



(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)



1-0042558

(51)^{2020.01} C07D 413/10

(13) B

(21) 1-2021-01839

(22) 25/09/2019

(86) PCT/CN2019/107666 25/09/2019

(87) WO2020/063613 02/04/2020

(30) 201811146442.1 29/09/2018 CN

(45) 27/01/2025 442

(43) 25/06/2021 399

(73) 1. SHENYANG SINOCEM AGROCHEMICALS R&D CO., LTD. (CN)

No.8-1 Shenliao East Road, Tiexi District, Shenyang, Liaoning 110021, P.R.China

2. JIANGSU YANGNONG CHEMICAL CO., LTD. (CN)

39 Wenfeng Road, Yangzhou, Jiangsu, China 225009

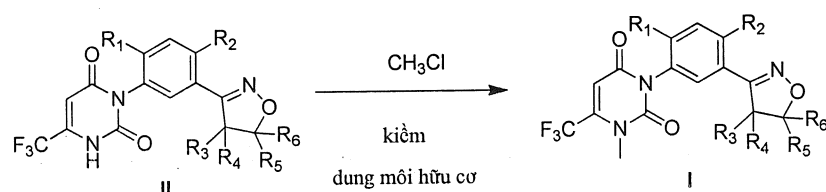
(72) WU, Enming (CN); YE, Yanming (CN); YU, Chunrui (CN); YU, Fuqiang (CN);
XUE, Youren (CN); YANG, Jichun (CN); WU, Qiao (CN); BAI, Liping (CN);
GUAN, Aiyang (CN).

(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT URAXIL CHỨA NHÓM ISOXAZOLIN
BẰNG CÁCH METYL HÓA

(21) 1-2021-01839

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách metyl hóa, phương pháp này bao gồm bước: tiến hành phản ứng metyl hóa của hợp chất có công thức II và metyl clorua trong đồ chứa kín với sự có mặt của hợp chất kiềm, chất xúc tác và dung môi hữu cơ để thu được hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin có công thức I; và phương trình phản ứng là như sau:



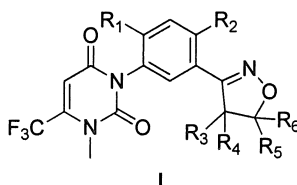
Sự định nghĩa của mỗi nhóm trong công thức trên đây được mô tả trong phần mô tả. Phương pháp điều chế theo sáng chế có thể tránh được sự tổn hại có thể có trong quá trình sử dụng iodometan, phương pháp này an toàn và thân thiện với môi trường, có chi phí thấp và hàm lượng sản phẩm cao, thích hợp để công nghiệp hóa.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này thuộc về lĩnh vực tổng hợp hữu cơ, và cụ thể là đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách metyl hóa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất có công thức chung I là một loại hợp chất có hoạt tính diệt cỏ rất tốt và có thể phòng trừ hữu hiệu các loại cỏ như cỏ lồng vực, cỏ sâu róm, thực vật thân cỏ, cỏ gấu, cỏ màn trầu, cỏ trục đốt, cỏ ở cây cối xay, cây hoa cúc *zinnia*, cây rau dền rể đỏ *amaranthus retroflexus*, cây rau sam *purslane*, cây ké đầu ngựa *cocklebur*, cây cà *solanum nigrum*, cây quế *cassia*, cây dâm bụt *hibiscus trionum* và cây đậu tương *glycine ussuriensis*, có thể thu được hiệu quả diệt cỏ tốt với liều thấp và có thể được sử dụng làm thuốc diệt cỏ trong nông nghiệp.



