



(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)



1-0049697

(51)^{2022.01} C07F 9/30; C07F 9/6584; C07F 9/6581; (13) B
C07F 9/46; C07F 9/48

(21) 1-2023-01405

(22) 20/07/2021

(86) PCT/CN2021/107238 20/07/2021

(87) WO2022/077989 21/04/2022

(30) 202011093594.7 14/10/2020 CN

(45) 25/08/2025 449

(43) 26/06/2023 423A

(73) 1. Lier Chemical Co., Ltd. (CN)

No. 327, South of Mianzhou Avenue, Mianyang Economic and Technological
Development Zone, Mianyang, Sichuan 621000, China

2. Guangan Lier Chemical Co., Ltd. (CN)

Xinqiao Industrial Park, Guangan Economic And Technological Development Zone
Guangan, Sichuan 638000, China

(72) LIU, Yongjiang (CN); CAI, Jie (CN); XU, Min (CN); LIU, Tingying (CN); ZHOU,
Lei (CN); ZENG, Wei (CN); CHENG, Ke (CN); YIN, Yingsui (CN).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ L-GLUFOSINAT VÀ HỢP CHẤT TRUNG GIAN
THU ĐƯỢC BẰNG PHƯƠNG PHÁP NÀY

(21) 1-2023-01405

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế L-glufosinat và các hợp chất trung gian có công thức (V) và công thức (III).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế L-glufosinat.

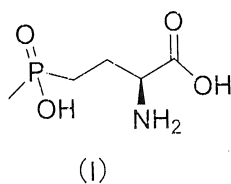
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Glufosinat là thuốc diệt cỏ phospho hữu cơ không chọn lọc (chất tiết sinh) có hiệu lực cao, phổ rộng, độc tính thấp với tác dụng toàn thân nhất định do Hoechst phát triển vào những năm 1980. Chất này có thể kiểm soát cỏ dại hai lá mầm hàng năm hoặc lâu năm và cỏ dại gramineae. Glufosinat có hai đồng phân đối ảnh (L- và D-). Hoạt tính diệt cỏ của L-glufosinat mạnh gấp đôi so với hoạt tính diệt cỏ của DL-glufosinat racemic.

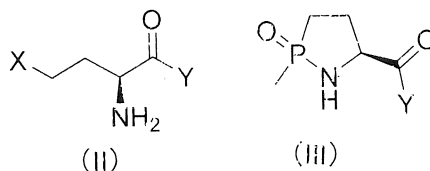
Các phương pháp điều chế hiện nay có quy trình phức tạp và chi phí cao. Do đó, cần phát triển một phương pháp điều chế L-glufosinat với chi phí thấp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế L-glufosinat (I), bao gồm các bước sau:



a) điều chế hợp chất có công thức (III) từ hợp chất có công thức (II), và



b) điều chế L-glufosinat từ hợp chất có công thức (III),

trong đó:

X là halogen;

Y là -OR₁ hoặc -N(R₂)(R₃);

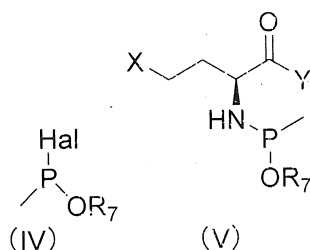
mỗi R_1 , R_2 và R_3 độc lập là alkyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon, alkenyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkenyl được thể hoặc không được thể có 2-6 nguyên tử cacbon), alkynyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkynyl được thể hoặc không được thể có 2-6 nguyên tử cacbon), xycloalkyl được thể hoặc không được thể có 3-10 nguyên tử cacbon, aryl được thể hoặc không được thể có 6-20 nguyên tử cacbon, hoặc heteroaryl được thể hoặc không được thể có 2-10 nguyên tử cacbon, hoặc $-\text{Si}(\text{R}_4)(\text{R}_5)(\text{R}_6)$;

mỗi R_4 , R_5 và R_6 độc lập là alkyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon, hoặc aryl được thể hoặc không được thể có 6-20 nguyên tử cacbon; và

mỗi nhóm trong số các nhóm thể cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl độc lập là halogen, carboxyl ($-\text{COOH}$), amino ($-\text{NH}_2$), nitro ($-\text{NO}_2$), xyalo ($-\text{CN}$), alkyl có 1-6 nguyên tử cacbon, aryl có 6-10 nguyên tử cacbon, hoặc xycloalkyl có 3-10 nguyên tử cacbon.

Ngoài ra, bước a) trên đây bao gồm bước c) sau:

điều chế hợp chất có công thức (V) bằng cách cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với hợp chất có công thức (IV),



trong đó:

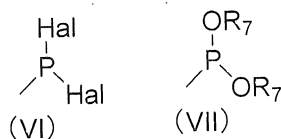
Hal là halogen;

X và Y là như nêu trên;

R_7 là hydro, alkyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon, alkenyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkenyl được thể hoặc không được thể có 2-6 nguyên tử cacbon), hoặc alkynyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkynyl được thể hoặc không được thể có 2-6 nguyên tử cacbon), và mỗi nhóm thể trong số các nhóm thể cho các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl độc lập là halogen, carboxyl, amino, nitro, xyalo, alkyl có 1-6 nguyên tử cacbon, aryl có 6-10 nguyên tử cacbon, hoặc xycloalkyl có 3-10

nguyên tử cacbon.

