



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0020617

(51)⁷ C07D 213/803

(13) B

-
- | | | | | | |
|------|---|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2015-00534 | (22) | 23.07.2013 | | |
| (86) | PCT/US2013/051629 | 23.07.2013 | (87) | WO2014/018506 | 30.01.2014 |
| (30) | 61/675,229 | 24.07.2012 | US | | |
| (45) | 25.03.2019 | 372 | (43) | 25.05.2015 | 326 |
| (73) | DOW AGROSCIENCES LLC (US)
9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268, United States of America | | | | |
| (72) | RENGA James M. (US), CHENG Yang (US), MUHUHI Joseck M. (KE),
PODHOREZ David E. (US), ROTH Gary A. (US), WEST Scott P. (US),
WHITEKER Gregory T. (US), ZHU Yuanming (US) | | | | |
| (74) | Văn phòng luật sư Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES) | | | | |
-

(54) HỢP CHẤT FLOPICOLINOYL FLORUA VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất flocipicolinoyl florua và quy trình điều chế hợp chất này. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 5- flo-6-aryl-picolinoyl florua từ clopicolinoyl clorua.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

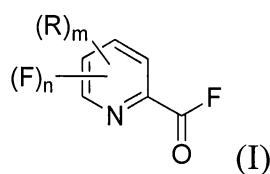
Sáng chế đề cập đến hợp chất flocipicolinoyl florua và quy trình điều chế hợp chất này. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 5-flo-6-aryl-picolinoyl florua từ clopicolinoyl clorua.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Patent Mỹ số 6,297,197 B1 mô tả, không kể những đối tượng khác, một số hợp chất 6-(alkoxy hoặc aryloxy)-4-amino-3-clo-5-flopicolinat và sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ. Các Patent Mỹ số 6,784,137 B2 và 7,314,849 B2 mô tả, không kể những đối tượng khác, một số hợp chất 6-(aryl)-4-amino-3-clo-5-flopicolinat và sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ. Patent Mỹ số 7,432,227 B2 mô tả, không kể những đối tượng khác, một số hợp chất 6-(alkyl)-4-amino-3-clo-5-flopicolinat và sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ. Mỗi patent này mô tả việc sản xuất nguyên liệu 4-amino-3-clo-5-flopicolinat bằng cách flo hóa pyridin không được thế tại vị trí 5 tương ứng bằng 1-(clometyl)-4-flo-1,4-điazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloroborat). Có lợi, nếu tạo ra các phương pháp trực tiếp và có hiệu quả hơn để điều chế hợp chất 4-amino-5-flo-3-halo-picolinat được thế tại vị trí 6 và các hợp chất liên quan, ví dụ, bằng cách sử dụng các chất phản ứng và/hoặc hoá chất trung gian làm rút ngắn được thời gian và có hiệu quả hơn về chi phí.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất flocipicolinoyl florua và quy trình điều chế hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức I:



trong đó:

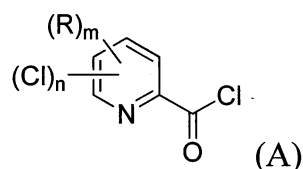
R được chọn từ nhóm bao gồm halo; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; alkoxy và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

n bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

trong đó tổng của m và n là nhỏ hơn hoặc bằng 4;

bao gồm bước flo hóa hợp chất có công thức A:

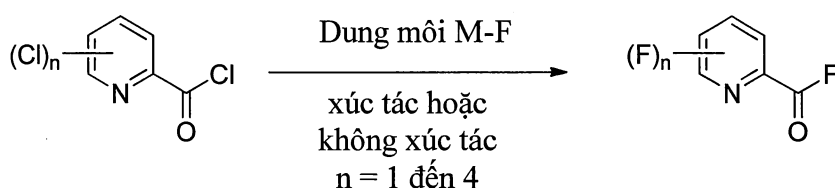


trong đó R, m và n là như được xác định trên đây;

bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức I.

Flopicolinoyl florua theo sáng chế có thể được điều chế từ clopicolinoyl clorua như được thể hiện trong Sơ đồ 1 dưới đây.

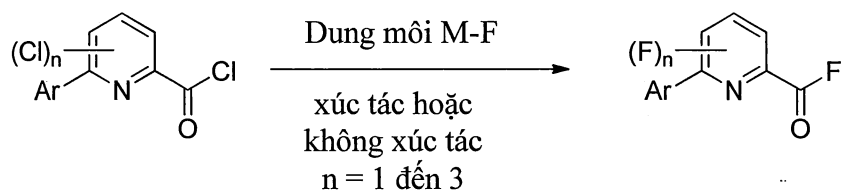
Sơ đồ 1



Trong Sơ đồ 1, “M-F” là muối florua kim loại, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, natri florua, kali florua hoặc xesi florua. Theo một số phương án, dung môi là sulfolan hoặc axetonitril.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế flo-6-aryl-picolinoyl florua từ clo-6-aryl-picolinoyl clorua axit như được thể hiện trong Sơ đồ 2 dưới đây.

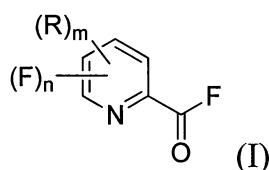
Sơ đồ 2



Trong Sơ đồ 2, “M-F” là muối florua kim loại, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, natri florua, kali florua hoặc xesi florua. Theo một số phương án, dung môi là sulfolan hoặc axetonitril. “Ar” là nhóm aryl.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất flopicolinoyl florua và quy trình điều chế hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức I:



trong đó:

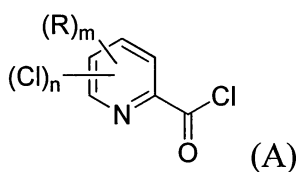
R được chọn từ nhóm bao gồm halo; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; alkoxy và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

n bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

trong đó tổng của m và n là nhỏ hơn hoặc bằng 4;

bao gồm bước flo hóa hợp chất có công thức A:



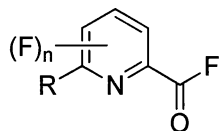
trong đó R, m và n là như được xác định trên đây;

bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức I.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức I, trong đó m bằng 0. Theo các phương án khác, m bằng 1.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức I, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án, n bằng 2 hoặc 3. Theo các phương án khác, n bằng 2. Theo các phương án khác, n bằng 3.

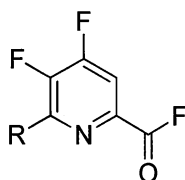
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I là:



trong đó R là aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy; và

n bằng 1, 2 hoặc 3.

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



trong đó R là phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy.

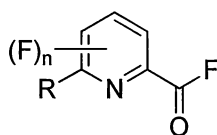
Theo một số phương án, quy trình bao gồm chất xúc tác được chọn từ ete crown, phospho halogenua, polyete, muối phosphat, và amoni halogenua được thế bốn lần.

Theo một số phương án, chất xúc tác là ete crown. Theo một phương án, ete crown là 18-crown-6.

Theo một số phương án, nguồn ion florua là florua kim loại. Theo một số phương án, florua kim loại được chọn từ natri florua, kali florua và xesi florua. Theo một phương án, florua kim loại là kali florua.

Theo một số phương án, quy trình này bao gồm dung môi. Theo một số phương án, dung môi được chọn từ alkyl nitril hoặc alkyl sulfon. Theo một số phương án, dung môi là axetonitril hoặc sulfolan.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức:

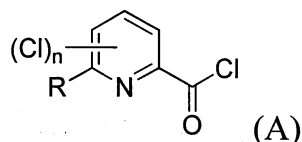


trong đó:

R là phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy; và

n bằng 1 hoặc 2;

bao gồm bước cho hợp chất có công thức A:



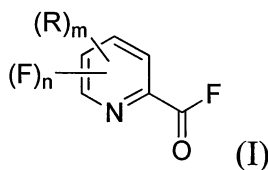
trong đó R là phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy; và

n bằng 1 hoặc 2;

phản ứng với kali florua với sự có mặt của ete crown và dung môi.

Theo một phương án, dung môi là axetonitril hoặc sulfolan.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức I:



trong đó:

R được chọn từ nhóm bao gồm halo; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; alkoxy và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy;

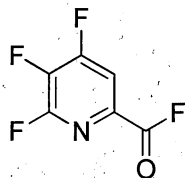
m bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

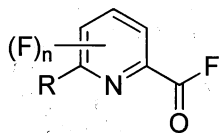
trong đó tổng của m và n nằm trong khoảng từ 1 đến 4.

Theo một phương án, m bằng 0 và n bằng 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo phương án khác, hợp chất này có công thức:



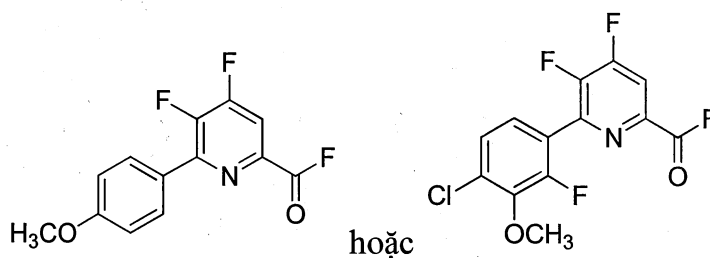
Theo phương án khác, hợp chất này có công thức:



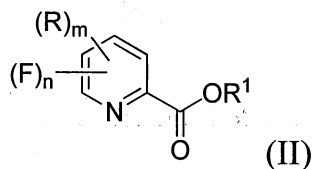
trong đó R là aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy; và

n bằng 1, 2 hoặc 3. Theo một phương án, n bằng 1 hoặc 2.

Theo phương án khác, hợp chất này có công thức:



Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức II:



trong đó:

R được chọn từ nhóm bao gồm halo; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; alkoxy và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy;

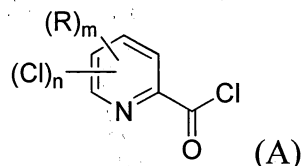
R¹ được chọn từ nhóm bao gồm H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

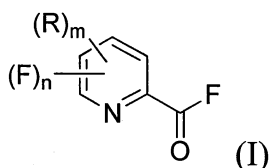
n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

trong đó tổng của m và n bằng giữa 1 và 4;

bao gồm bước (a) flo hóa hợp chất có công thức A:



bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức I:



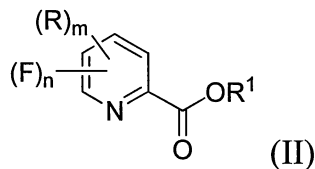
trong đó R được chọn từ nhóm bao gồm halo; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; alkoxy và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

và còn bao gồm bước (b) cho hợp chất có Công thức I phản ứng với nguồn R¹OH để tạo ra hợp chất có công thức II.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức II:



trong đó:

R được chọn từ nhóm bao gồm halo; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; alkoxy và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy;

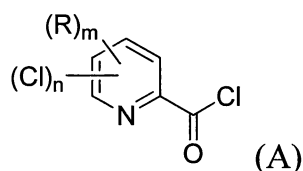
R^1 được chọn từ nhóm bao gồm H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; C_7 - C_{11} arylalkyl không được thế hoặc được thế; và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy và C_1 - C_4 haloalkoxy;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

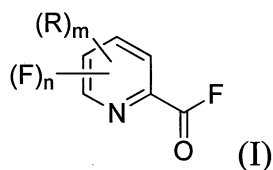
n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

trong đó tổng của m và n bằng giữa 1 và 4;

bao gồm bước (a) flo hóa hợp chất có công thức A:



bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức I:



trong đó R được chọn từ nhóm bao gồm halo; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; alkoxy và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy và C_1 - C_4 haloalkoxy;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

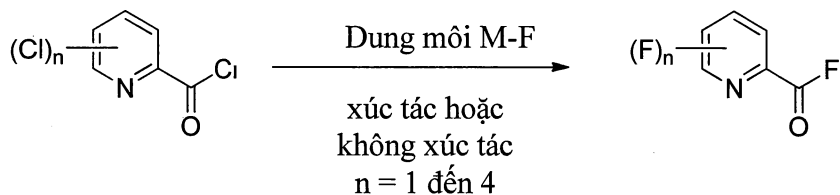
n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

và còn bao gồm bước (b) cho hợp chất có Công thức I phản ứng với nguồn R^1OH để tạo ra hợp chất có công thức II.

