



(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)



1-0023298

(51)⁷ C07D 239/60; C07D 239/30

(13) B

(21) 1-2015-03450

(22) 11/02/2014

(86) PCT/IN2014/000087 11/02/2014

(87) WO2014/128719A3 28/08/2014

(30) 329/MUM/2013 18/02/2013 IN; 465/MUM/2013 18/02/2013 IN;
332/MUM/2013 18/02/2013 IN

(45) 27/04/2020 385

(43) 25/11/2015 332A

(73) GHARDA CHEMICALS LTD (IN)

B-27/29 MIDC Dombivli (East), Thane 421203 Maharashtra, India

(72) MATHUR SUCHET S (IN); VIJAYAN ANITH (IN); NOUGARE VINAYAK H (IN); BHOSALE SACHIN R (IN); DAPAKE MANGESH K (IN); PARKAR SURESHKUMAR D (IN); DAMANIA PRAGNESH D (IN); JAGTAP NANDKISHOR S (IN); KALIRAJAN A (IN); KHAMKAR RAHUL H (IN); JAIN NANDKUMAR J (IN); MORE MAHENDRA M (IN); AHER SATYAWAN B (IN); PADWAL SACHIN S (IN)
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ WINCO (WINCO CO., LTD.)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT BISPYRIBAC NATRI

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất bispyribac-natri bằng cách ngưng tụ axit 2,6-dihydroxy benzoic với hợp chất 2-(alkyl sulfonyl)-4,6-dialkoxy pyrimidin với sự có mặt của ít nhất một bazơ và ít nhất một dung môi.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

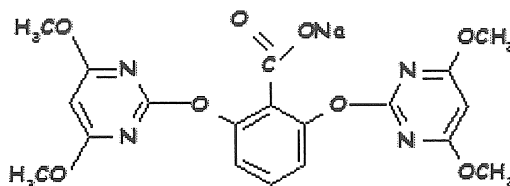
Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất bispyribac natri.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất bispyribac-natri

Tên theo danh pháp IUPAC (Hiệp hội quốc tế hoá học cơ bản và ứng dụng) là:
natri 2,6-bis (4,6-dimetoxypyrimidin-2-yloxy) benzoat

Công thức cấu trúc:



Công thức hóa học: $C_{19}H_{17}N_4NaO_8$

Trọng lượng phân tử: 452,4

Trạng thái vật lý: bột màu trắng

Nhiệt độ nóng chảy: 223-224°C

Độ tan trong nước: 73,3g/l ở nhiệt độ 25°C

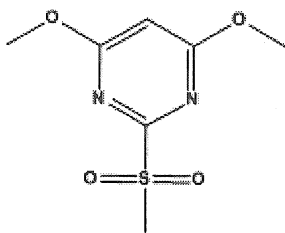
Cơ chế tác dụng: thuốc diệt cỏ sau nảy mầm, tác dụng nội hấp, chọn lọc, được hấp thụ qua lá và rễ.

Bispyribac natri là thuốc diệt cỏ nội hấp di chuyển khắp mô thực vật và tác dụng bằng cách can thiệp vào sự sản sinh enzym thực vật acetolactat synthaza (acetolactate synthase: ALS) cần thiết cho sự sinh trưởng. Thuốc này được dùng để phòng trừ cỏ, cỏ lác và cỏ lá rộng, đặc biệt là *Echinochloa* spp., trực tiếp ở lúa giống. Thuốc này còn được dùng để ức chế sự sinh trưởng của cỏ ở các thời điểm không phải mùa vụ.

Bispyribac natri bị phân hủy bởi vi sinh vật và có thời gian bán hủy (thời gian để nồng độ hoạt chất giảm xuống một nửa) nằm trong khoảng từ 42 đến 115 ngày. Sản phẩm phân rã chính của bispyribac natri là natri 2-(4,6 dimetoxypyrimidin-2-yl)oxy-6-(4-hydroxy-6-metoxypyrimidin-2-yl) benzoat. Hợp chất bispyribac natri không bám

vào đất, có độ bền vừa phải và đôi khi di chuyển trong đất. Việc thử nghiệm cho thấy rằng chế phẩm chứa bispyribac natri trong nước không gây độc cho cá và nhóm động vật không có xương sống. Hợp chất bispyribac natri cũng không gây độc cho cả chim và động vật có vú.