Trong bước c), hợp chất có công thức (IV) có thể được điều chế tại chỗ từ hợp chất có công thức (VI) và hợp chất có công thức (VII), và sau đó tham gia vào phản ứng,



trong đó Hal là halogen, và R₇ là như nêu trên.

Trong bước c), sản phẩm có thể được tạo ra thành công theo trình tự thực hiện bất kỳ. Ví dụ, hợp chất có công thức (II) có thể được bổ sung vào hợp chất có công thức (IV), hoặc hợp chất có công thức (IV) có thể được bổ sung vào hợp chất có công thức (II).

Trong bước c), phản ứng có thể xảy ra khi không có mặt dung môi hoặc khi có mặt dung môi hữu cơ, và dung môi hữu cơ có thể được chọn từ clobenzen.

Trong bước c), phản ứng có thể diễn ra thuận lợi với muối (ví dụ, hydroclorua) của hợp chất có công thức (II).

Ngoài ra, bước a) trên đây bao gồm bước d) chuyển hóa hợp chất có công thức (V) thành hợp chất có công thức (III), sau bước c).

Hơn nữa, Y nêu trên là -OR₁, và R₁ là metyl, etyl, propyl (ví dụ, n-propyl, isopropyl), butyl (ví dụ, n-butyl, isobutyl hoặc *tert*-butyl), amyl, hexyl, benzyl, phenyl hoặc naphthyl, tốt hơn là etyl, n-propyl, isopropyl hoặc n-butyl, và tốt hơn nữa là etyl.

Hơn nữa, R₇ trên đây là metyl, etyl, propyl, butyl, amyl hoặc hexyl, tốt hơn là etyl.

Ngoài ra, trong bước c) trên đây, nhiệt độ phản ứng là nằm trong khoảng từ -30°C đến 30°C, ví dụ, -10°C đến 20°C, -10° đến 10°C, và nhiệt độ được ưu tiên là -10°C.

Thời gian phản ứng có thể là 0,1-20 giờ.

Ngoài ra, trong bước c) nêu trên, nhiệt độ phản ứng là từ -30°C đến 30°C.

Ngoài ra, trong bước c) nêu trên, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức (II) so với hợp chất có công thức (IV) là 1:(0,5-10).

Ngoài ra, bước c) trên đây được thực hiện khi có mặt bazơ.

Ngoài ra, bazơ được sử dụng trong bước c) trên đây là bazơ hữu cơ hoặc amoniac.

Ngoài ra, trong bước c) trên đây, bazơ hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm amin

hữu cơ, pyridin hoặc dẫn xuất pyridin có 1 to 3 nhóm thế được gắn vào một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong dị vòng, và piperidin hoặc dẫn xuất piperidin có 1 đến 3 nhóm thế được gắn vào một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong dị vòng.

Ngoài ra, trong bước c) trên đây, bazơ hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm triethylamin, piperidin và pyridin.

Ngoài ra, trong bước c) trên đây, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức (II) so với hợp chất có công thức (IV) là 1:(0,5-10). Một lượng dư nhỏ (ví dụ, dư 5% đến 10%) của hợp chất có công thức (IV) là có lợi cho hiệu suất của phản ứng.

Ngoài ra, bước d) nêu trên bao gồm chuyển hóa hợp chất có công thức (V) thành hợp chất có công thức (III) ở nhiệt độ từ 50°C đến 150°C. Nhiệt độ từ 60°C đến 120°C hoặc 90°C đến 100°C được ưu tiên. Thời gian phản ứng có thể là 0,5-40 giờ.

Bước d) có thể được tiến hành khi có mặt dung môi hữu cơ mà là, ví dụ, 1,4-dioxan, axetonitril, 1,2-dichloetan, tetrahydrofuran, hoặc clobenzen, và dung môi hữu cơ được ưu tiên là clobenzen.

Ngoài ra, bước c) và bước d) nêu trên được tiến hành trong một bình, tức là, hợp chất trung gian có công thức (V) không được tách ra.

Ngoài ra, bước b) nêu trên được tiến hành bằng cách thủy phân hợp chất có công thức (III) khi có mặt chất xúc tác axit.

Ngoài ra, chất xúc tác axit là axit clohydric, axit axetic, hoặc axit Lewis.

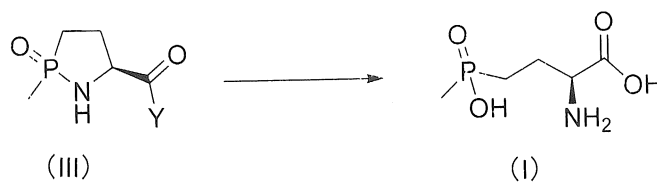
Ngoài ra, trong bước b) nêu trên, nhiệt độ phản ứng là từ 20°C đến 200°C. Nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 120°C hoặc từ 90°C đến 100°C được ưu tiên.

Ngoài ra, L-glufosinat có giá trị lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) lớn hơn 50%.

Ngoài ra, L-glufosinat có giá trị ee lớn hơn 90%.

Phương pháp theo sáng chế thích hợp để điều chế L-glufosinat và có thể tạo ra L-glufosinat với độ tinh khiết quang học cao và hiệu suất cao.

Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế L-glufosinat (I), khác biệt ở chỗ phương pháp này bao gồm phản ứng điều chế L-glufosinat (I) từ hợp chất có công thức (III):

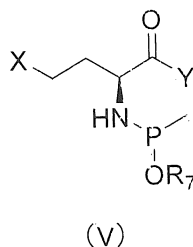


trong đó Y là như nêu trên;

tốt hơn là, phản ứng này được thực hiện thông qua sự thủy phân khi có mặt chất xúc tác axit, và chất xúc tác axit tốt hơn là axit clohydric, axit axetic, hoặc axit Lewis;

và
tốt hơn là, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ 20°C đến 200°C.

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V),



trong đó:

X là halogen;

Y là -OR₁ hoặc -N(R₂)(R₃);

mỗi R₁, R₂ và R₃ độc lập là alkyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon, alkenyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkenyl được thế hoặc không được thế có 2-6 nguyên tử cacbon), alkynyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkynyl được thế hoặc không được thế có 2-6 nguyên tử cacbon), xycloalkyl được thế hoặc không được thế có 3-10 nguyên tử cacbon, aryl được thế hoặc không được thế có 6-20 nguyên tử cacbon, hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế có 2-10 nguyên tử cacbon, hoặc -Si(R₄)(R₅)(R₆);

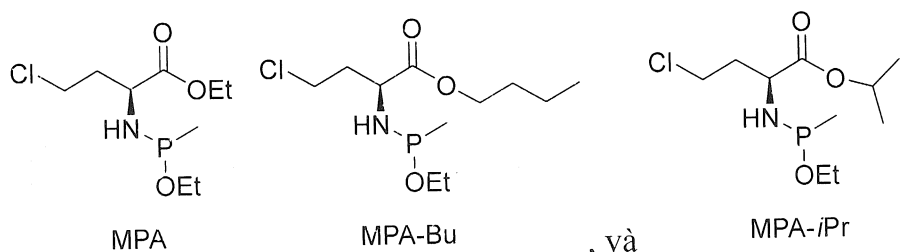
mỗi R₄, R₅ và R₆ độc lập là alkyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon, hoặc aryl được thế hoặc không được thế có 6-20 nguyên tử cacbon;

R₇ là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon, alkenyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkenyl được thế hoặc không được thế có 2-6 nguyên tử cacbon), hoặc alkynyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkynyl được thế hoặc không

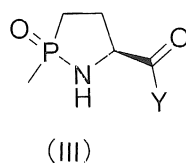
được thể có 2-6 nguyên tử cacbon);

mỗi nhóm thế trong số các nhóm thế cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl độc lập là halogen, carboxyl, amino, nitro, xyalo, alkyl có 1-6 nguyên tử cacbon, aryl có 6-10 nguyên tử cacbon, hoặc xycloalkyl có 3-10 nguyên tử cacbon; và

tốt hơn là, hợp chất có công thức (V) được chọn từ nhóm bao gồm:



Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III),



trong đó:

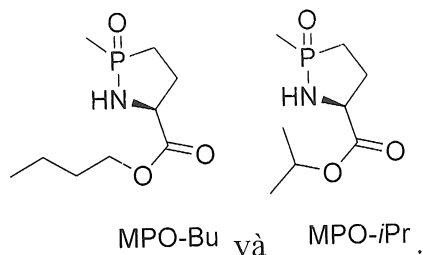
Y là -OR₁ hoặc -N(R₂)(R₃), miễn là Y không phải là -OEt;

mỗi R₁, R₂ và R₃ độc lập là alkyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon, alkenyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkenyl được thể hoặc không được thể có 2-6 nguyên tử cacbon), alkynyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkynyl được thể hoặc không được thể có 2-6 nguyên tử cacbon), xycloalkyl được thể hoặc không được thể có 3-10 nguyên tử cacbon, aryl được thể hoặc không được thể có 6-20 nguyên tử cacbon, hoặc heteroaryl được thể hoặc không được thể có 2-10 nguyên tử cacbon, hoặc -Si(R₄)(R₅)(R₆);

mỗi R₄, R₅ và R₆ độc lập là alkyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon, hoặc aryl được thể hoặc không được thể có 6-20 nguyên tử cacbon;

mỗi nhóm thế trong số các nhóm thế cho alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl độc lập là halogen, carboxyl, amino, nitro, xyalo, alkyl có 1-6 nguyên tử cacbon, aryl có 6-10 nguyên tử cacbon, hoặc xycloalkyl có 3-10 nguyên tử cacbon; và

tốt hơn là, hợp chất có công thức (III) được chọn từ nhóm bao gồm:



Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Trừ khi được quy định theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây được dự định có nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các kỹ thuật được viện dẫn sử dụng ở đây được dự định là chỉ đến các kỹ thuật thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm cả các kỹ thuật cải biến dựa trên các kỹ thuật này hoặc các kỹ thuật tương đương thay thế mà đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Mặc dù được tin rằng các thuật ngữ sau sẽ dễ dàng được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, song các định nghĩa sau được đưa ra để hiểu rõ hơn sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “chứa”, “bao gồm”, “gồm có”, “có”, hoặc “liên quan đến” cũng như là các thuật ngữ cải biến được sử dụng ở đây là bao gồm hoặc kết thúc mở, và không ngoại trừ các bước phương pháp hoặc các yếu tố không được viện dẫn khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkyl” được định nghĩa là hydrocacbon béo no mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Theo một vài phương án, alkyl có 1-12, ví dụ, 1-6 nguyên tử cacbon. Ví dụ, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkyl có 1-6 nguyên tử cacbon” được dùng để chỉ nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1-6 nguyên tử cacbon (như methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, *tert*-butyl, n-amyl, isoamyl, neoamyl, hoặc n-hexyl), mà tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1 đến 3) nhóm thế thích hợp như halogen (lúc này, nhóm này được dùng để chỉ là “haloalkyl”) (ví dụ, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CCl_3 , C_2F_5 , C_2Cl_5 , CH_2CF_3 , CH_2Cl hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ v.v.). Thuật ngữ “alkyl có 1-4 nguyên tử cacbon” được dùng để chỉ chuỗi hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1-4 nguyên tử cacbon (tức là, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl hoặc *tert*-butyl).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkenyl” được dùng để chỉ hydrocarbyl hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và có 2 đến 6 nguyên tử cacbon (“C₂₋₆ alkenyl”). Alkenyl là, ví dụ, vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 2-metyl-2-propenyl và 4-metyl-3-pentenyl. Khi hợp chất theo sáng chế chứa nhóm alkenyl, thì hợp chất này có thể tồn tại dưới dạng E tinh khiết (cùng phía), dạng Z tinh khiết (khác phía), hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkynyl” là hydrocarbyl hóa trị một chứa một hoặc nhiều liên kết ba và tốt hơn là có 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, ethynyl hoặc propynyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “xycloalkyl” được dùng để chỉ vòng hydrocacbon đơn vòng hoặc đa vòng no (ví dụ, hai vòng) (ví dụ, dạng đơn vòng, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl, hoặc dạng hai vòng, bao gồm hệ vòng spiro, ngưng tụ hoặc cầu nối (như bixyclo[1.1.1]pentyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[3.2.1]octyl hoặc bixyclo[5.2.0]nonyl, decahydronaphtalen, v.v.)), mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1 đến 3) nhóm thế thích hợp. Xycloalkyl tốt hơn là có 3 đến 10 nguyên tử cacbon. Ví dụ, thuật ngữ “C₃₋₆ xycloalkyl” được dùng để chỉ vòng hydrocacbon đơn vòng hoặc đa vòng no (ví dụ, hai vòng) có 3 đến 6 nguyên tử cacbon tạo vòng (ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl), mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1 đến 3) nhóm thế thích hợp, ví dụ, xyclopropyl được thế methyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “aryl” được dùng để chỉ nhóm thơm đa vòng dạng vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng toàn cacbon có hệ điện tử π liên hợp. Ví dụ, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “aryl có 6-20 nguyên tử cacbon” được dùng để chỉ nhóm thơm chứa 6 đến 20 nguyên tử cacbon, như phenyl hoặc naphtyl. Aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (như 1 đến 3) nhóm thế thích hợp (ví dụ, halogen, -OH, -CN, -NO₂, và C₁₋₆ alkyl).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroaryl” được dùng để chỉ hệ vòng thơm một vòng, hai vòng hoặc ba vòng hóa trị một có 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14 nguyên tử vòng, cụ thể là 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 4 hoặc 5 hoặc 6 hoặc 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon, và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại (như O, N, hoặc S), mà có thể

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “halogen” được định nghĩa là bao gồm F, Cl, Br, hoặc I.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được thế” có nghĩa là một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, hoặc bốn) hydro trên nguyên tử được chỉ định được thay thế có chọn lọc từ nhóm được chỉ định, miễn là hóa trị thông thường của nguyên tử được chỉ định trong các trường hợp hiện có không được vượt quá, và việc thay thế này tạo ra hợp chất ổn định. Việc kết hợp các nhóm thế và/hoặc các biến chỉ có thể được nếu các thay thế này tạo ra các hợp chất ổn định.

Este clohomoserin alkyl được sử dụng trong các ví dụ sau có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số CN110845347A. Các tác nhân phản ứng còn lại (ví dụ, MDP và MDEP) đều sẵn có trên thị trường.

$$\begin{array}{ccccc} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{P} \\ \diagdown \\ \text{Cl} \\ \text{Cl} \end{array} & + & \begin{array}{c} \diagup \\ \text{P} \\ \diagdown \\ \text{OEt} \\ \text{OEt} \end{array} & \longrightarrow & \begin{array}{c} \diagup \\ \text{P} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \text{OEt} \end{array} \\ \text{MDP} & & \text{MDEP} & & \text{MCP} \end{array}$$

9

bằng 98%) trong clobenzen (200 g) thông qua phễu có áp suất ổn định với tốc độ nhỏ giọt là 1 giọt/giây. Sau khi bổ sung nhỏ giọt xong, tiếp tục khuấy trong 10 phút, nhờ đó thu được chất trung gian thứ nhất MCP.

^1H NMR (chất chuẩn ngoại D_2O , 43 MHz) δ : 3,92-2,96 (m, 2 H), 1,31 (d, $J=12,8$ Hz, 3 H), 0,84 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H).

(2) Điều chế MPA

Không cần tách, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa este clohomoserin etyl (150 g, 867,5 mmol, 1,0 đương lượng, độ tinh khiết bằng 96%, và giá trị ee bằng 99%) và trietylamin (107,5 g, 1041 mmol, 1,2 đương lượng, và độ tinh khiết bằng 98%) trong clobenzen (500 g) với tốc độ nhỏ giọt là 4 giọt/giây. Sau khi bổ sung nhỏ giọt xong, tiếp tục khuấy trong 30 phút, sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Phát hiện bằng GC và MS đã cho thấy phản ứng của nguyên liệu ban đầu este clohomoserin etyl đã kết thúc, và chất trung gian thứ hai MPA được tạo ra.