Theo một số phương án, bước phản ứng (b) còn bao gồm bazơ. Theo một số phương án, bazơ là trialkyl amin bazơ, ví dụ, triethylamin.

Flopicolinoyl florua được nêu trong bản mô tả này có thể được điều chế từ clopicolinoyl clorua như được thể hiện trong Sơ đồ 1 dưới đây.

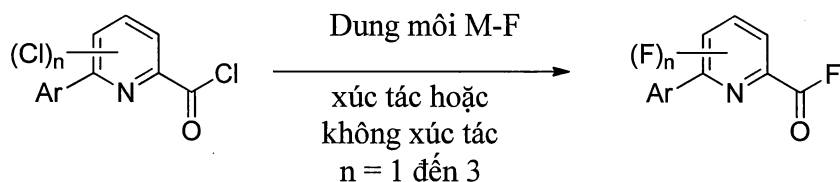
Sơ đồ 1



Trong Sơ đồ 1, “M-F” là muối florua kim loại, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, natri florua, kali florua hoặc xesi florua. Theo một số phương án, dung môi là sulfolan hoặc axetonitril.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế flo-6-aryl-picolinoyl florua từ clo-6-aryl-picolinoyl clorua axit như được thể hiện trong Sơ đồ 2 dưới đây. “Ar” là nhóm aryl.

Sơ đồ 2



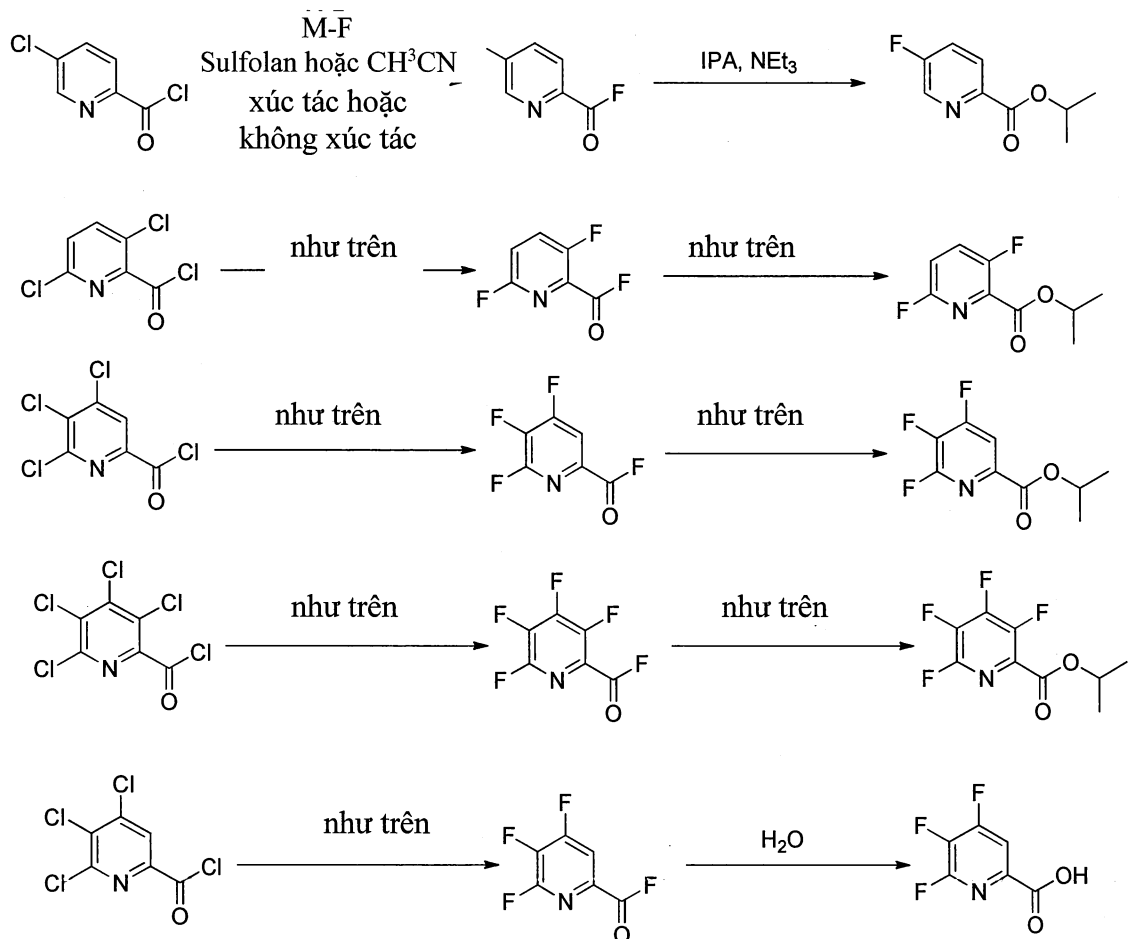
Trong Sơ đồ 2, “M-F” là muối florua kim loại, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, natri florua, kali florua hoặc xesi florua. Theo một số phương án, dung môi là sulfolan hoặc axetonitril. “Ar” là nhóm aryl.

Flopicolinoyl florua được nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng làm hợp chất trung gian để điều chế axit và este picolinat, các chất này có thể được sử dụng làm hợp chất trung gian để điều chế hợp chất axit 4-amino-5-flo-3-halo-6-aryl-picolinat như 4-amino-3-clo-5-flo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)pyridin-2-carboxylic.

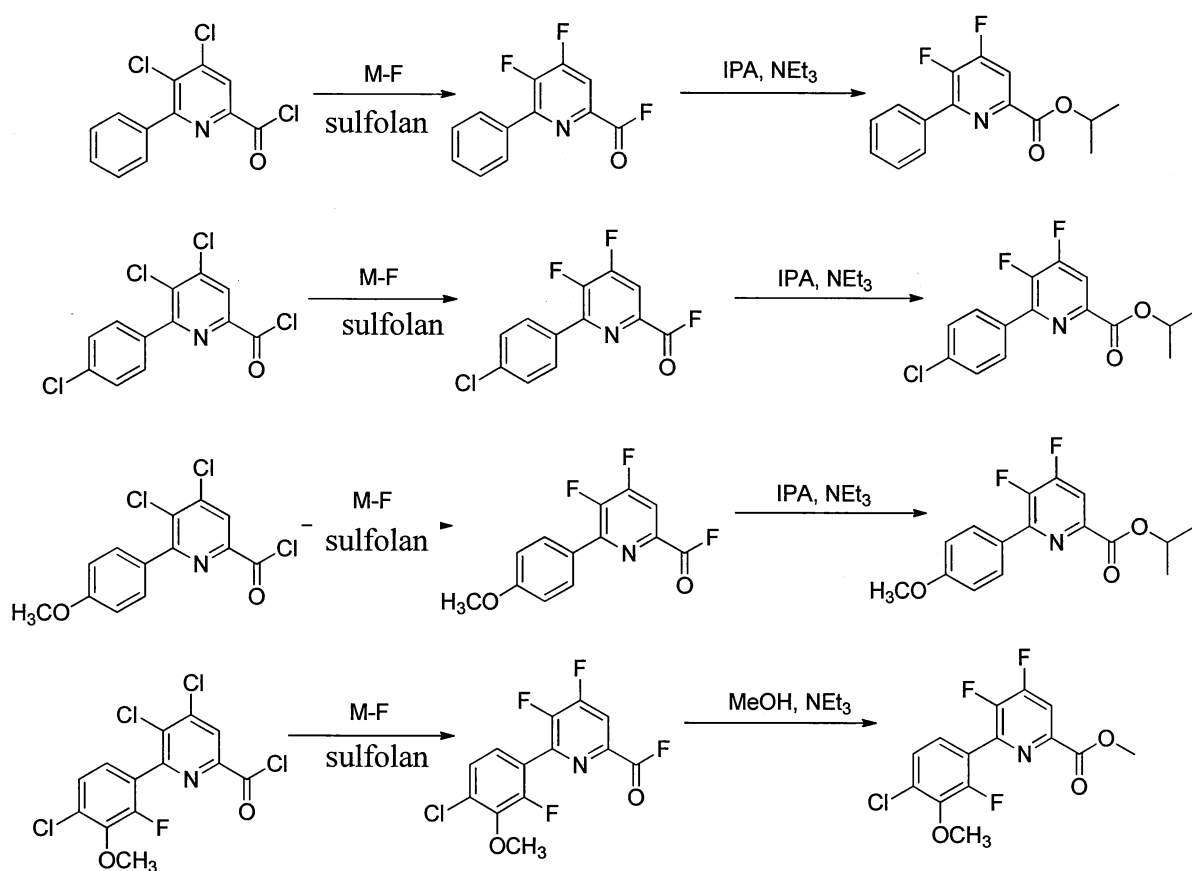
Các sơ đồ 3 và 4 là các ví dụ về các quy trình theo sáng chế, nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các dẫn xuất axit carboxylic hoặc este của picolinoyl florua được nêu trong bản mô tả này có thể được điều chế theo các Sơ đồ 3 và 4 dưới dạng các sản phẩm mong muốn, hoặc còn để xác định đặc điểm picolinoyl fluorua, như trong một số trường hợp, picolinoyl florua là không ổn định đối với một số các phương pháp tinh chế thông thường. Trong hầu hết trường hợp, the picolinoyl florua được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật phân tích GC/MS và ^{19}F NMR mà không cần tinh chế. Hợp chất 4,5,6-triflopicolinoyl florua được tách ra bằng cách chưng cất và được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật phân tích GC/MS và NMR. Các este và axit

carboxylic được nêu dưới đây được tinh chế và được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật phân tích GC/MS và NMR.