Trong quá trình tổng hợp bispyribac-natri, một trong số các hợp chất trung gian là 4,6-dialkoxy-2-(alkylsulfonyl)pyrimidin.



4,6-dialkoxy-2-(alkylsulfonyl)pyrimidin

Phương pháp tổng hợp hợp chất 4,6-dialkoxy-2-(alkylsulfonyl)pyrimidin đã được bộc lộ trong một số tài liệu đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, Công bố đơn quốc tế số WO2000046212 bộc lộ quy trình điều chế hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylsulphonyl) pyrimidin. Quy trình này bao gồm bước trộn lẫn axit 2-methylthiobarbituric trong xylen, triphenylphosphin oxit và tetrabutylamoni clorua, sau đó gia nhiệt và cho hỗn hợp đi qua phosgen cho đến khi phản ứng của sản phẩm cộng kết thúc. Trong bước tiếp theo, phosgen được loại bỏ ra khỏi khối chất phản ứng, sau đó chiết pha hữu cơ bằng nước và cho phản ứng với natri metylat ở nhiệt độ 50°C để tạo ra hợp chất 4,6-dimetoxy-2-methylthiopyrimidin. Ngoài ra, natri vonframat 5% mol và tetrabutylamoni clorua 5% mol được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng và được trộn lẫn với 2 đương lượng mol hydro peroxit ở nhiệt độ 85°C.

Công bố đơn quốc tế số WO2002008207 bộc lộ quy trình điều chế hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylsulfonyl)-1,3-pyrimidin bằng cách cho hợp chất 4,6-diclo-2-(methylthio)-1,3-pyrimidin trong dung môi hữu cơ trơ phản ứng với metoxit kim loại kiềm, chuyển hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(methylthio)-1,3-pyrimidin vào môi trường có tính axit trong nước và sau đó oxy hóa hợp chất này với sự có mặt của tricaprilmetylamoni clorua làm chất xúc tác, trong đó sau bước oxy hóa là bước tinh chế và hỗn hợp phản ứng có tính axit trong nước được điều chỉnh bằng dung dịch

bazơ để độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 8 và được khuấy khi có mặt hoặc không có mặt dung môi hữu cơ.

Bằng độc quyền sáng chế Trung quốc số CN 101747283 bộc lộ phương pháp điều chế hợp chất 4,6-dimethoxy-2-(metansulfonyl)pyrimidin bao gồm bước clo hóa hợp chất 4,6-dihydroxy-2-(methylthio)pyrimidin để thu được hợp chất 4,6-diclo-2-(methylthio)pyrimidin mà sau đó methoxyl hóa hợp chất này để tạo ra hợp chất 4,6-dimethoxy-2-(methylthio)pyrimidin, tiếp đó oxy hóa. Cụ thể, phương pháp được bộc lộ trong tài liệu CN 101747283 này sử dụng muối triflometan của axit sulfonic, chất xúc tác là muối amoni thể bốn lần hoặc các bazơ hữu cơ trong phản ứng methoxylat hóa. Chất xúc tác được chọn từ nhóm bao gồm đồng triflometan sulfonat, triflometan sulfonat, thiếc triflometyl sulfonat, trioctyl methyl clorua amoni, amoni clorua bậc ba và trietylamin.

