



(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) 
1-0022916

(51)⁷ **C07D 405/04, C07B 61/00**

(13) **B**

(21) 1-2011-03405

(22) 12.05.2010

(86) PCT/JP2010/058040 12.05.2010

(87) WO2010/131676 18.11.2010

(30) 2009-116305 13.05.2009 JP

2010- 44416 01.03.2010 JP

(45) 27.01.2020 382

(43) 25.06.2012 291

(73) **MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (JP)**

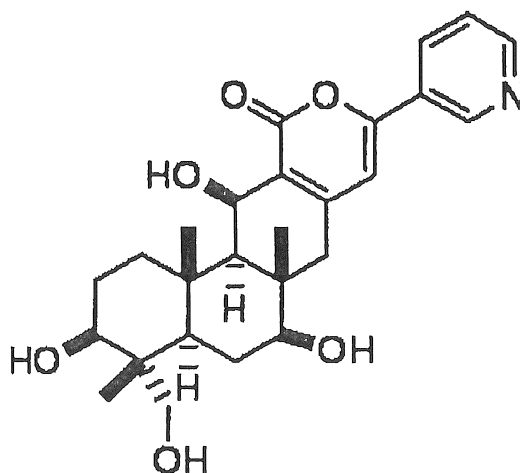
4-16, Kyobashi 2-Chome, Chuo-Ku, Tokyo-To, Japan

(72) Yoshimasa Fukuda (JP), Takashi Ando (JP), Kimihiko Goto (JP), Nozomu Nakanishi (JP), Takashi Watanabe (JP), Kenichi Kurihara (JP), Nobuto Minowa (JP), Masaaki Mitomi (JP)

(74) **Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)**

(54) **QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT PYRIPYROPEN**

(57) Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất pyripyropen có hiệu quả, có axyloxy ở vị trí 1 và vị trí 11 và hydroxyl ở vị trí 7. Quy trình này bao gồm axyl hóa chọn lọc hydroxyl ở vị trí 1 và vị trí 11 của hợp chất có công thức B1 qua một đến ba bước với chất axyl hóa với sự có mặt của hoặc vắng mặt của một bazơ.



B1

Lĩnh vực đề cập của sáng chế

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất pyripyropen hữu dụng làm chất phòng trừ sinh vật hại và cụ thể hơn là đề xuất quy trình điều chế hợp chất pyripyropen có axyloxy ở vị trí 1 và vị trí 11 và hydroxyl ở vị trí 7 của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất pyripyropen có axyloxy ở vị trí 1 và vị trí 11 và hydroxyl ở vị trí 7 của nó là hợp chất có hiệu quả phòng ngừa chống lại sinh vật hại, như được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/129714.

Công bố đơn quốc tế số WO 2006/129714 và đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 259569/1996 đề xuất quy trình điều chế hợp chất pyripyropen có axyloxy ở vị trí 1 và vị trí 11 và hydroxyl ở vị trí 7 của nó. Theo quy trình điều chế này, hợp chất pyripyropen được tinh chế hoặc tách từ đa số các sản phẩm được điều chế bằng cách thủy phân không chọn lọc axyloxy sử dụng hợp chất 1,7,11-triaxyloxy làm hợp chất khởi đầu.

Ngoài ra, đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 259569/1996 mô tả việc sử dụng tổ hợp của các nhóm bảo vệ để tổng hợp hợp chất pyripyropen. Journal of Antibiotics Vol. 49, No. 11, p. 1149 (1996), Bioorganic Medicinal Chemistry Letter Vol. 5, No. 22, p. 2683 (1995), và đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 269065/1996 đề xuất một ví dụ về tổng hợp mà đưa axyl vào vị trí 7 bằng cách sử dụng nhóm bảo vệ.

Công bố đơn quốc tế số WO 2009/022702 đề xuất quy trình điều chế 1,11-diaxyl-7-deaxetylpyripyropen từ 1,7,11-trideaxetylpyripyropen sử dụng nhóm bảo vệ. Công bố đơn quốc tế WO 2008/066153 cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất này.

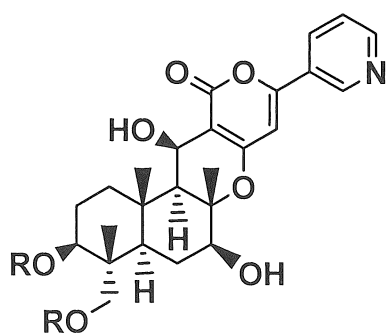
Dẫn xuất pyripyropen có axyloxy ở vị trí 1 và vị trí 11 và hydroxyl ở vị trí 7, cho đến nay, được điều chế qua nhiều bước sử dụng sự thủy phân không chọn

lọc hợp chất 1,7,11-triaxyloxy và sử dụng nhóm bảo vệ. Theo đó, trong việc điều chế hợp chất pyripyropen ở quy mô thương mại, người ta mong muốn tăng cường hơn nữa hiệu quả sản xuất, ví dụ, qua giảm giá sản phẩm, cải thiện hiệu suất, đơn giản hóa tinh chế và phân tách, hoặc giảm số lượng các bước điều chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đã thành công trong việc điều chế hợp chất 1,11-diaxyloxy hữu dụng dự tính qua quy trình ngắn bằng cách axyl hóa chọn lọc, trực tiếp hoặc từng bước, hydroxyl ở vị trí 1 và vị trí 11 của hợp chất trideaxyl (đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 259569/1996 và Journal of Technical Disclosure No. 500997/2008) được điều chế dễ dàng từ pyripyropen A (chất có trong tự nhiên) và các chất tương tự nó (Pure Appl. Chem., vol. 71, No. 6, pp.1059-1064, 1999; công bố đơn quốc tế số WO 94/09147; đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 239385/1996, đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 259569/1996, Bioorganic Medicinal Chemistry Letter Vol. 5, No. 22, p. 2683 (1995); và công bố đơn quốc tế số WO 2004/060065), mà đã dẫn đến sự hoàn thiện của sáng chế.

1. Sáng chế đề xuất quy trình như được xác định theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ để điều chế hợp chất C có công thức C:

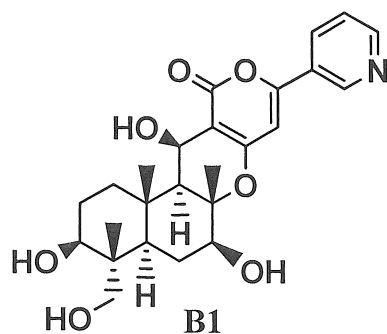


C

Công thức hóa học 1

trong đó R là C₂₋₆ alkylcarbonyl mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc vòng, với điều kiện là, khi gốc alkyl trong nhóm alkylcarbonyl ở dạng mạch nhánh hoặc vòng, R là C₃₋₆ alkylcarbonyl, quy trình này bao gồm:

axyl hóa chọn lọc, qua từ một đến ba bước, các nhóm hydroxyl ở vị trí 1 và vị trí 11 của hợp chất B1 có công thức B1:



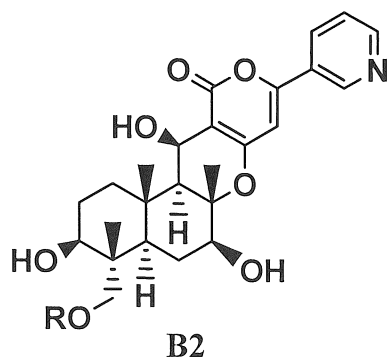
Công thức hóa học 2

bằng chất axyl hóa với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ.

2. Sáng chế còn đề xuất quy trình theo phần 1 nêu trên, đặc trưng ở chỗ hợp chất C được axyl hóa từ hợp chất B1 qua một bước duy nhất. Theo phương án này, trong quy trình theo phần 1 nêu trên, hợp chất C được điều chế bằng cách axyl hóa các nhóm hydroxyl ở vị trí 1 và vị trí 11 của hợp chất B1 qua một bước duy nhất.

3. Sáng chế còn đề xuất quy trình theo mục 1 nêu trên, đặc trưng ở chỗ axyl hóa được thực hiện qua hai bước bao gồm các bước:

axyl hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 11 của công thức B1 bằng chất axyl hóa để thu hợp chất B2 có công thức B2:



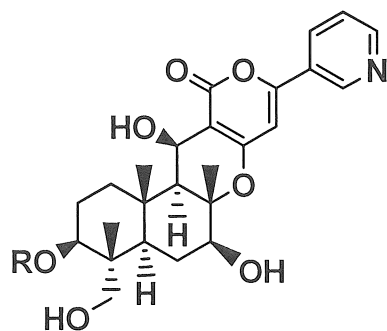
Công thức hóa học 3

trong đó R là như xác định trong công thức C trong phần 1 nêu trên; và

tiếp tục axyl hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 1 của hợp chất B2. Theo phương án này, trong quy trình theo phần 1 nêu trên, hợp chất C được điều chế bằng cách axyl hóa qua hai bước bao gồm các bước: axyl hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 11 của hợp chất B1 bằng chất axyl hóa để thu hợp chất B2; và axyl hóa nhóm hydroxyl khác ở vị trí 1 của hợp chất B2.

4. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình theo mục 1 nêu trên, đặc trưng ở chỗ axyl hóa được thực hiện qua ba bước bao gồm các bước: axyl hóa

nhóm hydroxyl ở vị trí 11 của hợp chất B1 để thu hợp chất B2; chuyển axyl ở vị trí 11 của hợp chất B2 đến hydroxyl ở vị trí 1 để thu hợp chất B3 có công thức B3:



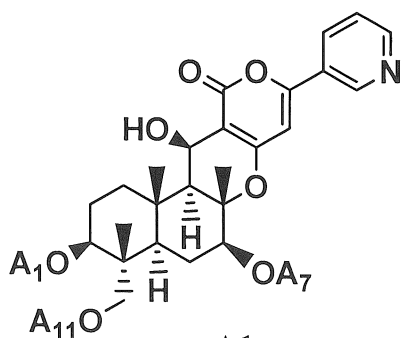
B3

Công thức hóa học 4

trong đó R là như xác định trong công thức C trong mục 1 nêu trên; và

axyl hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 11 của hợp chất B3. Theo phương án này, trong quy trình theo mục 1 nêu trên, hợp chất C được điều chế bằng cách axyl hóa qua ba bước bao gồm các bước: axyl hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 11 của hợp chất B1 để thu hợp chất B2; chuyển axyl ở vị trí 11 của hợp chất B2 đến hydroxyl ở vị trí 1 để thu hợp chất B3; và axyl hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 11 của hợp chất B3.

5. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất quy trình theo mục bất kỳ trong các phần từ 1 đến 4 nêu trên, bao gồm, như một bước để điều chế hợp chất B1, thủy phân các nhóm axyl ở vị trí 1, vị trí 7, và vị trí 11 của hợp chất A1 có công thức A1 với sự có mặt của bazơ:

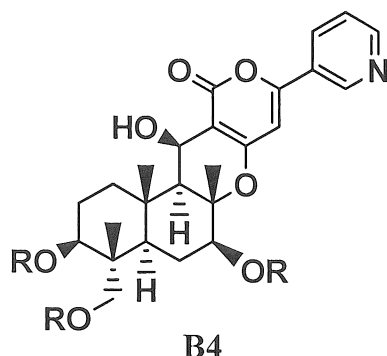


A1

Công thức hóa học 5

trong đó A_1 , A_7 , và A_{11} , có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là axetyl hoặc propionyl. Theo phương án này, quy trình theo phần 1 đến 4 nêu trên, bao gồm, như một bước điều chế hợp chất B1, thủy phân nhóm axyl ở vị trí 1, vị trí 7, và vị trí 11 của hợp chất A1 với sự có mặt của bazơ.

6. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất C, quy trình này bao gồm các bước: axyl hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 1, vị trí 11, và vị trí 7 của hợp chất B1 để thu hợp chất B4 có công thức B4:



Công thức hóa học 6

trong đó R là như xác định ở trên; và sau đó khử axyl hóa chọn lọc nhóm hydroxyl ở vị trí 7.

Sáng chế mô tả phương pháp phân tách và tinh chế các tinh thể solvat của hợp chất C điều chế bằng quy trình theo phần bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5 nêu trên, phương pháp này bao gồm: bổ sung dung môi thích hợp vào sản phẩm thô của hợp chất C thu được bằng cách cô đặc dung dịch phản ứng chứa hợp chất C điều chế bằng quy trình bất kỳ trong số các quy trình của các mục từ 1 đến 5 nêu trên trong điều kiện áp suất giảm; cô đặc dịch chiết etyl axetat của dung dịch phản ứng chứa hợp chất C điều chế bằng quy trình theo phần bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5 nêu trên; hoặc bổ sung thêm dung môi chọn lọc vào dung dịch để làm kết tủa tinh thể solvat của hợp chất C.