Sơ đồ 3

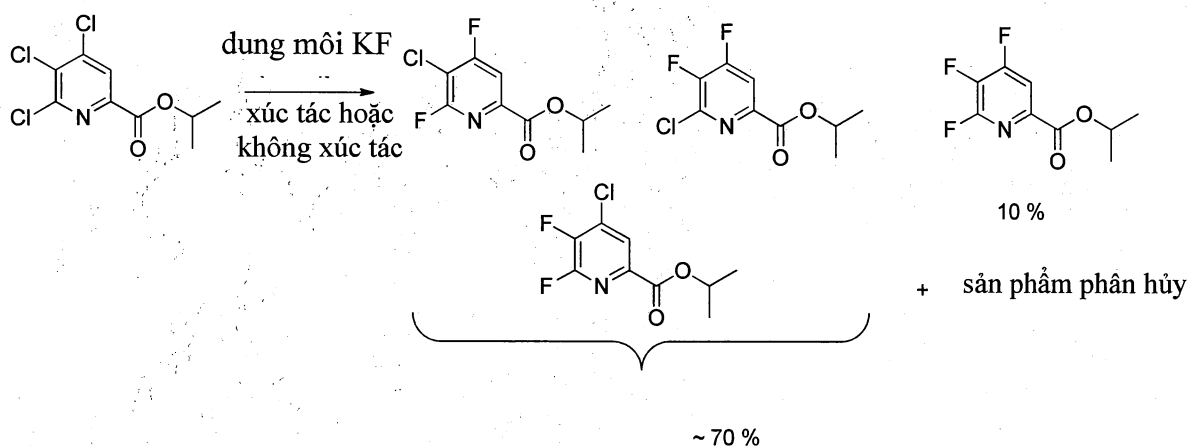


Sơ đồ 4

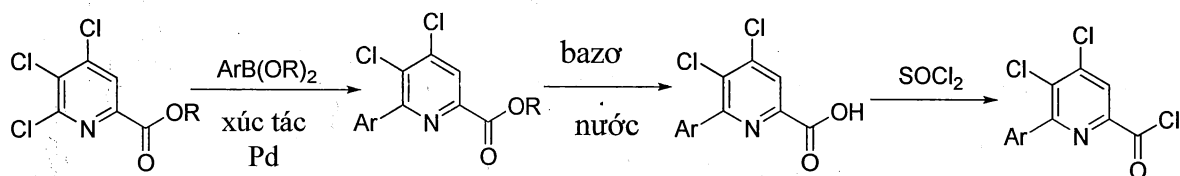


Các sơ đồ 3 và 4 cung cấp phương pháp điều chế trực tiếp đi-, tri- và tetra-flopicolinoyl florua với hiệu suất cao. Như được minh họa trong Sơ đồ 5, các phương pháp trước đây tạo ra hỗn hợp phức tạp chứa các sản phẩm không mong muốn. Do vậy, các quy trình theo sáng chế là quy trình và cải tiến để điều chế đi-, tri- và tetra-flopicolinat.

Sơ đồ 5



Các nguyên liệu mono-, di-, tri, và tetra-clopicolinoyl clorua và/hoặc 6-aryl-picolinoyl clorua được nêu trong bản mô tả này là các hợp chất đã biết, và/hoặc có thể được điều chế từ clopicolinat đã biết bằng cách sử dụng kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, Patent Mỹ số 6,784,137 B2. Các este cao hơn, bao gồm các este C₇-C₁₁ arylalkyl không được thể hoặc được thể, có thể được điều chế bằng các phản ứng este hóa trực tiếp hoặc chuyển este hóa bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Sơ đồ được lấy làm ví dụ để điều chế hợp chất 6-aryl-picolinoyl clorua được thể hiện dưới đây:



Các nguồn ion florua có thể được sử dụng trong quy trình được nêu trong bản mô tả này bao gồm các florua kim loại kiềm ("M-F"), bao gồm natri florua (NaF), kali florua (KF) và xesi florua (CsF). Các muối florua như tetrabutylamoni florua (*n*-Bu₄NF) cũng có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, phản ứng được tiến hành trong dung môi hoặc môi trường phản ứng như, axetonitril, sulfolan, alkyl nitril, polyete, hoặc alkyl sulfon, kể cả hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi được sử dụng là alkyl nitril hoặc alkyl sulfon. Theo một số phương án, dung môi được sử dụng là axetonitril hoặc sulfolan.

Các chất xúc tác như các ete crown hoặc các tác nhân chuyển pha là đã biết để làm tăng tốc độ trao đổi florua cũng có thể được sử dụng. Theo một số phương án, chất xúc tác là ete crown, phospho halogenua, polyete, muối phosphat, hoặc amoni

halogenua được thế bốn lần. Theo một số phương án, chất xúc tác là ete crown, ví dụ, 18-crown-6.

Nhiệt độ mà tại đó phản ứng được tiến hành là không quan trọng. Theo một số phương án, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 200°C, và theo một số phương án, nằm trong khoảng từ 80 °C đến 140°C. Tùy thuộc vào dung môi được sử dụng trong phản ứng cụ thể, nhiệt độ tối ưu sẽ thay đổi. Nói chung, nhiệt độ càng thấp thì phản ứng sẽ diễn ra càng chậm. Phản ứng được lấy làm ví dụ được tiến hành với việc khuấy đủ mạnh để duy trì hỗn hợp các chất phản ứng phân tán được đồng đều.

Trong khi tiến hành phản ứng, mức độ, hay trình tự bổ sung các chất phản ứng là không quan trọng. Theo một số phương án, dung môi và florua kim loại kiềm, và tùy ý, chất xúc tác, được trộn trước khi picolinoyl clorua được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Theo một số phương án, phản ứng cần từ khoảng 2 đến 100 giờ và được tiến hành ở áp suất môi trường. Theo một số phương án, phản ứng được tiến hành ở áp suất cao tới và bao gồm 500 psi.

Mặc dù lượng chính xác các chất phản ứng là không quan trọng, nhưng theo một số phương án, lượng florua kim loại kiềm được tạo ra sẽ cung cấp ít nhất các nguyên tử flo với lượng khoảng lượng đẳng phân tử, tính theo số các nguyên tử clo cần được trao đổi trong nguyên liệu, tức là ít nhất là lượng đẳng phân tử của florua kim loại kiềm.

Các sản phẩm thu được bằng quy trình bất kỳ trong số các quy trình theo sáng chế có thể được thu hồi bằng các cách thông thường, như làm bay hơi hoặc chiết, và có thể được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn, như chưng cất, tái kết tinh hoặc sắc ký.

Các định nghĩa:

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ “alkyl,” “alkenyl” và “alkynyl,” cũng như các thuật ngữ dẫn xuất như “alkoxy,” “axyl,” “alkylthio” và “alkylsulfonyl” bao gồm trong phạm vi của chúng, các gốc mạch thẳng, mạch nhánh và mạch vòng, và bao gồm gốc có 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi gốc “alkyl,” “alkoxy,” “axyl,” “alkylthio” và “alkylsulfonyl” chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc theo cách khác, 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi gốc “alkenyl” và “alkynyl” chứa 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc theo cách khác, 2 đến 4 nguyên tử cacbon.

Trừ khi có quy định cụ thể khác, mỗi gốc alkyl,” “alkenyl” và “alkynyl,” cũng như các thuật ngữ dẫn xuất như “alkoxy,” “axyl,” “alkylthio” và “alkylsulfonyl” có

thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhưng không chỉ giới hạn ở halogen, hydroxy, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ axyl, formyl, xyano, aryloxy hoặc aryl, với điều kiện các phần tử thế này là tương hợp về mặt không gian và thỏa mãn các quy tắc liên kết hoá học và năng lượng biến dạng. Các thuật ngữ “alkenyl” và “alkynyl” được dự định để bao gồm một hoặc nhiều liên kết không bão hòa.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “aryl,” dùng để chỉ nhóm mạch vòng thơm có 6-14 cạnh, ví dụ, phenyl hoặc naphtyl. Nhóm aryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, nitro, xyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, được halogen hoá C₁-C₆ alkyl, được halogen hoá C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C(O)OC₁-C₆ alkyl, hoặc trong đó hai phần tử thế liên kề cùng nhau ở dạng -O(CH₂)_nO- trong đó n=1 hoặc 2.

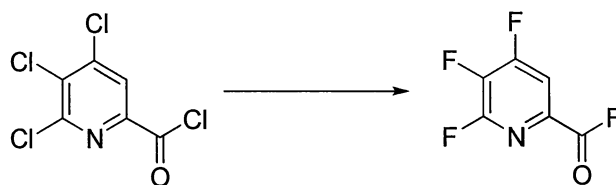
Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “arylalkyl,” dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bằng phenyl có tổng từ 7 đến 11 nguyên tử cacbon, như benzyl (-CH₂C₆H₅), 2-metylnaphtyl (-CH₂C₁₀H₇) và 1- hoặc 2-phenetyl (-CH₂CH₂C₆H₅ hoặc -CH(CH₃)C₆H₅). Bản thân nhóm phenyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, nitro, xyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkyl được halogen hoá, C₁-C₆ alkoxy được halogen hoá, C₁-C₆ alkylthio, C(O)OC₁-C₆alkyl, hoặc trong đó hai phần tử thế liên kề cùng nhau ở dạng -O(CH₂)_nO- trong đó n=1 hoặc 2, với điều kiện các phần tử thế là tương hợp về mặt không gian và thỏa mãn các quy tắc liên kết hoá học và năng lượng biến dạng.

Nhóm 6-aryl được nêu trong bản mô tả này có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy. Theo một số phương án, kiểu thế được chọn từ phenyl được thế ở vị trí 4, phenyl được thế hai lần ở vị trí 2,4, phenyl được thế ba lần ở vị trí 2,3,4, phenyl được thế ba lần ở vị trí 2,4,5, và phenyl được thế bốn lần ở vị trí 2,3,4,6.

Nếu không có quy định cụ thể, thuật ngữ “halogen,” cũng như các thuật ngữ dẫn xuất như “halo,” dùng để chỉ flo, clo, brom và iot.