Hợp chất trung gian khác để tổng hợp hợp chất bispyribac-natri là axit resorxylic, còn được gọi là axit 2,6-dihydroxybenzoic. Phương pháp tổng hợp axit 2,6-dihydroxybenzoic đã được bộc lộ trong nhiều tài liệu đã biết như:

Bằng độc quyền sáng chế Anh số GB 9165481963 bộc lộ phương pháp tổng hợp axit 2,6-dihydroxybenzoic bằng cách carboxyl hóa muối mono-kali dạng khan của resorcinol ở nhiệt độ 130°C, với sự có mặt của dung môi có công thức $RCON(R^1)_2$, trong đó R là hydro hoặc nhóm alkyl thấp và R^1 là nhóm alkyl thấp có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. N,N'-dimetylformamit và N,N'-dietylformamit là các dung môi được ưu tiên. Muối kiềm của resorcinol có thể được tạo ra tại chỗ bằng cách cho resorcinol phản ứng với hydroxit kim loại kiềm, cacbonat hoặc bicacbonat. Việc tách axit 2,6-dihydroxybenzoic được thực hiện bằng cách axit hóa bằng axit clohydric, sau đó kết tinh phân đoạn.

Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 5304677 bộc lộ phương pháp tổng hợp axit 2,6-dihydroxybenzoic bằng cách hòa tan resorcinol trong dung môi thích hợp, sau đó thổi cacbon dioxit vào dung dịch này với sự có mặt của hợp chất bazơ cho đến khi sự hấp thụ cacbon dioxit ngừng lại. Các rượu, rượu alkoxylic, dimetylformamit, nước và hỗn hợp của chúng có thể được sử dụng làm dung môi. Hợp chất bazơ có thể là kali cacbonat, kali hydroxit hoặc natri cacbonat và được sử dụng một cách thích hợp với lượng đẳng mol với resorcinol. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm

trong khoảng từ 100 đến 200°C trong áp suất không khí hoặc áp suất khí cacbon dioxit bằng 30 kg/cm² (2942kPa). Tài liệu này cũng bộc lộ phương pháp phân hủy axit 2,4-dihydroxybenzoic ra khỏi hỗn hợp tạo thành bằng cách axit hóa dung dịch nước bazơ bằng axit hữu cơ hoặc vô cơ để độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 7 và gia nhiệt hỗn hợp này từ 90°C đến nhiệt độ sôi của dung dịch nước. Sau khi phản ứng phân hủy kết thúc, axit sulfuric được cho thêm vào hỗn hợp để thu được độ pH = 3, sau đó dung dịch này được lọc bỏ chất không tan. Axit sulfuric được cho thêm tiếp vào phần nước lọc cho đến khi đạt độ pH = 1, sau đó axit 2,6-dihydroxybenzoic được tách lần cuối bằng cách lọc ở nhiệt độ 5°C.

Tuy nhiên, các phương pháp đã biết để điều chế hợp chất bispyribac natri, hợp chất 2-alkylsulfonylpyrimidin được thế hai lần ở vị trí 4, 6 và axit 2,6-dihydroxybenzoic đều có một số nhược điểm như sự có mặt của hàm lượng tạp chất cao, hiệu suất thấp, tốc độ phản ứng chậm và chi phí hiệu quả thấp. Do đó, vẫn cần quy trình điều chế các hợp chất theo cách đơn giản, hiệu quả kinh tế và có hiệu suất cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một số mục đích của sáng chế mà ít nhất một phương án được làm thích ứng để thực hiện, được mô tả dưới đây:

Một mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất bispyribac-natri đơn giản và có hiệu suất cao.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất bispyribac-natri tiết kiệm thời gian.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất bispyribac-natri sử dụng bazơ yếu để mang lại hiệu quả kinh tế cho quy trình này.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất bispyribac-natri tránh được việc sử dụng các axit mạnh.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất 4,6-dialkoxy 2-(alkylsulfonyl)pyrimidin.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất 4,6-dialkoxy 2-(alkylsulfonyl)pyrimidin đơn giản và có chi phí hữu hiệu.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất 4,6-dialkoxo 2-(alkylsulfonyl)pyrimidin có hiệu suất cao.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất 4,6-dialkoxo 2-(alkylsulfonyl)pyrimidin có độ tinh khiết cao.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế axit 2,6-dihydroxybenzoic.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế axit 2,6-dihydroxybenzoic có hiệu suất cao.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế axit 2,6-dihydroxybenzoic thân thiện với môi trường.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế axit 2,6-dihydroxybenzoic có hiệu quả kinh tế.