Công bố đơn quốc tế số WO2016095768 bộc lộ phương pháp tổng hợp hợp chất nêu trên. Phương pháp này có các nhược điểm sau đây khi sử dụng hợp chất iodometan: nhược điểm thứ nhất là hợp chất iodometan có điểm sôi thấp, tính dễ bay hơi cao và độc tính cao, và rất dễ thoát ra trong quá trình sử dụng và gây tổn thương cho người dùng; nhược điểm thứ hai là iodometan là chất đắt tiền, và làm cho chi phí sản xuất cao nếu được sử dụng với quy mô lớn; nhược điểm thứ ba là nước thải chứa iod gây ô nhiễm nghiêm trọng, và quá trình thu hồi iod phức tạp, làm tăng chi phí một cách vô hình; nhược điểm thứ tư là khó thay thế iodometan bằng chất phản ứng metyl hóa khác; đặc biệt là khi hợp chất có công thức I là chất dạng dầu ở nhiệt độ trong phòng, và không thể thu được sản phẩm có hàm lượng cao bằng cách tái kết tinh hoặc tinh cất, hợp chất này cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nên khó thực hiện trong sản xuất công nghiệp. Do đó, cần có phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách metyl hóa có thể tránh được việc sử dụng iodometan, không cần

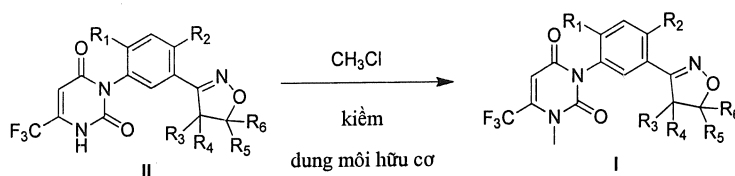
tiến hành bước sắc ký cột là bước khó thực hiện trong sản xuất công nghiệp và đồng thời thu được sản phẩm có hàm lượng cao. Để khắc phục nhược điểm của các giải pháp đã biết, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách metyl hóa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách metyl hóa.

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất giải pháp kỹ thuật sau đây:

Phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách metyl hóa bao gồm bước: tiến hành phản ứng metyl hóa của hợp chất có công thức II và metyl clorua trong đồ chứa kín với sự có mặt của hợp chất kiềm, chất xúc tác và dung môi hữu cơ để thu được hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin có công thức I; và phương trình phản ứng là như sau:



trong đó các biến số được xác định như sau:

R_1 và R_2 có thể giống nhau hoặc khác nhau, và được chọn tương ứng từ hydro, flo hoặc clo;

R_3 được chọn từ hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl;

R_4 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl, CO_2R_7 hoặc CH_2OR_8 ;

R_5 được chọn từ hydro, xyan, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, CO_2R_7 hoặc CH_2OR_8 ;

R_6 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 haloalkyl;

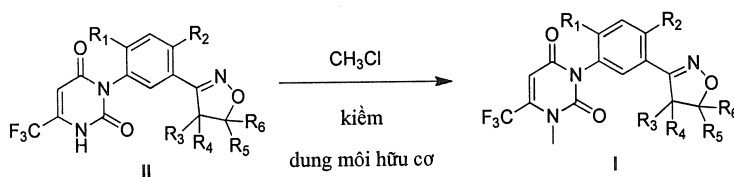
R_7 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 haloalkyl;

R_8 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl hoặc C_1 - C_4 alkylcarbonyl.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách metyl hóa bao gồm bước: tiến hành phản ứng metyl hóa của hợp chất có

công thức II và metyl clorua trong đồ chứa kín với sự có mặt của hợp chất kiềm, chất xúc tác và dung môi hữu cơ để thu được hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin có công thức I; và phương trình phản ứng là như sau:



trong đó các biến số được xác định như sau:

R_1 và R_2 có thể giống nhau hoặc khác nhau, và được chọn tương ứng từ hydro, flo hoặc clo;

R_3 được chọn từ hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl;

R_4 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl, CO_2R_7 hoặc CH_2OR_8 ;

R_5 được chọn từ hydro, xyan, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, CO_2R_7 hoặc CH_2OR_8 ;

R_6 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 haloalkyl;

R_7 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 haloalkyl;

R_8 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl hoặc C_1 - C_4 alkylcarbonyl.

Ngoài ra, phản ứng metyl hóa của hợp chất có công thức II và metyl clorua trong đồ chứa kín với sự có mặt của hợp chất kiềm, chất xúc tác và dung môi hữu cơ để thu được hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin có công thức I được tiến hành ở áp suất nằm trong khoảng từ 0 đến 2,0MPa và nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 140°C.