Ví dụ thực hiện sáng chế

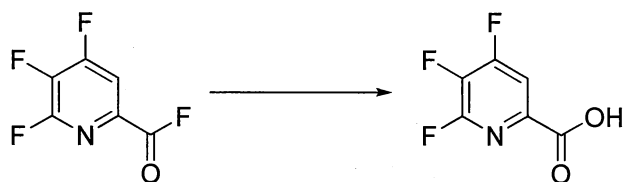
Ví dụ 1: 4,5,6-triflopicolinoyl florua



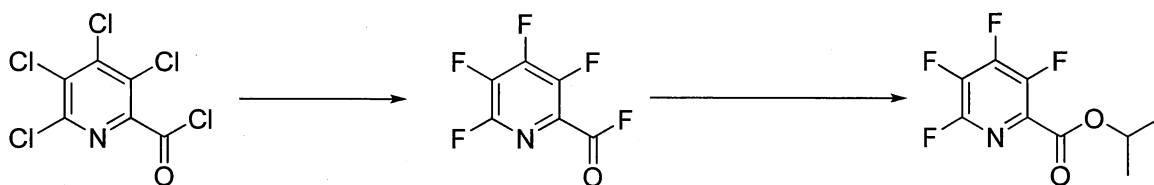
Bình đáy tròn ba cổ dung tích 1-lít được sục N_2 và được lắp thiết bị ngưng tụ/máy sục khí N_2 , máy khuấy cơ học và nút đáy. Bình phản ứng được bổ sung CsF khan (172 g, 1,13 mol), axetonitril khô (400mL), 18-crown-6 (6,0 g, 0,023 mol) và 4,5,6-triclopicolinoyl clorua (55 g, 0,23 mol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và được giữ ở nhiệt độ này trong thời gian 20 giờ. Huyền phù này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và các muối được lọc dưới áp suất N_2 . Bánh muối này được rửa bằng axetonitril khô (100mL) để tạo ra chất lỏng màu hổ phách (372 g). Bình đáy tròn ba cổ dung tích 250mL được sục khí N_2 có lỗ đo nhiệt được lắp với hai nút đáy, thanh khuấy từ và cột chưng cất Vigreux chân không có vỏ bọc (15 cm x 1 cm) với bộ gom phân đoạn nối với máy sục khí N_2 . Bình này được bổ sung 140g dung dịch axetonitril từ trên đây. Bình chưng cất này được gia nhiệt đến 82-85°C trong khi phần cất trong không màu (axetonitril) được thu gom ở đỉnh ở nhiệt độ 80-83 °C. Khi nhiệt độ bình chưng cất bắt đầu tăng và nhiệt độ đỉnh bắt đầu giảm, thì quá trình chưng cất được kết thúc và được để nguội đến nhiệt độ trong phòng dưới N_2 . Cặn bình chưng cất được chuyển nhanh đến bình đáy tròn hai cổ dung tích 25mL được sục khí N_2 . Bình này được lắp nhiệt kế, thanh khuấy từ và quá trình chưng cất được bố trí như nêu trên. Hệ thống chưng cất này có thể được thông với chân không hoặc N_2 . Chân không (khoảng 70 mmHg) được thiết lập và sau đó việc gia nhiệt bình chưng cất được bắt đầu. Sản phẩm được thu gom dưới dạng chất lỏng trong không màu (6,7 g, bp 55-60 °C @ 55-60 mmHg). Phân tích phần trăm diện tích bằng GC đã cho thấy rằng chất này có độ tinh khiết 99,1%: 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm) δ 8,08 (ddd, $J=8,4, 4,4, 0,4$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 157,71 (dt, $J = 269,0, 6,5$ Hz), 152,96 (dd, $J = 246,1, 13,4$ Hz), 152,49 (d, $J = 348,6$ Hz), 138,69 (ddd, $J = 275,3, 30,2, 12,9$ Hz), 135,44 (dddd, $J = 74,6, 15,1, 7,8$ Hz), 117,00 (dt, $J = 18,2, 4,2$ Hz); MS (GC, va chạm điện tử 70 eV) 179 (M^+ , 100%), 160 (8%), 151 (100%), 132 (80%), 82 (63%).

Trong thử nghiệm khác như nêu trên, sau khi lọc và rửa bánh muối, thu được 366g dung dịch màu hổ phách. Phân tích phần trăm diện tích bằng GC đã cho biết hỗn hợp này chứa 86,4% 4,5,6-triflopicolinoyl florua và 13,6% 18-crown-6. Phương pháp phân tích GC chuẩn nội được phát triển bằng cách sử dụng dimetyl phtalat làm chất chuẩn nội và chất được điều chế trên đây là thành phần tinh khiết. Thử nghiệm GC dung dịch màu hổ phách đã cho biết nó chứa 9,8% khối lượng sản phẩm tương ứng với hiệu suất 89%.

Ví dụ 2: Axit 4,5,6-triflopicolinic



4,5,6-Triflopicolinoyl florua (300 mg) được để yên trong không khí trong thời gian 6 ngày để tạo ra axit carboxylic (250 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng: mp 81-82 °C; ^1H NMR (400 MHz, axeton- d_6) δ 8,07 (dd, $J=9,2, 4,8$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, axeton- d_6) δ 163,4 (d, $J=3,2$ Hz), 158,6 (ddd, $J=263,8, 9,0, 5,8$ Hz), 152,9 (ddd, $J=237,2, 12,1, 4,7$ Hz), 142,2 (m), 138,2 (ddd, $J=267,2, 31,4, 13,5$ Hz), 115,2 (dd, $J=17,6, 5,2$ Hz); MS (GC, 70 eV EI) 177 (M^+ , 1%), 160 (5%), 133 (100%), 132 (40%), 106 (40%), 82 (30%).

Ví dụ 3: Isopropyl 3,4,5,6-tetrafloropicolinat

Phản ứng được tiến hành trong hộp thò tay được vào chứa khí nitơ. Bình thuỷ tinh được lắp với thanh khuấy được bổ sung 3,4,5,6-tetraclopicolinoyl clorua (1,117 g, 4mmol), 18-crown-6 (0,106 g, 0,4mmol), KF (1,859 g, 32mmol) và sulfolan (được làm khô sơ bộ, 15 g). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 130°C trên khối gia nhiệt trong thời gian 21 giờ. Mẫu được lấy và được phân tích bằng GC, GC/MS và ¹⁹F NMR. GC cho biết phản ứng này là phản ứng hoàn toàn. Các kết quả GC/MS phù hợp với công thức hoá học của 3,4,5,6-tetrafloropicolinoyl florua: 70eV EIMS (GC) $m/z = 197$ (M^+ , 91%), 169 (100%), 150 (51%), 100 (100%). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃CN) δ 26,57 (d, $J = 38,1$ Hz), -81,71 (dd, $J = 44,1, 24,4$ Hz), -133,00 đến -134,26 (m), -136,54 đến -136,69 (m), -145,62 đến -145,77 (m).

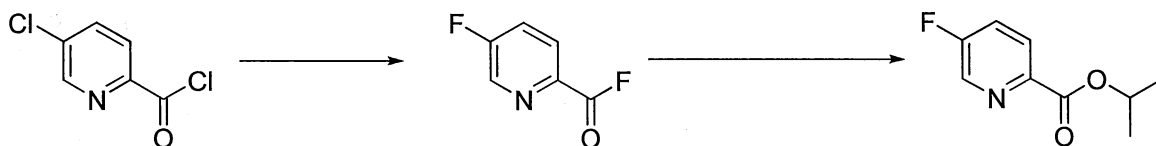
2-propanol khan (0,361 g, 6mmol) và tri-etylamin khan (0,405 g, 4mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng vào 3,4,5,6-tetrafloropicolinoyl florua được tạo ra trên đây. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được rót vào phễu chiết với nước và được chiết bằng etyl ete. Sau đó, pha hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên MgSO₄. Dung môi được loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Sản phẩm thô đã cô được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký (silicagel) với hỗn hợp etyl axetat/hexan (1/10) làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,454g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 48%, độ tinh khiết theo GC là 96%, độ tinh khiết theo LC là 93%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. Các kết quả GC/MS là phù hợp với công thức hoá học của isopropyl 3,4,5,6-tetrafloropicolinat: 70eV EIMS (GC) $m/z = 196$ (31%), 178 (100%), 150 (45%), 100 (26%), 43 (34%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,32 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159,81 đến 159,74 (m), 149,22 to 148,78 (m), 148,04 to 147,86 (m), 146,49 to 146,10 (m), 145,65 to 145,47 (m), 138,53 (dd, $J = 34,3, 11,2$ Hz), 135,79 (dd, $J = 34,4, 11,2$ Hz), 129,02 to 128,74 (m), 70,97 (s), 21,60 (s). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -80,31 đến -80,49 (m), -136,04 to -136,18 (m), -137,10 to -137,25 (m), -149,81 đến -149,95 (m).

Theo cách khác, phản ứng trên được tiến hành trong axetonitril chứ không phải là sulfolan. Bình phản ứng Parr 100mL (cấu trúc Hastelloy C) được làm sạch, được làm

khô và sự dò rỉ được thử nghiệm dưới dòng nitơ. Bình này được bổ sung 3,4,5,6-tetraclopicolinoyl clorua (5,587 g, 20mmol), 18-crown-6 (0,529 g, 2mmol), KF (10,458 g, 180mmol) và axetonitril khan (45 g). Toàn bộ hệ thống được sục nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 135°C trong thời gian 20 giờ, và sau đó được để nguội dưới 45°C. Hệ này được thoát khí từ từ. Mẫu được lấy và được phân tích bằng GC, GC/MS và ^{19}F NMR. GC cho thấy phản ứng này là phản ứng hoàn toàn. Các kết quả GC/MS là phù hợp với công thức hoá học của 3,4,5,6-tetrafloropicolinoyl florua: 70eV EIMS (GC) $m/z = 197$ (M^+ , 86%), 169 (98%), 150 (51%), 100 (100%). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ 26,34 (d, $J = 38,3$ Hz), -81,98 (dd, $J = 44,2, 23,6$ Hz), -134,35 đến -134,57 (m), -136,94 đến -137,09 (m), -146,02 đến -146,17 (m).

2-propanol khan (1,803 g, 30mmol) và tri-etylamin khan (2,024 g, 20mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5-10°C vào dung dịch chứa 3,4,5,6-tetrafloropicolinoyl florua nêu trên. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được xả ra khỏi bình và các muối được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng lượng nhỏ axetonitril. Dung môi được loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Hỗn hợp thô này được tái hoà tan trong etyl ete. Sau đó, pha hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên MgSO_4 . Dung môi được loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Sản phẩm thô đã được cô được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký (silicagel) với hỗn hợp etyl axetat/hexan (4/50) làm dung môi rửa giải để tạo ra 3,77g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 79%, độ tinh khiết theo GC là 99%, độ tinh khiết theo LC 97%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. Các kết quả GC/MS là phù hợp với công thức hoá học của isopropyl 3,4,5,6-tetrafloropicolinat: 70eV EIMS (GC) $m/z = 196$ (32%), 178 (100%), 150 (49%), 100 (33%), 43 (75%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,32 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159,82 to 159,74 (m), 149,22 to 148,85 (m), 148,02 to 147,89 (m), 146,47 đến 146,17 (m), 145,63 to 145,47 (m), 138,54 (dd, $J = 34,3, 11,2$ Hz), 135,79 (dd, $J = 34,3, 11,4$ Hz), 129,03 to 128,74 (m), 70,98 (s), 21,61 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -80,26 to -80,44 (m), -135,99 to -136,13(m), -137,07 đến -137,22 (m), -149,77 đến -149,91 (m).