(3) Điều chế MPO

Không cần tách, làm ấm dung dịch phản ứng đến 90°C , và để phản ứng diễn ra trong 12 giờ. Làm nguội tự nhiên hỗn hợp đến nhiệt độ phòng, và lọc với hút. Rửa bánh lọc bằng clobenzen (150 mL x 3), và làm bay hơi quay dịch lọc để loại bỏ clobenzen, nhờ đó thu được MPO.

(4) Điều chế L-glufosinat hydroclorua

Bổ sung 100 mL axit clohydric đậm đặc (36%) vào MPO, gia nhiệt đến 90°C , và để phản ứng diễn ra trong 10 giờ. Loại bỏ dung môi bằng cách bay hơi quay, bổ sung 200 mL axit clohydric đậm đặc (36%), và tiếp tục phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong 10 giờ. MS cho thấy không còn chất trung gian. Làm nguội tự nhiên hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và loại bỏ dung môi bằng cách bay hơi quay. Bổ sung 95% etanol (300 mL) vào hỗn hợp, hồi lưu cho đến khi sản phẩm thô hòa tan hoàn toàn, sau đó làm nguội tự nhiên và kết tinh, lọc và làm khô, nhờ đó thu được L-glufosinat hydroclorua (tinh thể trắng, 126,3 g L-glufosinat, hiệu suất: 80%, và 97%ee).

Dữ liệu để mô tả cấu trúc của sản phẩm được thể hiện dưới đây:

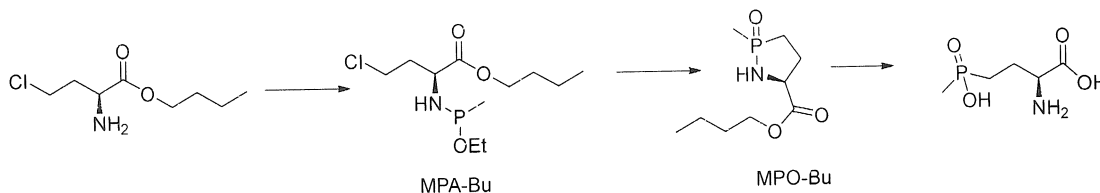
MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán đối với $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{P}$: 182,06; theo thực tế phát hiện: 182,1.

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ : 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 2,11 (dddd, $J = 14,6, 11,0$,

8,7, 6,0 Hz, 2 H), 1,99-1,73 (m, 2 H), 1,44 (d, $J = 14,2$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (D_2O , 100MHz) δ : 171,0, 52,8, 52,6, 25,5, 24,6, 22,6, 22,5, 13,9, 13,0.

Ví dụ 2



(1) Điều chế MCP

MCP được điều chế bằng phương pháp như được mô tả trong bước (1) của Ví dụ 1.

(2) Điều chế MPA-Bu

Không cần tách, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa este clohomoserin butyl (178,7 g, 867,5 mmol, 1,0 đương lượng, độ tinh khiết bằng 94%, và giá trị ee bằng 99%) và triethylamin (107,5 g, 1041 mmol, 1,2 đương lượng, và độ tinh khiết bằng 98%) trong clobenzen (500 g) vào với tốc độ nhỏ giọt là 4 giọt/giây. Sau khi bổ sung nhỏ giọt xong, tiếp tục khuấy trong 30 phút, sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Phát hiện bằng GC và MS đã cho thấy phản ứng của nguyên liệu ban đầu este clohomoserin butyl đã kết thúc, và chất trung gian thứ hai MPA-Bu được tạo ra.

MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán đối với $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3\text{P}$: 284,12; theo thực tế phát hiện: 284,1.

(3) Điều chế MPO-Bu

Không cần tách, làm ấm dung dịch phản ứng đến 90°C , và để phản ứng diễn ra trong 12 giờ. Làm nguội tự nhiên hỗn hợp đến nhiệt độ phòng, và lọc với hút. Rửa bánh lọc bằng clobenzen (150 mL x 3), và làm bay hơi quay dịch lọc để loại bỏ clobenzen, nhờ đó thu được MPO-Bu.

MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán đối với $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{P}$: 220,11; theo thực tế phát hiện: 220,1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,15 (dtd, $J = 17,1, 11,0, 6,6$ Hz, 2 H), 4,01 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 2,47-2,05 (m, 2 H), 1,71-1,58 (m, 4 H), 1,35 (h, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 1,23 (d, $J = 13,5$ Hz, 3 H), 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169,9, 65,9, 53,1, 30,6, 28,4, 24,2, 19,1, 16,4, 13,8.

12

trong 1 giờ. Phát hiện bằng GC và MS đã cho thấy phản ứng của nguyên liệu ban đầu este clohomoserin isopropyl đã kết thúc, và chất trung gian thứ hai MPA-*i*Pr được tạo ra.

MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_{10}H_{22}ClNO_3P$: 270,10; theo thực tế phát hiện: 270,1.

(3) Điều chế MPO-*i*Pr

Không cần tách, làm ấm dung dịch phản ứng đến 90°C, và để phản ứng diễn ra trong 12 giờ. Làm nguội tự nhiên hỗn hợp đến nhiệt độ phòng, và lọc với hút. Rửa bánh lọc bằng clobenzen (150 mL x 3), và làm bay hơi quay dịch lọc để loại bỏ clobenzen, nhờ đó thu được MPO-*i*Pr.

MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ theo tính toán đối với $C_8H_{16}NO_3P$: 206,09; theo thực tế phát hiện: 206,1.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,99-4,90 (m, 1 H), 4,10 (ddd, $J = 10,8, 7,3, 3,8$ Hz, 1 H), 3,63 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H), 2,50-2,38 (m, 1 H), 2,14-2,02 (m, 1 H), 1,84 (ddd, $J = 14,3, 7,7, 4,7$ Hz, 1 H), 1,77-1,67 (m, 4 H), 1,20-1,18 (m, 6 H).

^{31}P NMR (160 MHz, $CDCl_3$) δ 54,4.

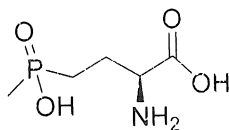
(4) Điều chế L-glufosinat hydroclorua

Bổ sung 100 mL axit clohydric đậm đặc (36%) vào MPO-*i*Pr, gia nhiệt đến 90°C, và để phản ứng diễn ra trong 10 giờ. Loại bỏ dung môi bằng cách bay hơi quay, bổ sung 100 mL axit clohydric đậm đặc (36%), và tiếp tục phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong 10 giờ. MS đã chỉ ra là không còn chất trung gian. Làm nguội tự nhiên hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và loại bỏ dung môi bằng cách bay hơi quay. Sau đó bổ sung etanol 95% vào hỗn hợp (150 mL), hồi lưu cho đến khi sản phẩm thô hòa tan hoàn toàn, sau đó làm nguội tự nhiên và kết tinh, lọc và làm khô, nhờ đó thu được L-glufosinat hydroclorua (tinh thể trắng, 64,4 g L-glufosinat, hiệu suất: 82%, và 99%ee).

Ngoài các phương pháp được mô tả ở đây, theo phần mô tả trên đây, nhiều cải biến khác nhau đối với sáng chế là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các cải biến như vậy được dự định là thuộc phạm vi của yêu cầu bảo hộ đi kèm. Mỗi tài liệu viện dẫn được viện dẫn ở đây (bao gồm toàn bộ các patent, đơn yêu cầu cấp patent, các bài báo, sách và các tài liệu khác) được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

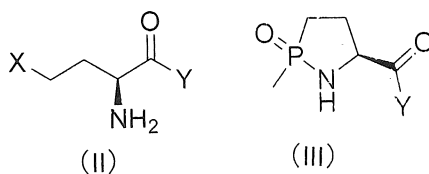
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế L-glufosinat (I), khác biệt ở chỗ phương pháp này bao gồm các bước sau:



(I)

a) điều chế hợp chất có công thức (III) từ hợp chất có công thức (II), và



(II)

(III)

b) điều chế L-glufosinat từ hợp chất có công thức (III),

trong đó:

X là halogen;

Y là $-OR_1$ hoặc $-N(R_2)(R_3)$;

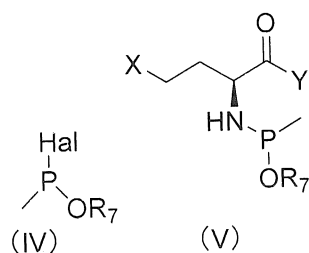
mỗi R_1 , R_2 và R_3 độc lập là alkyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon, alkenyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkenyl được thế hoặc không được thế có 2-6 nguyên tử cacbon), alkynyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkynyl được thế hoặc không được thế có 2-6 nguyên tử cacbon), xycloalkyl được thế hoặc không được thế có 3-10 nguyên tử cacbon, aryl được thế hoặc không được thế có 6-20 nguyên tử cacbon, hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế có 2-10 nguyên tử cacbon, hoặc $-Si(R_4)(R_5)(R_6)$;

mỗi R_4 , R_5 và R_6 độc lập là alkyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon, hoặc aryl được thế hoặc không được thế có 6-20 nguyên tử cacbon; và

mỗi nhóm thế trong số các nhóm thế cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl độc lập là halogen, carboxyl, amino, nitro, xyano, alkyl có 1-6 nguyên tử cacbon, aryl có 6-10 nguyên tử cacbon, hoặc xycloalkyl có 3-10 nguyên tử cacbon.

2. Phương pháp theo điểm 1, khác biệt ở chỗ bước a) bao gồm bước c) sau:

điều chế hợp chất có công thức (V) bằng cách cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với hợp chất có công thức (IV),



trong đó:

Hal là halogen;

X và Y là như nêu trong điểm 1;

R₇ là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon, alkenyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkenyl được thế hoặc không được thế có 2-6 nguyên tử cacbon), hoặc alkynyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkynyl được thế hoặc không được thế có 2-6 nguyên tử cacbon), và mỗi nhóm thế trong số các nhóm thế cho các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl độc lập là halogen, carboxyl, amino, nitro, xyano, alkyl có 1-6 nguyên tử cacbon, aryl có 6-10 nguyên tử cacbon, hoặc xycloalkyl có 3-10 nguyên tử cacbon.

3. Phương pháp theo điểm 2, khác biệt ở chỗ bước a) bao gồm bước d) chuyển hóa hợp chất có công thức (V) thành hợp chất có công thức (III), sau bước c).