Sau phản ứng metyl hóa, nhiệt độ được giảm đến nhiệt độ trong phòng; nước được thêm vào để rửa và tạo lớp; lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được lọc, giảm áp suất và khử dung môi hóa để thu được chất dạng dầu, nghĩa là hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin có công thức I.

Hợp chất kiềm là hydroxit kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hoặc bicarbonat kim loại kiềm, trong đó tỷ lệ mol của hợp chất kiềm với hợp chất có công thức II nằm trong khoảng từ 0,5:1 đến 4:1.

Hợp chất kiềm là natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali bicarbonat, natri bicarbonat hoặc xesi bicarbonat, trong đó tỷ lệ mol của hợp chất kiềm với hợp chất có công thức II nằm trong khoảng từ 0,5:1 đến 2:1.

Chất xúc tác là natri iodua, kali iodua, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin,

1,8-diazabixycloundec-7-en, 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan, 1-azabixyclo[2.2.2]octan, 4-dimethylaminopyridin, indolizin, quinolin hoặc pyridin, trong đó lượng chất xúc tác nằm trong khoảng từ 1% đến 10% trọng lượng của hợp chất có công thức II.

Dung môi hữu cơ là một chất hoặc hỗn hợp của nhiều chất trong số hydrocacbon thơm, hydrocacbon thơm halogen hóa, este, keton, ete, alkan, haloalkan, N,N-dimethylformamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrrolidon, axetonitril và pyridin, trong đó lượng dung môi hữu cơ gấp từ 2 đến 20 lần trọng lượng của hợp chất có công thức I.

Dung môi hữu cơ là một chất hoặc hỗn hợp của nhiều chất trong số toluen, xylen, clobenzen, etyl axetat, propyl axetat, isopropyl axetat, metyl axetat, metyl isobutyl keton, n-hexan, xyclohexan, 2-metylpentan, 3-metylpentan, n-heptan, diclometan, 1,2-dicloetan và clorofom, trong đó lượng dung môi hữu cơ gấp từ 3 đến 10 lần trọng lượng của hợp chất có công thức II.

Metyl clorua đi vào đồ chứa kín ở dạng chất khí hoặc chất lỏng; và tỷ lệ mol của lượng metyl clorua được thêm vào với hợp chất có công thức II nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:40.

Phản ứng metyl hóa được tiến hành trong đồ chứa kín. Đồ chứa kín thường là bình phản ứng có cửa nạp, cửa xả, thiết bị khuấy, dụng cụ đo nhiệt độ và dụng cụ đo áp suất và có thể chịu được áp suất nhất định. Metyl clorua đi vào đồ chứa kín ở dạng chất khí hoặc chất lỏng; và tỷ lệ mol của lượng hợp chất này được thêm vào với hợp chất có công thức II nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:40. Để kiểm soát hữu hiệu lượng metyl clorua được thêm vào, có thể bổ sung thùng đong để định lượng chính xác hơn trước khi metyl clorua đi vào bình phản ứng, hoặc thùng trữ metyl clorua cũng có thể được cân trọng lượng và định lượng. Để hòa tan metyl clorua trong các chất pha lỏng tốt hơn, metyl clorua đi vào bình phản ứng từ vị trí thấp hơn mức chất lỏng của các chất pha lỏng.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức II được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO2016095768.

Trong số các hợp chất có công thức chung (I và II) được thể hiện trên đây, nói chung, các thuật ngữ được sử dụng được định nghĩa như sau: alkyl ở dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl và isobutyl. Haloalkyl: alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà các nguyên tử hydro trên đó có thể được thay

thể một phần hoặc hoàn toàn bằng các nguyên tử halogen, như clometyl, diclometyl, tricloetyl, flometyl, diflometyl và triflometyl. Alkylcacbonyl: alkyl được liên kết với cấu trúc bằng nhóm cacbonyl, như $\text{CH}_3\text{CO}-$ hoặc $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}-$.