Các mục đích và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn qua phần mô tả chi tiết sau đây cùng với các hình vẽ kèm theo, các phần này không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất bispyribac natri bao gồm bước ngưng tụ axit 2,6-dihydroxy benzoic với hợp chất 2-(alkyl sulfonyl)-4,6-dialkoxo pyrimidin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 80°C với sự có mặt của ít nhất một bazơ và ít nhất một dung môi.

Thông thường, bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri hydrua, kali hydrua, lithi hydrua và canxi hydrua

Thông thường, dung môi được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydrofuran, dimetylsulfoxit, dimetylformamit, dimetyl axetamit, N-metyl pyrrolidon, sulfolan, monoglyme và diglyme.

Thông thường, hợp chất 2-(alkyl sulfonyl)-4,6-dialkoxo pyrimidin là 2-(metyl sulfonyl)-4,6-dimetoxy pyrimidin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất 4,6-dialkoxo-2-(alkylsulfonyl)pyrimidin, quy trình này bao gồm các bước sau:

- i. cho hợp chất dialkyl malonat phản ứng với thioure với sự có mặt của natri alkoxit và rượu để thu được muối natri của axit thiobarbituric;
- ii. alkyl hóa muối của axit thiobarbituric bằng alkyl clorua để thu được hợp

chất 2-alkyl thio-4,6-dihydroxypyrimidin;

- iii. clo hóa hợp chất 2-alkylthio-4,6-dihydroxypyrimidin bằng phosphoryl clorua (POCl_3) để thu được hợp chất 2-alkylthio-4,6-diclopyrimidin;
- iv. alkoxyl hóa hợp chất 2-alkyl thio-4,6-diclopyrimidin bằng natri alkoxit để thu được hợp chất 4,6-dialkoxy-2-(alkylthio) pyrimidin; và
- v. oxy hóa hợp chất 4,6-dialkoxy-2-(alkylthio) pyrimidin với sự có mặt của hydro peroxit, axit axetic và chất xúc tác để thu được hợp chất 4,6-dialkoxy-2-(alkylsulfonyl) pyrimidin.

Thông thường, hợp chất dialkyl malonat được chọn từ nhóm bao gồm dimetyl malonat, dietyl malonat, di-n-propyl malonat và di-n-butyl malonat, tốt hơn nếu dialkyl malonat là dimetyl malonat.

Thông thường, hợp chất natri alkoxit là natri metoxit.

Thông thường, hợp chất alkyl clorua là metyl clorua.

Thông thường, hợp chất 2-alkyl thio-4,6-dihydroxypyrimidin là 2-metyl thio-4,6-dihydroxypyrimidin.

Thông thường, hợp chất 2-alkyl thio-4,6-diclopyrimidin là 2-metyl thio-4,6-diclopyrimidin.

Thông thường, hợp chất 4,6-dialkoxy-2-(alkylthio) pyrimidin là 4,6-dimetoxy-2-(metylthio) pyrimidin.

Thông thường, hợp chất 4,6-dialkoxy-2-(alkylsulfonyl) pyrimidin là 4,6-dimetoxy-2-(metylsulfonyl) pyrimidin.

Thông thường, rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, rượu n-propylic và n-butylic.

Theo một phương án, bước (i) bao gồm các công đoạn: cho thêm hợp chất dimetyl malonat và thioure vào metanol để thu được khối chất, gia nhiệt khối chất này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C, kết hợp dung dịch metanol chứa natri metoxit vào khối chất này để thu được hỗn hợp, duy trì hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 5 giờ, loại bỏ metanol ra khỏi hỗn hợp này bằng cách chưng cất để thu được khối chất thứ hai, làm nguội khối chất này để thu được khối chất nguội, lọc khối chất này để thu được bánh lọc; và rửa bánh lọc này bằng metanol, sau đó làm khô để thu được muối natri của axit

thiobarbituric.

Theo một phương án, bước (ii) bao gồm các công đoạn: trộn lẫn muối natri của axit thiobarbituric với dung dịch natri hydroxit và metanol để thu được khối chất, cho thêm metyl clorua vào khối chất này và khuấy để thu được hợp chất 2-metylthio-4,6-dihydroxypyrimidin.

