



(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)



1-0036552

(51)^{2021.01} C07D 405/12

(13) B

(21) 1-2018-01350

(22) 04/10/2016

(86) PCT/US2016/055331 04/10/2016

(87) WO 2017/062362 13/04/2017

(30) 62/237,844 06/10/2015 US

(45) 25/08/2023 425

(43) 25/09/2018 366A

(73) CORTEVA AGRISCIENCE LLC (US)

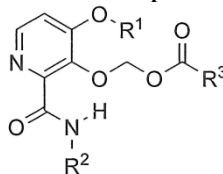
9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268, United States of America

(72) JANSMA, Matthew (US); ADAWAY, Timothy (US); TRIPPEER, Michael (US).

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

(54) PHƯƠNG PHÁP ALKYL HÓA PICOLINAMIT BẰNG CLOAXYLAL ĐƯỢC THỂ

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp alkyl hóa picolinamit bằng cloaxylal được thể. Cụ thể, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (III)



(III)

trong đó R¹, R², và R³ là như được xác định trong bản mô tả, bằng cách dùng cloaxylal được thể để alkyl hóa picolinamit, trong đó phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha và chất đồng xúc tác halogenua vô cơ.

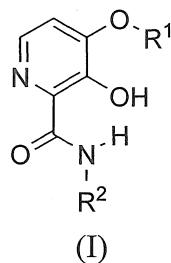
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp alkyl hóa hydroxypicolinamit bằng cloaxylal được thể bằng cách sử dụng chất xúc tác crown ete.

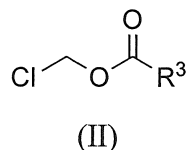
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế mô tả các phương pháp khác nhau được sử dụng để điều chế các picolinamit vòng lớn có hoạt tính diệt nấm. Ưu điểm của sáng chế là đề xuất các phương pháp trực tiếp và hiệu quả hơn để điều chế các picolinamit vòng lớn có hoạt tính diệt nấm và các hợp chất liên quan, ví dụ, bằng cách sử dụng các chất phản ứng và/hoặc chất trung gian hóa học mà giúp cải thiện được về mặt thời gian và hiệu quả chi phí.

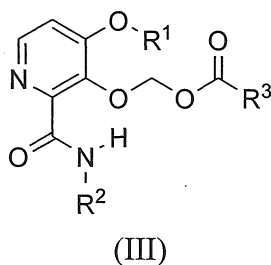
Sáng chế đề xuất phương pháp alkyl hóa picolinamit có công thức (I):



bằng cách cho phản ứng với cloaxylal được thể có công thức (II):



để tạo ra cấu trúc có công thức (III):



trong đó: R¹ là nhóm alkyl bậc một hoặc bậc hai;

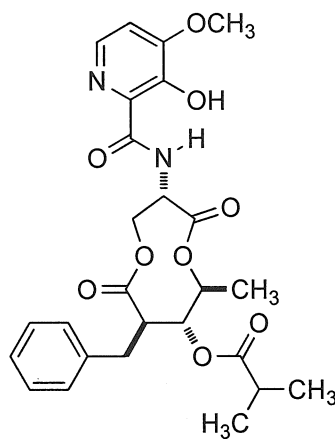
R^2 là dị vòng chứa 5–12 nguyên tử bao gồm 1–3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, P, và S, có một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C_1 – C_6 alkyl, C_1 – C_6 axyl, =O, benzyl, C_1 – C_6 alkyl ete, hoặc aryl ete; và

R^3 là nhóm alkyl bậc một, bậc hai, hoặc bậc ba, trong đó, phương pháp alkyl hóa này được thực hiện với sự có mặt của crown ete và chất đồng xúc tác halogenua vô cơ, trong đó crown ete này là ít nhất một ete được chọn từ nhóm bao gồm: 12-crown-4, 15-crown-5, 18-crown-6, và các crown ete benzo- và dibenzo- của chúng.

Một quy trình alkyl hóa đã được bộc lộ trong US 6,861,390 không sử dụng chất xúc tác chuyển pha (Xem hợp chất 23 và phương pháp A và B ở trong bản mô tả này).

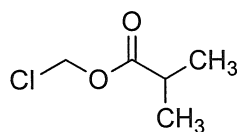
Theo một số phương án, picolinamit có công thức (I) được alkyl hóa với cloaxylal có công thức (II) trong dung môi hữu cơ bằng cách sử dụng chất xúc tác chuyển pha crown ete, chất đồng xúc tác iôđua vô cơ, và carbonat kim loại.