Sáng chế có các ưu điểm là: không sử dụng hợp chất iodometan đắt tiền và có độc tính cao làm nguyên liệu, nhờ đó tránh được sự tổn thương cơ thể có thể xuất hiện trong quá trình sử dụng, nhược điểm về chi phí do giá quá cao và vấn đề bảo vệ môi trường do nước thải gây ra. Đặc biệt là khi hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin có công thức I là chất dạng dầu ở nhiệt độ trong phòng, có hàm lượng thấp và không thể tinh chế được, việc đăng ký sản phẩm và quy trình điều chế có thể bị xáo trộn nghiêm trọng. Có thể thu được sản phẩm có hàm lượng cao bằng phương pháp tổng hợp của sáng chế mà không cần tinh chế, và có thể đáp ứng các yêu cầu của việc đăng ký sản phẩm và quy trình điều chế đối với hàm lượng thuốc gốc.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin có công thức I bằng cách metyl hóa được mô tả chi tiết thêm dưới đây bằng các phương án minh họa. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án này.

Phương án 1: Tổng hợp hợp chất có công thức I-1

46,4 g (0,1 mol) este etyl của axit 3-(2-clo-5-(2,6-dioxa-4-triflometyl-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-flophenyl)-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylic, 6,4 g (0,06 mol) natri cacbonat, 200 g toluen và 2,5 g 1,8-diazabixycloundec-7-en được cho vào nồi hấp; nắp nồi hấp được đậy lại; 11,0 g metyl clorua được định lượng và đưa vào; tiến hành khuấy và làm tăng nhiệt độ đến mức nằm trong khoảng từ 95 đến 105°C; và khi dụng cụ đo áp suất thể hiện 0,8 MPa, phản ứng được tiến hành trong 10 giờ. Nhiệt độ được giảm đến 20°C; áp suất trong nồi hấp được giảm đi; và lượng metyl clorua dư được thu hồi. Cho thêm 50 g nước vào nồi hấp và khuấy trong 10 phút. Sau khi khuấy, hỗn hợp được tách lớp để loại bỏ lớp nước; lớp hữu cơ được lọc để loại bỏ một lượng nhỏ chất không tan; và pha hữu cơ được loại bỏ hết dưới áp suất giảm để thu được 49,0 g chất dạng dầu. Hàm lượng theo định lượng là 92,7% và hiệu suất bằng 95,0%.

Phương án 2: Tổng hợp hợp chất có công thức I-2

45,0 g (0,1 mol) este metyl của axit 3-(2-clo-5-(2,6-dioxo-4-triflometyl-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-flophenyl)-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylic, 6,4 g (0,06 mol) natri cacbonat, 200 g etyl axetat và 2,6 g 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan được cho vào nồi hấp; 20,2 g metyl clorua được định lượng và đưa vào; tiến hành khuấy và làm tăng nhiệt độ đến mức nằm trong khoảng từ 95 đến 105°C; và khi dụng cụ đo áp suất thể hiện 0,9 MPa, phản ứng được tiến hành trong 11 giờ. Nhiệt độ được giảm đến 20°C; áp suất trong nồi hấp được giảm đi; và lượng metyl clorua dư được thu hồi. Cho thêm 50 g nước vào nồi hấp và khuấy trong 10 phút. Sau khi khuấy, hỗn hợp được tách lớp để loại bỏ lớp nước; lớp hữu cơ được rửa bằng 50 g nước, và được lọc để loại bỏ một lượng nhỏ chất không tan; và pha hữu cơ được loại bỏ hết dưới áp suất giảm để thu được 48,9 g chất dạng dầu. Hàm lượng theo định lượng là 97,0% và hiệu suất bằng 99,2%.

Phương án 3: Tổng hợp hợp chất có công thức I-3

33,4 g (0,07 mol) hợp chất (3-(2-clo-5-(2,6-dioxo-4-triflometyl-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-flophenyl)-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)metyl axetat, 7,10 g (0,084 mol) natri bicacbonat, 150 g diclometan và 3,0 g 1-azabixyclo[2.2.2]octan được cho vào nồi hấp; 5,0 g metyl clorua được định lượng và đưa vào; tiến hành khuấy và làm tăng nhiệt độ đến mức nằm trong khoảng từ 70 đến 80°C; và khi dụng cụ đo áp suất thể hiện 0,4MPa, phản ứng được tiến hành trong 21 giờ. Nhiệt độ được giảm đến 20°C; áp suất trong nồi hấp được giảm đi; và lượng metyl clorua dư được thu hồi. Cho thêm 40 g nước vào nồi hấp và khuấy trong 10 phút. Sau khi khuấy, hỗn hợp được tách lớp để loại bỏ lớp nước; lớp hữu cơ được rửa bằng 50 g nước, và được lọc để loại bỏ một lượng nhỏ chất không tan; và pha hữu cơ được loại bỏ hết dưới áp suất giảm để thu được 48,3 g chất dạng dầu. Hàm lượng theo định lượng là 93,1% và hiệu suất bằng 94,1%.