Theo một phương án, bước (iii) bao gồm các công đoạn: trộn lẫn hợp chất 2-metylthio-4,6-dihydroxypyrimidin, POCl_3 , ít nhất một hydrocacbon thơm và ít nhất một bazơ để thu được hỗn hợp, gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 90°C để thu được hỗn hợp nóng, và cho thêm POCl_3 và clo vào hỗn hợp nóng này, sau đó khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C để thu được hợp chất 2-metylthio-4,6-diclopyrimidin.

Theo một phương án, bước (iv) bao gồm các công đoạn: trộn lẫn dung dịch rượu chứa natri metoxit, đồng (I) clorua và natri iodua để thu được hỗn hợp, làm nguội hỗn hợp này, sau đó cho thêm hợp chất 2-metylthio-4,6-diclopyrimidin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15 đến 25°C để thu được khối chất, và gia nhiệt khối chất này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 50°C để thu được hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylthio) pyrimidin.

Theo một phương án, bước (v) bao gồm các công đoạn: trộn lẫn hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylthio) pyrimidin, natri vonframmat và axit axetic để thu được hỗn hợp, gia nhiệt hỗn hợp này và cho thêm hydro peroxit (H_2O_2) để thu được hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylsulfonyl) pyrimidin.

Theo một phương án, chất xúc tác là natri vonframmat.

Thông thường, hydrocacbon thơm được chọn từ nhóm bao gồm monoclobenzen, o-diclobenzen và hỗn hợp của chúng.

Thông thường, bazơ được chọn từ nhóm bao gồm trietylamin, tripropylamin, tributylamin và hỗn hợp của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế axit 2,6-dihydroxybenzoic, quy trình này bao gồm các bước sau:

- carboxyl hóa resorcinol với sự có mặt của cacbon dioxit và ít nhất một bazơ trong ít nhất một dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 đến 200°C để thu được hỗn hợp chứa axit 2,6-dihydroxybenzoic, axit 2,4-dihydroxybenzoic

và axit 4,6-dihydroxyisophtalic; và

- axit hóa hỗn hợp nêu trên bằng ít nhất một axit để thu được axit 2,6-dihydroxybenzoic có độ tinh khiết lớn hơn 95%, trong đó bước axit hóa là bước điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này nhỏ hơn hoặc bằng 1.

Theo một phương án, axit 2,6-dihydroxybenzoic được điều chế bằng quy trình sau:

- carboxyl hóa resorcinol với sự có mặt của cacbon dioxit và ít nhất một bazơ trong ít nhất một dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 đến 200°C để thu được hỗn hợp chứa axit 2,6-dihydroxybenzoic, axit 2,4-dihydroxybenzoic và axit 4,6-dihydroxyisophtalic;
- duy trì hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140°C đến 180°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 10 giờ;
- làm nguội hỗn hợp để thu được hỗn hợp nguội;
- axit hóa hỗn hợp nguội bằng axit để độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6, sau đó duy trì hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 110°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 20 giờ để thu được khối chất đã được axit hóa và làm nguội khối chất này;
- điều chỉnh độ pH của khối chất bằng axit để thu được độ pH nằm trong khoảng từ 2 đến 3, sau đó lọc, rửa và làm khô để thu được khối chất dạng rắn và phần nước lọc; và
- cho thêm axit vào phần nước lọc này để điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1, sau đó khuấy, làm nguội, lọc, rửa và làm khô để thu được axit 2,6-dihydroxybenzoic có độ tinh khiết lớn hơn 95%.

Thông thường, bước carboxyl hóa được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140 đến 180°C.

Thông thường, axit nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric, axit sulfuric và axit axetic.

Thông thường, bazơ nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm kali cacbonat, kali hydroxit, natri cacbonat và hỗn hợp của chúng.

Thông thường, dung môi được chọn từ nhóm bao gồm toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dietylformamit, etanol, metanol, axeton, nước và hỗn hợp của chúng.