Sáng chế mô tả phương pháp phân tách và tinh chế tinh thể của hợp chất C, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) chiết dung dịch phản ứng chứa hợp chất C bằng dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm metyl axetat, etyl axetat, butyl axetat, toluen, clobenzen, cloroform, diclometan, dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, và dioxan và cô đặc dịch chiết sau khi làm khô hoặc không làm khô;

(b) làm bay hơi dung dịch phản ứng chứa hợp chất C đến khi khô để thu sản phẩm thô và sau đó hòa tan sản phẩm thô trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm metyl axetat, etyl axetat, butyl axetat, toluen, clobenzen, cloroform, diclometan, dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, metanol, và etanol

ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong điều kiện gia nhiệt; hoặc

(c) làm bay hơi dung dịch phản ứng chứa hợp chất C đến khi khô để thu sản phẩm thô, hòa tan sản phẩm thô vào dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm metyl axetat, etyl axetat, butyl axetat, toluen, clobenzen, cloroform, diclometan, dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, metanol, và etanol ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong điều kiện gia nhiệt, và bổ sung dung môi yếu được chọn từ nhóm bao gồm heptan, hexan, và xyclohexan vào dung dịch. Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, bước (a) nêu trên nên là bước (a') chiết dung dịch phản ứng chứa hợp chất C với etyl axetat, và cô đặc dịch chiết sau khi làm khô hoặc không làm khô. Theo một phương án ưu tiên khác của sáng chế, bước (b) nêu trên nên là bước (b') làm bay hơi dung dịch phản ứng chứa hợp chất C đến khi khô để thu sản phẩm thô và sau đó hòa tan sản phẩm thô trong etyl axetat ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong điều kiện gia nhiệt. Theo phương án ưu tiên khác của sáng chế, bước (c) nêu trên nên là bước (c') bay hơi dung dịch phản ứng chứa hợp chất C đến khi khô để thu sản phẩm thô, hòa tan sản phẩm thô trong etyl axetat ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong điều kiện gia nhiệt, và bổ sung hexan vào dung dịch.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất C từ hợp chất B1 theo phần bất kỳ trong số các phần từ 1 đến 5, quy trình này bao gồm bước phân tách hoặc tinh chế hợp chất C bằng cách kết tinh từ dung dịch phản ứng chứa hợp chất C. Theo phương án này, quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5 bao gồm thêm các bước phân tách hoặc tinh chế hợp chất C bằng cách kết tinh từ dung dịch phản ứng chứa hợp chất C.

Theo sáng chế, hợp chất pyripyropen có axyloxy ở vị trí 1 và vị trí 11 và hydroxyl ở vị trí 7 và là hữu dụng để làm chất phòng trừ sinh vật hại côn trùng có thể điều chế qua quy trình ngắn một cách hiệu quả.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 là sơ đồ tia X dạng bột đo được ở các tinh thể solvat của etyl axetat của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A.

Mô tả chi tiết sáng chế

Quy trình điều chế

Thuật ngữ “alkyl” khi được sử dụng ở đây với vai trò một phần tử thể hoặc một phần của phần tử thể có nghĩa là alkyl ở dạng mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc loại vòng hoặc một loại gồm tổ hợp của chúng trừ phi điều ngược lại được xác định.

Ký hiệu “C_{a-b}” đính kèm với phần tử thể được sử dụng ở đây có nghĩa là số lượng của các nguyên tử cacbon chứa trong phần tử thể khi được sử dụng ở đây là từ a đến b. Ngoài ra, “C_{a-b}” trong “C_{a-b} alkylcarbonyl” có nghĩa là số nguyên tử cacbon trong gốc alkyl ngoại trừ nguyên tử cacbon trong gốc carbonyl là từ a đến b.

Các ví dụ cụ thể về C₂₋₆ alkylcarbonyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng có công thức R, với điều kiện là, khi gốc alkyl trong nhóm alkylcarbonyl ở dạng mạch nhánh hoặc vòng, R là C₃₋₆ alkylcarbonyl, bao gồm xyclopropancarbonyl và propionyl.

Theo phương án ưu tiên khác của sáng chế, trong quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5 nêu trên, axyl hóa được thực hiện với sự vắng mặt của bazơ.

Theo phương án ưu tiên của sáng chế, trong quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5 nêu trên, bazơ được sử dụng trong bước axyl hóa hydroxyl ở vị trí 1 và vị trí 11 của hợp chất B1 là 2,4,6-colidin hoặc 2,6-lutidin.

Theo sáng chế, trong quy trình theo phần 2 nêu trên, chất axyl hóa được sử dụng ở lượng nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,0 đương lượng tính theo hợp chất B1.

Theo phương án ưu tiên khác của sáng chế, quy trình theo mục 3 nêu trên được đặc trưng ở chỗ dung môi được sử dụng trong bước điều chế hợp chất B2 là khác với dung môi được sử dụng trong bước tiếp tục axyl hóa hydroxyl ở vị trí 1 của hợp chất B2.

Theo phương án ưu tiên khác của sáng chế, quy trình theo mục 4 nêu trên được đặc trưng ở chỗ bước điều chế hợp chất B3 từ hợp chất B2 được thực hiện

với sự có mặt của bazơ.

Theo phương án ưu tiên khác của sáng chế, quy trình theo mục 4 nêu trên được đặc trưng ở chỗ bước điều chế hợp chất B3 từ hợp chất B2 được thực hiện với sự có mặt của 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-en (DBU) làm bazơ.

Theo phương án ưu tiên khác của sáng chế, C_{2-6} alkylcarbonyl có công thức R là C_{3-6} alkylcarbonyl vòng, tốt hơn nếu là xyclopropancarbonyl.

Theo phương án ưu tiên của sáng chế, trong quy trình theo mục 3 nêu trên, bazơ được sử dụng trong bước điều chế hợp chất B2 và trong bước tiếp tục axyl hóa hydroxyl ở vị trí 1 của hợp chất B2, lượng bazơ trong bước điều chế hợp chất B2 là từ 1,0 đến 3,0 đương lượng tính theo hợp chất B1, tổng lượng bazơ sử dụng trong bước điều chế hợp chất B2 và bazơ sử dụng trong bước tiếp tục axyl hóa hydroxyl ở vị trí 1 của hợp chất B2 là từ 2,0 đến 4,5 đương lượng, tốt hơn nếu là từ 2,0 đến 3,0 đương lượng.

Theo sáng chế, trong quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, chất axyl hóa được sử dụng với lượng khoảng từ 2,0 đến 5,0 đương lượng tính theo hợp chất B1.

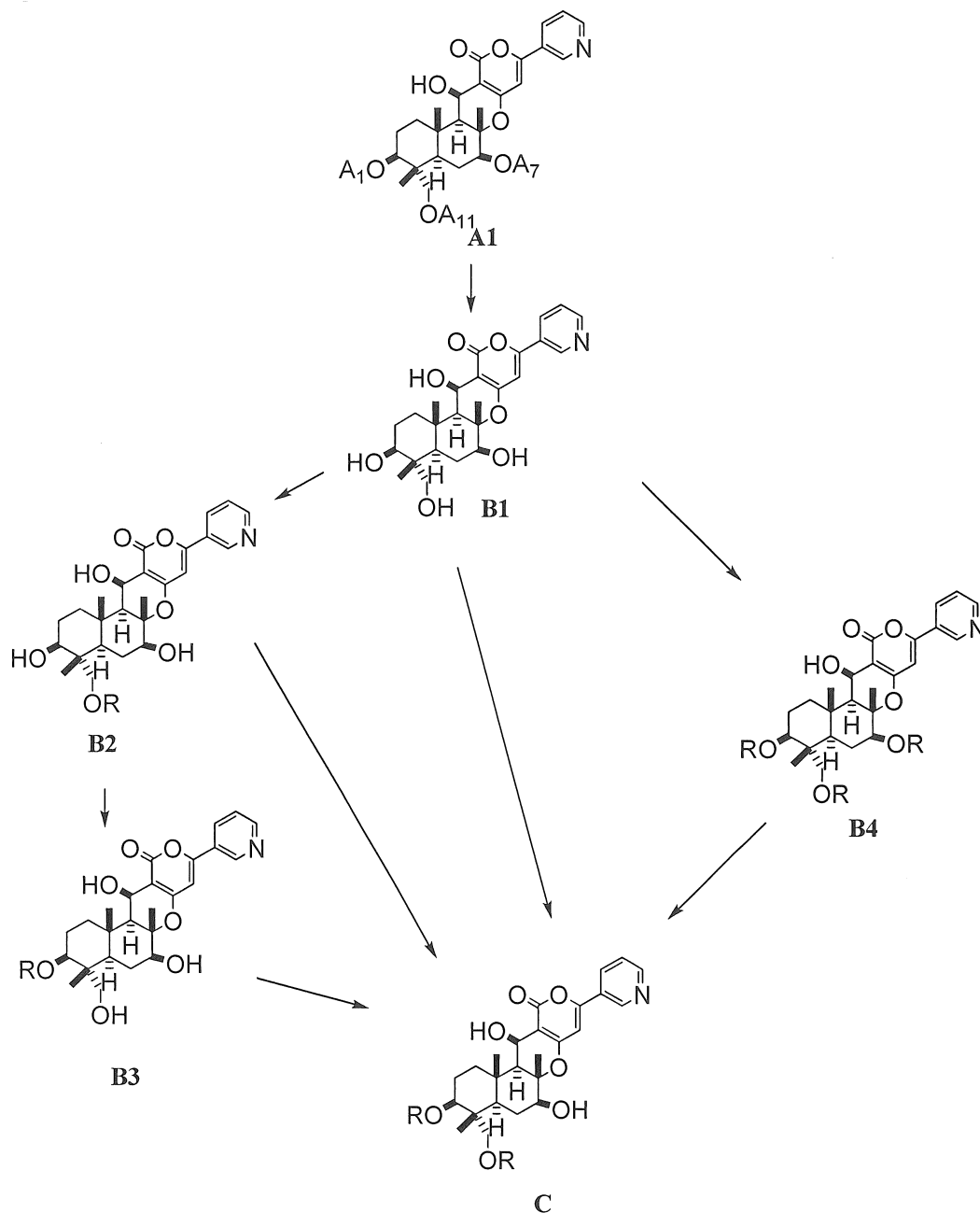
Theo phương án ưu tiên của sáng chế, trong quy trình theo mục 3 nêu trên, chất axyl hóa được sử dụng trong bước điều chế hợp chất B2 và trong bước tiếp tục axyl hóa hydroxyl ở vị trí 1 của hợp chất B2, lượng chất axyl hóa sử dụng trong bước điều chế hợp chất B2 là từ 1,0 đến 3,5 đương lượng tính theo hợp chất B1, tổng lượng chất axyl hóa sử dụng trong bước điều chế hợp chất B2 và chất axyl hóa sử dụng trong bước tiếp tục axyl hóa hydroxyl ở vị trí 1 của hợp chất B2 là từ 2,0 đến 4,5 đương lượng.

Theo một phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất B2 làm hợp chất trung gian trong điều chế hợp chất C từ hợp chất B1. Theo phương án này, việc sử dụng hợp chất B2 trong điều chế hợp chất C là được đề xuất.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất B2 và hợp chất B3 làm hợp chất trung gian trong điều chế hợp chất C từ hợp chất B1. Theo phương án này, việc sử dụng hợp chất B3 trong điều chế hợp chất C là được đề xuất.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn trong sơ đồ sau đây.

Công thức hóa học 7



trong đó A₁, A₇, A₁₁, và R như được xác định trên đây.

Sản phẩm được tạo ra trong mỗi bước trong sơ đồ này cũng có thể được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần xử lý hoặc phân tách sau khi được tạo ra.

1-1: Điều chế hợp chất B1 từ hợp chất A1

Hợp chất A1 có thể được điều chế bằng quy trình đã được mô tả, ví dụ,

trong Pure Appl. Chem., vol. 71, No. 6, pp. 1059-1064, 1999.; Đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 239385/1996, Đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 184158/1994, Công bố đơn quốc tế số WO 2004/060065, Đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 259569/1996, hoặc Bioorganic Medicinal Chemistry Letter vol. 5, No. 22, p. 2683.

Khi hợp chất A1 như vật liệu khởi đầu là pyripyropen A, pyripyropen A có thể được điều chế bằng quy trình mô tả trong Journal of Synthetic Organic Chemistry (1998), Vol. 56, No. 6, p. 478-488 hoặc Công bố đơn quốc tế số WO 94/09147.

Hợp chất B1 cũng có thể là một dẫn xuất được điều chế bằng quy trình đã được mô tả, ví dụ, trong Đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 259569/1996 hoặc Journal of Technical Disclosure No. 50997/2008.

Quy trình mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2009/022702 có thể được đề cập đến như một quy trình điều chế hợp chất B1 từ hợp chất A1, và hợp chất B1 có thể được điều chế bằng cách thủy phân axyl ở vị trí 1, vị trí 7, và vị trí 11 của hợp chất A1 với sự có mặt của bazơ.