Phương án 4: Tổng hợp hợp chất có công thức I-4

46,8 g (0,08 mol) hợp chất 3-(2-clo-5-(2,6-dioxo-4-triflometyl-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-phenyl)-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-metyl axetat, 6,6 g (0,048 mol) kali cacbonat, 200 g clobenzen và 2,6 g 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan được

cho vào nồi hấp; 33,3 g metyl clorua được đưa vào; tiến hành khuấy và làm tăng nhiệt độ đến mức nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C; và khi dụng cụ đo áp suất thể hiện 0,7 MPa, phản ứng được tiến hành trong 15 giờ. Nhiệt độ được giảm đến 20°C; áp suất trong nồi hấp được giảm đi; và lượng metyl clorua dư được thu hồi. Cho thêm 50 g nước vào nồi hấp và khuấy trong 10 phút. Sau khi khuấy, hỗn hợp được tách lớp để loại bỏ lớp nước; lớp hữu cơ được rửa bằng 50 g nước, và được lọc để loại bỏ một lượng nhỏ chất không tan; và pha hữu cơ được loại bỏ hết dưới áp suất giảm để thu được 49,0 g chất dạng dầu. Hàm lượng theo định lượng là 92,3% và hiệu suất bằng 94,6%.

Ví dụ so sánh 1: Tổng hợp hợp chất có công thức I-1

46,4 g (0,1 mol) este etyl của axit 3-(2-clo-5-(2,6-dioxo-4-triflometyl-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-flophenyl)-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylic, 6,4 g (0,06 mol) natri cacbonat, 200 g toluen và 2,5 g 1,8-diazabicycloundec-7-en được cho vào bình có bốn cổ được trang bị nhiệt kế, thiết bị ngưng tụ, thiết bị khuấy và ống dẫn ở đáy; nhiệt độ được tăng lên đến 85°C; khí metyl clorua được đưa vào liên tục ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 85 đến 90°C và quy trình này được theo dõi cho đến khi các chất ban đầu được sử dụng hoàn toàn. Nhiệt độ được giảm đến 20°C. Sục khí nitơ để thổi lượng khí dư. Cho thêm 50 g nước vào bình và khuấy trong 10 phút. Sau khi khuấy, hỗn hợp được tách lớp để loại bỏ lớp nước; lớp hữu cơ được lọc để loại bỏ một lượng nhỏ chất không tan; và pha hữu cơ được loại bỏ hết dưới áp suất giảm để thu được 50,4 g chất dạng dầu. Hàm lượng theo định lượng là 62,7% và hiệu suất bằng 66,1%.

Ví dụ so sánh 2: Tổng hợp hợp chất có công thức I-2

36,0 g (0,08 mol) este metyl của axit 3-(2-clo-5-(2,6-dioxo-4-triflometyl-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-flophenyl)-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylic, 5,1 g (0,048 mol) natri cacbonat và 160 g etyl axetat được cho vào nồi hấp; 18,2 g metyl clorua được định lượng và đưa vào; tiến hành khuấy và làm tăng nhiệt độ đến mức nằm trong khoảng từ 95 đến 105°C; và khi dụng cụ đo áp suất thể hiện 0,9MPa, phản ứng được tiến hành trong 11 giờ. Nhiệt độ được giảm đến 20°C; áp suất trong nồi hấp được giảm đi; và lượng metyl clorua dư được thu hồi. Cho thêm 50 g nước vào nồi hấp và khuấy trong 10 phút. Sau khi khuấy, hỗn hợp được tách lớp để loại bỏ lớp nước; lớp hữu cơ được rửa bằng 50 g nước, và được lọc để loại bỏ một lượng nhỏ chất không

tan; và pha hữu cơ được loại bỏ hết dưới áp suất giảm để thu được 38,3 g chất dạng dầu. Hàm lượng theo định lượng là 89,8% và hiệu suất bằng 92,6%.