Theo một phương án, picolinamit là UK-2A (CAS số 167173-85-5), (3*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-8-benzyl-3-[[[(3-hydroxy-4-metoxypyridin-2-yl)carbonyl]amino]-6-metyl-4,9-dioxo-1,5-dioxonan-7-yl 2-metylpropanoat], có công thức (IV):



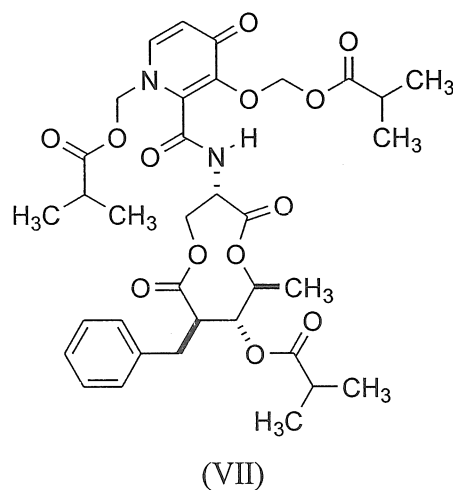
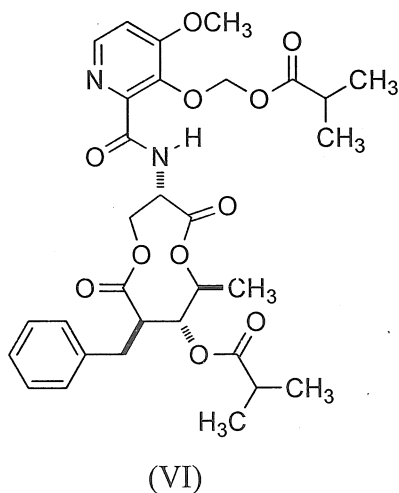
(IV)

Theo một phương án, UK-2A được alkyl hóa với clometyl isobutyrat (CAS số 61644-18-6) có công thức (V):



(V)

để tạo ra cấu trúc có công thức (VI). Công thức (VI) là (3*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-8-benzyl-3-[[[4-methoxy-3-[[[(2-methylpropanoyl)oxy]methoxy]-pyridin-2-yl]carbonyl]amino]-6-methyl-4,9-dioxo-1,5-dioxonan-7-yl 2-methylpropanoat]. Các sản phẩm phụ khác, như hợp chất có công thức (VII), có thể cũng được tạo ra. Một ưu điểm của phương pháp được bộc lộ ở đây là không tạo điều kiện cho sự tạo ra hợp chất có công thức (VII), nhờ đó làm tăng thêm sản lượng của sản phẩm mong muốn có công thức (VI).

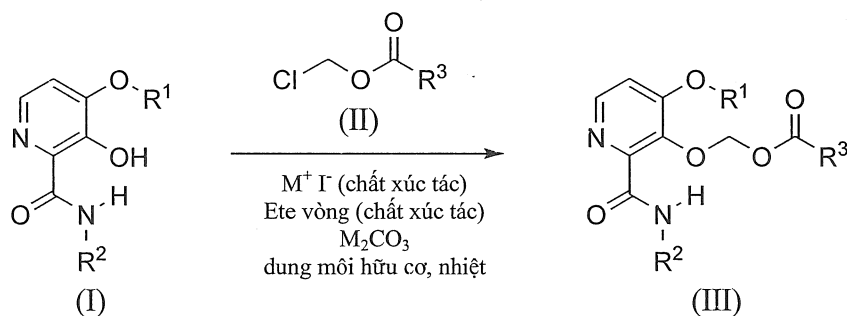


Trong bản mô tả, các tham chiếu đến các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các chất đồng phân quang học và các muối. Cụ thể là, khi các hợp chất theo sáng chế chứa cacbon bất đối xứng, cần hiểu là các hợp chất này có thể bao gồm chất đồng phân quang học, chất đồng phân không đối quang và các hỗn hợp triệt quang và không triệt quang của chúng. Các muối làm ví dụ có thể bao gồm: Hydroclorua, hydrobromua, hydroiôđua, và chất tương tự. Các hợp chất chứa liên kết đôi cacbon-cacbon có thể là *E*, *Z* hoặc các hỗn hợp *E/Z*.

Một số các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu này có thể có một hoặc nhiều chất đồng phân. Các chuyên gia có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng một chất đồng phân có thể có hoạt tính sinh học hơn các chất khác. Các cấu trúc được bộc lộ trong sáng chế thường được vẽ ở một dạng hình học thể hiện sự có mặt của chất đồng phân lập thể chính, và không nhằm thể hiện tất cả các dạng hình học và dạng hỗn biến của phân tử mà có thể có mặt. Trong trường hợp không biết được cấu trúc của nguyên tử cacbon lập thể cụ thể hoặc hỗn hợp gồm từng chất đồng phân lập thể với lượng tương tự, cấu trúc có thể được vẽ mà không thể hiện cấu trúc tuyệt đối (ví dụ liên kết không liên hoặc đứt, hình nêm có thể được sử dụng).