Cụ thể hơn, các dung môi có thể sử dụng ở đây bao gồm các dung môi rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon như metanol; các dung môi ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, và dioxan; các dung môi hữu cơ phân cực không proton như N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, N,N-dimetylxetamit, và axetonitril; các dung môi halogen hóa như diclometan và cloroform; hoặc nước; và dung môi hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều dung môi này.

Bazơ có thể sử dụng ở đây bao gồm bazơ vô cơ như natri carbonat, kali carbonat, natri hydro carbonat, kali hydro carbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrit, kali hydrit, natri xyanit, kali xyanit, magie hydroxit, canxi hydroxit, lithi hydroxit, và bari hydroxit; các kim loại kiềm như natri metoxit, natri etoxit, và kali tert-butoxit; alkoxit của kim loại kiềm thổ; và các bazơ hữu cơ như 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undeca-7-en, 1,5-diazabixyclo[4.3.0]nona-5-en, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, hydrazin, và guanidin. Tốt hơn nếu là 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undeca-7-en, 1,5-diazabixyclo[4.3.0]nona-5-en, natri carbonat, kali carbonat, natri hydro carbonat, kali hydro carbonat, natri hydroxit, và kali hydroxit.

Tốt hơn là, lượng bazơ sử dụng là từ 0,01 đến 4,5 đương lượng tính theo lượng hợp chất A1. Tốt hơn là, nhiệt độ phản ứng là từ -20°C đến 50°C. Tốt hơn là, thời gian phản ứng là từ 0,5 giờ đến 72 giờ.

2-1: Điều chế hợp chất C từ hợp chất B1

(1) Bước điều chế hợp chất C trực tiếp từ hợp chất B1

Các dung môi có thể sử dụng trong quy trình điều chế hợp chất C từ hợp chất B1 trong mục 2 nêu trên bao gồm các dung môi hữu cơ phân cực không proton như dimethylsulfoxit, N,N-dimethylacetamid, axetonitril, N-metyl-2-pyrrolidinon, N-metyl-2-piperazinon, và N,N-dimetyl-2-imidazolidinon; và dung môi hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều dung môi này. Tốt hơn nữa là, N-metyl-2-pyrrolidinon và N,N-dimetyl-2-imidazolidinon. Đặc biệt ưu tiên là N-metyl-2-pyrrolidinon.

Tốt hơn là, quy trình theo mục 2 nêu trên được thực hiện với sự vắng mặt của một bazơ. Tuy nhiên, khi quy trình được thực hiện với sự có mặt của bazơ, các ví dụ về bazơ có thể sử dụng bao gồm các bazơ vô cơ như natri carbonat, kali carbonat, natri hydro carbonat, kali hydro carbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrit, kali hydrit, natri xyanit, kali xyanit, magie hydroxit, canxi hydroxit, lithi hydroxit, và bari hydroxit; và các bazơ hữu cơ như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-en, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-en, triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, guanidin, lutidin, colidin, 2,2'-bipyridyl, triphenylamin, quinolin, N,N-dimetylanilin, và N,N-dietylanilin. Tốt hơn là pyridin, 2,6-lutidin, 2,4,6-colidin, 2,2'-bipyridyl, triphenylamin, N,N-dimetylanilin, N,N-dietylanilin và tương tự. Tốt hơn nữa là 2,6-lutidin, 2,4,6-colidin, triphenylamin, N,N-dimetylanilin, và N,N-dietylanilin. Đặc biệt tốt hơn nữa nếu là 2,6-lutidin và 2,4,6-colidin.

Khi bazơ được sử dụng, tốt hơn là lượng bazơ là từ 2,0 đến 4,5 đương lượng, tốt hơn nữa là từ 2,0 đến 3,0 đương lượng, tính theo lượng hợp chất B1.

Nhóm R có thể được đưa vào trong vị trí 1 và vị trí 11 sử dụng ROH, RCl, (R)₂O, hoặc hỗn hợp anhydrit axit, tốt hơn nếu là RCl hoặc (R)₂O, như chất axyl hóa tương ứng với R dự tính. Phản ứng có thể thực hiện với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ hoặc sử dụng chất ngưng tụ như dicyclohexylcarbodiimide, 1-ethyl-3-

(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, carbonyldiimidazole, dipyridyl disulfide, diimidazole disulfide, 1,3,5-triclobenzoyl chloride, 1,3,5-triclobenzoyl anhydride, PyBop, hoặc PyBrop. Tốt hơn nữa là, phản ứng được thực hiện sử dụng RCl hoặc $(R)_2O$ với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ.

Ưu tiên hơn là, các chất axyl hóa bao gồm cyclopropanecarbonyl chloride, butyryl chloride, và anhydride của axit cyclopropanecarboxylic.

Lượng chất axyl hóa sử dụng từ 2,0 đến 5,0 đương lượng, tốt hơn nếu từ 2,2 đến 4,5 đương lượng, tính theo lượng hợp chất B1. Lượng này được sử dụng một lần hoặc trong hai đến năm phần chia nhỏ.

Tốt hơn là, nhiệt độ phản ứng là từ -20°C đến 50°C , tốt hơn nữa nếu là từ -10°C đến 50°C , thậm chí tốt hơn nữa nếu là từ -10°C đến nhiệt độ trong phòng. Tốt hơn là, thời gian của phản ứng là từ 0,1 giờ đến 7 ngày, tốt hơn nữa là từ 3 giờ đến 4 ngày.

Theo quy trình này, hợp chất C có thể được điều chế từ hợp chất B1 qua một bước đơn ở hiệu suất không ít hơn 40%.

(2) Bước điều chế hợp chất B2 từ hợp chất B1

Các dung môi có thể sử dụng trong quy trình điều chế hợp chất B2 từ hợp chất B1 trong mục 3 hoặc 4 nêu trên bao gồm các dung môi hữu cơ phân cực không proton như dimethylsulfoxide, N,N-dimethylacetamide, acetonitrile, N-methyl-2-pyrrolidinone, N-methyl-2-piperazinone, và N,N-dimethyl-2-imidazolidinone; và dung môi hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều dung môi này. Đặc biệt tốt hơn là N-methyl-2-pyrrolidinone.

Phản ứng này có thể được thực hiện mà không sử dụng bazơ. Tuy nhiên, khi sử dụng bazơ, các ví dụ của bazơ được sử dụng bao gồm các bazơ vô cơ như natri carbonate, kali carbonate, natri hydro carbonate, kali hydro carbonate, natri hydroxide, kali hydroxide, natri hydride, kali hydride, natri cyanide, kali cyanide, magie hydroxide, canxi hydroxide, lithi hydroxide, và bari hydroxide; và các bazơ hữu cơ như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-en, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-en, triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, guanidine, lutidine, colidine, 2,2'-bipyridyl, triphenylamine, quinoline, N,N-dimethylaniline, và N,N-diethylaniline. Tốt hơn nếu là pyridine, 2,6-lutidine, 2,4,6-colidine, 2,2'-bipyridyl, triphenylamine, N,N-

dimetylanilin, N,N-dietylanilin và tương tự. Tốt hơn nữa nếu là trietylamín, 2,6-lutidin, 2,4,6-colidin, triphenylamin, N,N-dimetylanilin, và N,N-dietylanilin. Đặc biệt tốt hơn nếu là trietylamín và 2,6-lutidin.

ROH, RCl, (R)₂O, hoặc anhydrit của axit trộn lẫn, tốt hơn nếu là RCl hoặc (R)₂O, được sử dụng như chất axyl hóa được đưa vào như nhóm R. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ hoặc sử dụng chất ngưng tụ như dicyclohexylcarbodiimít, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimít hydroclorua, carbonyldiimidazol, dipirydyl disulfit, diimidazolyl disulfit, 1,3,5-triclobenzoyl clorua, 1,3,5-triclobenzoyl anhydrit, PyBop, hoặc PyBrop. Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện sử dụng RCl hoặc (R)₂O với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ.

Tốt hơn nữa là, các chất axyl hóa bao gồm xyclopropancarbonyl clorua và anhydrit của axit xyclopropancarboxylic.

Tốt hơn là, lượng chất axyl hóa sử dụng là từ 1,0 đến 3,5 đương lượng, tốt hơn nữa nếu là từ 1,1 đến 3,0 đương lượng, tính theo lượng hợp chất B1.

Khi sử dụng bazơ, Tốt hơn là, lượng bazơ là từ 1,0 đến 3,0 đương lượng, tốt hơn nữa là từ 1,1 đến 2,5 đương lượng, tính theo lượng hợp chất B1.

Tốt hơn là, nhiệt độ phản ứng là từ -20°C đến 50°C, tốt hơn nữa nếu từ -10°C đến 50°C. Tốt hơn là, thời gian phản ứng là từ 0,1 giờ đến 7 ngày, tốt hơn nữa là từ 45 phút đến 48 giờ.

(3) Bước điều chế hợp chất C từ hợp chất B2

Các dung môi có thể sử dụng trong quy trình điều chế hợp chất C từ hợp chất B2 trong mục 3 nêu trên bao gồm các dung môi hữu cơ phân cực không proton như dimetylsulfoxit, N,N-dimetylaxetamít, axetonitril, N-metyl-2-pyrrolidinon, N-metyl-2-piperazinon, và N,N-dimetyl-2-imidazolidinon; và dung môi hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều dung môi này. Đặc biệt tốt hơn là N-metyl-2-pyrrolidinon.

Phản ứng có thể thực hiện mà không sử dụng bazơ. Tuy nhiên, khi sử dụng bazơ, các ví dụ về các bazơ có thể sử dụng bao gồm các bazơ vô cơ như natri carbonat, kali carbonat, natri hydro carbonat, kali hydro carbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrit, kali hydrit, natri xyanit, kali xyanit, magie

hydroxit, canxi hydroxit, lithi hydroxit, và bari hydroxit; và các bazơ hữu cơ như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-en, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-en, triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, guanidin, lutidin, colidin, 2,2'-bipyridyl, triphenylamin, quinolin, N,N-dimetylanilin, và N,N-dietylanilin. Tốt hơn là pyridin, 2,6-lutidin, 2,4,6-colidin, 2,2'-bipyridyl, triphenylamin, N,N-dimetylanilin, N,N-dietylanilin và tương tự. Tốt hơn nữa là triethylamin, 2,6-lutidin, 2,4,6-colidin, triphenylamin, N,N-dimetylanilin, và N,N-dietylanilin. Đặc biệt tốt hơn là triethylamin và 2,6-lutidin.

ROH, RCl, (R)₂O, hoặc hỗn hợp anhydrite của axit, tốt hơn là RCl hoặc (R)₂O, được sử dụng như chất axyl hóa để đưa vào nhóm R. Phản ứng có thể thực hiện với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ hoặc sử dụng chất ngưng tụ như dicyclohexylcarbodiimide, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochlorua, carbonyldiimidazol, dipyridyl disulfite, diimidazolyl disulfite, 1,3,5-triclobenzoyl clorua, 1,3,5-triclobenzoyl anhydrit, PyBop, hoặc PyBrop. Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện sử dụng RCl hoặc (R)₂O với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ.

Tốt hơn nữa là, các chất axyl hóa bao gồm xyclopropancarbonyl clorua và anhydrit của axit xyclopropancarboxylic.

Khi sử dụng bazơ, tốt hơn nếu lượng bazơ là từ 0,1 đến 5,0 đương lượng, tốt hơn nữa nếu là từ 0,1 đến 3,0 đương lượng tính theo lượng hợp chất B2. Trong một phương án ưu tiên, tổng lượng bazơ được sử dụng trong bước này và trong bước mô tả trong phần (2) nêu trên là từ 2,0 đến 4,5 đương lượng, tốt hơn nữa nếu từ 2,0 đến 3,0 đương lượng.

Tốt hơn là, lượng chất axyl hóa sử dụng là từ 1,0 đến 3,0 đương lượng tính theo lượng hợp chất B1, tốt hơn nữa nếu là từ 2,0 đến 4,5 đương lượng trong thuật ngữ của tổng hợp chất axyl hóa sử dụng trong bước này và trong bước mô tả trong phần (2) nêu trên.

Tốt hơn là, nhiệt độ phản ứng là từ -20°C đến 60°C. Tốt hơn là, thời gian phản ứng là từ 0,1 giờ đến 7 ngày.

Bước này cũng có thể được thực hiện liên tục mà không có sự loại bỏ sản phẩm điều chế trong bước mô tả trong phần (2) nêu trên.

(4) Bước điều chế hợp chất B3 từ hợp chất B2

Các dung môi có thể sử dụng trong quy trình điều chế hợp chất B3 từ hợp chất B2 trong mục 4 nêu trên bao gồm các dung môi hữu cơ phân cực không proton như dimethylsulfoxit, N,N-dimethylacetamid, axetonitril, N-metyl-2-pyrrolidinon, N-metyl-2-piperazinon, và N,N-dimetyl-2-imidazolidinon; và dung môi hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều dung môi này.