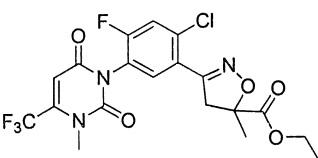
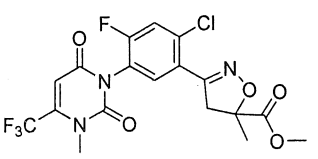
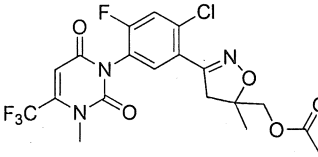
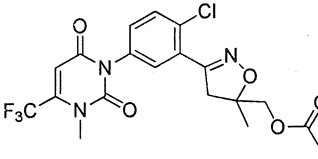
Ví dụ so sánh 3: Tổng hợp hợp chất có công thức I-1

46,4 g (0,1 mol) este etyl của axit 3-(2-clo-5-(2,6-dioxo-4-triflometyl-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-flophenyl)-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylic, 10,7 g (0,1 mol) natri cacbonat, 200 g toluen và 19,1 g (0,15 mol) dimetyl sulfat được cho vào bình phản ứng, và hỗn hợp này được cho phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 75°C trong khoảng thời gian từ 4 đến 5 giờ. Phương pháp HPLC theo dõi lượng pyrimidin cho đến khi lượng pyrimidin này nhỏ hơn hoặc bằng 0,5%; nhiệt độ được giảm đến 50°C; và cho thêm khoảng 100 g nước để duy trì nhiệt độ ở mức 50°C trong 1 giờ. Sau đó, các chất được tách lớp để loại bỏ lớp nước; cho thêm 50 g nước vào lớp hữu cơ; độ pH được điều chỉnh để nằm trong khoảng từ 6 đến 7 bằng axit clohydric loãng nồng độ 3-5%; và sau đó lớp nước được tách ra, 50 g nước được sử dụng để rửa. Lớp hữu cơ được lọc để loại bỏ một lượng nhỏ chất không tan; và hỗn hợp được loại bỏ hết dưới áp suất giảm để thu được 50,7 g chất dạng dầu. Hàm lượng theo định lượng là 84,8% và hiệu suất bằng 90%.

Ví dụ so sánh 4: Tổng hợp hợp chất có công thức I-1 (theo Công bố đơn quốc tế WO2016095768)

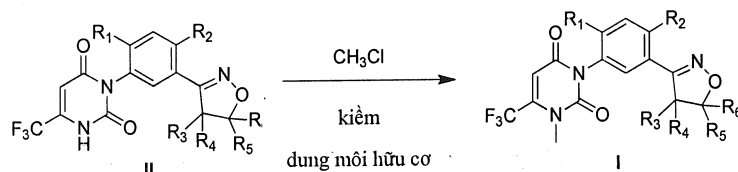
14 g (0,031 mol) este etyl của axit 3-(2-clo-5-(2,6-dioxo-4-triflometyl-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-flophenyl)-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylic và 12,9 g (0,094 mol) kali cacbonat được cho lần lượt vào bình phản ứng chứa 150 ml N,N-dimetylformamit, và hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C; 8,9 g (0,062 mol) iodometan được cho thêm nhỏ giọt; và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy để cho phản ứng xảy ra trong 6 giờ. Phương pháp TLC được sử dụng để theo dõi khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng pha hữu cơ chứa magie sulfat khan, và được chưng cất trong chân không để thu được 14,3 g chất dạng dầu. Hàm lượng theo định lượng là 92,1% và hiệu suất bằng 89%.