4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, khác biệt ở chỗ Y là -OR₁, và R₁ là metyl, etyl, propyl (ví dụ, n-propyl, isopropyl), butyl (ví dụ, n-butyl, isobutyl hoặc *tert*-butyl), amyl, hexyl, benzyl, phenyl hoặc naphtyl, tốt hơn là etyl, n-propyl, isopropyl hoặc n-butyl, và tốt hơn là etyl.

5. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 4, khác biệt ở chỗ R₇ là metyl, etyl, propyl, butyl, amyl hoặc hexyl, tốt hơn là etyl.

6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5, khác biệt ở chỗ trong bước c), nhiệt độ phản ứng là từ -30°C đến 30°C.

7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 6, khác biệt ở chỗ trong bước c), tỷ lệ mol của hợp chất có công thức (II) so với hợp chất có công thức (IV) là 1:(0,5-10).

8. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 7, khác biệt ở chỗ

bước c) được tiến hành khi có mặt bazơ.

9. Phương pháp theo điểm 8, khác biệt ở chỗ bazơ được sử dụng trong bước c) là bazơ hữu cơ hoặc amoniac.

10. Phương pháp theo điểm 9, khác biệt ở chỗ trong bước c), bazơ hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm amin hữu cơ, pyridin hoặc dẫn xuất pyridin có 1 đến 3 nhóm thế được gắn với một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong dị vòng, và piperidin hoặc dẫn xuất piperidin có 1 đến 3 nhóm thế được gắn với một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong dị vòng.

11. Phương pháp theo điểm 10, khác biệt ở chỗ bazơ hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm triethylamin, piperidin, và pyridin.

12. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 11, khác biệt ở chỗ trong bước d), hợp chất có công thức (V) được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (III) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 150°C.

13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 12, khác biệt ở chỗ bước c) và bước d) được thực hiện trong một bình.

14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, khác biệt ở chỗ bước b) được tiến hành bằng cách thủy phân hợp chất có công thức (III) khi có mặt chất xúc tác axit.

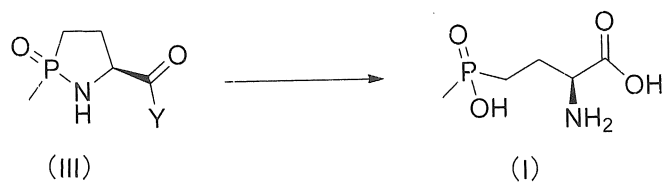
15. Phương pháp theo điểm 14, khác biệt ở chỗ chất xúc tác axit là axit clohydric, axit axetic, hoặc axit Lewis.

16. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, khác biệt ở chỗ trong bước b), nhiệt độ phản ứng là từ 20°C đến 200°C, tốt hơn là từ 60°C đến 120°C hoặc từ 90°C đến 100°C.

17. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, khác biệt ở chỗ L-glufosinat có giá trị lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) là lớn hơn 50%.

18. Phương pháp theo điểm 17, khác biệt ở chỗ L-glufosinat có giá trị ee là lớn hơn 90%.

19. Phương pháp điều chế L-glufosinat (I), khác biệt ở chỗ phương pháp này bao gồm phản ứng điều chế L-glufosinat (I) từ hợp chất có công thức (III):



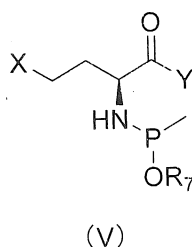
trong đó Y là như được nêu trong điểm 1;

tốt hơn là, phản ứng này được thực hiện thông qua quá trình thủy phân khi có mặt chất xúc tác axit, và chất xúc tác axit là tốt hơn là axit clohydric, axit axetic, hoặc axit Lewis; và

tốt hơn là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ 20°C đến 200°C.

20. Hợp chất, trong đó:

hợp chất này có công thức (V),



trong đó:

X là halogen;

Y là -OR₁ hoặc -N(R₂)(R₃);

mỗi R₁, R₂ và R₃ độc lập là alkyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon, alkenyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkenyl được thế hoặc không được thế có 2-6 nguyên tử cacbon), alkynyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkynyl được thế hoặc không được thế có 2-6 nguyên tử cacbon), xycloalkyl được thế hoặc không được thế có 3-10 nguyên tử cacbon, aryl được thế hoặc không được thế có 6-20 nguyên tử cacbon, hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế có 2-10 nguyên tử cacbon, hoặc -Si(R₄)(R₅)(R₆);

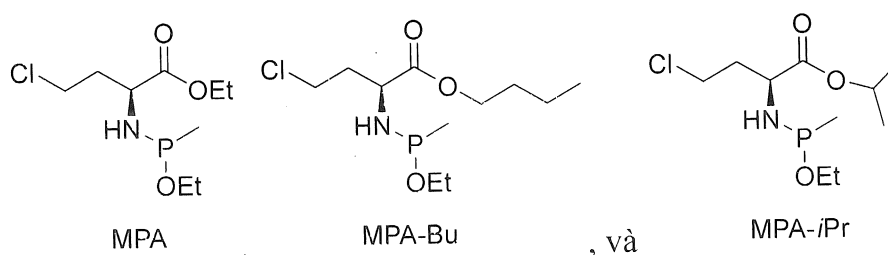
mỗi R₄, R₅ và R₆ độc lập là alkyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon, hoặc aryl được thế hoặc không được thế có 6-20 nguyên tử cacbon;