Các bazơ có thể sử dụng ở đây bao gồm các bazơ vô cơ như natri carbonat, kali carbonat, natri hydro carbonat, kali hydro carbonat, cesium carbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrit, kali hydrit, natri xyanit, kali xyanit, magie hydroxit, canxi hydroxit, lithi hydroxit, bari hydroxit, và kali t-butoxit; và các bazơ hữu cơ như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-en, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-en, triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, guanidin, lutidin, colidin, quinolin, N,N-dimetylanilin, N,N-dietylanilin, phosphazen. Tốt hơn nếu là kali carbonat, cesium carbonat, kali t-butoxit, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-en, và 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-en và tương tự. Tốt hơn nữa là 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-en và 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-en.

Tốt hơn là, lượng bazơ sử dụng là từ 0,1 đến 3,0 đương lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 2,0 đương lượng, tính theo lượng hợp chất B2.

Tốt hơn là, nhiệt độ phản ứng là từ 0°C đến 150°C. Tốt hơn là, thời gian phản ứng là từ 0,1 giờ đến 7 ngày.

(5) Bước điều chế hợp chất C từ hợp chất B3

Các dung môi có thể sử dụng trong quy trình điều chế hợp chất C từ hợp chất B3 trong mục 4 nêu trên bao gồm các dung môi hữu cơ phân cực không proton như dimethylsulfoxit, N,N-dimethylacetamid, axetonitril, N-metyl-2-pyrrolidinon, N-metyl-2-piperazinon, và N,N-dimetyl-2-imidazolidinon; và dung môi hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều dung môi này. Đặc biệt tốt hơn là N-metyl-2-pyrrolidinon.

Phản ứng này có thể thực hiện mà không sử dụng bazơ. Tuy nhiên, khi sử dụng bazơ, các ví dụ về các bazơ có thể sử dụng bao gồm các bazơ vô cơ như natri carbonat, kali carbonat, natri hydro carbonat, kali hydro carbonat, natri

hydroxit, kali hydroxit, natri hydrit, kali hydrit, natri xyanit, kali xyanit, magie hydroxit, canxi hydroxit, lithi hydroxit, và bari hydroxit; và các bazơ hữu cơ như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-en, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-en, triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, guanidin, lutidin, colidin, 2,2'-bipyridyl, triphenylamin, quinolin, N,N-dimetylanilin, và N,N-dietylanilin. Tốt hơn là pyridin, 2,6-lutidin, 2,4,6-colidin, 2,2'-bipyridyl, triphenylamin, N,N-dimetylanilin, N,N-dietylanilin và tương tự. Tốt hơn nữa là 2,6-lutidin, 2,4,6-colidin, triphenylamin, N,N-dimetylanilin, và N,N-dietylanilin.

ROH, RCl, (R)₂O, hoặc hỗn hợp anhydrite của axit, tốt hơn là RCl hoặc (R)₂O, được sử dụng như một chất axyl hóa để đưa vào như nhóm R. Phản ứng có thể thực hiện với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ hoặc sử dụng chất ngưng tụ như dicyclohexylcarbodiimide, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua, carbonyldiimidazol, dipyridyl disulfite, diimidazolyl disulfite, 1,3,5-triclobenzoyl clorua, 1,3,5-triclobenzoyl anhydrit, PyBop, hoặc PyBrop. Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện sử dụng RCl hoặc (R)₂O với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ.

Tốt hơn nữa là, các chất axyl hóa bao gồm cyclopropanecarbonyl clorua và anhydrit của axit cyclopropanecarboxylic.

Khi sử dụng bazơ, tốt hơn là, lượng bazơ là từ 1,0 đến 3,0 đương lượng tính theo lượng hợp chất B2.

Tốt hơn là, lượng chất axyl hóa sử dụng là từ 1,0 đến 2,5 đương lượng tính theo lượng hợp chất B1.

Tốt hơn là, nhiệt độ phản ứng là từ -20°C đến 60°C. Tốt hơn là, thời gian phản ứng là từ 0,1 giờ đến 7 ngày.

(6) Phương pháp tinh chế và phân tách hợp chất C từ sản phẩm thô

Tốt hơn là, phương pháp để thu hợp chất C bằng cách kết tinh được đề xuất như phương pháp tinh chế và tách hợp chất C từ dung dịch phản ứng hoặc sản phẩm thô của hợp chất C điều chế trong quy trình mô tả trong phần (1), (3), hoặc (5) nêu trên. Các tinh thể có thể thu được như các tinh thể solvat chứa một dung môi kết hợp trong mạng tinh thể. Mặt khác, hợp chất C tự do từ bất kỳ dung môi nào hoặc nước bằng cách làm khô các tinh thể solvat, hoặc bằng cách điều

chế chất kết tủa, ví dụ, bằng cách hòa tan các tinh thể solvat trong metanol và bổ sung nước vào dung dịch, thu các chất kết tủa bằng cách lọc, và làm khô thu các chất kết tủa bằng cách gia nhiệt trong áp suất giảm.

Theo phương án ưu tiên để thu các tinh thể của hợp chất C, sáng chế đề xuất phương pháp bao gồm chiết dung dịch phản ứng chứa hợp chất C, thu được bằng quy trình điều chế theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5 nêu trên, với dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm methyl axetat, ethyl axetat, butyl axetat, toluen, clobenzen, cloroform, diclometan, và ete, cô đặc dịch chiết sau khi làm khô hoặc không làm khô và, trong giai đoạn này, cho sự kết tinh xảy ra, hoặc phương pháp bao gồm làm bay hơi dung dịch phản ứng chứa hợp chất C đến khi khô để thu sản phẩm thô, hòa tan sản phẩm thô trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm methyl axetat, ethyl axetat, butyl axetat, toluen, clobenzen, cloroform, diclometan, ete, metanol, và etanol ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong điều kiện gia nhiệt, và bổ sung dung môi yếu được chọn từ nhóm bao gồm heptan, hexan, và xyclohexan vào dung dịch để tạo ra sự kết tinh. Tốt hơn nếu, ete sử dụng trong phương pháp này được chọn từ diethyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, và dioxan.

Một ví dụ cụ thể hơn về phương pháp để thu tinh thể của hợp chất C bao gồm: bước bổ sung dung môi vào dung dịch phản ứng, loại bỏ dung môi bằng cách chưng cất để thu sản phẩm thô, và bổ sung ethyl axetat vào sản phẩm thô, hoặc bước cô đặc dịch chiết ethyl axetat của dung dịch phản ứng; và tách các tinh thể solvat của ethyl axetat sau khi giữ ở nhiệt độ trong phòng hoặc tùy ý sau khi gia nhiệt. Nếu cần thiết thì bổ sung pentan, hexan, hoặc xyclohexan, tốt hơn nếu là hexan, vào dịch chiết ethyl axetat hoặc cô đặc dịch chiết ethyl axetat để thu các tinh thể solvat của ethyl axetat. Hợp chất C có thể thu được bằng cách hòa tan các tinh thể solvat của ethyl axetat trong metanol, bổ sung nước vào dung dịch, thu chất kết tủa kết quả bằng cách lọc, và làm khô chất kết tủa thu được bằng cách gia nhiệt trong áp suất giảm.

2-2: Điều chế hợp chất C từ hợp chất B1 qua hợp chất B4

Bước điều chế hợp chất B4 từ hợp chất B1 trong quy trình mô tả trong mục 6 nêu trên cũng có thể thực hiện với sự vắng mặt của một dung môi. Tuy nhiên, khi thực hiện bước này với sự có mặt của một dung môi, ví dụ về các dung

môi có thể sử dụng bao gồm các dung môi hữu cơ phân cực không proton như N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxit, axetonitril, N-metyl-2-pyrrolidinon, và N-metyl-2-piperazinon; và dung môi hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều dung môi này.

ROH, RCl, (R)₂O, hoặc hỗn hợp anhydrite của axit có thể được đề xuất như chất axyl hóa để đưa vào như nhóm R. Tốt hơn là, chất axyl hóa là RCl hoặc (R)₂O. Phản ứng có thể thực hiện với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ hoặc sử dụng chất ngưng tụ như dicyclohexylcarbodiimide, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua, carbonyldiimidazol, dipyrđyl disulfit, diimidazolyl disulfit, 1,3,5-triclobenzoyl clorua, 1,3,5-triclobenzoyl anhydrit, PyBop, hoặc PyBrop.

Các bazơ có thể sử dụng ở đây bao gồm natri carbonat, kali carbonat, natri hydrit, kali tert-butoxit, natri metoxit, natri etoxit, pyridin, lutidin, 4-dimethylaminopyridin, imidazol, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-en, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-en, triethylamin, và diisopropyletylamin.

Tốt hơn là, nhiệt độ phản ứng là từ -20°C đến 50°C. Tốt hơn là, thời gian phản ứng là từ 0,5 giờ đến 48 giờ.

Các dung môi có thể sử dụng trong bước điều chế hợp chất C từ hợp chất B4 trong quy trình mô tả trong mục 6 nêu trên bao gồm các dung môi rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon như metanol; các dung môi ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, và dioxan; các dung môi hữu cơ phân cực không proton như N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxit, N,N-dimethylacetamid, axetonitril, N-metyl-2-pyrrolidinon, và N-metyl-2-piperazinon; các dung môi halogen hóa như diclometan và cloroform; hoặc nước; và dung môi hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều dung môi này.

Các bazơ có thể sử dụng ở đây bao gồm các bazơ vô cơ như natri carbonat, kali carbonat, natri hydro carbonat, kali hydro carbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrit, kali hydrit, natri xyanit, kali xyanit, magie hydroxit, canxi hydroxit, lithi hydroxit, và bari hydroxit; các kim loại kiềm như natri metoxit, natri etoxit, và kali tert-butoxit; các alkoxit của kim loại kiềm thổ; và các bazơ hữu cơ như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-en, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-en, triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, hydrazin, và guanidin. Tốt hơn nếu là 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-en, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-en, natri

carbonat, kali carbonat, natri hydro carbonat, kali hydro carbonat, natri hydroxit, và kali hydroxit.

Tốt hơn là, lượng bazơ sử dụng là từ 0,01 đến 24 đương lượng tính theo lượng hợp chất B4. Tốt hơn là, nhiệt độ phản ứng là từ -20°C đến 50°C. Tốt hơn là, thời gian phản ứng là từ 0,5 giờ đến 14 ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ sau đây mà không nhằm giới hạn sáng chế.

Độ tinh khiết mô tả trong các ví dụ thử nghiệm có nghĩa là phạm vi tỷ lệ phần trăm của chất dự tính được đo trong các điều kiện HPLC sau đây trừ khi có trường hợp đặc biệt khác.

Các điều kiện đo lường HPLC

Cột: Inertsil ODS-2 hoặc ODS-4 (5 μ m); 4,6 ϕ $\times$ 150mm

(ODS-2 được sử dụng trong các Ví dụ từ 1 đến 13, và ODS-4 được sử dụng trong các Ví dụ từ 14 đến 20.)

Nhiệt độ cột: 30°C

Pha di động: nước-axetonitril

Các điều kiện của pha di động: như thể hiện trong Bảng 1 dưới đây

Bảng 1

Thời gian (phút)	0	1	9	17	20	21.01	30
Nước (%)	80	80	40	10	10	80	80
Axetonitril (%)	20	20	60	90	90	20	20

Tốc độ chảy: 1,0mL/phút

Bước sóng phát hiện: UV 320nm

Ví dụ 1

Tổng hợp 11-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (1,00g) tổng hợp theo phương pháp mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO2006/129714 trong 5ml N-metyl-2-pyrrolidinon, bổ sung 0,55ml (2,2 đương lượng) của 2,6-lutidin vào huyền phù, và bổ sung từng giọt 0,44ml (2,2 đương lượng) của xyclopropanecarbonyl clorua vào huyền phù ở nhiệt độ trong phòng. Sau một giờ bổ sung từng giọt, bổ sung từng giọt dung dịch phản ứng vào 200ml nước. Khuấy hỗn hợp trong 5 giờ, và sau đó thu chất kết tủa kết quả bằng cách lọc, rửa với nước, và làm khô để thu 0,816g bột gồm chủ yếu là 11-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A. Bổ sung 25g natri clorua vào phần nước lọc ra, và chiết hỗn hợp với 20ml etyl axetat. Rửa lớp etyl axetat với nước, loại bỏ etyl axetat bằng cách chưng cất, và làm khô phần bã để thu 0,27g của vật liệu bột bao gồm chủ yếu là 11-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A. Kết hợp vật liệu bột và bột với nhau, bằng sắc ký trên silica gel (100ml silica gel C-60 sản xuất bởi Merck Ltd.; etyl axetat-metanol (50:1 (thể tích/thể tích); tốc độ chảy 10ml/phút) để thu 532mg 11-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (hiệu suất: 46,3%) (độ tinh khiết: 95,6%).