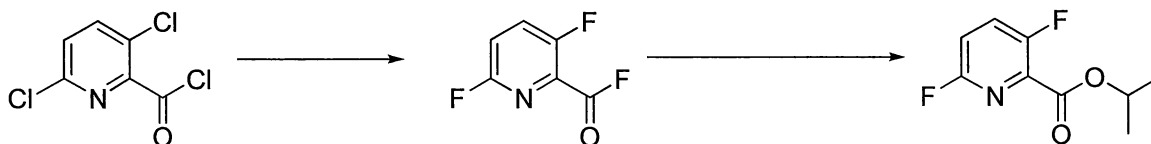
Ví dụ 4: Isopropyl 5-flopicolinat



Phản ứng được tiến hành trong hộp thò tay đợc vào chứa khí nitơ. Bình thuy tinh đợc lắp với thanh khuấy đợc bổ sung 5-clopicolinoyl clorua (0,704 g, 4mmol), 18-crown-6 (0,106 g, 0,4mmol), KF (0,744 g, 12,8mmol) và sulfolan (đợc làm khô sơ bộ, 8 g). Hỗn hợp này đợc gia nhiệt đến nhiệt độ 130°C trên khối gia nhiệt trong thời gian 19 giờ. Mẫu đợc lấy và đợc phân tích bằng GC. Các kết quả đã cho thấy rằng phản ứng diễn ra không hoàn toàn, do đó KF bổ sung (0,232 g, 4mmol) đợc bổ sung vào và hỗn hợp đợc gia nhiệt đến 130°C thêm 22 giờ. Mẫu đợc phân tích bằng GC, GC/MS và ^{19}F NMR. GC cho thấy phản ứng này là hoàn toàn. Các kết quả GC/MS là phù hợp với công thức hoá học của 5-flopicolinoyl florua: 70eV EIMS (GC) $m/z = 143$ (M^+ , 100%), 115 (55%), 96 (90%), 76 (46%). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ 16,01 (s), -117,57 (s).

2-propanol khan (0,361 g, 6mmol) và tri-etylamin khan (0,405 g, 4mmol) đợc bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng vào 5-flopicolinoyl florua đợc tạo ra trên đây. Hỗn hợp này đợc khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, đợc rót vào phễu chiết với nước và đợc chiết bằng etyl ete. Sau đó, pha hữu cơ đợc rửa bằng nước và đợc làm khô trên MgSO_4 . Dung môi đợc loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Sản phẩm thô đã đợc cô đợc tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký (silicagel) với hỗn hợp etyl axetat/hexan (1/10) làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,17g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 23%, độ tinh khiết theo LC là 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. Các kết quả GC/MS là phù hợp với công thức hoá học của isopropyl 5-flopicolinat: 70eV EIMS (GC) $m/z = 142$ (43%), 124 (100%), 97 (97%), 96 (93%), 43 (59%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 7,52 (ddd, $J = 8,7, 7,9, 2,9$ Hz, 1H), 5,34 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 163,63 (s), 162,32 (s), 159,71 (s), 144,84 (d, $J = 3,8$ Hz), 138,46 (d, $J = 24,8$ Hz), 126,78 (d, $J = 5,4$ Hz), 123,31 (d, $J = 18,5$ Hz), 69,71 (s), 21,81 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -120,51.

Ví dụ 5: Isopropyl 3,6-điflopicolinat

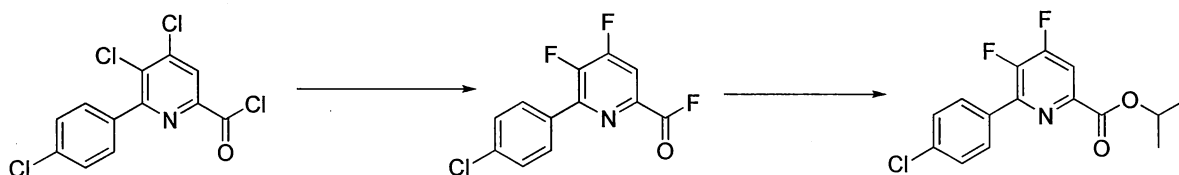


Phản ứng đợc tiến hành trong hộp thò tay đợc vào chứa khí nitơ. Bình thuy tinh đợc lắp với thanh khuấy đợc bổ sung 3,6-đíclopicolinoyl clorua (0,842 g, 4mmol), 18-crown-6 (0,106 g, 0,4mmol), KF (1,394 g, 24mmol) và sulfolan (đợc làm khô sơ bộ, 9 g). Hỗn hợp này đợc gia nhiệt đến 130°C trên khối gia nhiệt trong

thời gian 22 giờ. Mẫu được lấy và được phân tích bằng GC. Các kết quả đã cho thấy rằng phản ứng diễn ra không hoàn toàn, do đó KF bổ sung (0,348 g, 6mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến 130°C thêm 22 giờ. Mẫu được phân tích bằng GC, GC/MS và ^{19}F NMR. GC cho thấy phản ứng này là hoàn toàn. Các kết quả GC/MS là phù hợp với công thức hoá học của 3,6-điflopicolinoyl florua: 70eV EIMS (GC) $m/z = 161$ (M^+ , 73%), 133 (100%), 114 (44%), 64 (60%). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ 26,30 (d, $J = 36,4$ Hz), -70,56 (d, $J = 25,9$ Hz), -119,36 (dd, $J = 36,4, 26,0$ Hz).

2-propanol khan (0,361 g, 6mmol) và tri-etylamin khan (0,405 g, 4mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng vào 3,6-điflopicolinoyl florua được tạo ra trên đây. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ, được rót vào phễu chiết với nước và được chiết bằng etyl ete. Sau đó, pha hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên MgSO_4 . Dung môi được loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Sản phẩm thô đã được cô được tinh chế bằng cách sử dụng cột sắc ký (silicagel) với hỗn hợp etyl axetat/hexan (1/10) làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,39g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 48%, độ tinh khiết theo GC là 99%, độ tinh khiết theo LC là 98%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. Các kết quả GC/MS là phù hợp với công thức hoá học của isopropyl 3,6-điflopicolinat: 70eV EIMS (GC) $m/z = 160$ (41%), 142 (100%), 115 (43%), 114 (66%), 64 (31%), 43 (51%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 đến 7,63 (m, 1H), 7,16 đến 7,12 (m), 5,33 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,41 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 161,41 (d, $J = 6,3$ Hz), 158,80 (d, $J = 1,2$ Hz), 158,26 (d, $J = 4,3$ Hz), 156,41 (d, $J = 1,2$ Hz), 155,62 (d, $J = 4,4$ Hz), 134,05 (t, $J = 13,5$ Hz), 131,06 (dd, $J = 23,9, 8,3$ Hz), 114,86 (dd, $J = 41,7, 5,9$ Hz), 70,34 (s), 21,71 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -69,40 (d, $J = 26,9$ Hz), -122,76 (d, $J = 27,4$ Hz).

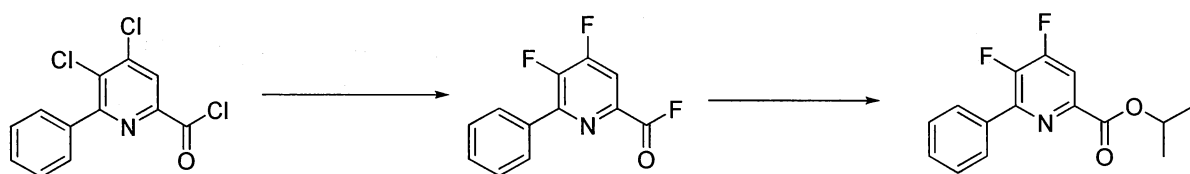
Ví dụ 6: Isopropyl 4,5-điflo-6-(4-clophenyl)picolinat



Dung dịch chứa 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinoyl clorua (2,0 g, 6,23mmol) trong sulfolan (40mL, được làm khô trên rây phân tử 4Å, 100ppm H_2O) được bổ sung kali florua (2,2 g, 37,4mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân tích bằng GC-MS và

^{19}F NMR. (Dữ liệu đối với 6-(4-clophenyl)-4,5-điflopicolinoyl florua, GC-MS: m/z = 271, 223; ^{19}F NMR (376 MHz, Toluene- d_8) δ 17,05 (s), -123,81 (d, J = 19,1 Hz), -140,17 (d, J = 19,1 Hz). Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và triethylamin (1,1mL, 7,8mmol) và isopropanol (0,7mL, 9,4mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100mL) và được chuyển đến phễu chiết. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng methyl tert-butyl ete (MTBE, 2 x 50mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 x 50mL) và dung dịch nước NaCl bão hòa (50mL) và được cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu. Sản phẩm dầu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (gradient hexan/etyl axetat, 100% hexan $\rightarrow$ 20% hexan/etyl axetat) để tạo ra 0,93g isopropyl 6-(4-clophenyl)-4,5-điflopicolinat (hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 – 7,98 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 9,4, 5,3 Hz, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 5,31 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162,72 (d, J = 3,5 Hz), 158,12 (d, J = 12,6 Hz), 155,49 (d, J = 12,4 Hz), 149,41 (d, J = 11,0 Hz), 147,16 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz), 146,73 (d, J = 10,9 Hz), 136,51 (d, J = 0,9 Hz), 130,34 (d, J = 6,6 Hz), 128,93 (s), 113,80 (d, J = 16,1 Hz), 70,25 (s), 21,85 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -124,73 (dd, J = 17,7, 9,5 Hz), -144,38 (dd, J = 17,7, 5,4 Hz). LRMS. Tính toán phân tích $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$: 307,10. Thu được bằng thực nghiệm: m/z = 307 (M^+), 221, 206. MP. 73-74 $^\circ\text{C}$.

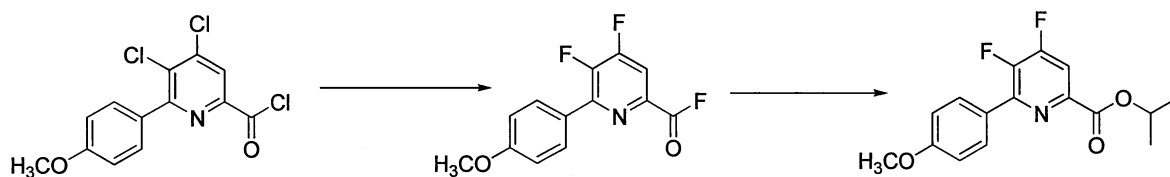
Ví dụ 7: Isopropyl 4,5-điflo-6-phenylpicolinat



Dung dịch chứa 4,5-điclo-6-phenylpicolinoyl clorua (1,76 g, 6,14mmol) trong sulfolan (40mL, được làm khô trên rây phân tử 4Å, ~100ppm H_2O) được bổ sung kali florua (2,14 g, 36,9mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 130 $^\circ\text{C}$ trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân tích bằng GC-MS và ^{19}F NMR. (Dữ liệu đối với 4,5-điflo-6-phenylpicolinoyl florua, GC-MS: m/z = 237, 189; ^{19}F NMR (376 MHz, Toluene- d_8) δ 17,03 (s), -124,14 (d, J = 19,1 Hz), -140,76 (d, J = 19,1 Hz). Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và triethylamin (1,1mL, 7,7mmol) và isopropanol (0,7mL, 9,2mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100mL) và

được chuyển đến phễu chiết. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng metyl tert-butyl ete (MTBE, 2 x 50mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 x 50mL) và dung dịch NaCl (50mL) bão hoà và được cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu. Sản phẩm dầu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (gradient hexan/etyl axetat, 100% hexan $\rightarrow$ 20% hexan/etyl axetat) để tạo ra 1,2g isopropyl 4,5-điflo-6-phenyl-picolinat (hiệu suất 70%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 – 7,99 (m, 2H), 7,89 (dd, $J = 9,4, 5,3$ Hz, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 3H), 5,31 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162,89 (d, $J = 3,4$ Hz), 156,74 (dd, $J = 264,2, 12,5$ Hz), 148,07 (dd, $J = 268,9, 10,8$ Hz), 146,99 (dd, $J = 309,2, 10,8$ Hz), 145,45 (s), 134,12 – 133,60 (m), 130,20 (s), 129,05 (d, $J = 5,9$ Hz), 128,64 (s), 113,56 (d, $J = 16,0$ Hz), 70,14 (s), 21,86 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -125,22 (dd, $J = 17,7, 9,5$ Hz), -144,74 (dd, $J = 17,7, 5,4$ Hz). LRMS. Tính toán phân tích $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$: 277,09. Thu được bằng thực nghiệm: $m/z = 277$ (M^+), 218, 191.