Thông thường, bước carboxyl hóa được tiến hành trong bình phản ứng có áp suất nằm trong khoảng từ 5 kg/cm² đến 45 kg/cm² (từ 490 đến 4413 kPa)

Thông thường, bước làm khô được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 70°C.

Theo một phương án, độ tinh khiết của axit 2,6-dihydroxybenzoic lớn hơn 99%.

Theo một phương án, quy trình điều chế axit 2,6-dihydroxybenzoic bao gồm các bước tách nhóm carboxyl của axit 2,4-dihydroxy benzoic và axit 4,6-dihydroxyisophtalic để thu được resorcinol và tái sinh resorcinol này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa sơ đồ phản ứng điều chế hợp chất bispyribac-natri theo sáng chế; và

Fig.2 minh họa sơ đồ phản ứng điều chế hợp chất 2-(alkyl sulfonyl)-4,6-dialkoxo pyrimidin.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất bispyribac-natri. Quy trình này bao gồm bước ngưng tụ axit 2,6-dihydroxy benzoic với hợp chất 2-(alkyl sulfonyl)-4,6-dialkoxo pyrimidin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 80°C với sự có mặt của ít nhất một bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri hydrua, kali hydrua, lithi hydrua và canxi hydrua và ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydrofuran, dimetylsulfoxit, dimetylformamit, dimetyl axetamit, N-metyl pyrrolidon, sulfolan, monoglyme và diglyme để thu được hợp chất bispyribac-natri. Theo sáng chế, hợp chất 2-(alkyl sulfonyl)-4,6-dialkoxo pyrimidin được sử dụng là 2-(metyl sulfonyl)-4,6-dimetoxy pyrimidin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất 4,6-dialkoxo-2-(alkylsulfonyl)pyrimidin.

Trong bước thứ nhất, hợp chất dialkyl malonat được cho phản ứng với thioure với sự có mặt của natri alkoxit và rượu để thu được muối natri của axit thiobarbituric.

Theo sáng chế, hợp chất dialkyl malonat được chọn từ nhóm bao gồm dimetyl

malonat, dietyl malonat, di-n-propyl malonat và di-n-butyl malonat. Theo một phương án, hợp chất dialkyl malonat là dimetyl malonat. Rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, rượu n-propylic và n-butylic.

Muối của axit thiobarbituric thu được được alkyl hóa bằng alkyl clorua để thu được hợp chất 2-alkyl thio-4,6-dihydroxypyrimidin.

Trong bước tiếp theo, hợp chất 2-alkylthio-4,6-dihydroxypyrimidin được clo hóa bằng cách sử dụng hợp chất phosphoryl clorua (POCl_3) để thu được hợp chất 2-alkylthio-4,6-diclopyrimidin, sau đó hợp chất này được alkoxyl hóa bằng natri alkoxit để thu được hợp chất 4,6-dialkoxy-2-(alkylthio) pyrimidin.

Cuối cùng, hợp chất 4,6-dialkoxy-2-(alkylthio) pyrimidin thu được được oxy hóa với sự có mặt của hydro peroxit, axit axetic và chất xúc tác để thu được hợp chất 4,6-dialkoxy-2-(alkylsulfonyl) pyrimidin. Chất xúc tác được sử dụng trong bước oxy hóa là natri vonframmat.

Cụ thể, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylsulfonyl)pyrimidin.

Trong bước thứ nhất, hợp chất dimetyl malonat được cho phản ứng với thioure với sự có mặt của natri metoxit và metanol để thu được muối natri của axit thiobarbituric. Muối của axit thiobarbituric thu được được alkyl hóa bằng metyl clorua để thu được hợp chất 2-metyl thio-4,6-dihydroxypyrimidin.

Trong bước tiếp theo, hợp chất 2-metylthio-4,6-dihydroxypyrimidin được clo hóa bằng cách sử dụng phosphoryl clorua (POCl_3) để thu được hợp chất 2-metylthio-4,6-diclopyrimidin, sau đó hợp chất này được alkoxyl hóa bằng natri metoxit để thu được hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylthio) pyrimidin.

Cuối cùng, hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylthio) pyrimidin thu được được oxy hóa với sự có mặt của hydro peroxit, axit axetic và chất xúc tác để thu được hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylsulfonyl) pyrimidin.