Mô tả chi tiết sáng chế

Picolinamit như các chất có công thức (I) có thể được alkyl hóa với cloaxylal có công thức (II) để tạo ra cấu trúc theo Công thức (III) theo sơ đồ I:



Sơ đồ I

trong đó R¹ là nhóm alkyl bậc một hoặc bậc hai; R² là dị vòng chứa 5–12 nguyên tử bao gồm 1–3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, P, và S, có một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁–C₆ alkyl, C₁–C₆ axyl, =O, benzyl, C₁–C₆ alkyl ete, hoặc aryl ete; và R³ là nhóm alkyl bậc một, bậc hai, hoặc bậc ba; và M được chọn từ nhóm bao gồm lithi, natri, hoặc kali. Ngoài hợp chất có công thức (III), phản ứng có thể cũng tạo ra một hoặc nhiều các sản phẩm phụ nữa.

Theo một số phương án, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm xeton, axetat este, hydrocacbon thơm, chất hữu cơ được clo hóa, hoặc nitril hữu cơ. Vẫn theo một số phương án, dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axeton, etyl axetat, và toluen.

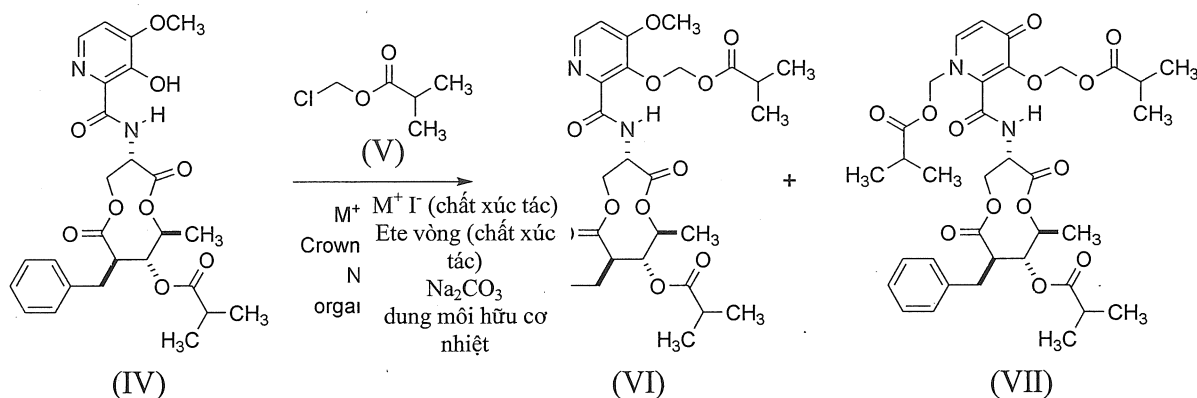
Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha và chất đồng xúc tác halogenua vô cơ. Chất xúc tác chuyển pha được sử dụng để thực hiện sáng chế là crown ete.

Crown ete được sử dụng để thực hiện sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm: 12-crown-4 (Công thức VIII), 15-crown-5 (Công thức IX), và 18-crown-6 (Công thức X) cũng như các crown ete benzo- và đibenzo- của chúng, như benzo-12-crown-4 (Công thức XI), benzo-15-crown-5 (Công thức XII), và đibenzo-18-crown-6 (Công thức XIII).

Theo một số phương án, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thấp bằng 30°C, 40°C, 50°C, cao bằng 100°C, 110°C, hoặc nằm trong phạm vi bất kỳ được định ra giữa hai trị số đã nêu bất kỳ, như từ 30°C đến 110°C.

Theo một số phương án, % khối lượng của picolinamit có công thức (I) trong phản ứng nhỏ bằng 1% khối lượng, 5% khối lượng, 8% khối lượng, 10% khối lượng, lớn bằng 15% khối lượng, 20% khối lượng, 25% khối lượng, hoặc nằm trong phạm vi bất kỳ được định ra giữa hai trị số đã nêu bất kỳ, như từ 1% khối lượng đến 25% khối lượng, trên cơ sở tổng khối lượng của hỗn hợp phản ứng.

Theo một số phương án, picolinamit có công thức (I) là UK-2A, cloaxylal được thể có công thức (II) là clometyl isobutyrat có công thức (V), cacbonat kim loại là natri cacbonat (Na_2CO_3), và hợp chất có công thức (III) là (3*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-8-benzyl-3-[[[(4-metoxi-3-[[[(2-metylpropanoyl)oxy]metoxy}-pyridin-2-yl)cacbonyl]amino]-6-metyl-4,9-dioxo-1,5-dioxonan-7-yl 2-metylpropanoat] (Công thức VI) theo sơ đồ II, trong đó crown ete này là theo sáng chế.