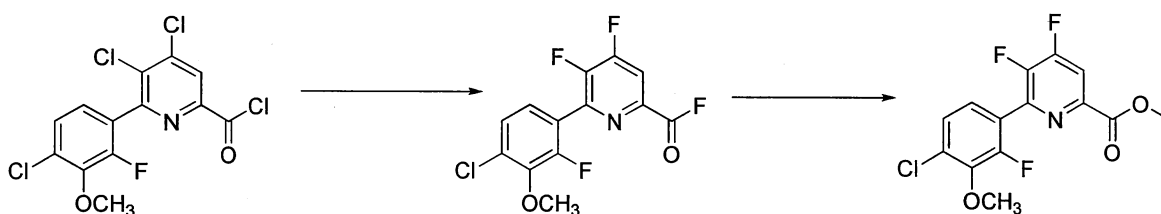
Ví dụ 8: Isopropyl 4,5-điflo-6-(4-metoxypheyl)picolinat



Dung dịch chứa 4,5-điclo-6-(4-metoxypheyl)-picolinoyl clorua (2,5 g, 7,9mmol) trong sulfolan (40mL, được làm khô trên rây phân tử 4Å, 100ppm nước) được bổ sung kali florua (2,75 g, 47,4mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 24 giờ. Kali florua bổ sung (1,4 g, 24mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C thêm 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân tích bằng GC-MS và ^{19}F NMR. (Dữ liệu đối với 4,5-điflo-6-(4-metoxypheyl)-picolinoyl florua, GC-MS: $m/z = 267, 224, 176$; ^{19}F NMR (376 MHz, toluen) δ 16,94 (s), -124,65 (d, $J = 19,1$ Hz), -141,23 (d, $J = 19,1$ Hz). Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và trietylamin (1,4mL, 9,9mmol) và isopropanol (0,9mL, 11,9mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (125mL) và được chuyển đến phễu chiết. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng metyl tert-butyl ete (MTBE, 2 x 75mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 x 75mL) và dung dịch NaCl bão hoà (75mL) và được cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu. Sản phẩm dầu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (gradient

hexan/etyl axetat, 100% hexan $\rightarrow$ 20% hexan/etyl axetat) để tạo ra 0,60 g (hiệu suất 25%) isopropyl 4,5-điflo-6-(4-metoxypheyl)-picolinat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 – 8,01 (m, 2H), 7,82 (dd, $J = 9,5, 5,2$ Hz, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 2H), 5,30 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162,93 (s), 161,22 (s), 156,68 (dd, $J = 263,5, 12,7$ Hz), 147,70 (dd, $J = 267,9, 10,9$ Hz), 146,61 (dd, $J = 286,4, 10,5$ Hz), 145,18 (s), 130,53 (d, $J = 6,6$ Hz), 126,43, 114,02 (s), 112,77 (d, $J = 16,1$ Hz), 69,99 (s), 55,32 (s), 21,82 (s), ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -125,81 (d, $J = 17,7$ Hz), -145,30 (d, $J = 19,1$ Hz), LRMS. Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$: 307,10. Thu được bằng thực nghiệm: $m/z = 307$ (M^+), 221, 206.

Ví dụ 9: Metyl 6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-4,5-điflo-2-pyridincacboxylat



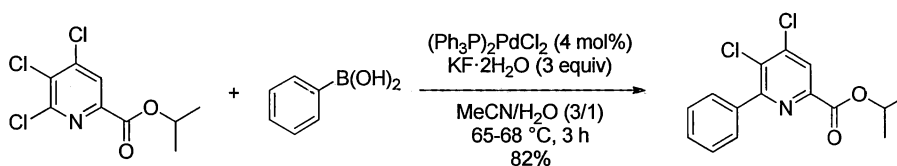
Hỗn hợp chứa 1,74 g (30mmol, 6 đương lượng) of KF (được làm khô ở nhiệt độ 115°C với việc phun N_2 qua đêm), 1,85 g (5mmol) 6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-4,5-điclo-2-pyridincarbonyl clorua và 10mL sulfolan (được làm khô bằng cách sử dụng rây phân tử 4Å) được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 10 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân tích điện tích bằng LC đã cho biết phản ứng không hoàn toàn (63% sản phẩm, 15% hợp chất trung gian mono-flo). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C thêm 7 giờ, khi phân tích điện tích bằng LC đã cho biết 74% sản phẩm và 4% hợp chất trung gian mono-flo. Sau khi được làm lạnh đến 50°C , 0,24mL (6mmol) MeOH được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp màu hổ phách này được bổ sung từng giọt H_2O với lượng 10mL trong thời gian 20 phút vào. Vào lúc đầu, chất rắn dính được tạo thành, cuối cùng biến mất để hỗn hợp màu hơi nâu xám đặc. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, hỗn hợp giống bùn này được lọc (chậm), được rửa bằng 4mL 1:1 sulfolan/ H_2O và 2 lần bằng 4mL H_2O để thu được 5,44 g chất rắn màu nâu. Chất rắn này được làm khô để tạo ra 1,54g bột màu nâu vàng. Phân tích LC chuẩn nội đã cho biết độ tinh khiết bằng 78,4% khối lượng, hiệu suất 73,0%.

Tinh chế metyl 6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-4,5-điflo-2-pyridincacboxylat

Nguyên liệu từ thử nghiệm trước (1,8 g, 67% diện tích LC) được gia nhiệt và được hoà tan trong 15mL toluen. Dung dịch này được sắc ký nhanh trên silic oxit (500 g, 70-230 lưới) rửa giải với toluen. Sau khi 10L toluen được cho đi qua cột, sản phẩm được thấy và được thu gom trong 2L dung môi rửa giải tiếp theo. Phân đoạn toluen chứa sản phẩm được cô *trong chân không* để thu được 647 mg chất rắn màu trắng, độ tinh khiết theo phân tích LC là 94% diện tích. Chất rắn này được hoà tan trong 3mL axetonitril, được làm lạnh trong tủ lạnh, được lọc và được rửa bằng 0,5mL axetonitril lạnh để tạo ra 529mg chất rắn màu trắng, mp 134-134°C, độ tinh khiết theo phân tích LC là 97% diện tích. EIMS m/e (cường độ tương đối) 331 (1Cl, 50), 273 (1Cl, 100), 238 (46), 237 (28), 222 (14), 194 (48); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (dd, $J=9, 6$ Hz, 1 H), 7,35-7,27 (m, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 4,00 (d, $J=1$ Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, ^1H khử liên hợp, CDCl_3) δ -123,64 (d, $J=20$ Hz), -128,51 (d, $J=31$ Hz), -139,59 (dd, $J=31, 20$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -123,64 (dd, $J=19, 9$ Hz), -128,51 (dd, $J=31, 6$ Hz), -139,59 (ddd, $J=31, 19, 6$ Hz).

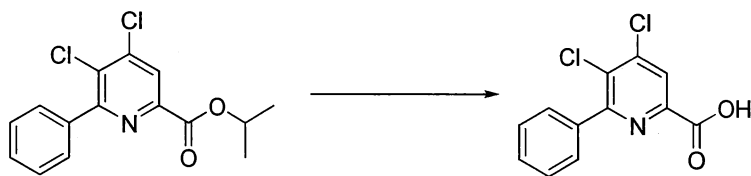
Điều chế hợp chất trung gian: 6-aryl-clopicolinoyl clorua

Ví dụ 10: Isopropyl 4,5-điclo-6-phenylpicolinat



Bình đáy tròn ba cổ dung tích 125mL được nạp kali florua dihydrat (4,52 g, 38,0mmol), axit phenylboric (4,88 g, 40mmol), este isopropyl 4,5,6-triclopicolinat (4,28 g, 16,0mmol), MeCN (60mL), và H_2O (20mL). Huyền phù thu được được sục N_2 trong 15 phút, sau đó bis-triphenylphosphinpaladi (II) clorua (0,45 g, 0,64mmol) được bổ sung vào. Sau đó, huyền phù màu vàng thu được được sục trong 15 phút, tiếp đó được gia nhiệt đến 65-68°C. Sau 1 giờ khuấy, phần nhỏ (1-2 μL) được lấy ra và được pha loãng bằng MeCN (2mL). Phần nhỏ này được phân tích bằng HPLC bằng cách theo dõi mức độ tiêu thụ của nguyên liệu este isopropyl 4,5,6-triclopicolinat. Sau 3 giờ phản ứng dường như hoàn thành. Lớp áo gia nhiệt được loại bỏ và hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được pha loãng bằng MeCN/EtOAc/ H_2O (150mL, 2/2/1). Sau đó, các lớp được tách ra bằng cách sử dụng phễu tách và lớp hữu cơ này được bổ sung silicagel ≈ 22 g. Dung môi được loại bỏ *trong chân không* và chất rắn được tinh chế bằng CombiFlash bằng cách sử dụng cột

220g. Cô các phần nhỏ, thu được 4,07g chất rắn màu trắng (82%). MP = 94-96°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (s, 1 H, pyridin H), 7,74-7,71 (m, 2 H), 7,49-7,46 (m, 3 H), 5,31 (h, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 1,41 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H); ^{13}C NMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ 163,1, 158,6, 146,5, 144,3, 137,5, 132,1, 129,6, 129,4, 128,0, 125,0, 70,2, 21,8; Tính toán phân tích bằng LRMS đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 309,03. Thu được bằng thực nghiệm: 309 (M^+), 223 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Pr}$), 188, 152, 125.