FAB-MS; m/z 526 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,15 (1H, dt, $J = 3,4, 9,5$ Hz), 2,42 (1H, bs), 2,96 (1H, s), 3,41 (1H, dd, $J = 5,1, 11,0$ Hz), 3,75 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 3,83 (1H, dd, $J = 4,9, 11,9$ Hz), 4,29 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 5,00 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 6,52 (1H, s), 7,42 (1H, dd, $J = 4,9, 8,1$ Hz), 8,11 (1H, dt, $J = 2,0, 8,3$ Hz), 8,69 (1H, dd, $J = 1,3, 4,8$ Hz), 9,00 (1H, d, $J = 1,7$ Hz)

Ví dụ 2

Tổng hợp 11-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (1,00g) trong 5ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, bổ sung 0,50ml (2,0 đương lượng) của 2,6-lutidin vào huyền phù, và bổ sung từng giọt 0,33ml (1,7 đương lượng) xyclopropanecarbonyl clorua vào huyền phù ở nhiệt độ trong phòng. Sau 45 phút bổ sung từng giọt, bổ sung từng giọt dung dịch phản ứng vào 100ml nước. Bổ sung natri clorua (5g) thêm vào đó, và khuấy hỗn hợp qua đêm. Sau đó thu chất kết tủa kết quả bằng cách lọc, rửa với nước, và làm khô để thu 1,053g bột gồm chủ yếu là 11-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A. Tinh chế bột (526mg; một nửa lượng) bằng sắc ký trên silica gel (100ml silica gel C-60N (40-50 μ m) sản

xuất bởi KANTO CHEMICAL CO., INC.; ethyl axetat-metanol (50:1 (thể tích/thể tích); tốc độ chảy 5ml/phút) để thu 366mg 11-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (hiệu suất: 63,7%) (độ tinh khiết: 95,1%).

Ví dụ 3

Tổng hợp 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (1,00g) trong 5ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, bổ sung 0,76ml (2,6 đương lượng) của 2,4,6-colidin vào huyền phù, và bổ sung từng giọt hỗn hợp vào 0,50ml (2,5 đương lượng) của xyclopropanecarbonyl clorua ở nhiệt độ trong phòng. Cho thực hiện phản ứng trong 8,5 giờ. Sau đó bổ sung từng giọt 200ml nước vào dung dịch phản ứng. Khuấy hỗn hợp qua đêm, và sau đó thu chất kết tủa kết quả bằng cách lọc và làm khô để thu 1,135g bột gồm chủ yếu là 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A. Bổ sung 25g natri clorua vào phần nước lọc ra, và chiết hỗn hợp với 20ml của ethyl axetat. Rửa lớp ethyl axetat với nước, loại bỏ ethyl axetat bằng cách chưng cất, và làm khô phần bã để thu 0,12g của vật liệu bột gồm chủ yếu là 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A. Kết hợp vật liệu bột và bột với nhau, bằng sắc ký trên silica gel (150ml của silica gel C-60 sản xuất bởi Merck Ltd.; chỉ ethyl axetat; tốc độ chảy 10ml/phút) để thu 743mg của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (hiệu suất: 57,2%) (độ tinh khiết: 80,8%). Do đó để thu được hợp chất, FAB-MS và $^1\text{H-NMR}$ là đo được, và, như một kết quả, điều này phát hiện rằng dữ liệu chuẩn với dữ liệu của hợp chất 261 mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO2006/129714.

FAB-MS; m/z 594 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,75 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 3,79 (1H, dd, $J = 4,6, 11,7$ Hz), 3,87 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,82 (1H, dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz), 4,99 (1H, s), 6,52 (1H, s), 7,42 (1H, dd, $J = 4,8, 7,9$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,69 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 9,00 (1H, s)

Ví dụ 4

Tổng hợp 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (1,00g) trong 4ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, bổ sung 0,75ml (3,0 đương lượng) của 2,6-lutidin vào huyền phù, và bổ sung từng giọt 0,54ml (2,7 đương lượng) của

xyclopropanecarbonyl clorua vào huyền phù ở nhiệt độ trong phòng. Cho thực hiện phản ứng trong ba giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch phản ứng vào 100ml nước. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong hai giờ, và sau đó bổ sung 10g natri clorua thêm vào đó. Sau đó khuấy hỗn hợp qua đêm, và thu chất kết tủa kết quả bằng cách lọc, rửa với nước, và làm khô để thu 1,276g bột gồm chủ yếu là 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A. Do đó, tinh chế 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A thu được bằng sắc ký trên silica gel (silica gel C-60 sản xuất bởi Merck Ltd.; 50ml trong lần đầu tiên, 150ml trong thành phần chính thu được trong lần thứ hai, và chỉ etyl axetat; tốc độ chảy 5ml/phút) để thu 576mg của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (hiệu suất: 44,4%) (độ tinh khiết: 88,6%) và 115mg (hiệu suất: 8,8%) (độ tinh khiết: 74,9%).

Ví dụ 5

Tổng hợp 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (500mg) trong 2,5ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, và bổ sung từng giọt 0,25ml (2,5 đương lượng) của xyclopropanecarbonyl clorua vào huyền phù ở nhiệt độ trong phòng. Cho thực hiện phản ứng trong 24 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch phản ứng vào 50ml nước. Điều chỉnh hỗn hợp đến pH 7,5 bằng cách bổ sung dung dịch natri bicarbonat 8%. Sau đó bổ sung natri clorua (5g) thêm vào đó, và khuấy hỗn hợp qua đêm. Sau đó thu chất kết tủa kết quả bằng cách lọc và rửa với nước để thu bột. Làm khô bột để thu 604mg bột gồm chủ yếu là 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A. Do đó, tinh chế 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A thu được bằng sắc ký trên silica gel (100ml của silica gel C-60N sản xuất bởi KANTO CHEMICAL CO., INC.; chỉ etyl axetat; tốc độ chảy 5ml/phút) để thu 338mg của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (hiệu suất: 52,0%) (độ tinh khiết: 93,2%).

Ví dụ 6

Tổng hợp 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (500mg) trong 2,5ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, làm mát huyền phù đến 0°C, và bổ sung từng giọt

0,15ml (1,5 đương lượng) của xyclopropancarbonyl clorua thêm vào đó. Khuất hỗn hợp ở 0°C trong 20 giờ, và sau đó bổ sung thêm 0,1ml (1,0 đương lượng) của xyclopropancarbonyl clorua. Khuấy hỗn hợp trong 66 giờ, và bổ sung thêm 0,1ml (1,0 đương lượng) của xyclopropancarbonyl clorua. Khuấy hỗn hợp trong 95 giờ và bổ sung từng giọt vào 50ml nước đá. Điều chỉnh hỗn hợp đến pH 7,5 bằng cách bổ sung dung dịch natri bicarbonat 8%. Sau đó bổ sung natri clorua (5g) thêm vào đó, và khuấy hỗn hợp. Sau đó thu chất kết tủa kết quả bằng cách lọc và rửa với nước. Chiết phần nước lọc ra với etyl axetat, và sau đó rửa lớp etyl axetat với nước muối bão hòa và làm khô qua magie sulfat khan. Sau đó loại bỏ dung môi bằng cách chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Kết hợp phần bã và phần kết tủa với nhau, bằng cách tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (150ml của silica gel C-60N sản xuất bởi KANTO CHEMICAL CO., INC.; chỉ etyl axetat; tốc độ chảy 5ml/phút) để thu 396mg của 1,11-di-O-xyclopropancarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (hiệu suất: 60,9%) (độ tinh khiết: 95,3%).

Ví dụ 7

Tổng hợp 1,11-di-O-xyclopropancarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 11-O-xyclopropancarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (200mg, độ tinh khiết: 95,6%) thu được trong Ví dụ 1 trong 1,0ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, và bổ sung từng giọt 0,06ml (1,5 đương lượng) của xyclopropancarbonyl clorua vào huyền phù ở nhiệt độ trong phòng. Cho thực hiện phản ứng trong 21,5 giờ, và bổ sung 20ml nước vào dung dịch phản ứng. Điều chỉnh hỗn hợp đến pH 7,5 bằng cách bổ sung dung dịch natri bicarbonat 8%, và bổ sung 10ml etyl axetat và 3g natri clorua thêm vào đó. Chiết hỗn hợp và sau đó rửa với nước. Bổ sung thêm etyl axetat (10ml) vào lớp nước, và chiết hỗn hợp. Sau đó rửa dịch chiết với nước và kết hợp với lớp etyl axetat thu được ở trên. Loại bỏ etyl axetat bằng cách chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu bột (295mg) gồm chủ yếu là 1,11-di-O-xyclopropancarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A. Tinh chế bột bằng sắc ký trên silica gel (100ml của silica gel C-60N sản xuất bởi KANTO CHEMICAL CO., INC.; chỉ etyl axetat; tốc độ chảy 5ml/phút) để thu 119mg của 1,11-di-O-xyclopropancarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (hiệu suất: 55,0%) (độ tinh khiết: 96,5%).

Ví dụ 8

Tổng hợp 1,7,11-tri-O-xyclopropancarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (500mg) trong 2,5ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, bổ sung 0,44ml (5 đương lượng) của pyridin vào huyền phù, và bổ sung từng giọt 0,45ml (4,5 đương lượng) của xyclopropancarbonyl clorua vào huyền phù ở nhiệt độ trong phòng. Cho thực hiện phản ứng trong 1,5 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch phản ứng vào 50ml nước. Khuấy hỗn hợp trong ba giờ, và sau đó bổ sung 5g của natri clorua thêm vào đó. Sau đó, khuấy dung dịch phản ứng trong 1,5 giờ, và sau đó thu chất kết tủa kết quả bằng cách lọc và rửa với nước. Do đó, làm khô bột thu được để thu 721mg của 1,7,11-tri-O-xyclopropancarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A như chất bột (hiệu suất: 99,4%) (độ tinh khiết: 89,6%). Do đó, để thu được hợp chất, FAB-MS và ^1H -NMR là đo được, và, như một kết quả, điều này phát hiện rằng dữ liệu chuẩn với hợp chất 218 mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2006/129714.

FAB-MS; m/z 662 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 2,89 (1H, s), 3,72 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,82 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,79 (1H, dd, $J = 4,9, 11,5$ Hz), 5,01 (1H, bs), 5,02 (1H, dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz), 6,46 (1H, s), 7,41 (1H, dd, $J = 4,8, 7,9$ Hz), 8,10 (1H, dt, $J = 1,7, 6,4$ Hz), 8,69 (1H, bs), 9,02 (1H, s)

Ví dụ 9

Tổng hợp 1,11-O-dixyclopropancarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Hòa tan 1,7,11-O-trixyclopropancarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (1,0g) tổng hợp được trong Ví dụ 8 trong dung dịch methanol 95% (30mL), và bổ sung kali tert-butoxit (85mg) thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và sau đó bổ sung axit axetic thêm vào đó. Loại bỏ metanol bằng cách chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và chiết phần bã với cloroform. Rửa lớp cloroform với nước muối bão hòa và làm khô qua dung dịch magie sulfat. Sau đó loại bỏ dung môi bằng cách chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu sản phẩm thô của 1,11-O-dixyclopropancarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (724mg, độ tinh khiết: 50%). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (Merck silica gel 60F₂₅₄ 0,5mm; hexan:axeton = 10:5,5) để thu 1,11-O-dixyclopropancarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (370mg, hiệu suất: 41%).

Ví dụ 10

Tổng hợp 1,11-O-dixyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (phương pháp sử dụng sự tinh thể hóa)

Hòa tan 1,7,11-O-trixyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (4g) tổng hợp trong Ví dụ 8 bằng cách gia nhiệt trong metanol (100mL), và bổ sung kali carbonat (420mg) thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, bổ sung axit axetic (370mg) và nước (100mL) thêm vào đó, và giữ hỗn hợp trong 23 giờ. Loại bỏ vật liệu bắt đầu kết tủa bằng cách lọc, sau đó bổ sung nước (50mL), và giữ hỗn hợp trong 20 giờ. Loại bỏ metanol bằng cách chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và giữ phần bã trong 7 giờ. Như một kết quả, làm kết tủa 1,11-O-dixyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A, và thu 1,11-O-dixyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A kết tủa bằng cách lọc (900mg, hiệu suất: 25,1%, độ tinh khiết: 81%).

Ví dụ 11

Tổng hợp 11-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (4,53g) trong 22,5g của N-metyl-2-pyrrolidinon, bổ sung 1,51g (1,51 đương lượng) của triethylamin và 2,25g (1,47 đương lượng) của anhydrite của axit xyclopropanecarboxylic vào huyền phù, và gia nhiệt hỗn hợp kết hợp với khuấy ở 60°C trong 23 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp được gia nhiệt trong điều kiện áp suất giảm ở bề nhiệt 70°C. Bổ sung nước (10ml) vào dầu, do đó, tạo thành sự đông đặc. Rửa chất rắn ba lần với 10ml nước và thu chất rắn bằng cách lọc. Do đó, rửa bột thu được với 5ml nước và làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở 40°C trong một ngày để thu 11-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (4,73g, hiệu suất: 91,4%, độ tinh khiết: 76.2%).

Ví dụ 12

Tổng hợp 1-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 11-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (199,7mg, độ tinh khiết: 95,6%) được điều chế theo phương pháp tương tự trong Ví dụ 1 trong 2,0ml của clobenzen. Bổ sung DBU

(0,02ml, khoảng 0,4 đương lượng) vào huyền phù, và gia nhiệt hỗn hợp kết hợp với khuấy ở 80°C trong 9 giờ. Sau đó, làm mát từ từ dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai ngày. Bổ sung ethyl axetat (20ml) và 5ml nước thêm vào đó, và tách lớp hữu cơ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Kết tủa các tinh thể trong giai đoạn này để giữ lại clobenzen trong hệ thống. Theo đó, thu được các tinh thể bằng cách lọc và rửa với toluen. Làm khô các tinh thể trong điều kiện áp suất giảm ở 60°C qua đêm để thu 1-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (153,4mg, hiệu suất: 76,8%, độ tinh khiết: 94,5%).

Ví dụ 13

Tổng hợp 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù 1-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (500mg) trong 3,0ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, và bổ sung từng giọt huyền phù vào 0,10ml (1,0 đương lượng) của xyclopropanecarbonyl clorua ở 0°C. Cho thực hiện phản ứng trong một ngày, và bổ sung 0,025ml (0,25 đương lượng) của xyclopropanecarbonyl clorua thêm vào đó. Ngoài ra, sau 41 giờ từ khi bổ sung xyclopropanecarbonyl clorua, bổ sung 1,0ml của N-metyl-2-pyrrolidinon và 0,025ml (0,25 đương lượng) của xyclopropanecarbonyl clorua vào dung dịch phản ứng, và cho thực hiện phản ứng trong 65 giờ. Sau đó rót dung dịch phản ứng vào 30ml nước đá và 50ml của ethyl axetat. Trung hòa hỗn hợp với dung dịch natri bicarbonat 8%, bổ sung 3g của natri clorua thêm vào đó, và khuấy hỗn hợp, sau đó tách. Rửa lớp hữu cơ hai lần với 10ml nước, và loại bỏ dung môi bằng cách chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Do đó, đặt bột thu được (678mg) vào sắc ký trên silica gel (silica gel C-60 (80 ml) sản xuất bởi Merck Ltd.; ethyl axetat-metanol (50:1 (thể tích/thể tích)) để thu 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (479mg, hiệu suất: 83,3%, độ tinh khiết: 95,2%) và 51mg (10,2%) của 1-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A.

Ví dụ 14

Tổng hợp 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (1,00g) trong 7,0ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, làm mát huyền phù đến 0°C, và bổ sung từng giọt

0,4ml (2,0 đương lượng) của xyclopropancarbonyl clorua vào huyền phù.

Sau đó, bổ sung thêm từng giọt 0,1ml (0,5 đương lượng) của xyclopropancarbonyl clorua thêm vào đó ở 0°C sau khi trôi qua mỗi 7 giờ, 23 giờ, và 26 giờ từ khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt. Sau 4 ngày bổ sung từng giọt, rót dung dịch phản ứng vào 50ml của etyl axetat và 50ml của nước đá. Ngoài ra, trung hòa hỗn hợp với 0,7g của natri bicarbonat và dung dịch natri bicarbonat 8%, và bổ sung 5,0g natri clorua thêm vào đó. Khuấy hỗn hợp và giữ phản ứng, sau đó phân tách. Rửa lớp hữu cơ hai lần với 20ml nước và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat (8,0ml) vào bột bột thu được, gia nhiệt hỗn hợp đến 60°C, và bổ sung 8,0ml của n-hexan thêm vào đó. Làm mát hỗn hợp đến 50°C, và bổ sung một lượng rất nhỏ tinh thể hạt. Sau khi kết tủa các tinh thể, bổ sung 2,0ml của n-hexan, và khuấy hỗn hợp qua đêm. Thu các tinh thể bằng cách lọc, và rửa các tinh thể thu được với 10ml của n-hexan-etyl axetat (1:1 (thể tích/thể tích)). Do đó, làm khô các tinh thể thu được qua đêm ở 60°C để thu 1,11-di-O-xyclopropancarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (787mg, hiệu suất: 60,5%, độ tinh khiết: 87,5%).

Ví dụ 15

Tổng hợp 1,11-di-O-xyclopropancarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (10,0g) trong 40,0ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, làm mát huyền phù đến 0°C, và bổ sung từng giọt 3,0ml (1,5 đương lượng) của xyclopropancarbonyl clorua vào huyền phù.

Sau đó, bổ sung từng giọt xyclopropancarbonyl clorua thêm vào đó ở 0°C sau khi trôi qua mỗi 6 giờ (2,0ml, 1,0 đương lượng), 24hr (1,0ml, 0,5 đương lượng), 32 giờ (0,50ml, 0,25 đương lượng), và 48 giờ (1,0ml, 0,5 đương lượng) từ khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt. Ngoài ra, bổ sung N-metyl-2-pyrrolidinon sau khi trôi qua 6 giờ (20,0ml) và 48 giờ (10,0ml) từ khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt. Sau 96 giờ bổ sung từng giọt, rót dung dịch phản ứng vào 100ml của etyl axetat và 200ml của nước đá và khuấy, sau đó phân tách.

Bổ sung etyl axetat (170ml) vào lớp nước, trung hòa hỗn hợp với 10,1g của natri bicarbonat, và bổ sung 20,0g của natri clorua thêm vào đó. Khuấy hỗn hợp và giữ phản ứng, sau đó phân tách. Rửa lớp hữu cơ một lần với 50ml của

nước muối 5% và hai lần với 30ml nước và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat vào phần bã vào tổng thể tích 110ml. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp đến 60°C, và bổ sung 100,0ml của n-hexan thêm vào đó. Làm mát hỗn hợp đến 50°C, và bổ sung một lượng rất nhỏ của tinh thể hạt. Sau ba giờ kết tủa các tinh thể, bổ sung 20ml của n-hexan, và khuấy hỗn hợp trong hai ngày. Thu các tinh thể bằng cách lọc, và rửa các tinh thể thu được với 50ml của n-hexan-etyl axetat (1:1 (thể tích/thể tích)). Do đó, làm khô các tinh thể thu được ở 60°C trong một ngày để thu 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (8,83g, hiệu suất khối lượng: 67.9%, độ tinh khiết: 86.4%).

Sau đó, hòa tan phần 8,70g trong 8,83g của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A trong 43,5ml của metanol, và bổ sung 29,0ml nước thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng. Như một kết quả, dung dịch thành dạng sữa và sau đó gia nhiệt đến 30°C. Bổ sung metanol (1,0ml) thêm vào đó, và bổ sung một lượng rất nhỏ các tinh thể hạt. Sau khi kết tủa các tinh thể, dung dịch trộn gồm 15,0ml nước và bổ sung 3,0ml của metanol trong hai phần được chia. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lọc. Rửa các tinh thể với dung dịch trộn gồm 16,0ml nước và 4,0ml của metanol. Làm khô các tinh thể ở 80°C trong điều kiện áp suất giảm để thu 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (6,22g, hiệu suất tổng khối lượng: 48,5%, độ tinh khiết: 94,5%).

Ví dụ 16

Tổng hợp 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (10,0g) trong 40,0ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, làm mát huyền phù đến 0°C, và bổ sung từng giọt 7,0ml (3,5 đương lượng) của xyclopropanecarbonyl clorua vào huyền phù.

Sau đó, cho thực hiện phản ứng ở 0°C trong 53 giờ, và rót hỗn hợp phản ứng vào 50ml của etyl axetat và 80ml của nước đá. Khuấy hỗn hợp ở 7°C hoặc thấp hơn, sau đó phân tách. Bổ sung etyl axetat (30ml) vào lớp nước, và khuấy hỗn hợp, sau đó phân tách. Bổ sung etyl axetat (100ml) vào lớp nước thu được, và trung hòa hỗn hợp với 72ml của natri hydroxit 1N và một lượng nhỏ của dung dịch natri bicarbonat 8%. Bổ sung natri clorua (15,0g) vào hỗn hợp ở 10 đến 15°C, và khuấy hỗn hợp và giữ phản ứng, sau đó phân tách. Rửa lớp hữu cơ một lần với

30ml nước muối 5% và hai lần với 30ml nước, và cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung ethyl axetat (20ml) vào phần bã, gia nhiệt hỗn hợp đến 60°C, và bổ sung 14ml của n-hexan thêm vào đó. Như một kết quả, dung dịch trở thành dạng sữa, và, sau đó, bổ sung 4,0ml của ethyl axetat để hòa tan. Sau đó làm mát dung dịch đến 50°C, và bổ sung một lượng rất nhỏ các tinh thể hạt. Sau khi trôi qua 1,5 giờ từ khi làm kết tủa các tinh thể, bổ sung 10ml của n-hexan, và khuấy hỗn hợp qua đêm. Thu các tinh thể bằng cách lọc và rửa với 30ml của n-hexan-ethyl axetat (1:1 (thể tích/thể tích)). Làm khô các tinh thể ở 80°C trong hai ngày để thu 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (8,48g, hiệu suất khối lượng: 65,2%, độ tinh khiết: 83,4%).

Trung hòa dung dịch ethyl axetat thu được sau xử lý, rửa với nước muối và nước, và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Một cách tách biệt, thu phần nước lọc ra trong việc thu các tinh thể và cô đặc và làm khô sản phẩm rửa. Do đó, kết hợp hai vật liệu thu được với nhau (5,71g), và hòa tan hỗn hợp trong metanol (30,0ml). Sau đó, bổ sung từng giọt 5,16ml của dung dịch natri hydroxit 5N ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm từng giọt dung dịch natri hydroxit 5N (2,0ml) sau khi trôi qua 1,5 giờ bổ sung từng giọt dung dịch natri hydroxit 5N. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, lọc, và rửa với 22ml metanol-nước (1:1 (thể tích/thể tích)). Do đó, làm khô các tinh thể thu được ở 80°C trong một ngày để thu vật liệu bắt đầu, ví dụ, 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (1,96g, độ thu hồi: 19,6%, độ tinh khiết: 94,5%).

Khi phần thu hồi được đưa vào nghiên cứu, hiệu suất của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A là 81,0%.

Ví dụ 17

Tổng hợp 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (10,0g) trong 40,0ml của N-methyl-2-pyrrolidinon, làm mát huyền phù đến 3°C, và bổ sung từng giọt 7,0ml (3,5 đương lượng) của xyclopropanecarbonyl clorua vào huyền phù. Sau đó cho thực hiện phản ứng ở 0°C trong 48 giờ, và rót dung dịch phản ứng vào 50ml của ethyl axetat và 80ml nước đá. Khuấy hỗn hợp ở 10°C hoặc thấp hơn, sau đó phân tách. Bổ sung ethyl axetat (100ml) vào lớp nước, trung hòa hỗn hợp với 25ml của natri hydroxit 5N và một lượng nhỏ dung dịch natri bicarbonat 8%, và bổ

sung 8g natri clorua thêm vào đó ở từ 10 đến 15°C. Khuấy hỗn hợp để hòa tan và giữ phản ứng, sau đó phân tách. Rửa lớp hữu cơ một lần với 30ml nước muối 5% và hai lần với 30ml nước, cô đặc thành 40ml trong điều kiện áp suất giảm, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ để kết tủa các tinh thể. Sau đó, bổ sung 20ml của n-hexan trong thời gian hơn hai giờ, và khuấy hỗn hợp qua đêm. Lọc các tinh thể và rửa với 30ml của n-hexan-ethyl axetat (1:1 (thể tích/thể tích)). Làm khô các tinh thể ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện áp suất giảm trong 30 phút để thu 7,31g tinh thể của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A. Quang phổ NMR (dụng cụ: Lambda-400, dung môi: CDCl₃, tỷ lệ giữa giá trị nguyên khối của hai proton của CH₃COOCH₂CH₃ ở δ 4,12 và giá trị nguyên khối của một proton của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A) của tinh thể thu được, do đó, cho thấy rằng hàm lượng của ethyl axetat là 0,96mol tính theo 1,0mol của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (hiệu suất khối lượng (như solvat của ethyl axetat): 49,1%, độ tinh khiết: 88,9%).

Mẫu nhiễu xạ tia X dạng bột của tinh thể có các giá trị sau.

Mẫu nhiễu xạ tia X dạng bột

Dụng cụ: RINT 2200 (sản xuất bởi Rigaku Denki Co., Ltd.)

Các điều kiện đo: X ray: CuK α /40kV/20mA, bề rộng mẫu: 0,020°, tốc độ quét: 0,500°/min, bề rộng quét: 2 θ / θ , và phạm vi quét: 3,0 đến 40,0°

Các đỉnh đặc trưng xuất hiện ở các góc nhiễu xạ sau [2 θ (°)].