Theo một phương án làm ví dụ, quy trình điều chế muối natri của axit thiobarbituric bao gồm các bước sau:

- cho thêm dimetyl malonat và thioure vào metanol để thu được khối chất, gia nhiệt khối chất này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C,
- kết hợp dung dịch metanol chứa natri metoxit với khối chất này trong thời gian

2 giờ để thu được hỗn hợp, duy trì hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 5 giờ,

- loại bỏ metanol ra khỏi hỗn hợp này bằng cách chưng cất để thu được khối chất thứ hai, làm nguội khối chất này để thu được khối chất nguội, lọc khối chất này để thu được bánh lọc; và
- rửa bánh lọc này bằng metanol, sau đó làm khô để thu được muối natri của axit thiobarbituric.

Theo một phương án làm ví dụ, quy trình điều chế hợp chất 2-metylthio-4,6-dihydroxypyrimidin bao gồm các bước sau:

- trộn lẫn muối natri của axit thiobarbituric với dung dịch natri hydroxit và metanol để thu được khối chất,
- cho thêm methyl clorua vào khối chất này, và khuấy khối chất để thu được hợp chất 2-metylthio-4,6-dihydroxypyrimidin.

Theo một phương án làm ví dụ, quy trình điều chế hợp chất 2-metylthio-4,6-diclopyrimidin bao gồm các bước sau:

- trộn lẫn hợp chất 2-metylthio-4,6-dihydroxypyrimidin, POCl₃, ít nhất một hydrocacbon thơm và ít nhất một bazơ để thu được hỗn hợp,
- gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 90°C để thu được hỗn hợp nóng, và
- cho thêm POCl₃ và clo vào hỗn hợp nóng này, sau đó khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C để thu được hợp chất 2-metylthio-4,6-diclopyrimidin.

Hydrocacbon thơm được chọn từ nhóm bao gồm monoclobenzen, o-diclobenzen và hỗn hợp của chúng, và bazơ được chọn từ nhóm bao gồm trietylamin, tripropylamin, tributylamin và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án làm ví dụ, quy trình điều chế hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylthio) pyrimidin bao gồm các bước sau:

- trộn lẫn dung dịch rượu chứa natri metoxit, đồng (I) clorua và natri iodua để thu được hỗn hợp,
- làm nguội hỗn hợp này, sau đó cho thêm hợp chất 2-metylthio-4,6-diclopyrimidin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15 đến 25°C để thu được khối

chất, và

- gia nhiệt khối chất này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 50°C để thu được hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylthio) pyrimidin.

Theo một phương án làm ví dụ, quy trình điều chế hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylsulfonyl) pyrimidin bao gồm các bước sau:

- trộn lẫn hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylthio) pyrimidin, natri vonframat và axit axetic để thu được hỗn hợp, và
- cho thêm hydro peroxit (H_2O_2) vào hỗn hợp này để thu được hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylsulfonyl) pyrimidin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế axit 2,6-dihydroxybenzoic bằng cách sử dụng resorcinol làm chất ban đầu.

Quy trình này bao gồm các bước sau:

Trong bước thứ nhất, resorcinol được carboxyl hóa với sự có mặt của cacbon dioxit và ít nhất một bazơ trong ít nhất một dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 đến 200°C để thu được hỗn hợp chứa axit 2,6-dihydroxybenzoic, axit 2,4-dihydroxybenzoic và axit 4,6-dihydroxyisophtalic. Hỗn hợp thu được được axit hóa bằng ít nhất một axit để thu được axit 2,6-dihydroxybenzoic. Bước axit hóa là bước điều chỉnh độ pH của hỗn hợp nhỏ hơn hoặc bằng 1. Độ tinh khiết của axit 2,6-dihydroxybenzoic thu được bằng quy trình theo sáng chế lớn hơn 95%, tốt hơn là lớn hơn 99%. Axit được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric, axit sulfuric và axit axetic, trong khi bazơ được chọn từ nhóm bao gồm kali cacbonat, kali hydroxit, natri cacbonat và hỗn hợp của chúng và dung môi được chọn từ nhóm bao gồm toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dietylformamit, etanol, metanol, axeton, nước và hỗn hợp của chúng. Theo sáng chế, bước carboxyl hóa được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140 đến 180°C. Thông thường, bước carboxyl hóa được tiến hành trong bình phản ứng có áp suất nằm trong khoảng từ 5 kg/cm² đến 45 kg/cm² (từ 490 đến 4413 kPa).