Ví dụ 11: Axit 4,5-điclo-6-phenylpicolinic

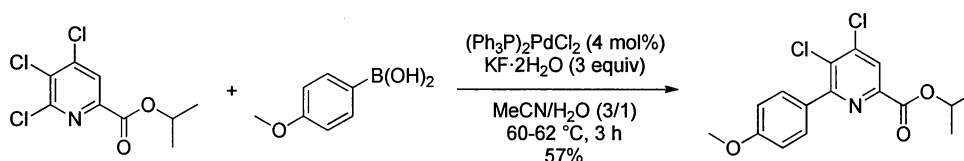
Bình đáy tròn 3-cổ dung tích 125mL được lắp thiết bị ngưng tụ, cửa nạp nitơ, máy khuấy trên cao, nhiệt kế và lớp áo gia nhiệt, được nạp isopropyl 4,5-điclo-6-phenyl picolinat (7,0 g, 22,5mmol) và isopropyl rượu (65mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 40°C và kali hydroxit (85%, 5,1 g, 77,4mmol) và nước (5mL) được bổ sung vào. Chất rắn được kết tủa khỏi hỗn hợp này và nó trở nên khó khuấy. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (250mL) để hoà tan hầu hết các chất rắn và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Axit sulfuric đậm đặc (5mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng này để đạt được độ pH ~2 và các chất rắn được kết tủa khỏi hỗn hợp này. Chất rắn được tách ra bằng cách lọc chân không và được rửa bằng nước (2 x 100mL), sau đó được làm khô trong tủ hút. 5,8 g (96% hiệu suất) axit 4,5-điclo-6-phenyl picolinic được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 7,74 – 7,60 (m, 2H), 7,59 – 7,45 (m, 3H), 5,98 (br s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162,97, 157,76, 146,26, 144,00, 136,51, 133,84, 130,02, 129,26, 128,38, 124,16., MP. 159-160 °C.

Ví dụ 12: 4,5-điclo-6-phenylpicolinoyl clorua

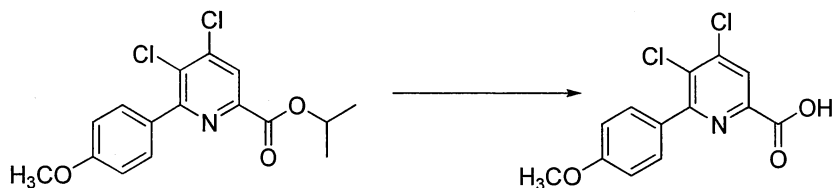
Hỗn hợp chứa axit 4,5-điclo-6-phenylpicolinic (3,00 g, 11,2mmol) trong toluen (40mL) được bổ sung thionyl clorua (1,22mL, 16,8mmol) và đimetylformamit (0,04mL, 0,6mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Phân tích HPLC phần nhỏ được xử lý bằng metanol và đimetylaminopyridin đã cho biết sự chuyển hóa của nguyên liệu là hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng. Toluene (40mL) được bổ sung để hoà tan chất rắn và được cô dưới áp suất giảm và sau đó quy trình này được tiến hành lần

thứ hai. 4,5-điclo-6-phenylpicolinoyl clorua được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng (2,84 g, hiệu suất 89%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168,80, 158,88, 146,42, 145,21, 136,79, 134,40, 129,98, 129,61, 128,31, 124,74. Tính toán phân tích bằng LRMS đối với $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_3\text{NO}$: 284,95. Thu được bằng thực nghiệm: m/z = 285 (M^+), 250 (M^+-Cl), 222, 187, 152. , MP. 106-111°C.

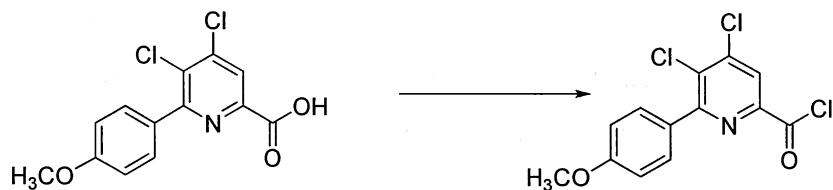
Ví dụ 13: Isopropyl 4,5-điclo-6-(4-metoxyphenyl)picolinat



Bình đáy tròn ba cổ dung tích 125mL được nạp kali florua đihydrat (5,65 g, 60,0mmol), axit 4-metoxyphenylboric (3,42 g, 22,5mmol), este isopropyl 4,5,6-triclopicolinat (4,00 g, 15,0mmol), MeCN (72mL), và H_2O (24mL). Huyền phù thu được được sục N_2 trong 15 phút, sau đó bis-triphenylphosphinpaladi (II) clorua (0,42 g, 0,60mmol) được bổ sung vào. Sau đó, huyền phù màu vàng thu được được sục trong 15 phút, tiếp đó được gia nhiệt đến 60-62 °C. Sau 1 giờ khuấy, phần nhỏ (1-2 μL) được lấy ra và được pha loãng bằng MeCN (2mL). Phần nhỏ này được phân tích bằng HPLC bằng cách theo dõi mức độ tiêu thụ của este isopropyl 4,5,6-triclopicolinat ban đầu. Sau 3 giờ, phản ứng dường như hoàn thành. Lớp áo gia nhiệt được loại bỏ và hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được pha loãng bằng hỗn hợp MeCN/PhMe/ H_2O (100mL, 4/3/3). Sau đó, các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được bổ sung silicagel $\approx$ 22 g. Dung môi được loại bỏ trong chân không và chất rắn được tinh chế bằng CombiFlash để thu được chất rắn màu trắng có khối lượng 2,90 g (57%). MP = 113-116 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (s, 1 H, pyridin H), 7,74 (dt, J = 9,2, 2,8 Hz, 2 H), 6,99 (dt, J = 8,8, 2,8 Hz, 2 H), 5,30 (h, J = 6,0 Hz, 1 H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); ^{13}C NMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ 163,2, 160,6, 158,1, 146,4, 144,2, 131,7, 131,2, 129,9, 124,4, 113,4, 70,1, 55,3, 21,8; Tính toán phân tích bằng LRMS đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: 339,04. Thu được bằng thực nghiệm: 339 (M^+), 253 ($\text{M}^+-\text{O}^i\text{Pr}$), 218, 203, 182.

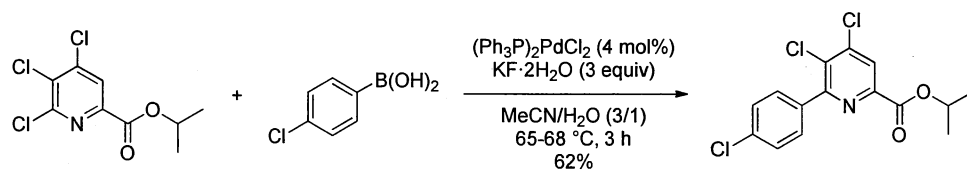
Ví dụ 14: Axit 4,5-điclo-6-(4-metoxyphenyl)picolinic

Hỗn hợp chứa isopropyl 4,5-điclo-6-(4-metoxyphenyl)picolinat (5,25 g, 15,4mmol) trong tetrahydrofuran (40mL) và nước (10mL) được bổ sung kali hydroxit (1,26 g, 22,4mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 12 giờ. Sau 1 giờ khuấy, chất rắn được kết tủa khỏi hỗn hợp này. HCl (dung dịch nước) (2N, 25mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để tạo ra hỗn hợp hai pha trong suốt. Hỗn hợp này được bổ sung vào nước (75mL) bằng phễu chiết và được chiết bằng EtOAc (2 x 75mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (25mL) và dung dịch NaCl bão hoà (50mL) và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được 4,57 g (hiệu suất 99%) axit 4,5-điclo-6-(4-metoxyphenyl)picolinic dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 3,89 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162,78, 161,05, 157,26, 146,30, 143,76, 133,54, 130,98, 128,72, 123,45, 113,77, 55,48.; mp = 164-181 °C.

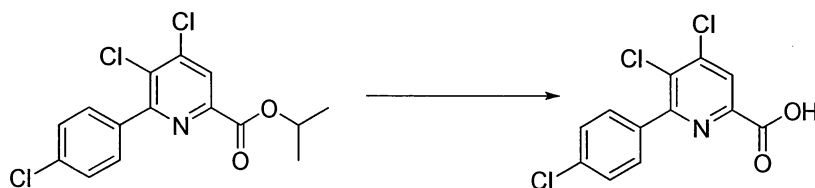
Ví dụ 15: 4,5-điclo-6-(4-metoxyphenyl)picolinoyl clorua

Hỗn hợp chứa axit 4,5-điclo-6-(4-metoxyphenyl)-picolinic (4,50 g, 15,1mmol) trong toluen (40mL) được bổ sung thionyl clorua (1,65mL, 22,6mmol) và dimethylformamit (0,06mL, 0,8mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 12 giờ. Phân tích HPLC phần nhỏ được xử lý bằng metanol và dimethylaminopyridin đã cho biết sự chuyển hóa của nguyên liệu là hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng. Toluene (40mL) được bổ sung vào để hoà tan chất rắn và được cô dưới áp suất giảm và sau đó quy trình này được tiến hành lần thứ hai. 4,5-điclo-6-(4-metoxyphenyl)-picolinoyl clorua được tách ra dưới dạng chất

rắn màu vàng (4,64 g, hiệu suất 97%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 2H), 7,06 – 6,98 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168,91, 161,06, 158,35, 146,26, 145,13, 133,92, 131,35, 129,16, 124,13, 113,70. , LRMS. Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_2$: 314,96. Thu được bằng thực nghiệm: m/z = 253 ($\text{M}^+ - \text{COCl}$), 218.

Ví dụ 16: Isopropyl 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinat

Bình đáy tròn ba cổ dung tích 125mL được nạp kali florua đihydrat (4,52 g, 38,0mmol), axit 4-clophenylboric (5,00 g, 32,0mmol), este isopropyl 4,5,6-triclopicolinat (4,28 g, 16,0mmol), MeCN (70mL), và H₂O (23mL). Huyền phù thu được được sục N₂ trong 15 phút, sau đó bis-triphenylphosphinpaladi (II) clorua (0,45 g, 0,64mmol) được bổ sung vào. Sau đó, huyền phù màu vàng thu được này được sục trong 15 phút, tiếp đó được gia nhiệt đến 65-68°C. Sau 1 giờ khuấy, phần nhỏ (1-2 µL) được lấy ra và được pha loãng bằng MeCN (2mL). Phần nhỏ này được phân tích bằng HPLC bằng cách theo dõi mức độ tiêu thụ của este isopropyl 4,5,6-triclopicolinat ban đầu. Sau 3 giờ, phản ứng dường như hoàn thành. Lớp áo gia nhiệt được loại bỏ và hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được pha loãng bằng hỗn hợp MeCN/PhMe/H₂O (80mL, 2/3/2). Sau đó, các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được bổ sung silicagel ≈ 22,5 g. Dung môi được loại bỏ trong chân không và chất rắn được tinh chế bằng CombiFlash để thu được 3,44 g chất rắn màu trắng sau khi cô dung môi (62%). mp = 133-135 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1 H, pyridin H), 7,69 (dt, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2 H), 7,29 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 2 H), 5,31 (h, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 1,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H, CH₃); ¹³C NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ 162,9, 157,4, 146,6, 144,5, 135,8, 135,7, 132,0, 131,0, 128,3, 125,2, 70,3, 21,8; Tính toán phân tích bằng LRMS đối với C₁₅H₁₂Cl₃NO₂: 342,99. Thu được bằng thực nghiệm: 343 (M⁺), 257 [(M⁺-CO₂iPr)], 222, 186, 151.