Theo cách được mô tả trong các phương án 1, 2, 3 và 4, cấu trúc cụ thể của các hợp chất có công thức chung I là như sau:

Số	Cấu trúc	Dữ liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân (^1H NMR, 300MHz, chất chuẩn nội TMS, dung môi CDCl_3)
I-1		1,35 (t, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,38 (d, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,90 (d, 1H), 4,30 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,79 (d, 1H)
I-2		1,70 (s, 3H), 3,38 (d, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,99 (d, 1H), 4,32 (s, 3H), 6,36 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,69 (d, 1H)
I-3		1,41 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 3,25 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,69 (d, 1H)
I-4		1,48 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,85 (d, 1H), 3,26 (d, 1H), 3,52 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,56 (m, 2H)

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách metyl hóa, khác biệt ở chỗ, phương pháp này bao gồm bước: tiến hành phản ứng metyl hóa của hợp chất có công thức II và metyl clorua trong đồ chứa kín với sự có mặt của hợp chất kiềm, chất xúc tác và dung môi hữu cơ để thu được hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin có công thức I; và phương trình phản ứng là như sau:



trong đó

hợp chất kiềm là cacbonat kim loại kiềm hoặc bicacbonat kim loại kiềm;

chất xúc tác là 1,8-diazabixycloundec-7-en, 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan hoặc 1-azabixyclo[2.2.2]octan; và

các biến số được xác định như sau:

R_1 và R_2 có thể giống nhau hoặc khác nhau, và được chọn tương ứng từ hydro, flo hoặc clo;

R_3 được chọn từ hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl;

R_4 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl, CO_2R_7 hoặc CH_2OR_8 ;

R_5 được chọn từ hydro, xyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, CO_2R_7 hoặc CH_2OR_8 ;

R_6 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 haloalkyl;

R_7 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 haloalkyl;

R_8 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl hoặc C_1 - C_4 alkylcarbonyl.

2. Phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách metyl hóa theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, phản ứng metyl hóa của hợp chất có công thức II và metyl clorua trong đồ chứa kín với sự có mặt của hợp chất kiềm, chất xúc tác và dung môi hữu cơ để thu được hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin có công thức I được tiến hành ở áp suất nằm trong khoảng từ 0 đến 2,0 MPa và nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 140°C.

3. Phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách metyl hóa theo điểm 1 hoặc 2, trong đó tỷ lệ mol của hợp chất kiềm với hợp chất có công thức

II nằm trong khoảng từ 0,5:1 đến 4:1.

4. Phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách methyl hóa theo điểm 3, khác biệt ở chỗ, hợp chất kiềm là kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali bicarbonat, natri bicarbonat hoặc xesi bicarbonat, trong đó tỷ lệ mol của hợp chất kiềm với hợp chất có công thức II nằm trong khoảng từ 0,5:1 đến 2:1.

5. Phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách methyl hóa theo điểm 1 hoặc 2, trong đó lượng chất xúc tác nằm trong khoảng từ 1% đến 10% trọng lượng của hợp chất có công thức II.

6. Phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách methyl hóa theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ, dung môi hữu cơ là một chất hoặc hỗn hợp của nhiều chất trong số hydrocacbon thơm, hydrocacbon thơm halogen hóa, este, keton, ete, alkan, haloalkan, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrrolidon, axetonitril và pyridin, trong đó lượng dung môi hữu cơ gấp từ 2 đến 20 lần trọng lượng của hợp chất có công thức I.

7. Phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách methyl hóa theo điểm 6, khác biệt ở chỗ, dung môi hữu cơ là một chất hoặc hỗn hợp của nhiều chất trong số toluen, xylen, clobenzen, etyl axetat, propyl axetat, isopropyl axetat, methyl axetat, methyl isobutyl keton, n-hexan, xyclohexan, 2-metylpentan, 3-metylpentan, n-heptan, diclometan, 1,2-dicloetan và clorofom, trong đó lượng dung môi hữu cơ gấp từ 3 đến 10 lần trọng lượng của hợp chất có công thức II.

8. Phương pháp điều chế hợp chất uraxil chứa nhóm isoxazolin bằng cách methyl hóa theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ, methyl clorua đi vào đồ chứa kín ở dạng chất khí hoặc chất lỏng; và tỷ lệ mol của lượng methyl clorua được thêm vào với hợp chất có công thức II nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:40.