Các góc nhiễu xạ (2 θ): 7,4 $\pm$ 0,1°, 12,0 $\pm$ 0,1°, 17,0 $\pm$ 0,1°, 18,3 $\pm$ 0,1°, và 19,1 $\pm$ 0,1°

Mẫu nhiễu xạ tia X dạng bột được thể hiện trong Fig. 1.

Ví dụ 18

Tổng hợp 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (10,0g) trong 40,0ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, làm mát huyền phù đến 0°C, và bổ sung từng giọt 3,0ml (1,5 đương lượng) của xyclopropanecarbonyl clorua vào huyền phù. Sau khi trôi qua 4 giờ từ khi bổ sung từng giọt, bổ sung từng giọt xyclopropanecarbonyl

clorua (2,0ml (1,0 đương lượng)) thêm vào đó ở 0°C.

Cho thực hiện phản ứng ở 0°C trong 69 giờ, và sau đó rót dung dịch phản ứng vào 100ml của etyl axetat và 120ml nước đá và khuấy, sau đó phân tách. Bổ sung etyl axetat (100ml) vào lớp nước, trung hòa hỗn hợp với 9,5g của natri bicarbonat, và bổ sung 8,0g của natri clorua thêm vào đó. Khuấy hỗn hợp và giữ phản ứng, sau đó phân tách. Rửa lớp hữu cơ một lần với 30ml nước muối 5% và hai lần với 30ml nước, và cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat (35,0ml) vào phần bã, và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau đó, bổ sung từng giọt 35,0ml của n-hexan thêm vào đó trong thời gian hơn hai giờ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó thu các tinh thể kết tủa bằng cách lọc, rửa với 30ml của n-hexan-etyl axetat (1:1 (thể tích/thể tích)), và làm khô trong điều kiện áp suất giảm trong bốn giờ để thu 9,39g tinh thể chứa 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A. Phân tích các tinh thể thu được bằng phương pháp mô tả trong Ví dụ 17 và phát hiện ra để chứa 1mol của etyl axetat tính theo 1,0mol của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (hiệu suất khối lượng (như solvat của etyl axetat): 63,0%) (độ tinh khiết: 85,5%).

Mẫu nhiễu xạ tia X dạng bột của các tinh thể là chuẩn với ví dụ 17.

Hòa tan solvat của etyl axetat (phần 8,00g trong 9,39g) của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A thu được trong 16,0ml của metanol. Gia nhiệt hỗn hợp đến 35°C, và bổ sung 10,0ml nước. Như một kết quả, dung dịch thành dạng sữa, và, sau đó, bổ sung 1,0ml của metanol thêm vào đó. Sau một giờ từ khi bổ sung metanol, làm mát hỗn hợp đến 25°C, và bổ sung từng giọt dung dịch trộn gồm 16,8ml nước và 7,2ml của metanol thêm vào đó ở từ 20 đến 25°C trong thời gian hơn hai giờ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thu chất kết tủa kết quả bằng cách lọc và rửa với hỗn hợp trộn gồm 7,0ml nước và 3,0ml của metanol. Chiết mẫu (500mg) từ chất rắn thu được, và làm khô các phần còn lại ở 80°C trong điều kiện áp suất giảm để thu 5,68g của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (6,01g khi lượng mẫu chiết ra được đưa vào nghiên cứu) (tổng hiệu suất khối lượng từ 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A: 54,2%) (độ tinh khiết: 92,3%).

Ví dụ 19

Tổng hợp 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyrripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyrripyropen A (20,0g) trong 80,0ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, làm mát huyền phù đến -10°C , và bổ sung từng giọt 12,0ml (3,0 đương lượng) của xyclopropanecarbonyl clorua vào huyền phù. Cho thực hiện phản ứng ở -10°C trong 4 giờ, và bổ sung thêm từng giọt 4,0ml (1,0 đương lượng) của xyclopropanecarbonyl clorua thêm vào đó. Sau đó cho thực hiện phản ứng ở -10°C trong 72 giờ, và rót dung dịch phản ứng vào 200ml của etyl axetat và 180ml của dung dịch natri bicarbonat 8% ở 5°C hoặc thấp hơn. Trung hòa hỗn hợp với 20ml dung dịch natri bicarbonat 8%, Sau đó bổ sung 20ml nước muối 15%, và khuấy hỗn hợp ở 10°C , sau đó phân tách. Rửa lớp hữu cơ ba lần với 60ml nước và cô đặc thành 60ml trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, bổ sung 100ml của etyl axetat thêm vào đó, và cô đặc hỗn hợp thành 80ml trong điều kiện áp suất giảm. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó thu các tinh thể kết tủa bằng cách lọc và rửa với dung dịch trộn chứa 10ml của n-hexan và 20ml của etyl axetat. Làm khô các tinh thể thu được trong điều kiện áp suất giảm ở 80°C qua đêm để thu 17,80g của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyrripyropen A. Phân tích các tinh thể bằng phương pháp mô tả trong Ví dụ 17 và phát hiện ra để chứa 0,75mol của etyl axetat tính theo 1,0mol của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyrripyropen A (hiệu suất khối lượng: 61,8% (như solvat của etyl axetat)) (độ tinh khiết: 87,5%).

Ví dụ 20

Tổng hợp 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyrripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyrripyropen A (50,0g) trong 200ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, làm mát huyền phù đến -10°C , và bổ sung từng giọt 15,0ml (1,5 đương lượng) của xyclopropanecarbonyl clorua vào huyền phù. Sau đó, bổ sung xyclopropanecarbonyl clorua, từng giọt vào hỗn hợp, trong lượng của 15,0ml (1,5 đương lượng) 3 giờ sau khi bổ sung từng giọt và trong lượng của 10,0ml (1,0 đương lượng) 5 giờ sau khi bổ sung từng giọt ở -10°C . Cho thực hiện phản ứng ở -10°C trong 72 giờ. Sau đó rót dung dịch phản ứng vào 500ml của etyl axetat và 500ml của dung dịch natri bicarbonat 8% ở 5°C hoặc thấp hơn. Trung hòa hỗn hợp với lượng nhỏ của dung dịch natri bicarbonat 8%, và bổ sung 300ml nước muối 15% thêm vào đó ở 10°C hoặc cao hơn, sau đó phân tách. Rửa lớp hữu

cơ ba lần với 100ml nước và cô đặc thành 150ml trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, bổ sung 250ml của etyl axetat thêm vào đó, và cô đặc lại hỗn hợp thành 200ml trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat (50ml) thêm vào đó, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thu các tinh thể kết tủa bằng cách lọc và rửa với 80ml của etyl axetat. Làm khô các tinh thể thu được trong điều kiện áp suất giảm ở 50°C trong hai giờ để thu 44,90g của tinh thể chứa 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A. Phân tích tinh thể bằng phương pháp mô tả trong Ví dụ 17 và phát hiện ra để chứa 0,99mol của etyl axetat tính theo 1,0mol của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (hiệu suất khối lượng: 60,2% (như solvat của etyl axetat)) (độ tinh khiết: 87,5%).

Ví dụ 21

Tổng hợp 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A

Tạo huyền phù của 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (50,0g) trong 200ml của N-metyl-2-pyrrolidinon, làm mát huyền phù đến -10°C, và bổ sung từng giọt 15,0ml (1,5 đương lượng) của xyclopropanecarbonyl clorua vào huyền phù. Sau đó, bổ sung xyclopropanecarbonyl clorua, từng giọt vào hỗn hợp, trong lượng của 15,0ml (1,5 đương lượng) 3 giờ sau khi bổ sung từng giọt và trong lượng của 10,0ml (1,0 đương lượng) 5 giờ sau khi bổ sung từng giọt ở -10°C. Cho thực hiện phản ứng ở -10°C trong 75 giờ. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch trộn chứa 500ml của etyl axetat, 500ml nước đá, và 40,0g của natri bicarbonat ở 5°C hoặc thấp hơn. Trung hòa hỗn hợp với lượng nhỏ dung dịch natri bicarbonate 8% và bổ sung 300ml của nước muối 15% ở 10°C hoặc cao hơn, sau đó phân tách. Rửa lớp hữu cơ ba lần với 150ml nước và cô đặc thành 100ml trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, bổ sung 200ml của etyl axetat thêm vào đó, và cô đặc lại hỗn hợp thành 150ml trong điều kiện áp suất giảm. Ngoài ra, sau đó bổ sung 50ml của etyl axetat thêm vào đó, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ qua đêm. Thu các tinh thể kết tủa bằng lọc và rửa với 60ml của etyl axetat. Làm khô các tinh thể thu được trong điều kiện áp suất giảm ở 40°C trong một giờ và làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ để thu 49,10g của các tinh thể chứa 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A (hiệu suất khối lượng: 65,8% (như solvat của etyl axetat)) (độ tinh khiết: 84,7%).

Phân tích các tinh thể bằng phương pháp tương tự như trong Ví dụ 17 và phát hiện ra để chứa 0,98mol của ethyl axetat tính theo 1,0mol của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A.

Tạo huyền phù của phần 24,0g các tinh thể thu được trong 48,0ml của ethyl axetat, và khuấy huyền phù ở 70°C trong một giờ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, lọc hỗn hợp phản ứng, sau đó rửa với 30ml của ethyl axetat. Làm khô sản phẩm rửa ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ để thu 20,54g của sản phẩm không dự tính (hiệu suất khối lượng: 56,4% (như solvat của ethyl axetat; tổng hiệu suất từ 1,7,11-trideaxetylpyripyropen A) (độ tinh khiết: 93,2%).

Do đó, thu được các tinh thể chứa 1,00mol của ethyl axetat tính theo 1,0mol của 1,11-di-O-xyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A.

Ví dụ 22

Tổng hợp 1,11-O-dixyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetyl-pyripyropen A từ 1,7,11-O-trixyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A tổng hợp trong Ví dụ 8 trong các điều kiện thuốc thử, dung môi, thời gian, và nhiệt độ mô tả trong Bảng 3 dưới đây. Sau khi hoàn thành phản ứng, phân tích dung dịch phản ứng bằng sắc ký lỏng cao trong các điều kiện phân tích dưới đây để xác định lượng 1,11-O-dixyclopropanecarbonyl-1,7,11-trideaxetylpyripyropen A điều chế trong dung dịch phản ứng. Các kết quả được thể hiện trong bảng 3.

Các điều kiện phân tích

Bộ cảm biến: máy đo hấp thụ tử ngoại hoặc bộ cảm biến chuỗi đi ốt quang (chiều dài sóng đo: 254nm)

Cột: CAPCELL PAK C18; 2,0mm I.D × 150mm đường kính trong; 5μm

Nhiệt độ cột: 40°C

Pha di động A: Nước

Pha di động B: Axetonitril cho sắc ký lỏng

Vật liệu của pha di động: độ nghiêng cô đặc được quy định bằng sự biến đổi tỷ lệ trộn giữa pha di động A và pha di động B như sau.

Tốc độ chảy: 0,2mL/min

Các điều kiện của pha di động: Như thể hiện trong Bảng 2 dưới đây

Bảng 2

Thời gian sau khi phun (phút)	Pha di động A (vol%)	Pha di động B (vol%)
0 đến 1 phút	70	30
1 đến 20 phút	70 → 0	30 → 100
20 đến 24 phút	0	100

Bảng 3

Thuốc thử (lượng đương lượng)	Dung môi	Thời gian	Nhiệt độ	% Vùng	hiệu suất phân tách
DBU (1,1)	MeOH-H ₂ O (4:1)	21 giờ	nhiệt độ trong phòng		39%
DBN (1,1)	MeOH-H ₂ O (4:1)	15 giờ	nhiệt độ trong phòng		45%
Na ₂ CO ₃ (1,1)	MeOH-H ₂ O (9:1)	15 giờ	nhiệt độ trong phòng		37%
K ₂ CO ₃ (0,5)	MeOH-H ₂ O (19:1)	16 giờ	nhiệt độ trong phòng	48%	38%
t-BuOK (0,5)	MeOH-H ₂ O (19:1)	16 giờ	nhiệt độ trong phòng	50%	41%

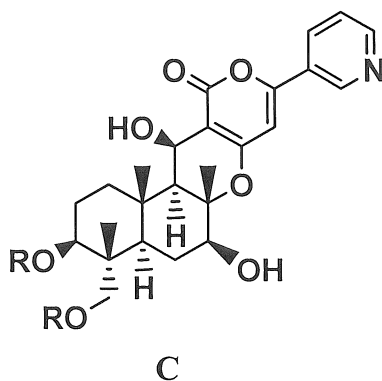
KHCO_3 (1 $\Rightarrow$ 24)	MeOH-H ₂ O (4:1)	14 ngày	nhiệt độ trong phòng	47%	
NaHCO_3 (1 $\Rightarrow$ 24)	MeOH-H ₂ O (4:1)	14 ngày	nhiệt độ trong phòng	45%	
0,05M NaOMe (1,0)	MeOH	2 giờ	50°C	42%	
1M NaOH (1,0)	MeOH	2 giờ	50°C	46%	
0,01M NaOMe (1,0)	MeOH	2 ngày	nhiệt độ trong phòng	49%	
K_2CO_3 (2 $\Rightarrow$ 14)	MeOH	6 giờ	nhiệt độ trong phòng	50%	
Cs_2CO_3 (2,0)	MeOH	24 giờ	nhiệt độ trong phòng	50%	
0,1M LiOH (1,0)	MeOH-H ₂ O (9:1)	19 giờ	nhiệt độ trong phòng	33%	
0,1M CsOH (1,0)	MeOH-H ₂ O (9:1)	19 giờ	nhiệt độ trong phòng	32%	
Cs_2CO_3 (0,1)	MeOH-THF (3:2)	15 giờ	nhiệt độ trong phòng	34%	
K_2CO_3 (0,2)	MeOH-CHCl ₃ (3:2)	45 giờ	nhiệt độ trong phòng	31%	