Ví dụ 17: Axit 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinic

Bình đáy tròn 3-cổ dung tích 125mL được lắp thiết bị ngưng tụ, nitor cửa nạp, máy khuấy trên cao, nhiệt kế và lớp áo gia nhiệt, được nạp isopropyl 4,5-điclo-6-(4-clophenyl) picolinat (7,6 g, 22,1mmol) và rượu isopropylic (70mL). Hỗn hợp phản

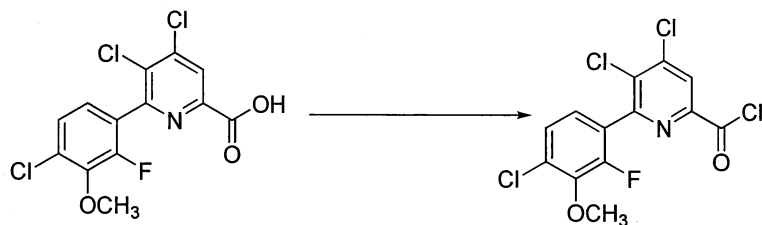
ứng này được gia nhiệt đến 40°C và kali hydroxit (85%, 5,1 g, 77,4mmol) và nước (5mL) được bổ sung vào. Chất rắn được kết tủa khỏi hỗn hợp này và nó trở nên khó khuấy. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (250mL) để hoà tan hầu hết các chất rắn và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch HCl đậm đặc (12 N, 5,6mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng để đạt được độ pH ~2 và các chất rắn được kết tủa khỏi hỗn hợp này. Chất rắn được tách ra bằng cách lọc chân không, được rửa bằng nước (2 x 100mL), và sau đó được làm khô để thu được 7,3 g (hiệu suất 108% khối lượng) axit 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinic dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, THF/D₂O) δ 8,19 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 10,3, 3,5 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, THF/D₂O) δ 167,70, 156,03, 152,40, 143,60, 136,49, 134,76, 131,22, 129,24, 128,04, 124,71., MP. 229 °C.

Ví dụ 18: 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinoyl clorua



Hỗn hợp chứa axit 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinic (3,00 g, 9,9mmol) trong toluen (25mL) được bổ sung thionyl clorua (1,08mL, 14,9mmol) và đimetylformamit (0,04mL, 0,5mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2,5 giờ. Phân tích HPLC hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng metanol và đimetylaminopyridin đã cho biết vẫn còn nguyên liệu. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và thionyl clorua bổ sung (0,5mL, 6,9mmol) và đimetylformamit (0,04mL, 0,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C thêm 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng. Toluene (40mL) được bổ sung để hoà tan chất rắn và được cô dưới áp suất giảm và sau đó quy trình này được tiến hành lần thứ hai. 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinoyl clorua được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng (3,05 g, hiệu suất 96%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168,66, 157,63, 146,48, 145,44, 136,35, 135,10, 134,28, 131,04, 128,63, 124,90. LRMS: Tính toán phân tích đối với C₁₂H₅Cl₄NO, 320,91. Thu được bằng thực nghiệm: m/z = 257 (M⁺ - COCl), 222, 207, 186, 151.

Ví dụ 19: 4,5-điclo-6-(4-clo-2-flo-3-methoxyphenyl)picolinoyl
clorua

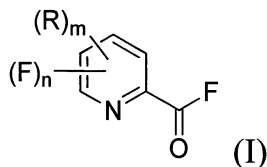


Hỗn hợp chứa 33,5 g (95mmol) axit 6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-4,5-điclo-2-pyridin carboxylic, 10,2mL (140mmol) thionyl clorua, 0,1mL N,N-đimetylforamit (DMF) và 200mL toluen được gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 5 giờ. Sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng mức độ chuyển hóa của clorua axit thành este metyl của nó (một giọt hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào 5 giọt dung dịch metanol 10% khối lượng chứa 4-(đimetylamin)pyridin, việc gia nhiệt nhanh đến nhiệt độ hồi lưu, pha loãng bằng axetonitril và tiêm). Phân tích LC đã cho biết vẫn còn 8% diện tích axit carboxylic và 3% diện tích sản phẩm không xác định được. 5mL thionyl clorua nữa và 0,1mL DMF được bổ sung vào, và việc gia nhiệt được tiếp tục thêm 2 giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được lọc để loại bỏ lượng nhỏ chất không tan. Phần dịch lọc được cô *trong chân không*, và toluen được bổ sung hai lần và được cô lại *trong chân không* để loại bỏ thionyl clorua còn lại. Chất rắn màu trắng thu được (38,6 g) được làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C để tạo ra 33,3g chất rắn màu trắng, mp 134-136°C. Phân tích LC chuẩn nội (chuyển hóa thành este metyl của nó như nêu trên) đã cho biết 98,1% khối lượng. EIMS m/e (cường độ tương đối) 369 (4Cl, 80), 332 (3Cl, 38), 304 (3Cl, 82), 269 (2Cl, 100), 254 (2Cl, 30), 226 (2Cl, 73), 191 (30), 156 (46); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1 H), 7,32 (dd, J=8, 2 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J= 8, 7 Hz, 1 H), 4,02 (dd, J=1 Hz, 3 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, ¹H khử liên hợp, CDCl₃) δ 126,83.

Các phương án mô tả trên đây chỉ được dùng làm ví dụ, và các chuyên gia trong lĩnh vực sẽ hiểu được rằng, hoặc sẽ có thể thiết lập được việc sử dụng không nhiều hơn các thử nghiệm thông thường, nhiều hợp chất, chất, và các phương pháp cụ thể tương đương. Tất cả các phương án tương đương này đều được xem là thuộc phạm vi của sáng chế và được bao gồm trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức I:



trong đó:

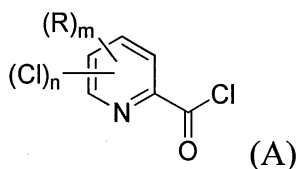
R được chọn từ nhóm bao gồm halo; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; alkoxy và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

n bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

trong đó tổng của m và n là nhỏ hơn hoặc bằng 4;

bao gồm bước flo hóa hợp chất có công thức A:



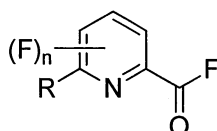
trong đó R, m và n là như được xác định trên đây;

bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức I.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó m bằng 0.

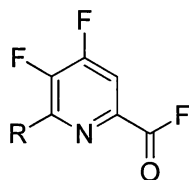
3. Quy trình theo điểm 1, trong đó n bằng 2 hoặc 3.

4. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I là:



trong đó R là aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy; và

n bằng 1, 2 hoặc 3, trong đó tốt hơn nếu n bằng 2, và trong đó tốt hơn nữa nếu hợp chất có công thức I là:



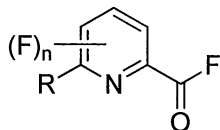
trong đó R là phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy.

5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó bước flo hóa hợp chất có công thức A được tiến hành với sự có mặt của chất xúc tác, trong đó chất xúc tác được chọn từ nhóm bao gồm ete crown, phospho halogenua, polyete, muối phosphat, và amoni halogenua được thế bốn lần, và trong đó tốt hơn nếu chất xúc tác là ete crown, và tốt hơn nữa nếu chất xúc tác là 18-crown-6.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó nguồn ion florua là florua kim loại, tốt hơn nếu được chọn từ nhóm bao gồm natri florua, kali florua và xesi florua, tốt hơn nữa nếu là kali florua.

7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó quy trình này bao gồm dung môi, trong đó dung môi là alkyl nitril hoặc alkyl sulfon, tốt hơn nếu dung môi là axetonitril hoặc sulfolan.

8. Quy trình theo điểm 1, để điều chế hợp chất có công thức:

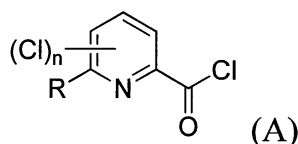


trong đó:

R là phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy; và

n bằng 1 hoặc 2;

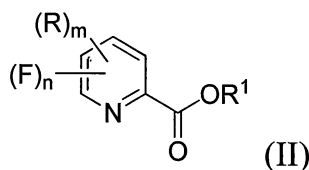
bao gồm bước cho hợp chất có công thức A:



trong đó R và n là như được xác định trên đây;

phản ứng với kali florua với sự có mặt của ete crown và dung môi, trong đó tốt hơn nếu dung môi là axetonitril hoặc sulfolan.

9. Quy trình điều chế hợp chất có công thức II:



trong đó:

R được chọn từ nhóm bao gồm halo; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; alkoxy và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy;

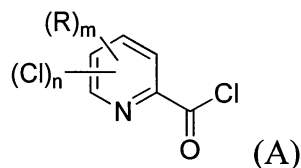
R¹ được chọn từ nhóm bao gồm H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế; và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

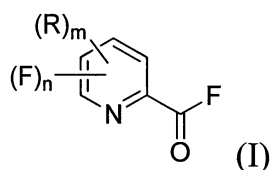
n bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

trong đó tổng của m và n bằng giữa 1 và 4;

bao gồm bước (a) flo hóa hợp chất có công thức A:



bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức I:



trong đó R được chọn từ nhóm bao gồm halo; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; alkoxy và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

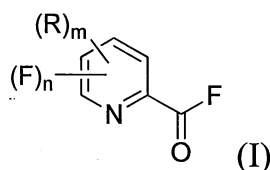
n bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

và còn bao gồm bước (b) cho hợp chất có Công thức I phản ứng với nguồn R¹OH để tạo ra hợp chất có công thức II.

10. Quy trình theo điểm 9, trong đó R¹ được chọn từ nhóm bao gồm H; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy.

11. Quy trình theo điểm 9 hoặc 10, trong đó bước (b) được tiến hành với sự có mặt của bazơ.

12. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

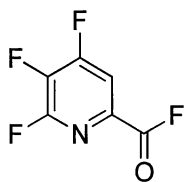
R được chọn từ nhóm bao gồm halo; alkyl; xycloalkyl; alkenyl; alkynyl; alkoxy và aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

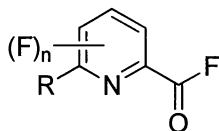
n bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

trong đó tổng của m và n bằng giữa 1 và 4.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó m bằng 0 và n bằng 1, 2, 3 hoặc 4, trong đó tốt hơn nếu hợp chất này có công thức:



14. Hợp chất theo điểm 12 có công thức:



trong đó R là aryl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy; và

n bằng 1, 2 hoặc 3.

15. Hợp chất theo điểm 12, trong đó n bằng 1 hoặc 2, trong đó tốt hơn nếu hợp chất này có công thức:

