bìm bìm biếc (*Ipomoea hederecea*).

SETFA: cỏ đuôi cáo khổng lồ (*Setaria faberi*).

Ví dụ C. Đánh giá hoạt tính diệt cỏ sau nảy mầm

Thử nghiệm sau nảy mầm II

Hạt giống hoặc hạt của các loài thử nghiệm được trồng vào hỗn hợp giá thể Sun Gro Metro-Mix® 360, có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 6,8 và hàm lượng chất hữu cơ khoảng 30%, trong các chậu nhựa có diện tích bề mặt bằng 64cm²). Khi cần đảm bảo

để các thực vật thử nghiệm nảy mầm tốt, sinh trưởng khỏe mạnh, biện pháp xử lý bằng chất diệt nấm và/hoặc xử lý bằng hóa chất khác hoặc biện pháp xử lý vật lý được áp dụng. Các thực vật này được trồng trong 7 đến 21 ngày trong nhà kính với khoảng 15 giờ chiếu sáng và duy trì ở khoảng 23-29 °C ban ngày và 22-28 °C ban đêm. Các chất dinh dưỡng và nước được bổ sung vào thường xuyên và khi cần, quá trình chiếu sáng bổ sung được thực hiện từ trên cao bằng đèn kim loại halogenua công suất 1000W. Các thực vật được sử dụng để thử nghiệm là các cây ở giai đoạn có 1 hoặc 2 lá đầy đủ.

Lượng xác định theo liều lượng cao nhất cần thử nghiệm của mỗi hợp chất thử nghiệm được nạp vào bình thủy tinh dung tích 25mL và hòa tan trong 4mL hỗn hợp axeton và DMSO theo tỷ lệ 97:3 thể tích/thể tích để thu được các dung dịch gốc đậm đặc. Khi hợp chất thử nghiệm không dễ tan, hỗn hợp này được đun nóng và/hoặc siêu âm. Các dung dịch gốc đậm đặc thu được được pha loãng với 20mL hỗn hợp chứa axeton, nước, rượu isopropylic, DMSO, dầu thực vật đậm đặc Atplus 411F, và chất hoạt động bề mặt Triton® X-155 theo tỷ lệ 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 thể tích/thể tích để thu được các dung dịch phun chứa liều lượng phun cao nhất. Các liều lượng phun khác được điều chế bằng cách pha loãng liên tiếp 12mL dung dịch có liều lượng cao nhất thành dung dịch chứa 2mL hỗn hợp axeton và DMSO theo tỷ lệ 97:3 thể tích/thể tích và 10mL hỗn hợp chứa axeton, nước, rượu isopropylic, DMSO, dầu thực vật đậm đặc Atplus 411F, và chất hoạt động bề mặt Triton X-155 theo tỷ lệ 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 thể tích/thể tích để thu được liều lượng 1/2X, 1/4X, 1/8X và 1/16X liều lượng cao nhất. Nồng độ của hợp chất thử nghiệm được tính theo thể tích phun 12mL tương ứng với liều lượng bằng 187L/ha. Các hợp chất đã điều chế được phun lên thực vật thử nghiệm bằng máy phun theo luống từ trên cao Mandel được trang bị vòi phun 8002E được hiệu chỉnh để phân phối 187 L/ha lên diện tích phun bằng 0,503m² ở chiều cao phun cao hơn chiều cao tán trung bình của thực vật thử nghiệm 43cm. Các thực vật đối chứng được phun theo cùng cách thức bằng dung môi mẫu trắng.

Các thực vật thử nghiệm và các thực vật đối chứng được trồng trong nhà kính như đã mô tả nêu trên và tưới nước bằng hệ thống tưới tiêu để ngăn ngừa hiện tượng rửa trôi các hợp chất thử nghiệm. Sau 14 ngày, tình trạng của các thực vật thử nghiệm so với tình trạng của các thực vật không được phun được đánh giá bằng mắt thường và chấm điểm theo thang điểm nằm trong khoảng từ 0% đến 100%, trong đó 0% tương ứng với tình

trạng cây không bị tổn thương hoặc ức chế sinh trưởng và 100% tương ứng với tình trạng cây bị chết hoàn toàn như được thể hiện trong Bảng 4.

Các hợp chất thử nghiệm, liều lượng phun được sử dụng, các loài thực vật thử nghiệm và các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 7.

Bảng 7. Hoạt tính diệt cỏ lá rộng và các loài cây trồng khác

Hợp chất	Liều lượng phun (g hoạt chất/ha)	Hiệu quả làm giảm sinh trưởng quan sát được (%) 14 ngày sau phun					
		ABUTH	AMARE	BRSNN	CHEAL	EPHHL	HELAN
1	35	G	G	G	G	G	B
	70	G	G	G	G	G	B
	140	G	G	G	G	G	B
3	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	A	G	G	G	G
	140	G	A	G	E	G	B
4	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	E
	140	G	G	G	G	G	D
5	35	G	G	E	G	G	F
	70	G	G	D	G	G	F
	140	G	G	D	G	G	E
6	35	A	C	C	A	B	B
	70	A	C	B	A	B	B
	140	A	A	B	A	A	A
7	35	B	C	B	A	A	A
	70	B	A	B	A	A	A
	140	A	A	A	A	A	A
8	35	A	G	D	E	A	G
	70	A	E	D	C	A	E
	140	A	D	C	B	A	B
9	35	C	G	C	B	C	B
	70	B	G	B	B	B	B
	140	A	G	A	B	B	A
10	35	B	B	C	B	A	B
	70	A	A	B	B	A	B
	140	A	A	B	A	A	B
11	35	B	n/t	B	A	A	A
	70	B	n/t	B	A	A	A
	140	A	n/t	B	A	A	A
12	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	D	G	G	G	G	G
13	35	D	G	G	D	E	B
	70	C	G	F	B	C	B
	140	C	G	E	B	A	B
14	140	G	G	G	C	G	B
15	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	E	G	G

	140	G	E	G	C	G	G
16	35	D	B	F	E	A	B
	70	D	B	D	D	A	A
	140	C	A	B	D	A	A
17	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
18	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	E
19	35	G	B	G	G	A	G
	70	D	B	E	G	A	G
	140	D	B	D	G	A	F
20	35	F	D	G	G	E	D
	70	D	A	G	F	B	C
	140	A	A	F	C	B	B
21	35	G	G	G	G	G	E
	70	G	G	G	G	G	E
	140	G	G	G	G	G	D
22	35	G	G	G	G	F	B
	70	G	G	G	G	E	B
	140	G	G	G	G	E	B
23	35	G	G	G	G	A	C
	70	G	G	C	G	A	B
	140	G	G	B	G	A	B
24	35	G	G	G	G	C	G
	70	G	G	G	G	A	G
	140	G	G	G	G	A	G
25	35	E	G	C	G	A	G
	70	D	G	A	G	A	G
	140	C	G	A	E	A	G
26	35	G	G	E	G	A	B
	70	G	G	D	G	A	A
	140	G	B	C	G	A	A
27	35	G	G	G	G	G	F
	70	G	G	G	G	G	C
	140	G	G	G	G	G	B
28	35	G	G	G	G	A	B
	70	G	G	G	G	A	B
	140	D	G	D	G	A	A
30	35	E	G	E	G	D	G
	70	C	G	D	G	C	G
	140	C	G	C	G	B	B
31	35	G	B	G	G	A	E
	70	G	B	G	G	A	B
	140	E	A	E	G	A	B
32	35	B	G	D	A	G	C
	70	B	E	D	A	D	C
	140	B	C	C	A	D	C
33	35	D	D	D	C	G	C
	70	C	C	D	C	D	B
	140	C	A	D	C	D	B
34	35	E	B	C	C	E	C

	70	D	A	C	C	D	B
	140	C	A	B	C	D	B
35	35	G	B	F	G	G	D
	70	C	A	E	D	G	B
	140	C	A	D	B	G	A
36	35	G	A	G	G	G	C
	70	G	A	F	E	G	C
	140	G	A	E	E	G	B
37	35	A	B	B	A	A	G
	70	A	A	A	A	A	F
	140	A	A	A	A	A	C
38	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	D	G	G	G	G
	140	G	D	G	G	G	D
40	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	A	G	G	G	G
	140	G	A	G	G	G	G
41	35	D	A	D	B	A	G
	70	C	A	C	B	A	D
	140	C	A	C	B	A	D
42	35	B	A	A	B	A	E
	70	B	A	A	B	A	D
	140	B	A	A	B	A	C
44	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
45	35	A	A	C	B	C	D
	70	A	A	A	A	B	D
	140	A	A	A	A	A	C
46	35	B	A	A	A	F	G
	70	A	A	A	A	D	F
	140	A	A	A	A	B	D
47	35	G	G	D	F	G	F
	70	F	C	D	F	G	F
	140	D	B	D	E	G	E
48	35	B	B	A	A	A	G
	70	A	A	A	A	A	E
	140	A	A	A	A	A	D
49	35	G	G	G	G	G	B
	70	G	G	G	F	G	B
	140	F	G	G	B	G	A
52	35	G	G	G	G	G	B
	70	G	G	G	G	G	A
	140	G	G	G	G	G	A
55	35	C	E	G	E	A	E
	70	C	B	G	D	A	D
	140	C	A	G	C	A	C
56	35	G	G	G	G	D	B
	70	G	G	G	G	A	B
	140	G	G	G	G	A	B
57	35	G	G	G	G	G	E
	70	G	G	G	G	D	B
	140	G	B	G	G	A	A

58	35	G	G	G	A	A	C
	70	G	E	G	A	A	C
	140	C	A	D	A	A	C
59	35	G	E	D	C	A	D
	70	G	B	B	B	A	C
	140	D	A	B	B	A	C
60	35	F	G	E	D	C	C
	70	D	F	D	C	C	C
	140	C	E	D	B	B	C
61	35	E	G	D	D	B	D
	70	D	F	B	D	A	D
	140	D	F	C	C	A	C
62	35	E	G	E	G	A	B
	70	B	G	E	G	A	C
	140	B	G	D	G	A	A
63	35	B	G	D	G	A	B
	70	D	F	C	G	A	B
	140	B	D	C	G	A	B
64	35	G	G	G	G	C	G
	70	G	G	G	G	B	D
	140	G	G	G	G	A	C
66	35	C	A	D	E	A	C
	70	C	A	C	B	A	B
	140	B	A	B	A	A	A
67	35	G	G	G	G	D	G
	70	G	G	G	G	A	G
	140	G	G	G	G	A	G
68	35	G	G	G	G	C	F
	70	G	G	G	G	A	E
	140	G	G	G	G	A	D
69	35	G	G	C	G	G	G
	70	G	G	C	G	D	E
	140	G	G	A	G	C	D
70	35	E	A	D	C	G	B
	70	C	A	D	B	G	A
	140	C	A	C	A	G	A
71	35	D	D	F	A	G	B
	70	C	A	B	A	G	A
	140	A	A	B	A	G	A
	280	A	A	A	A	G	A
72	35	C	A	C	A	G	A
	70	A	A	A	A	G	A
	140	A	A	A	A	G	A
	280	A	A	A	A	G	A
73	35	C	A	B	A	G	C
	70	C	A	A	A	G	B
	140	B	A	A	A	G	A
74	35	G	A	C	B	G	C
	70	F	A	B	A	G	C
	140	E	A	A	A	G	B
75	35	B	A	C	A	G	A
	70	A	A	B	A	G	A
	140	A	A	A	A	G	A

76	35	D	A	D	B	G	B
	70	C	A	C	B	G	B
	140	B	A	B	A	G	B
77	35	F	A	C	B	G	B
	70	D	A	B	A	G	A
	140	C	A	A	A	G	A
78	35	B	A	D	A	G	A
	70	B	A	C	A	G	A
	140	B	A	C	A	G	A
79	35	D	A	D	B	G	B
	70	C	A	D	B	G	B
	140	C	A	D	B	G	B
80	35	D	A	B	A	G	B
	70	C	A	B	A	G	B
	140	B	A	B	A	G	B
81	35	G	A	C	B	G	B
	70	D	A	B	B	G	B
	140	C	A	A	B	G	B
82	35	F	A	A	A	G	B
	70	D	A	A	A	G	B
	140	C	A	A	A	G	A
83	35	B	A	F	A	G	B
	70	B	A	A	A	G	A
	140	A	A	A	A	G	A
84	35	E	A	D	B	G	G
	70	D	A	C	B	G	F
	140	C	A	B	A	G	F
86	35	C	A	C	A	G	C
	70	B	A	C	A	G	B
	140	B	A	B	A	G	B
87	35	C	A	D	A	G	C
	70	B	A	C	A	G	C
	140	B	A	B	A	G	C
88	35	D	A	D	B	G	F
	70	B	A	D	B	G	D
	140	B	A	C	A	G	D
89	35	G	A	B	A	G	D
	70	C	A	B	A	G	D
	140	C	A	A	A	G	C
90	35	D	A	G	B	G	G
	70	C	A	G	A	G	G
	140	B	A	D	A	G	G
91	35	D	A	G	A	G	G
	70	C	A	E	A	G	G
	140	C	A	D	A	G	G
92	35	D	A	F	A	G	D
	70	B	A	D	B	G	D
	140	B	A	C	A	G	C
93	35	G	G	G	D	G	E
	70	G	G	F	C	G	D
	140	E	D	D	A	G	C
94	35	F	A	G	C	G	D
	70	E	A	G	B	G	B

	140	E	A	G	B	G	A
95	35	E	A	E	A	G	A
	70	C	A	E	A	G	A
	140	C	A	D	A	G	A
	140	C	A	D	A	G	A
96	35	C	A	G	A	G	A
	70	D	A	C	A	G	A
	140	B	A	B	A	G	A
	140	B	A	B	A	G	A
97	35	G	G	G	D	G	D
	70	G	G	G	B	G	C
	140	G	G	G	D	G	B
	140	G	G	G	D	G	B
98	35	G	G	G	E	G	G
	70	G	G	G	D	G	F
	140	G	F	G	D	G	D
	140	G	F	G	D	G	D
99	35	G	G	G	D	G	C
	70	G	G	G	C	G	B
	140	G	G	G	B	G	B
	140	G	G	G	B	G	B
100	35	E	C	G	A	A	D
	70	B	A	G	A	A	D
	140	A	A	G	A	A	C
	140	A	A	G	A	A	C
101	35	C	A	G	A	G	B
	70	B	A	B	A	G	B
	140	A	A	A	A	F	B
	140	A	A	A	A	F	B
102	35	G	n/t	G	A	G	C
	70	G	n/t	G	A	G	B
	140	E	n/t	G	A	G	B
	140	E	n/t	G	A	G	B
103	35	G	G	G	E	G	C
	70	G	G	G	B	G	C
	140	G	G	G	A	G	C
	140	G	G	G	A	G	C
104	35	G	G	G	E	G	E
	70	G	G	G	B	G	C
	140	G	G	G	B	G	C
	140	G	G	G	B	G	C
105	35	G	G	G	F	D	B
	70	G	G	F	F	C	B
	140	G	E	D	D	B	A
	140	G	E	D	D	B	A
106	35	E	F	G	G	E	G
	70	C	F	G	G	D	G
	140	C	D	G	E	C	G
	280	B	C	G	C	C	F
107	140	D	G	G	B	A	G
108	140	G	G	G	D	G	D
110	140	C	A	G	C	D	B

ABUTH: cây hoàn tiên (*Abutilon theophrasti*).