Sơ đồ II

Như được thể hiện trên sơ đồ II, phản ứng có thể tạo ra thêm các sản phẩm phụ, như hợp chất có công thức (VII). Theo một phương án, phản ứng có độ chọn lọc tương đối cao cho hợp chất có công thức (VI) khi chất xúc tác crown ete được sử dụng. Theo một phương án, sản lượng của hợp chất có công thức (VI) nhỏ bằng khoảng $80 \pm 2\%$ hoặc lớn bằng khoảng $98 \pm 2\%$ hoặc trị số bất kỳ nằm trong phạm vi được định ra bởi các trị số đã nêu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Như được thể hiện trên bảng 1, việc sử dụng chất xúc tác chuyển pha crown ete trong điều chế các hợp chất như các chất có công thức (VI) từ các nguyên liệu ban đầu

như các picolinamit có tác động tốt đến cả tốc độ phản ứng và sản lượng của hợp chất có công thức (VI). Sự vắng mặt chất xúc tác crown ete (bảng 1, đầu vào 1) trong phản ứng tạo ra sản lượng khiêm tốn của hợp chất có công thức (VI) (88%) và phản ứng cần 48 h để đạt được sự chuyển đổi của hợp chất có công thức (IV) là 94%. Sự có mặt 15-crown-5 (Công thức IX) làm chất xúc tác chuyển pha trong phản ứng tạo ra >99% sự chuyển đổi của hợp chất có công thức (IV) trong vòng 24 h và 95% sản lượng của hợp chất có công thức (VI) và 5% sản lượng là sản phẩm phụ có công thức (VII) (bảng 1, đầu vào 2). Sự giảm lượng 15-crown-5 (Công thức IX) làm giảm sản lượng của hợp chất có công thức (VI) từ 95% đến 93% và làm tăng sản lượng của sản phẩm phụ có công thức (VII) từ 5% đến 6% (bảng 1, đầu vào 3 so với đầu vào 2). Việc tăng lượng của 15-crown-5 (Công thức IX) cải thiện sự chuyển đổi của hợp chất có công thức (IV) (>99% trong vòng 10 h) và dẫn đến làm tăng sản lượng của hợp chất có công thức (VI) từ 95% đến 97% và làm giảm sản lượng của sản phẩm phụ có công thức (VII) từ 5% đến 3% (bảng 1, đầu vào 4 so với đầu vào 2). Sản lượng cao (>96%) của hợp chất có công thức VI có thể cũng đạt được ở các lượng khác nhau của chất đồng xúc tác natri iôt (bảng 1, các đầu vào 5–7). So với 15-crown-5, các hệ chất xúc tác chuyển pha bằng cách sử dụng benzo-15-crown-5 (Công thức XII) với natri iôt (bảng 1, đầu vào 8) hoặc 18-crown-6 (Công thức X) với kali iôđua (bảng 1, đầu vào 9) cũng tạo ra sản lượng của hợp chất có công thức (VI) mà cao hơn sản lượng của hợp chất có công thức (VI) khi vắng mặt chất xúc tác chuyển pha (tham chiếu bảng 1, đầu vào 1). Theo cách khác, các dung môi axeton (bảng 1, đầu vào 10) và toluen (bảng 1, đầu vào 11) có thể được sử dụng thay etyl axetat trong khi vẫn duy trì sản lượng cao của hợp chất có công thức (VI) được tạo ra mà phản ứng được thực hiện với sự có mặt của ít nhất một chất xúc tác crown ete. Vẫn theo các thử nghiệm khác, khi vắng mặt các phản ứng chất xúc tác chuyển pha với các dung môi axeton hoặc toluen thể hiện việc giảm >5% về sự chuyển đổi của công thức (IV) thành sản phẩm và sản lượng có công thức (VI) tương đối giống với các phản ứng được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác crown ete.

Bảng 1: So sánh các điều kiện phản ứng khác nhau.