R₇ là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon, alkenyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkenyl được thế hoặc không được thế có 2-6 nguyên tử cacbon), hoặc alkynyl được thế hoặc

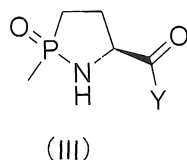
không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkynyl được thể hoặc không được thể có 2-6 nguyên tử cacbon);

mỗi nhóm thể trong số các nhóm thể cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl độc lập là halogen, carboxyl, amino, nitro, xyano, alkyl có 1-6 nguyên tử cacbon, aryl có 6-10 nguyên tử cacbon, hoặc xycloalkyl có 3-10 nguyên tử cacbon; và

tốt hơn là, hợp chất có công thức (V) được chọn từ nhóm bao gồm:



Theo cách khác, hợp chất này có công thức (III),



trong đó:

Y là -OR₁ hoặc -N(R₂)(R₃), miễn là Y không phải là -OEt;

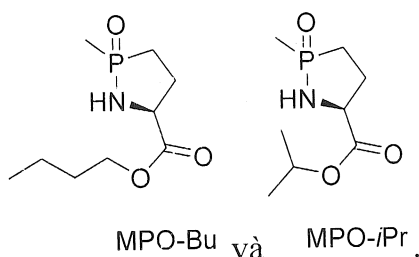
mỗi R₁, R₂ và R₃ độc lập là alkyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon, alkenyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkenyl được thể hoặc không được thể có 2-6 nguyên tử cacbon), alkynyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkynyl được thể hoặc không được thể có 2-6 nguyên tử cacbon), xycloalkyl được thể hoặc không được thể có 3-10 nguyên tử cacbon, aryl được thể hoặc không được thể có 6-20 nguyên tử cacbon, hoặc heteroaryl được thể hoặc không được thể có 2-10 nguyên tử cacbon, hoặc -Si(R₄)(R₅)(R₆);

mỗi R₄, R₅ và R₆ độc lập là alkyl được thể hoặc không được thể có 1-6 nguyên tử cacbon, hoặc aryl được thể hoặc không được thể có 6-20 nguyên tử cacbon;

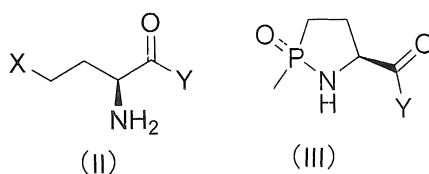
mỗi nhóm thể trong số các nhóm thể cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl độc lập là halogen, carboxyl, amino, nitro, xyano, alkyl có 1-6 nguyên tử cacbon, aryl có 6-10 nguyên tử cacbon, hoặc xycloalkyl có 3-10

nguyên tử cacbon; và

tốt hơn là, hợp chất có công thức (III) được chọn từ nhóm bao gồm:



21. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (III), khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức (III) được điều chế từ hợp chất có công thức (II),



trong đó:

X là halogen;

Y là -OR₁ hoặc -N(R₂)(R₃);

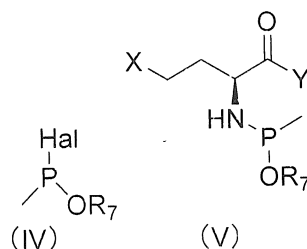
mỗi R₁, R₂ và R₃ độc lập là alkyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon, alkenyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkenyl được thế hoặc không được thế có 2-6 nguyên tử cacbon), alkynyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkynyl được thế hoặc không được thế có 2-6 nguyên tử cacbon), xycloalkyl được thế hoặc không được thế có 3-10 nguyên tử cacbon, aryl được thế hoặc không được thế có 6-20 nguyên tử cacbon, hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế có 2-10 nguyên tử cacbon, hoặc -Si(R₄)(R₅)(R₆);

mỗi R₄, R₅ và R₆ độc lập là alkyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon, hoặc aryl được thế hoặc không được thế có 6-20 nguyên tử cacbon; và

mỗi nhóm thế trong số các nhóm thế cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl độc lập là halogen, carboxyl, amino, nitro, xyano, alkyl có 1-6 nguyên tử cacbon, aryl có 6-10 nguyên tử cacbon, hoặc xycloalkyl có 3-10 nguyên tử cacbon.

22. Phương pháp theo điểm 21, khác biệt ở chỗ phương pháp này bao gồm điều chế hợp chất có công thức (V) bằng cách cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với

hợp chất có công thức (IV),



trong đó:

Hal là halogen;

X và Y là như nêu trong điểm 21;

R₇ là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon, alkenyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkenyl được thế hoặc không được thế có 2-6 nguyên tử cacbon), hoặc alkynyl được thế hoặc không được thế có 1-6 nguyên tử cacbon (tốt hơn là, alkynyl được thế hoặc không được thế có 2-6 nguyên tử cacbon), và mỗi nhóm thế trong số các nhóm thế cho các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl độc lập là halogen, carboxyl, amino, nitro, xyano, alkyl có 1-6 nguyên tử cacbon, aryl có 6-10 nguyên tử cacbon, hoặc xycloalkyl có 3-10 nguyên tử cacbon.

23. Phương pháp theo điểm 22, khác biệt ở chỗ phương pháp này bao gồm bước chuyển hóa hợp chất có công thức (V) thành hợp chất có công thức (III), sau khi hợp chất có công thức (V) được điều chế.