AMARE: đèn rế đỏ (*Amaranthus retroflexus*).

BRSNN: cải dầu (*Brassica napus*).

CHEAL: cây rau muối (*Chenopodium album*).

EPHHL: cỏ mủ (*Euphorbia heterophylla*).

HELAN: cây hướng dương (*Helianthus annuus*).

n/t: không thử nghiệm.

Bảng 8. Hoạt tính diệt cỏ hòa thảo, cỏ lác, và thực vật hòa thảo

Hợp chất	Liều lượng phun (g hoạt chất/ha)	Hiệu quả làm giảm sinh trưởng quan sát được (%) 14 ngày sau phun					
		CYPES	ECHCG	SETFA	ORYSA	TRZAS	ZEAMX
1	35	G	E	G	G	G	D
	70	G	D	E	G	G	D
	140	G	D	E	G	G	D
3	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
4	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
5	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
6	35	A	A	D	F	E	B
	70	A	A	C	E	D	B
	140	A	A	B	E	D	B
7	35	A	A	A	F	E	A
	70	A	A	A	F	D	A
	140	A	A	A	D	D	A
8	35	A	A	B	G	G	A
	70	A	A	A	G	F	A
	140	A	A	A	F	F	A
9	35	A	B	E	G	F	D
	70	A	B	D	G	E	D
	140	A	A	C	G	D	C
10	35	A	A	C	G	E	D
	70	A	A	A	G	D	C
	140	A	A	A	G	D	C
11	35	G	B	C	G	D	D
	70	A	A	B	G	D	D
	140	A	A	A	F	C	C
12	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
13	35	E	C	C	G	E	D
	70	C	A	C	G	D	D
	140	A	B	B	G	D	C
14	140	G	G	G	G	G	G
15	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
16	35	G	D	D	G	G	F
	70	E	D	D	G	F	E
	140	E	C	D	G	E	C
17	35	G	n/t	n/t	G	G	G

	70	G	n/t	n/t	G	G	G
	140	G	n/t	n/t	G	G	D
18	35	G	E	E	G	G	G
	70	G	D	E	G	E	F
	140	G	D	D	G	E	D
19	35	A	B	G	G	G	D
	70	A	B	G	G	G	D
	140	A	A	G	G	G	D
20	35	E	D	E	G	G	F
	70	C	C	C	F	G	E
	140	B	B	B	F	G	D
21	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	D	G	G	E
22	35	A	G	n/t	G	G	G
	70	A	G	n/t	G	E	D
	140	A	E	n/t	G	D	C
23	35	G	C	D	G	E	D
	70	E	A	C	G	E	D
	140	E	A	C	G	D	D
24	35	A	D	G	G	G	D
	70	A	B	G	G	G	C
	140	A	A	G	G	F	C
25	35	A	B	E	G	E	D
	70	A	B	D	F	E	C
	140	A	A	D	D	D	C
26	35	G	E	G	G	G	E
	70	G	D	G	G	G	E
	140	G	C	G	G	G	D
27	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	F
28	35	A	D	G	G	G	D
	70	A	C	E	G	G	D
	140	A	C	D	G	F	C
30	35	G	C	G	G	G	E
	70	A	C	G	G	G	D
	140	A	C	G	G	G	C
31	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	D	G	G	G	F
	140	G	C	G	G	G	E
32	35	A	D	n/t	G	E	D
	70	A	C	n/t	G	D	D
	140	A	C	n/t	G	D	C
33	35	A	n/t	G	G	G	D
	70	n/t	n/t	G	G	G	D
	140	A	n/t	E	G	G	C
34	35	G	n/t	C	G	E	D
	70	G	n/t	C	G	D	D
	140	G	n/t	C	G	D	D
35	35	G	G	G	G	G	G
	70	F	G	G	G	G	G
	140	A	G	G	G	G	F

36	35	G	n/t	G	G	G	G
	70	G	n/t	F	G	G	G
	140	G	n/t	E	G	G	G
37	35	A	A	D	G	G	D
	70	A	A	A	G	G	C
	140	A	A	A	G	G	B
38	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
40	35	G	G	n/t	G	G	G
	70	G	G	n/t	G	G	G
	140	G	G	n/t	G	G	E
41	35	G	C	C	G	F	D
	70	G	B	B	G	F	C
	140	G	A	B	G	E	C
42	35	A	A	D	F	D	D
	70	A	A	C	F	D	C
	140	A	A	C	F	D	C
44	35	G	D	G	G	G	G
	70	G	D	G	G	G	G
	140	G	C	G	G	G	G
45	35	F	C	D	E	F	E
	70	F	C	D	D	E	D
	140	D	B	B	D	D	C
46	35	A	E	G	G	G	G
	70	A	D	G	G	F	E
	140	A	B	G	G	E	C
47	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
48	35	G	C	G	F	G	F
	70	G	C	D	E	F	D
	140	F	B	C	D	D	C
49	35	G	G	G	G	G	F
	70	G	G	G	G	F	D
	140	G	G	G	G	F	D
52	35	G	E	G	G	G	D
	70	G	D	G	G	F	D
	140	G	C	E	G	F	D
55	35	G	C	C	G	G	D
	70	G	C	B	G	G	D
	140	G	C	B	G	G	D
56	35	G	C	D	G	G	E
	70	E	C	C	G	F	D
	140	E	A	C	G	F	C
57	35	G	B	E	G	G	G
	70	G	A	G	G	G	F
	140	G	A	E	G	F	E
58	35	D	C	F	G	G	E
	70	D	B	E	G	G	D
	140	D	A	E	G	G	C
59	35	G	C	E	G	G	D
	70	G	C	D	G	G	D

	140	B	n/t	D	G	G	D
60	35	C	D	F	G	E	D
	70	B	C	D	G	D	C
	140	B	B	C	G	D	B
61	35	G	B	D	G	D	n/t
	70	G	B	C	E	C	n/t
	140	E	B	B	D	C	n/t
62	35	A	B	G	G	G	A
	70	A	B	F	G	G	A
	140	A	A	D	G	G	A
63	35	A	n/t	C	G	E	A
	70	A	A	A	G	E	A
	140	A	A	A	G	E	A
64	35	F	G	G	G	G	F
	70	D	E	E	G	F	E
	140	B	C	C	G	F	C
66	35	G	A	C	F	E	D
	70	A	A	C	F	D	D
	140	A	A	B	F	D	C
67	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	E	E	G	G	D
	140	E	C	D	G	G	D
68	35	G	D	D	G	G	E
	70	G	D	D	G	E	D
	140	G	C	D	G	E	C
69	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
70	35	G	G	G	G	G	n/t
	70	G	G	G	G	G	n/t
	140	G	G	G	G	G	n/t
71	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	F	G	G	G	G	G
	280	E	G	G	G	G	G
72	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
	280	G	G	G	G	G	G
73	35	G	G	G	G	G	G
	70	E	G	G	G	G	G
	140	E	G	G	G	G	G
74	35	G	G	G	G	G	n/t
	70	G	G	G	G	G	n/t
	140	G	G	G	G	G	n/t
75	35	G	G	G	G	G	A
	70	G	G	G	G	G	A
	140	E	G	G	G	G	A
76	35	G	G	G	G	F	G
	70	F	G	G	G	E	G
	140	F	G	G	G	D	G
77	35	G	G	G	G	E	G
	70	G	G	G	G	D	G

	140	G	G	G	G	D	G
78	35	G	G	G	G	G	D
	70	G	G	G	G	G	D
	140	G	G	G	G	G	D
79	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
80	35	G	G	G	G	G	E
	70	G	G	G	G	G	D
	140	G	G	G	G	G	D
81	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
82	35	G	G	G	G	D	E
	70	F	G	G	F	D	D
	140	E	G	G	F	C	D
83	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
84	35	G	G	G	G	G	n/t
	70	G	G	G	G	G	n/t
	140	G	G	G	G	G	n/t
86	35	D	G	G	G	G	B
	70	D	G	G	G	G	B
	140	D	G	G	G	G	A
87	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
88	35	F	G	G	G	G	G
	70	D	G	G	G	E	G
	140	C	G	G	G	D	G
89	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
90	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
91	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
92	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
93	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
94	35	G	G	G	G	G	n/t
	70	G	G	G	G	G	n/t
	140	G	G	G	G	G	n/t
95	35	G	G	G	G	G	G
	70	E	G	G	G	G	G
	140	E	G	G	G	G	G
96	35	G	G	G	G	G	F

	70	G	G	G	G	F	D
	140	G	G	G	G	E	D
97	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
98	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
99	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
100	35	G	E	G	G	G	G
	70	G	C	G	G	G	A
	140	G	B	G	G	G	A
101	35	G	D	n/t	G	G	G
	70	G	D	n/t	G	G	G
	140	G	C	n/t	G	G	G
102	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
103	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
104	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
105	35	G	E	G	G	G	G
	70	G	D	G	G	G	G
	140	G	C	F	G	G	G
106	35	G	G	G	G	G	G
	70	G	G	G	G	G	G
	140	G	G	G	G	G	G
	280	G	G	G	G	G	G
107	140	G	G	G	G	G	G
108	140	G	C	G	G	G	G
110	140	E	G	G	G	G	G

ECHCG: cỏ lông vực nước (*Echinochloa crusgalli*).

CYPES: cỏ gấu ăn (*Cyperus esculentus*).

ORYSA: lúa (*Oryza sativa*).

SETFA: cỏ đuôi cáo khổng lồ (*Setaria faberi*).

TRZAS: lúa mì (*Triticum aestivum*).

ZEAMX: ngô/bắp (*Zea mays*).

n/t: không thử nghiệm.

Ví dụ D. Đánh giá hoạt tính diệt cỏ sau nảy mầm ở hệ thống trồng lúa mỳ và lúa mạch trong nhà kính

Thử nghiệm sau nảy mầm III

Hạt của các loài thử nghiệm được trồng vào hỗn hợp giá thể Sun Gro Metro-Mix® 360, có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 6,8 và hàm lượng chất hữu cơ khoảng 30%, trong các chậu nhựa có diện tích bề mặt bằng 103,2cm². Khi cần đảm bảo để các thực vật thử nghiệm nảy mầm tốt, sinh trưởng khỏe mạnh, biện pháp xử lý bằng chất diệt nấm và/hoặc xử lý bằng hóa chất khác hoặc biện pháp xử lý vật lý được áp dụng. Các thực vật này được trồng trong 7 đến 36 ngày trong nhà kính với khoảng 14 giờ chiếu sáng và duy trì ở khoảng 18°C ban ngày và 17°C ban đêm. Các chất dinh dưỡng và nước được bổ sung vào thường xuyên và khi cần, quá trình chiếu sáng bổ sung được thực hiện từ trên cao bằng đèn kim loại halogenua công suất 1000W. Các thực vật được sử dụng để thử nghiệm là các cây ở giai đoạn có 2 hoặc 3 lá đầy đủ.

Lượng xác định theo liều lượng cao nhất cần thử nghiệm của mỗi hợp chất thử nghiệm được nạp vào bình thủy tinh dung tích 25mL và hòa tan trong 4mL hỗn hợp axeton và DMSO theo tỷ lệ 97:3 thể tích/thể tích để thu được các dung dịch gốc đậm đặc. Khi hợp chất thử nghiệm không dễ tan, hỗn hợp này được đun nóng và/hoặc siêu âm. Các dung dịch gốc đậm đặc thu được được pha loãng với 20mL hỗn hợp chứa axeton, nước, rượu isopropylic, DMSO, dầu thực vật đậm đặc Agri-Dex, và chất hoạt động bề mặt X-77 theo tỷ lệ 48:39:10:1,5:1,5:0,02 thể tích/thể tích để thu được các dung dịch phun chứa liều lượng phun cao nhất. Các liều lượng phun khác được điều chế bằng cách pha loãng liên tiếp 12mL dung dịch có liều lượng cao nhất thành dung dịch chứa 2mL hỗn hợp axeton và DMSO theo tỷ lệ 97:3 thể tích/thể tích và 10mL hỗn hợp chứa axeton, nước, rượu isopropylic, DMSO, dầu thực vật đậm đặc Agri-Dex, và chất hoạt động bề mặt X-77 theo tỷ lệ 48:39:10:1,5:1,5:0,02 thể tích/thể tích để thu được liều lượng 1/2X, 1/4X, 1/8X và 1/16X liều lượng cao nhất. Nồng độ của hợp chất thử nghiệm được tính theo thể tích phun 12mL tương ứng với liều lượng bằng 187L/ha. Các hợp chất đã điều chế được phun lên thực vật thử nghiệm bằng máy phun theo luống từ trên cao Mandel được trang bị vòi phun 8002E được hiệu chỉnh để phân phối 187 L/ha lên diện tích phun bằng 0,503m² ở chiều cao phun cao hơn chiều cao tán trung bình của thực vật thử nghiệm 43cm. Các thực vật đối chứng được phun theo cùng cách thức bằng dung môi mẫu trắng.

Các thực vật thử nghiệm và các thực vật đối chứng được trồng trong nhà kính như đã mô tả nêu trên và tưới nước bằng hệ thống tưới tiêu để ngăn ngừa hiện tượng rửa trôi các hợp chất thử nghiệm. Sau 21 ngày, tình trạng của các thực vật thử nghiệm so với tình trạng của các thực vật không được phun được đánh giá bằng mắt thường và chấm điểm theo thang điểm nằm trong khoảng từ 0% đến 100%, trong đó 0% tương ứng với tình trạng cây không bị tổn thương hoặc ức chế sinh trưởng và 100% tương ứng với tình trạng cây bị chết hoàn toàn như được thể hiện trong Bảng 4.

Bằng cách sử dụng phân tích đơn vị xác suất chấp nhận được như được J. Berkson mô tả trong *Journal of the American Statistical Society*, 48, 565 (1953) và D. Finney trong “*Probit Analysis*” Cambridge University Press (1952), hoạt tính diệt cỏ gây tổn thương của hợp chất cụ thể ở các liều lượng khác nhau có thể được sử dụng để tính toán các trị số GR₂₀, GR₅₀, GR₈₀ và GR₉₀ được định nghĩa là yếu tố làm giảm sinh trưởng tương ứng với liều lượng hữu hiệu của chất diệt cỏ cần có để thu được tỷ lệ làm giảm sinh trưởng thực vật (GR) lần lượt bằng 20%, 50%, 80% và 90%. Phân tích đơn vị xác suất được áp dụng cho dữ liệu thu được từ nhiều liều lượng của các hợp chất riêng biệt sử dụng các quy trình được mô tả trong các ví dụ sau. Dữ liệu về các liều lượng và phân tích đơn vị xác suất của toàn bộ các liều lượng này được thể hiện trong các bảng sau.

Các hợp chất thử nghiệm, liều lượng phun được sử dụng, các loài thực vật thử nghiệm và các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 9 - Bảng 13.

Bảng 9: Hoạt tính diệt cỏ của hợp chất ở hệ thống trồng lúa mỳ và lúa mạch trong nhà kính

Hợp chất	Liều lượng phun (g hoạt chất/ha)	Hiệu quả làm giảm sinh trưởng quan sát được (%) - 21 ngày sau phun					
		ALOMY	APESV	BROTE	LOLSS	PHAMI	SETVI
7	17,5	E	E	E	F	C	D
	35	B	D	D	E	B	C
	70	A	C	A	D	A	B
	GR ₁₀	--	--	--	--	--	--
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--
	GR ₅₀	16	30	15	>140	10	6
	GR ₈₀	25	114	37	>140	24	13
	GR ₉₀	34	>140	59	>140	39	21
Hợp chất	Liều lượng phun	Hiệu quả làm giảm sinh trưởng quan sát được (%) - 21 ngày sau phun					
		HORVS	TRZAS	BRSNW	GALAP	LAMPU	SINAR

	(g hoạt chất/ha)						
7	17,5	C	C	D	E	C	C
	35	B	B	C	D	B	B
	70	B	B	A	A	A	A
	GR ₁₀	1	2	0,5	--	--	--
	GR ₂₀	2	3	1	--	--	--
	GR ₅₀	--	--	5	12	3	3
	GR ₈₀	--	--	24	31	12	15
	GR ₉₀	--	--	53	52	27	36

Bảng 10: Hoạt tính diệt cỏ của hợp chất ở hệ thống trồng lúa mỳ và lúa mạch trong nhà kính

Hợp chất	Liều lượng phun (g hoạt chất/ha)	Hiệu quả làm giảm sinh trưởng quan sát được (%) - 21 ngày sau phun					
		HORVS	TRZAS	CIRAR	GALAP	KCHSC	LAMPU
78	17,5	F	G	B	D	B	D
	35	E	F	B	D	A	C
	70	D	E	B	D	A	B
	GR ₂₀	13	20	--	--	--	--
	GR ₅₀	--	--	2	1	2	2
	GR ₈₀	--	--	7	>140	9	46
	GR ₉₀	--	--	12	>140	19	>140
82	17,5	F	D	B	D	D	G
	35	D	D	B	B	C	G
	70	C	C	B	B	C	F
	GR ₂₀	7	4	--	--	--	--
	GR ₅₀	--	--	1	10	2	89
	GR ₈₀	--	--	10	33	83	131
	GR ₉₀	--	--	34	64	>140	>140
Hợp chất	Liều lượng phun (g hoạt chất/ha)	Hiệu quả làm giảm sinh trưởng quan sát được (%) - 21 ngày sau phun					
		MATCH	PAPRH	SASKR	SINAR	VERPE	VIOTR
78	17,5	G	F	B	A	G	F
	35	F	D	n/a	A	D	F
	70	E	C	n/a	A	C	D
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--
	GR ₅₀	63	44	0,4	1	33	47
	GR ₈₀	>140	>140	9	3	77	>140
	GR ₉₀	>140	>140	42	8	119	>140
82	17,5	C	G	B	A	G	E
	35	C	G	B	A	G	D
	70	B	F	B	A	G	D
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--
	GR ₅₀	18	113	1	0,02	>140	31
	GR ₈₀	35	>140	10	0,5	>140	62
	GR ₉₀	49	>140	32	2	>140	90

Bảng 11: Hoạt tính diệt cỏ của hợp chất ở hệ thống trồng lúa mỳ và lúa mạch trong nhà kính

Hợp chất	Liều lượng phun (g hoạt chất/ha)	Hiệu quả làm giảm sinh trưởng quan sát được (%) - 21 ngày sau phun						
		ALOMY	APESV	LOLSS	SETVI	KCHSC	HORVS	TRZAS
8	17,5	G	G	G	D	E	F	F
	35	F	B	G	C	D	D	D
	70	E	B	F	C	D	D	D
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	7	6
	GR ₅₀	>70	22	>70	11	21	--	--
	GR ₈₀	>70	36	>70	72	>70	--	--
	GR ₉₀	>70	46	>70	>70	>70	--	--
9	17,5	C	G	G	E	G	D	D
	35	B	D	G	C	G	B	C
	70	B	C	E	B	G	B	C
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	3	4
	GR ₅₀	13	30	70	21	>70	--	--
	GR ₈₀	26	61	>70	46	>70	--	--
	GR ₉₀	38	89	>70	71	>70	--	--
10	35	F	G	G	D	G	D	D
	70	E	E	F	C	D	C	B
	140	B	B	D	A	C	B	B
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	11	4
	GR ₅₀	52	65	93	36	78	--	--
	GR ₈₀	109	106	>140	63	117	--	--
	GR ₉₀	>140	138	>140	85	>140	--	--
42	35	B	D	E	C	E	C	C
	70	A	C	D	B	E	B	C
	140	A	B	D	A	D	B	B
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	0,50	0,20
	GR ₅₀	11	22	44	10	54	--	--
	GR ₈₀	25	81	>140	46	>140	--	--
	GR ₉₀	40	>140	>140	>140	>140	--	--
46	35	D	G	G	G	B	E	D
	70	A	E	E	F	A	D	C
	140	A	D	D	D	A	B	B
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	8	10
	GR ₅₀	18	88	91	106	1	--	--
	GR ₈₀	35	>140	>140	>140	7	--	--
	GR ₉₀	49	>140	>140	>140	17	--	--

Bảng 12: Hoạt tính diệt cỏ của hợp chất ở hệ thống trồng lúa mỳ và lúa mạch trong nhà kính

Hợp chất	Liều lượng phun (g hoạt chất/ha)	Hiệu quả làm giảm sinh trưởng quan sát được (%) - 21 ngày sau phun							
		ALOMY	APESV	LOLSS	SETVI	MATCH	VERPE	HORVS	TRZAS
11	17,5	F	F	E	E	G	E	D	C
	35	E	D	D	C	F	D	D	B
	70	D	B	C	B	E	B	B	B
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--	3	0,12
	GR ₅₀	41	25	31	18	65	17	--	--
	GR ₈₀	>70	52	62	37	>70	41	--	--
	GR ₉₀	>70	>70	>70	53	>70	65	--	--
13	17,5	E	G	G	D	G	C	D	D
	35	D	E	G	C	F	B	C	C
	70	A	D	G	A	D	A	B	C
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--	2	2
	GR ₅₀	20	>70	>70	4	58	3	--	--
	GR ₈₀	40	>70	>70	20	>70	16	--	--
	GR ₉₀	57	>70	>70	45	>70	37	--	--

Bảng 13: Hoạt tính diệt cỏ của hợp chất ở hệ thống trồng lúa mỳ và lúa mạch trong nhà kính

Hợp chất	Liều lượng phun (g hoạt chất/ha)	Hiệu quả làm giảm sinh trưởng quan sát được (%) - 21 ngày sau phun					
		ALOMY	AVEFA	LOLSS	PHAMI	HORVS	TRZAS
32	17,5	B	E	G	G	E	D
	35	A	D	F	F	D	D
	70	A	D	D	E	D	C
	GR ₂₀	--	--	--	--	3	1
	GR ₅₀	5	31	54	65	--	--
	GR ₈₀	12	>70	>70	>70	--	--
	GR ₉₀	18	>70	>70	>70	--	--

ALOMY: cỏ đen (*Alopecurus myosuroides*).

APESV: cỏ gió (*Apera spicaventi*).

BROTE: cỏ tước mạch (*Bromus tectorum*).

HORVS: lúa mạch ngô (*Zea mays*)

TRZAS: lúa mỳ (*Hordeum vulgare*)

LOLSS: cỏ mạch bao gồm, cỏ mạch đen Ý (*Lolium multiflorum*), cỏ mạch thân cứng (*Lolium rigidum*), cỏ mạch đen (*Lolium multiflorum subsp. Gaudini*).

PHAMI: cỏ hoàng yến hạt nhỏ (*Phalaris minor*).

SETVI: cỏ đuôi cáo màu xanh (*Setaria viridis*).

KCHSC: cây bụi lửa (*Kochia scoparia*).

LAMPU: cây cam túc (*Lamium purpureum*).

GALAP: cây vắn vương (*Galium aparine*).

SINAR: mù tạc hoang dã (*Sinapis arvensis*).

VERPE: cây thủy cự (*Veronica persica*).

BRSNW: cải dầu (*Brassica napus*).

PAPRH: cây hồng anh (*Papaver rhoeas*).

SASKR: cây kế Nga (*Salsola iberica*).

CIRAR: cây kế đồng (*Cirsium arvense*).

VIOTR: hoa bướm màu tím hoang dã (*Viola tricolor*).

AVEFA: yến mạch hoang dã (*Avena fatua*).

MATCH: cây cam cúc (*Matricaria recutita* L.)

n/t: Không thử nghiệm

GR₂₀: Tỷ lệ làm giảm sinh trưởng thực vật bằng 20%.

GR₅₀: Tỷ lệ làm giảm sinh trưởng thực vật bằng 50%.

GR₈₀: Tỷ lệ làm giảm sinh trưởng thực vật bằng 80%.

GR₉₀: Tỷ lệ làm giảm sinh trưởng thực vật bằng 90%.

Ví dụ E. Đánh giá hoạt tính diệt cỏ sau nảy mầm ở ruộng lúa gieo sạ thẳng

Hạt giống hoặc hạt của các loài thử nghiệm được trồng vào giá thể đất được điều chế bằng cách trộn đất mùn (43% đất phù sa, 19% đất sét, và 38% cát, có độ pH bằng khoảng 8,1 và hàm lượng chất hữu cơ khoảng 1,5%) và cát sông ở tỷ lệ 80 đến 20. Giá thể đất này được chứa trong các chậu nhựa có diện tích bề mặt bằng 139,7 cm². Khi cần đảm bảo để các thực vật thử nghiệm nảy mầm tốt, sinh trưởng khỏe mạnh, biện pháp xử lý bằng chất diệt nấm và/hoặc xử lý bằng hóa chất khác hoặc biện pháp xử lý vật lý được

áp dụng. Các thực vật này được trồng trong 10 đến 17 ngày trong nhà kính với khoảng 14 giờ chiếu sáng và duy trì ở khoảng 29°C ban ngày và 26°C ban đêm. Các chất dinh dưỡng và nước được bổ sung vào thường xuyên và khi cần, quá trình chiếu sáng bổ sung được thực hiện từ trên cao bằng đèn kim loại halogenua công suất 1000W. Các thực vật được sử dụng để thử nghiệm là các cây ở giai đoạn có 2 hoặc 3 lá đầy đủ.

Lượng xác định theo liều lượng cao nhất cần thử nghiệm của mỗi hợp chất thử nghiệm được nạp vào bình thủy tinh dung tích 25mL và hòa tan trong hỗn hợp axeton-DMSO theo tỷ lệ 97:3 thể tích/thể tích để thu được dung dịch gốc 12X. Khi hợp chất thử nghiệm không dễ tan, hỗn hợp này được đun nóng và/hoặc siêu âm. Các dung dịch gốc đậm đặc được bổ sung vào các dung dịch phun sao cho nồng độ cuối cùng của axeton và DMSO lần lượt bằng 16,2% và 0,5%. Các dung dịch phun được pha loãng đến nồng độ cuối cùng thích hợp bằng cách bổ sung 10mL hỗn hợp chứa 1,5% (thể tích/thể tích) dầu thực vật đậm đặc Agri-dex. Các dung dịch phun cuối cùng chứa 1,25% (thể tích/thể tích) dầu thực vật đậm đặc Agri-dex. Nồng độ của hợp chất thử nghiệm được tính theo thể tích phun 12mL tương ứng với liều lượng bằng 187 L/ha. Các hợp chất đã điều chế được phun lên thực vật thử nghiệm bằng máy phun theo luống từ trên cao Mandel được trang bị vòi phun 8002E được hiệu chỉnh để phân phối 187 L/ha lên diện tích phun bằng 0,503m² ở chiều cao phun cao hơn chiều cao tán trung bình của thực vật thử nghiệm 43cm. Các thực vật đối chứng được phun theo cùng cách thức bằng dung môi mẫu trắng.

Các thực vật thử nghiệm và các thực vật đối chứng được trồng trong nhà kính như đã mô tả nêu trên và tưới nước bằng hệ thống tưới tiêu để ngăn ngừa hiện tượng rửa trôi các hợp chất thử nghiệm. Sau 20-22 ngày, tình trạng của các thực vật thử nghiệm so với tình trạng của các thực vật không được phun được đánh giá bằng mắt thường và chấm điểm theo thang điểm nằm trong khoảng từ 0% đến 100%, trong đó 0% tương ứng với tình trạng cây không bị tổn thương hoặc ức chế sinh trưởng và 100% tương ứng với tình trạng cây bị chết hoàn toàn như được thể hiện trong Bảng 4.

Bằng cách sử dụng phân tích đơn vị xác suất chấp nhận được như được J. Berkson mô tả trong *Journal of the American Statistical Society*, 48, 565 (1953) và D. Finney trong "*Probit Analysis*" Cambridge University Press (1952), hoạt tính diệt cỏ gây tổn thương của hợp chất cụ thể ở các liều lượng khác nhau có thể được sử dụng để tính toán các trị số GR₂₀, GR₅₀, GR₈₀ và GR₉₀ được định nghĩa là yếu tố làm giảm sinh trưởng

tương ứng với liều lượng hữu hiệu của chất diệt cỏ cần có để thu được tỷ lệ làm giảm sinh trưởng thực vật (GR) lần lượt bằng 20%, 50%, 80% và 90%. Phân tích đơn vị xác suất được áp dụng cho dữ liệu thu được từ nhiều liều lượng của các hợp chất riêng biệt sử dụng các quy trình được mô tả trong các ví dụ sau. Dữ liệu về các liều lượng và phân tích đơn vị xác suất của toàn bộ các liều lượng này được thể hiện trong các bảng sau.

Các hợp chất thử nghiệm, liều lượng phun được sử dụng, các loài thực vật thử nghiệm và các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 14.

Bảng 14. Hoạt tính diệt cỏ của hợp chất ở ruộng lúa gieo sạ thẳng

Hợp chất	Liều lượng phun (g hoạt chất/ha)	Hiệu quả làm giảm sinh trưởng quan sát được (%) - 21 ngày sau phun					
		BRAPP	CYPDI	CYPES	CYPIR	DIGSA	ECHCG
10	17,5	B	A	A	A	A	A
	35	A	A	A	A	B	A
	70	A	A	A	A	A	A
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--
	GR ₅₀	7	4	<18	6	1	10
	GR ₈₀	16	8	<18	10	8	14
	GR ₉₀	24	10	<18	13	21	16
11	17,5	B	A	B	A	A	A
	35	A	A	A	A	A	B
	70	A	A	A	A	A	A
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--
	GR ₅₀	7	3	<18	5	1	7
	GR ₈₀	16	7	<18	7	4	15
	GR ₉₀	25	10	<18	7	9	23
37	17,5	D	A	C	B	B	B
	35	B	A	B	E	A	B
	70	A	A	A	A	A	A
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--
	GR ₅₀	3	0,04	<18	6	0,07	0,33
	GR ₈₀	15	1	<18	23	2	4
	GR ₉₀	39	2	<18	46	8	17
66	17,5	B	A	A	A	C	A
	35	A	A	A	A	B	A
	70	A	A	A	A	B	A
	GR ₂₀	--	--	--	--	--	--
	GR ₅₀	2	0,42	0,0001	9	2	3
	GR ₈₀	7	3	0,0001	15	21	7
	GR ₉₀						
25	17,5						
	35	16	6	0,0001	19	77	12
	70	A	A	A	B	F	A
	GR ₂₀	A	A	A	A	D	A

	GR ₅₀	A	A	A	A	D	A
	GR ₈₀	--	--	--	--	--	--
	GR ₉₀	4	0,04	0,04	2	27	0,025
13	17,5	9	1	1	5	2530	1
	35	13	2	1	9	27000	3
	70	A	A	A	A	A	A
	GR ₂₀	A	A	A	A	A	B
	GR ₅₀	A	A	A	A	A	A
	GR ₈₀	--	--	--	--	--	--
	GR ₉₀	3	0,04	0,04	0,04	0,05	0,01
41	17,5	5	1	0	0	1	1
	35	7	2	0	0	6	10
	70	A	A	A	A	A	B
	GR ₂₀	A	A	A	A	A	A
	GR ₅₀	A	A	A	A	A	A
	GR ₈₀	--	--	--	--	--	--
	GR ₉₀	0,3	4	0,0001	0,0001	0,001	0,0018
42	17,5	2	6	0,0001	0,0001	0,131	0,0018
	35	6	7	0,0001	0,0001	2	0,0018
	70	A	A	A	A	A	A
	GR ₂₀	A	A	A	A	A	A
	GR ₅₀	A	A	A	A	A	A
	GR ₈₀	--	--	--	--	--	--
	GR ₉₀	0,004	0,004	0,4	3	0,004	0,0001
Hợp chất	Liều lượng phun (g hoạt chất/ha)	Hiệu quả làm giảm sinh trưởng quan sát được (%) - 21 ngày sau phun					
		ECHCO	LEFCH	ORYSJ	ORYSK	SCPJU	SEBEX
10	17,5	B	D	G	G	A	A
	35	A	A	D	E	A	A
	70	A	A	C	C	A	A
	GR ₂₀	--	--	14	20	--	--
	GR ₅₀	6	12	--	--	0,0002	3
	GR ₈₀	14	20	--	--	0,0207	8
	GR ₉₀	21	27	--	--	0,268	13
11	17,5	A	G	F	E	A	A
	35	A	A	C	D	A	A
	70	A	A	B	C	A	A
	GR ₂₀	--	--	8	7	--	--
	GR ₅₀	4	23	--	--	0,04	3
	GR ₈₀	9	34	--	--	1	7
	GR ₉₀	14	41	--	--	2	10
37	17,5	B	G	G	G	A	C
	35	A	G	G	G	A	B
	70	A	E	F	G	A	A
	GR ₂₀	--	--	56	70	--	--
	GR ₅₀	0,001	116	--	--	0,0001	2
	GR ₈₀	0,2	288	--	--	0,0001	15
	GR ₉₀	3	464	--	--	0,0001	47
66	17,5	A	G	D	F	A	D

	35	A	G	B	D	A	A
	70	A	F	B	B	A	A
	GR ₂₀	--	--	2	11	--	--
	GR ₅₀	2	105	--	--	0,0001	8
	GR ₈₀	6	227	--	--	0,0001	19
	GR ₉₀	11	339	--	--	0,0001	28
25	17,5	A	G	B	B	A	G
	35	A	G	A	B	A	A
	70	A	G	A	A	A	A
	GR ₂₀	--	--	1	3	--	--
	GR ₅₀	2	175	--	--	0,0001	19
	GR ₈₀	4	463	--	--	0,0001	26
	GR ₉₀	6	770	--	--	0,0001	30
13	17,5	A	D	E	G	A	95
	35	A	A	B	E	A	100
	70	A	A	A	D	A	100
	GR ₂₀	--	--	6	15	--	--
	GR ₅₀	1	14	--	--	0,0001	11
	GR ₈₀	3	25	--	--	0,0001	16
	GR ₉₀	6	33	--	--	0,0001	20
41	17,5	A	B	B	D	A	A
	35	A	A	A	C	A	A
	70	A	A	A	B	A	A
	GR ₂₀	--	--	1	2	--	--
	GR ₅₀	0,0003	6	--	--	0,0001	4
	GR ₈₀	0,0415	13	--	--	0,0001	9
	GR ₉₀	1	20	--	--	0,0001	13
42	17,5	A	A	B	D	A	A
	35	A	A	A	C	A	A
	70	A	A	A	C	A	A
	GR ₂₀	--	--	1	1	--	--
	GR ₅₀	0,00015	4	--	--	0,0001	2
	GR ₈₀	0,02070	8	--	--	0,0001	5
	GR ₉₀	0,268	13	--	--	0,0001	9

BRAPP: cỏ tín hiệu lá rộng, *Brachiaria platyphylla*.

CYPDI: cỏ lác mỡ, *Cyperus difformis*.

CYPES: cỏ gấu ăn, *Cyperus esculentus*.

CYPIR: cỏ lác rận, *Cyperus iria*.

DIGSA: cỏ túc hình, *Digitaria sanguinalis*.

ECHCG: cỏ lông vực nước, *Echinochloa crusgalli*.

ECHCO: cỏ lông vực đồng, *Echinochloa colonum*.

LEFCH: cỏ đuôi phụng, *Leptochloa chinensis*.

SCPJU: cói giúi bắc, *Schoenoplectus juncooides* Roxb.

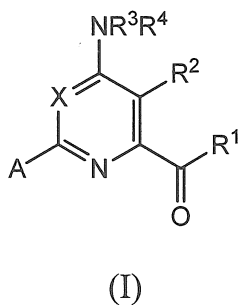
SEBEX: cây gai đầu hoa vàng, *Sesbania exaltata*.

ORYSK : *Oryza sativa*.

ORYSJ: *Oryza sativa*.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

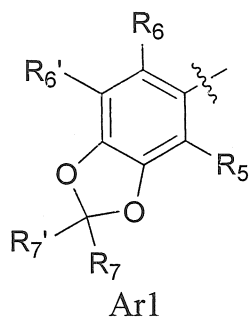
X là CF;

R¹ là OR¹', trong đó R¹' là hydro, C₁-C₈ alkyl, hoặc C₇-C₁₀ arylalkyl;

R² là Cl;

R³ và R⁴ độc lập là hydro;

A là Ar1:



R⁵ là hydro;

R⁶ là hydro;

R⁶' là hydro;

R⁷ và R⁷' độc lập là metyl;

hoặc dẫn xuất N-oxit hoặc muối nông dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R¹' là hydro.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R¹' là metyl.

4. Chế phẩm diệt cỏ chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và chất mang hoặc chất hỗ trợ nông dụng.

5. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó chế phẩm này còn chứa chất diệt cỏ bổ sung được chọn từ 4-CPA, 4-CPB, 4-CPP, 2,4-D, muối cholin của 2,4-D, 2,4-D este và amin, 2,4-DB, 3,4-DA, 3,4-DB, 2,4-DEB, 2,4-DEP, 3,4-DP, 2,3,6-TBA, 2,4,5-T, 2,4,5-TB, axetochlor, acifluorfen, aclonifen, acrolein, alachlor, allidochlor, alloxydim, rượu allylic, alorac, ametrifon, ametryn, amibuzin, amicarbazone, amidosulfuron, aminoxyclopyrachlor, aminopyralid, amiprofos-metyl, amitrol, amoni sulfamat, anilofos, anisuron, asulam, atraton, atrazin, azafenidin, azimsulfuron, aziprotryne, barban, BCPC, beflubutamid, benazolin, bencarbazon, benfluralin, benfuresate, bensulfuron-metyl, bensulid, benthioncarb, bentazon-natri, benzadox, benzfendison, benzipram, benzobixyclon, benzofenap, benzoflour, benzoylprop, benzthiazuron, bixyclopyron, bifenox, bilanafos, bispyribac-natri, borax, bromacil, brombonil, brombutid, bromfenoxim, bromxynil, brompyrazon, butachlor, butafenacil, butamifos, butenachlor, buthidazol, buthiuron, butralin, butroxydim, buturon, butylat, axit cacodylic, cafenstrol, canxi clorat, canxi xyanamid, cambendichlor, carbasulam, carbetamid, carboxazol, chlorprocarb, carfentrazone-etyl, CDEA, CEPC, chlometoxyfen, chloramben, chloranocryl, chlorazifop, chlorazin, chlorbromuron, chlorbufam, chloreturon, chlorfenac, chlorfenprop, chlorflurazol, chlorflurenol, chloridazon, chlorimuron, chlornitrofen, clopon, clotoluron, cloxuron, cloxynil, chlorpropham, chlorsulfuron, chlorthal, chlorthiamit, cinidon-etyl, cinmetylin, cinosulfuron, cisanilic, clethodim, clodinat, clodinafop-propargyl, clofop, clomazon, clomeprop, cloprop, cloproxydim, clopyralid, cloransulam-metyl, CMA, đồng sulfat, CPMF, CPPC, credazin, cresol, cumyluron, cyanatryn, cyanazin, xycloat, xyclosulfamuron, xycloxydim, cycluron, cyhalofop-butyl, cyperquat, cyprazin, cyprazol, cypromid, daimuron, dalapon, dazomet, delachlor, desmedipham, desmetryn, di-allate, dicamba, dichlobenil, dichloralurea, dichlormate, dichlorprop, dichlorprop-P, diclofop, diclosulam, diethamquat, diethatyl, difenopenten, difenoxuron, difenzoquat, diflufenican, diflufenzopyr, dimefuron, dimepiperate, dimethachlor, dimethametryn, dimethenamid, dimethenamid-P, dimexano, dimidazon, dinitramin, dinofenat, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, diphenamid, dipropetryn, diquat, disul, dithiopyr, diuron, DMPA, DNOC, DSMA, EBEP, eglinazin,

endothal, epronaz, EPTC, erbon, esprocarb, ethalfluralin, ethbenzamid, ethametsulfuron, ethidimuron, ethiolate, ethobenzamid, etobenzamid, ethofumesate, etoxyfen, etoxysulfuron, etinofen, etnipromid, etobenzanid, EXD, fenasulam, fenoprop, fenoxaprop, fenoxaprop-P-etyl, fenoxaprop-P-etyl + isoxadifen-etyl, fenoxasulfone, fenteracol, fenthiafrop, fentrazamid, fenuron, sắt (II) sulfat, flamprop, flamprop-M, flazaulfuron, florasulam, fluazifop, fluazifop-P-butyl, fluazolate, flucarbazon, flucetosulfuron, fluchloralin, flufenacet, flufenican, flufenpyr-etyl, flumetsulam, flumezin, flumiclorac-pentyl, flumioxazin, flumipropyn, fluometuron, flodifen, floglycofen, flomidine, flonitrofen, fluothiuron, flupoxam, flupropacil, flupropanat, flupyr-sulfuron, fluridone, flurochloridone, fluroxypyr, flurtamone, fluthiacet, fomesafen, foramsulfuron, fosamin, furyloxyfen, glufosinat, glufosinat-amoni, glyphosat, halosafen, halosulfuron-metyl, haloxydine, haloxyfop-metyl, haloxyfop-P-metyl, halauxifen-metyl, hexacloaxeton, hexaflurate, hexazinon, imazamethabenz, imazamox, imazapic, imazapyr, imazaquin, imazethapyr, imazosulfuron, indanofan, indaziflam, iotbonil, iotmetan, iotsulfuron, iofensulfuron, ioxynil, ipazin, ipfencarbazon, iprymidam, isocarbamid, isocil, isomethiozin, isonoruron, isopolinat, isopropalin, isoproturon, isouron, isoxaben, isoxachlortole, isoxaflutole, isoxapyrifop, karbutilat, ketospiradox, lactofen, lenacil, linuron, MAA, MAMA, MCPA, este và amin, MCPA-thioetyl, MCPB, mecoprop, mecoprop-P, medinoterb, mefenacet, mefluidid, mesoprazin, mesosulfuron, mesotrione, metam, metamifop, metamidron, metazachlor, metazosulfuron, metflurazon, methabenzthiazuron, methalpropalin, methazol, methiobencarb, methiozolin, methiuron, methometon, methoprottryne, metyl bromua, metyl isothioxyanat, metyldymron, metobenzuron, metobromuron, metolachlor, metosulam, metoxuron, metribuzin, metsulfuron, molinate, monalide, monisouron, axit monocloaxetic, monolinuron, monuron, morfamquat, MSMA, naproanilit, napropamid, napropamid-M, naptalam, neburon, nicosulfuron, nipyraclufen, nitralin, nitrofen, nitrofluorfen, norflurazon, noruron, OCH, orbencarb, *ortho*-điclobenzen, orthosulfamuron, oryzalin, oxadiargyl, oxadiazon, oxapyrazon, oxasulfuron, oxaziclomefon, oxyfluorfen, paraflufen-etyl, parafluron, paraquat, pebulat, axit pelargonic, pendimethalin, penoxsulam, pentaclophenol, pentanochlor, pentoxazon, perfluidone, pethoxamid, phenisopham, phenmedipham, phenmedipham-etyl, phenobenzuron, phenylthủy ngân axetat, picloram,

picolinafen, pinoxaden, piperophos, kali arsenit, kali azit, kali xyanat, pretilachlor, primisulfuron-metyl, procyazin, prodiamin, profluazol, profluralin, profoxydim, proglinazin, prohexadion-canxi, prometon, prometryn, propachlor, propanil, propaquizafop, propazin, propham, propisochlor, propoxycarbazon, propyrisulfuron, propyzamit, prosulfalin, prosulfocarb, prosulfuron, proxan, prynachlor, pydanon, pyraclonil, pyraflufen, pyrasulfotole, pyrazogyl, pyrazolynat, pyrazosulfuron-etyl, pyrazoxyfen, pyribenzoxim, pyributicarb, pyriclor, pyridafol, pyridat, pyriftalid, pyriminobac, pyrimisulfan, pyrithiobac-metyl, pyroxasulfone, pyroxsulam, quinclo rac, quinmerac, quino clamin, quinonamit, quizalofop, quizalofop-P-etyl, rhodethanil, rimsulfuron, saflufenacil, S-metolachlor, sebuthylazin, secbumeton, setoxydim, siduron, simazin, simeton, simetryn, SMA, natri arsenit, natri azit, natri clorat, sulcotrion, sulfallat, sulfentrazon, sulfometuron, sulfosat, sulfosulfuron, axit sulfuric, sulglycapin, swep, TCA, tebutam, tebuthiuron, tefuryltrion, tembotrion, tepraloxydim, terbacil, terbucarb, terbuchlor, terbumeton, terbuthylazin, terbutryn, tetrafluron, thenylchlor, thiazafluron, thiazopyr, thidiazimin, thidiazuron, thiencarbazon-metyl, thifensulfuron, thiobencarb, tiocarbazil, tioclorim, topramezon, tralkoxydim, triafamon, tri-allat, triasulfuron, triaziflam, tribenuron, tricamba, triclopyr este và amin, tridiphan, trietazin, trifloxysulfuron, trifluralin, triflusulfuron, trifop, trifopsim, trihydroxytriazin, trimeturon, tripropindan, tritac, tritosulfuron, vernolat và xylachlor.

6. Chế phẩm theo điểm 4 hoặc 5, trong đó chế phẩm này còn chứa chất an toàn diệt cỏ.

7. Phương pháp kiểm soát thực vật không mong muốn, bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu diệt cỏ của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 6.