K_2CO_3 (0,5)	MeOH	13 giờ	nhiệt độ trong phòng	44%	
Cs_2CO_3 (0,5)	MeOH	13 giờ	nhiệt độ trong phòng	45%	

YÊU CẦU BẢO HỘ

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

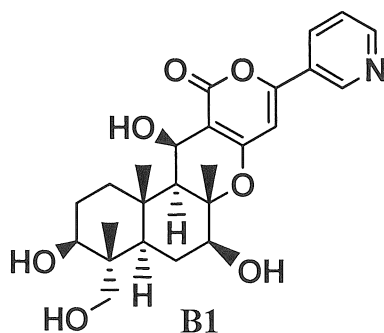
(Công thức hóa học 1)



trong đó R là C₂₋₆ alkylcarbonyl mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc vòng, với điều kiện là, khi gốc alkyl trong nhóm alkylcarbonyl là của mạch nhánh hoặc loại vòng, thì R là C₃₋₆ alkylcarbonyl, quy trình này bao gồm các bước:

axyl hóa chọn lọc các nhóm hydroxyl ở vị trí 1 và vị trí 11 của hợp chất B1 có công thức B1:

(Công thức hóa học 2)



với chất axyl hóa với lượng từ 2,0 đến 5,0 đương lượng tính theo lượng hợp chất B1, qua từ một đến ba bước với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ, trong các dung môi hữu cơ phân cực không proton được chọn từ dimetylsulfoxit, N,N-dimetylaxetamid, axetonitril, N-metyl-2-pyrrolidinon, N-metyl-2-piperazinon, và N,N-dimetyl-2-imidazolidinon.

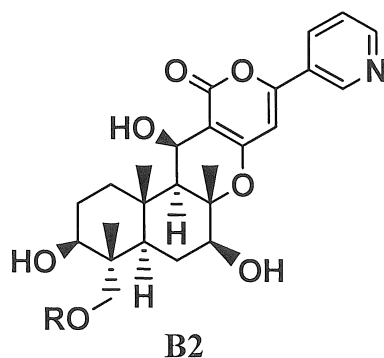
2. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất C được điều chế bằng cách axyl hóa

các nhóm hydroxyl ở vị trí 1 và vị trí 11 của hợp chất B1 qua một bước.

3. Quy trình theo điểm 1, quy trình này bao gồm việc điều chế hợp chất C bằng cách axyl hóa qua hai bước bao gồm các bước:

axyl hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 11 của hợp chất B1 với chất axyl hóa để thu hợp chất B2 có công thức B2:

(Công thức hóa học 3)



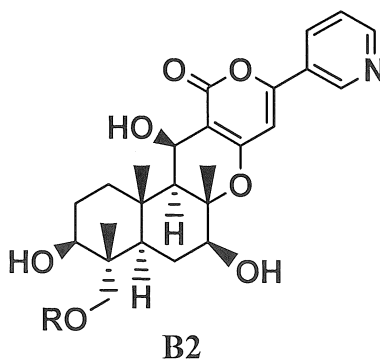
trong đó R là như xác định trong công thức C ở điểm 1; và

axyl hóa tiếp nhóm hydroxyl ở vị trí 1 của hợp chất B2.

4. Quy trình theo điểm 1, quy trình này bao gồm việc điều chế hợp chất C bằng cách axyl hóa qua ba bước bao gồm các bước:

axyl hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 11 của hợp chất B1 để thu hợp chất B2 có công thức B2:

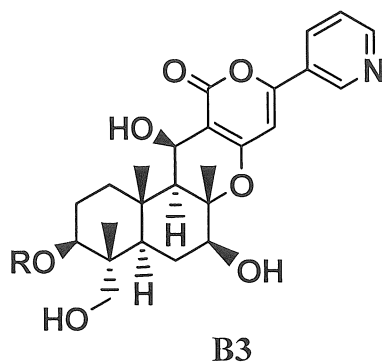
(Công thức hóa học 4)



trong đó R là như xác định trong công thức C ở điểm 1;

chuyển axyl ở vị trí 11 của hợp chất B2 thành hydroxyl ở vị trí 1 để thu hợp chất B3 có công thức B3:

(Công thức hóa học 5)

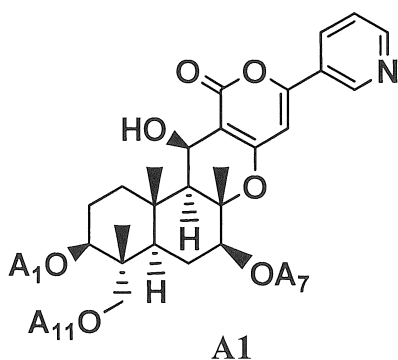


trong đó R là như xác định trong công thức C ở điểm 1; và

axyl hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 11 của hợp chất B3.

5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, quy trình này còn bao gồm, như bước điều chế hợp chất B1, thủy phân các nhóm axyl ở vị trí 1, vị trí 7, và vị trí 11 của hợp chất A1 có công thức A1:

(Công thức hóa học 6)



trong đó A₁, A₇, và A₁₁, có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là axetyl hoặc propionyl,

với sự có mặt của bazơ.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó việc axyl hóa được thực hiện với sự vắng mặt của bazơ.

7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó bazơ được sử dụng trong axyl hóa hydroxyl ở vị trí 1 và/hoặc vị trí 11 của hợp chất B1 là 2,4,6-colidin hoặc 2,6-lutidin.

8. Quy trình theo điểm 3, trong đó bazơ được sử dụng trong bước điều chế hợp chất B2 và trong bước tiếp tục axyl hóa hydroxyl ở vị trí 1 của hợp chất B2, lượng bazơ sử dụng trong bước điều chế hợp chất B2 là từ 1,0 đến 3,0 đương lượng tính theo hợp chất B1, tổng lượng bazơ được sử dụng trong bước điều chế hợp chất B2 và bazơ sử dụng trong bước tiếp tục axyl hóa hydroxyl ở vị trí 1 của hợp chất B2 là từ 2,0 đến 4,5 đương lượng.

9. Quy trình theo điểm 3, trong đó chất axyl hóa được sử dụng trong bước điều chế hợp chất B2 và trong bước tiếp tục axyl hóa hydroxyl ở vị trí 1 của hợp chất B2, lượng chất axyl hóa sử dụng trong bước điều chế hợp chất B2 là từ 1,0 đến 3,5 đương lượng tính theo hợp chất B1, tổng lượng chất axyl hóa sử dụng trong bước điều chế hợp chất B2 và chất axyl hóa sử dụng trong bước tiếp tục axyl hóa hydroxyl ở vị trí 1 của hợp chất B2 là từ 2,0 đến 4,5 đương lượng.

10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R là xyclopropancarbonyl.

11. Quy trình theo điểm 4, trong đó bước điều chế hợp chất B3 từ hợp chất B2 được thực hiện với sự có mặt của bazơ.

12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, quy trình này còn bao gồm các bước phân tách và tinh chế hợp chất C từ dung dịch phản ứng chứa hợp chất C bằng cách kết tinh.

13. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, quy trình này còn bao gồm các bước:

(a) chiết dung dịch phản ứng chứa hợp chất C, trong đó R là xyclopropancarbonyl, với dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm metyl axetat, etyl axetat, butyl axetat, toluen, clobenzen, cloroform, diclometan, dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, và dioxan và cô đặc dịch chiết sau khi làm khô hoặc không làm khô; hoặc

(b) làm bay hơi dung dịch phản ứng chứa hợp chất C, trong đó R là xyclopropanecarbonyl, đến khi khô để thu sản phẩm thô và sau đó hòa tan sản phẩm thô vào dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm metyl axetat, etyl axetat, butyl axetat, toluen, clobenzen, cloroform, diclometan, dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, metanol, và etanol ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong điều kiện gia nhiệt; hoặc

(c) làm bay hơi dung dịch phản ứng chứa hợp chất C, trong đó R là xyclopropanecarbonyl, đến khi khô để thu sản phẩm thô, hòa tan sản phẩm thô vào dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm metyl axetat, etyl axetat, butyl axetat, toluen, clobenzen, cloroform, diclometan, dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, metanol, và etanol ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong điều kiện gia nhiệt, và bổ sung dung môi yếu được chọn từ nhóm bao gồm heptan, hexan, và xyclohexan vào dung dịch.

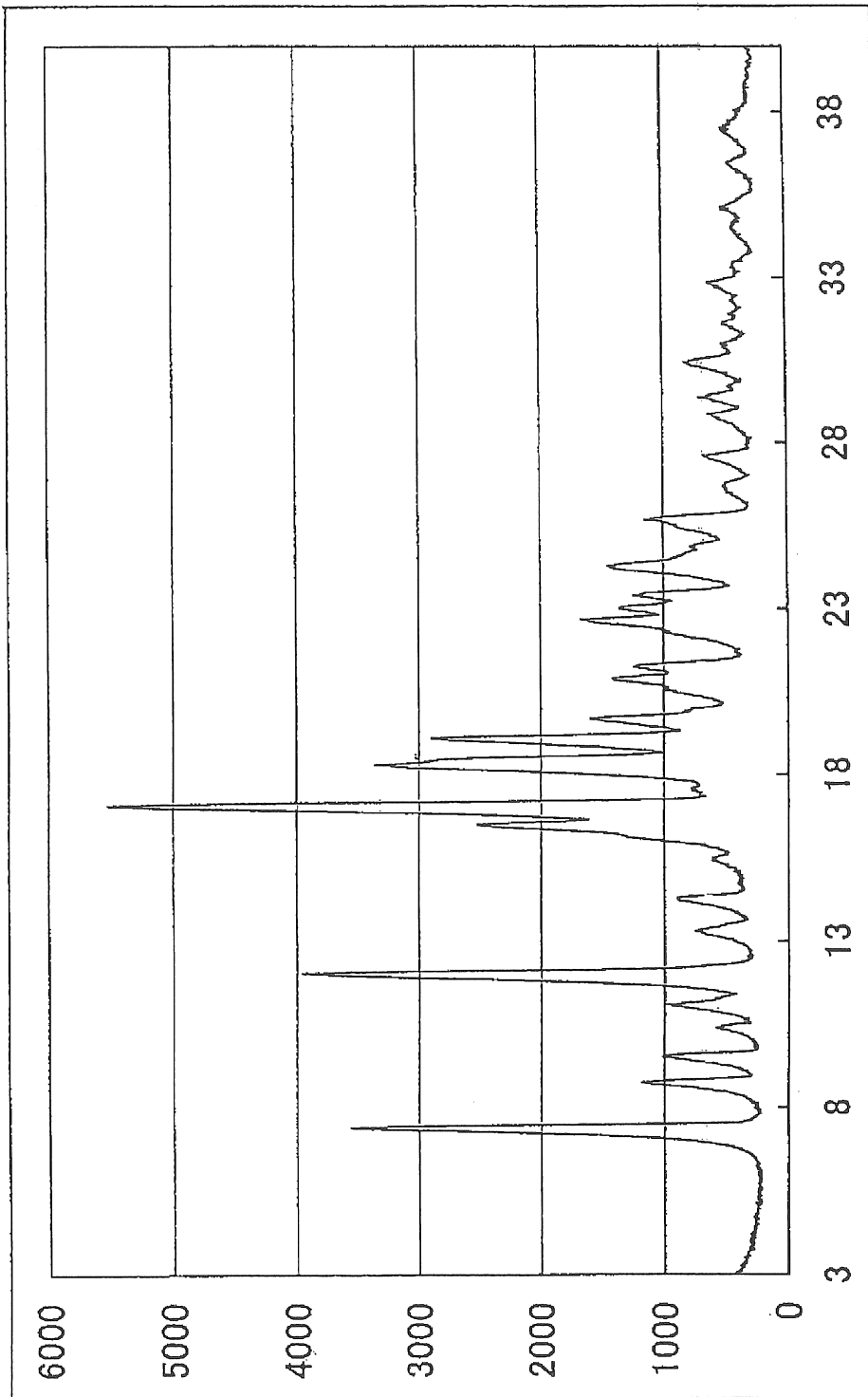


Fig. 1