Đầu vào	Dung môi	Nhiệt độ (°C)	Iôt (% mol)	Crown ete (% mol)	Thời gian chuyển đổi của IV ở thời gian(h)					VI (%)	VII (%)
					5 h	10 h	24 h	30 h	48 h		
1	Etyl axetat	55	NaI (6)	Không (0)	18	33	70	---	94	88	5
2	Etyl axetat	55	NaI (6)	IX (6)	68	93	>99	---	---	95	5
3	Etyl axetat	65	NaI (6)	IX (2)	54	86	>99	---	---	93	6
4	Etyl axetat	65	NaI (6)	IX (10)	89	>99	---	---	---	97	3
5	Etyl axetat	45	NaI (6)	IX (10)	49	92	>99	---	---	97	2
6	Etyl axetat	55	NaI (9)	IX (10)	86	>99	---	---	---	96	4
7	Etyl axetat	55	NaI (3)	IX (10)	61	86	>99	---	---	96	2
8	Etyl axetat	55	NaI (6)	XII (5)	50	85	>99	---	---	95	5
9	Etyl axetat	55	KI (6)	X (6)	57	92	>99	---	---	91	4
10	Axeton	54	NaI (6)	IX (6)	77	97	>99	---	---	92	4
11	Toluen	55	NaI (6)	IX (6)	20	43	96	99	---	95	3

Ví dụ 1: Sự chuyển đổi của UK-2A (Công thức IV) thành Công thức (VI) với sự có mặt của clometyl isobutytrat (Công thức V), 15-crown-5 (Công thức IX), natri iôt (NaI), và natri cacbonat (Na_2CO_3) trong dung môi etyl axetat (tương ứng với đầu vào 4 của bảng 1).

Lò phản ứng thủy tinh có hai vỏ 1L được trang bị với lớp đệm nitơ, động cơ khuấy trên đầu, bộ cánh quay 4 lưỡi cách nhau 45° bơm xuống, vách ngăn “h”, bộ ngưng tụ West, và hộp đo nhiệt được nạp tuần tự với UK-2A rắn (56,10 g, 0,109 mol, 1,0 đương lượng), Na_2CO_3 khan (23,09 g, 0,218 mol, 2,0 đương lượng), NaI (0,979 g, 0,0065 mol, 6% mol) rắn, nonyl phenyl xeton (1,5022 g, chất nội chuẩn không phản ứng cho phân tích HPLC), 15-crown-5 (2,444 g, 0,0109 mol, 10% mol), clometyl isobutytrat nguyên chất (16,47 g, 0,120 mol, 1,1 đương lượng), và etyl axetat (361 g). Bình phản ứng 1L được đặt dưới môi trường nitơ, bước khuấy được bắt đầu, và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 65°C . Các mẫu của hỗn hợp phản ứng (xấp xỉ 1 mL) được lấy ra ở 5 h và 10 h.

Mỗi mẫu được bổ sung vào etyl axetat tươi (5 mL), ống tiêm được lọc, và được pha loãng xấp xỉ 6:1 (thể tích/thể tích) với 0,1% axit formic trong *N,N*-dimetylformamit. Các mẫu tạo ra được phân tích bởi HPLC (phát hiện UV, 270 nm) và nồng độ mol của UK-2A không phản ứng (Công thức IV), Công thức (VI), và sản phẩm phụ có công thức (VII) được xác định dựa trên số lượng đã biết của chất nội chuẩn (nonyl phenyl xeton). Sự chuyển đổi của công thức (IV) và sản phẩm thu được có công thức (VI) và Công thức (VII) có thể được tính toán trên cơ sở thông tin này (xem ví dụ đầu vào 4 của bảng 1).

Ví dụ 2: Sự chuyển đổi của UK-2A (Công thức IV) thành Công thức (VI) với sự có mặt của clometyl isobutytrat (Công thức V), benzo-15-crown-5 (Công thức XII), natri iôt (NaI), và natri cacbonat (Na_2CO_3) trong dung môi etyl axetat (tương ứng với đầu vào 8 của bảng 1).

Lò phản ứng thủy tinh có hai vỏ 1L được trang bị với lớp đệm nitơ, động cơ khuấy trên đầu, bộ cánh quay 4 lưỡi cách nhau 45° bơm xuống, vách ngăn “h”, bộ ngưng tụ West, và hộp đo nhiệt được nạp tuần tự với UK-2A rắn (56,09 g, 0,109 mol, 1,0 đương lượng), Na_2CO_3 khan (23,09 g, 0,218 mol, 2,0 đương lượng), NaI rắn (0,973 g, 0,0065 mol, 6% mol), nonyl phenyl xeton (1,5269 g, chất nội chuẩn không phản ứng cho phân tích HPLC), benzo-15-crown-5 (1,454 g, 0,0054 mol, 5% mol), clometyl isobutytrat nguyên chất (16,48 g, 0,120 mol, 1,1 đương lượng), và etyl axetat (317 g). Bình phản ứng 1L được đặt dưới môi trường nitơ, bước khuấy được bắt đầu, và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 55°C . Các mẫu của hỗn hợp phản ứng (xấp xỉ 1 mL) được lấy ra ở 5 h, 10 h, và 24 h. Mỗi mẫu được bổ sung vào etyl axetat tươi (5 mL), ống tiêm được lọc, và được pha loãng xấp xỉ 6:1 (thể tích/thể tích) với 0,1% axit formic trong *N,N*-dimetylformamit. Các mẫu tạo ra được phân tích bởi HPLC (phát hiện UV, 270 nm) và nồng độ mol của UK-2A không phản ứng (Công thức IV), Công thức (VI), và sản phẩm phụ có công thức (VII) được xác định dựa trên số lượng đã biết của chất nội chuẩn (nonyl phenyl xeton). Sự chuyển đổi của công thức (IV) và sản phẩm thu được có công thức (VI) và Công thức (VII) có thể được tính toán trên cơ sở thông tin này (xem ví dụ, đầu vào 8 của bảng 1).

Ví dụ 3: Sự chuyển đổi của UK-2A (Công thức IV) thành Công thức (VI) với sự có mặt của clometyl isobutytrat (Công thức V), 18-crown-6 (Công thức X), kali iôđua (KI), và natri cacbonat (Na_2CO_3) trong dung môi etyl axetat (tương ứng với đầu vào 9 của bảng 1).

Lò phản ứng thủy tinh có hai vỏ 1L được trang bị với lớp đệm nitơ, động cơ khuấy trên đầu, bộ cánh quay 4 lưỡi cách nhau 45° bơm xuống, vách ngăn “h”, bộ ngưng tụ West, và hộp đo nhiệt được nạp tuần tự với UK-2A rắn (56,05 g, 0,109 mol, 1,0 đương lượng), Na_2CO_3 khan (23,12 g, 0,218 mol, 2,0 đương lượng), KI rắn (1,096 g, 0,0065 mol, 6% mol), nonyl phenyl xeton (1,5270 g, chất nội chuẩn không phản ứng cho phân tích HPLC), 18-crown-6 (1,454 g, 0,0066 mol, 6% mol), clometyl isobutytrat nguyên chất (16,54 g, 0,121 mol, 1,1 đương lượng), và etyl axetat (317 g). Bình phản ứng 1L được đặt dưới môi trường nitơ, bước khuấy được bắt đầu, và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 55°C. Các mẫu của hỗn hợp phản ứng (xấp xỉ 1 mL) được lấy ra ở 5 h, 10 h, và 24 h. Mỗi mẫu được bổ sung vào etyl axetat tươi (5 mL), ống tiêm được lọc, và được pha loãng xấp xỉ 6:1 (thể tích/thể tích) với 0,1% axit formic trong *N,N*-dimetylformamit. Các mẫu tạo ra được phân tích bởi HPLC (phát hiện UV, 270 nm) và nồng độ mol của UK-2A không phản ứng (Công thức IV), Công thức (VI), và sản phẩm phụ có công thức (VII) được xác định dựa trên số lượng đã biết của chất nội chuẩn (nonyl phenyl xeton). Sự chuyển đổi của công thức (IV) và sản phẩm thu được có công thức (VI) và Công thức (VII) có thể được tính toán trên cơ sở thông tin này (xem ví dụ, đầu vào 9 của bảng 1).

Ví dụ 4: Sự chuyển đổi của UK-2A (Công thức IV) thành Công thức (VI) với sự có mặt của clometyl isobutytrat (Công thức V), 15-crown-5 (Công thức X), natri iốt (NaI), và natri cacbonat (Na_2CO_3) trong dung môi axeton (tương ứng với đầu vào 10 của bảng 1).

Lò phản ứng thủy tinh có hai vỏ 1L được trang bị với lớp đệm nitơ, động cơ khuấy trên đầu, bộ cánh quay 4 lưỡi cách nhau 45° bơm xuống, vách ngăn “h”, bộ ngưng tụ West, và hộp đo nhiệt được nạp tuần tự với UK-2A rắn (56,02 g, 0,109 mol, 1,0 đương lượng), Na_2CO_3 khan (23,09 g, 0,218 mol, 2,0 đương lượng), NaI rắn (0,971 g, 0,0065 mol, 6% mol), nonyl phenyl xeton (1,5469 g, chất nội chuẩn không phản ứng cho phân tích HPLC), 15-crown-5 (1,467 g, 0,0065 mol, 6% mol), clometyl isobutytrat nguyên chất (16,50 g, 0,120 mol, 1,1 đương lượng), và axeton (317 g). Bình phản ứng 1L được đặt dưới môi trường nitơ, bước khuấy được bắt đầu, và hỗn hợp phản ứng được làm nóng để hồi lưu (xấp xỉ 54°C). Các mẫu của hỗn hợp phản ứng (xấp xỉ 1 mL) được lấy ra ở 5 h, 10 h, và 24 h. Mỗi mẫu được bổ sung vào etyl axetat tươi (5 mL), ống tiêm được lọc, và được pha loãng xấp xỉ 6:1 (thể tích/thể tích) với 0,1% axit formic trong *N,N*-dimetylformamit. Các mẫu tạo ra được phân tích bởi HPLC (phát hiện UV, 270 nm) và

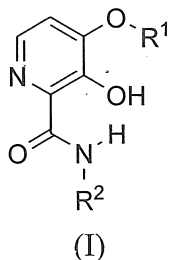
nồng độ mol của UK-2A không phản ứng (Công thức IV), Công thức (VI), và sản phẩm phụ có công thức (VII) được xác định dựa trên số lượng đã biết của chất nội chuẩn (nonyl phenyl xeton). Sự chuyển đổi của công thức (IV) và sản phẩm thu được có công thức (VI) và Công thức (VII) có thể được tính toán trên cơ sở thông tin này (xem ví dụ đầu vào 10 của bảng 1).

Ví dụ 5: Sự chuyển đổi của UK-2A (Công thức IV) thành Công thức (VI) với sự có mặt của clometyl isobutytrat (Công thức V), 15-crown-5 (Công thức X), natri iôt (NaI), và natri cacbonat (Na_2CO_3) trong dung môi toluen (tương ứng với đầu vào 11 của bảng 1).

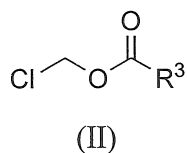
Lò phản ứng thủy tinh có hai vỏ 1L được trang bị với lớp đệm nitơ, động cơ khuấy trên đầu, bộ cánh quay 4 lưỡi cách nhau 45° bom xuống, vách ngăn “h”, bộ ngưng tụ West, và hộp đo nhiệt được nạp tuần tự với UK-2A rắn (56,16 g, 0,109 mol, 1,0 đương lượng), Na_2CO_3 khan (23,12 g, 0,218 mol, 2,0 đương lượng), NaI rắn (0,961 g, 0,0064 mol, 6% mol), nonyl phenyl xeton (1,5049 g, chất nội chuẩn không phản ứng cho phân tích HPLC), 15-crown-5 (1,481 g, 0,0066 mol, 6% mol), clometyl isobutytrat nguyên chất (16,53 g, 0,121 mol, 1,1 đương lượng), và toluen (326 g). Bình phản ứng 1L được đặt dưới môi trường nitơ, bước khuấy được bắt đầu, và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 55°C . Các mẫu của hỗn hợp phản ứng (xấp xỉ 1 mL) được lấy ra ở 5 h, 10 h, 24 h, và 30 h. Mỗi mẫu được bổ sung vào etyl axetat tươi (5 mL), ống tiêm được lọc, và được pha loãng xấp xỉ 6:1 (thể tích/thể tích) với 0,1% axit formic trong *N,N*-dimetylformamit. Các mẫu tạo ra được phân tích bởi HPLC (phát hiện UV, 270 nm) và nồng độ mol của UK-2A không phản ứng (Công thức IV), Công thức (VI), và sản phẩm phụ có công thức (VII) được xác định dựa trên số lượng đã biết của chất nội chuẩn (nonyl phenyl xeton). Sự chuyển đổi của công thức (IV) và sản phẩm thu được có công thức (VI) và Công thức (VII) có thể được tính toán trên cơ sở thông tin này (xem ví dụ, đầu vào 11 của bảng 1).

YÊU CẦU BẢO HỘ

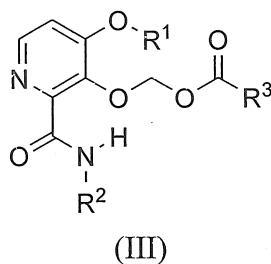
1. Phương pháp alkyl hóa picolinamit bằng cloaxylal được thể, bao gồm các bước:
cho picolinamit có công thức (I):



phản ứng với cloaxylal được thể có công thức (II):



để tạo ra hợp chất có công thức (III):



trong đó:

R^1 là nhóm alkyl bậc một hoặc bậc hai;

R^2 là dị vòng có 5–12 nguyên tử, trong đó bao gồm 1–3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, P, và S, có một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C_1 – C_6 alkyl, C_1 – C_6 axyl, =O, benzyl, C_1 – C_6 alkyl ete, hoặc aryl ete;

R^3 là nhóm alkyl bậc một, bậc hai, hoặc bậc ba; và

trong đó, bước phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của crown ete và chất đồng xúc tác halogenua vô cơ, trong đó crown ete này là ít nhất một ete được chọn từ nhóm bao gồm: 12-crown-4, 15-crown-5, 18-crown-6, và các crown ete benzo- và đibenzo- của chúng.

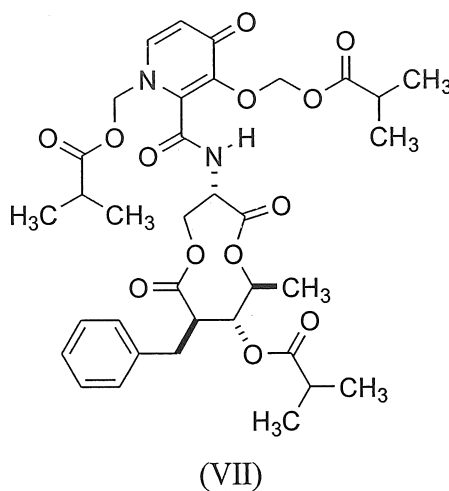
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó crown ete này là ít nhất một ete được chọn từ nhóm bao gồm 12-crown-4, 15-crown-5, 18-crown-6, benzo-12-crown-4, benzo-15-crown-5, và đibenzo-18-crown-6, tốt hơn nếu ít nhất một ete được chọn từ nhóm bao gồm 15-crown-5, 18-crown-6, và benzo-15-crown-5.
3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó chất đồng xúc tác halogenua vô cơ là iôđua vô cơ, trong đó tốt hơn nếu iôđua vô cơ này là ít nhất một muối iôđua được chọn từ nhóm bao gồm natri iôđua và kali iôđua.
4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phản ứng này được thực hiện trong dung môi hữu cơ.
5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó dung môi hữu cơ này là ít nhất một dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm keton, axetat este, hydrocacbon thơm, chất hữu cơ được clo hóa, và nitril hữu cơ.
6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó dung môi hữu cơ này là ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm axeton, etyl axetat, và toluen.
7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phản ứng này được thực hiện trong môi trường bazơ.
8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó môi trường bazơ này được tạo ra bởi cacbonat kim loại, trong đó tốt hơn nếu cacbonat kim loại này là ít nhất một cacbonat được chọn từ nhóm bao gồm natri cacbonat và kali cacbonat.
9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó picolinamit có công thức (I) là (3*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-8-benzyl-3-{[(3-hydroxy-4-metoxypyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-6-metyl-4,9-dioxo-1,5-dioxonan-7-yl 2-metylpropanoat], cloaxylal được thể có công thức (II) là clometyl isobutytrat, và hợp chất có công thức (III) là (3*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-8-benzyl-3-{[(4-metoxi-3-

{[(2-metylpropanoyl)oxy]metoxy}-pyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-6-metyl-4,9-dioxo-1,5-dioxonan-7-yl 2-metylpropanoat].

10. Phương pháp theo điểm 1, bao gồm bước:

cho (3*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-8-benzyl-3-{[(3-hydroxy-4-metoxypyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-6-metyl-4,9-dioxo-1,5-dioxonan-7-yl 2-metylpropanoat] phản ứng với clometyl isobutyrat với sự có mặt của crown ete và iôđua vô cơ để tạo ra (3*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-8-benzyl-3-{[(4-metoxy-3-{[(2-metylpropanoyl)oxy]metoxy}-pyridin-2-yl)cacbonyl]amino}-6-metyl-4,9-dioxo-1,5-dioxonan-7-yl 2-metylpropanoat] và một hoặc nhiều sản phẩm phụ, trong đó crown ete này là ít nhất một ete được chọn từ nhóm bao gồm 12-crown-4, 15-crown-5, 18-crown-6, và các crown ete benzo- và đibenzo- của chúng.

11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó một hoặc nhiều sản phẩm phụ bao gồm hợp chất có công thức VII:



12. Phương pháp theo điểm 10, trong đó crown ete này là ít nhất một ete được chọn từ nhóm bao gồm 12-crown-4, 15-crown-5, 18-crown-6, và benzo-12-crown-4, benzo-15-crown-5, và đibenzo-18-crown-6.

13. Phương pháp theo điểm 10, trong đó iôđua vô cơ này là ít nhất một iôđua được chọn từ nhóm bao gồm natri iôđua và kali iôđua.

14. Phương pháp theo điểm 10, trong đó phản ứng này được thực hiện trong ít nhất một dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axeton, etyl axetat, và toluen.
15. Phương pháp theo điểm 10, trong đó crown ete này là ít nhất một ete được chọn từ nhóm bao gồm 15-crown-5, 18-crown-6, và benzo-15-crown-5.