Theo một phương án, quy trình theo sáng chế bao gồm các bước sau:

- carboxyl hóa resorcinol với sự có mặt của cacbon dioxit và ít nhất một bazơ trong ít nhất một dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 đến 200°C để thu được hỗn hợp chứa axit 2,6-dihydroxybenzoic, axit 2,4-dihydroxybenzoic

và axit 4,6-dihydroxyisophtalic;

- duy trì hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140°C đến 180°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 10 giờ;
- làm nguội hỗn hợp để thu được hỗn hợp nguội;
- axit hóa hỗn hợp nguội bằng axit để thu được độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6, sau đó duy trì hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 110°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 20 giờ để thu được khối chất đã được axit hóa và làm nguội khối chất này;
- điều chỉnh độ pH của khối chất bằng axit để độ pH nằm trong khoảng từ 2 đến 3, sau đó lọc, rửa và làm khô để thu được khối chất dạng rắn và phần nước lọc; và
- cho thêm axit vào phần nước lọc này để điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1, sau đó khuấy, làm nguội, lọc, rửa và làm khô để thu được axit 2,6-dihydroxybenzoic có độ tinh khiết lớn hơn 95%.

Bước làm khô được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 70°C.

Theo một phương án, quy trình theo sáng chế bao gồm bước tách nhóm carboxyl của axit 2,4-dihydroxy benzoic và axit 4,6-dihydroxyisophtalic để thu được resorcinol và tái sinh resorcinol này.

Sáng chế được minh họa thêm qua các ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế hợp chất bispyribac natri (các ví dụ từ 1 đến 5)

Ví dụ 1

Cho dung dịch trong suốt chứa 154g axit 2,6-dihydroxy benzoic trong 500ml dimetyl sulfoxit vào hỗn hợp chứa 130g natri hydrua (nhũ tương 60% trong dầu) có bán trên thị trường trong 2 lít dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C trong thời gian từ 2 đến 3 giờ. Khối chất này được khuấy tiếp trong 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C và 480g 4,6-dimetoxy-2-(metyl sulfonyl)-pyrimidin được cho thêm vào khối chất này trong 2 giờ. Phản ứng được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C cho đến khi kết thúc để thu được hợp chất

bispyribac natri. Phản ứng này được theo dõi bằng phương pháp sắc ký lỏng có áp suất cao (High Pressure Liquid Chromatography: HPLC). Khối chất được lọc, rửa bằng DMSO. Chất rắn ướt được tái tạo huyền phù đặc trong 1000ml metanol và sau đó được tái tạo huyền phù đặc trong 1000ml dung dịch metanol 75%. Chất rắn ướt được làm khô trong lò để thu được 435g hợp chất bispyribac natri. Hợp chất bispyribac natri này được tái tạo huyền phù đặc trong 1200ml toluen ở nhiệt độ hồi lưu, làm nguội, lọc và làm khô để thu được 385g hợp chất bispyribac natri (độ tinh khiết được xác định bằng phương pháp HPLC là 98,7%).

Ví dụ 2

Cho dung dịch trong suốt chứa 154g axit 2,6-dihydroxy benzoic trong 500ml dimetyl sulfoxit vào hỗn hợp chứa 130g natri hydrua (nhũ tương 60% trong dầu) có bán trên thị trường trong 1500ml dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C trong thời gian từ 2 đến 3 giờ. Khối chất này được khuấy tiếp trong 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C và huyền phù đặc chứa 480g 4,6-dimetoxy-2-(metyl sulfonyl)-pyrimidin trong 750ml DMSO được cho thêm vào khối chất này trong thời gian từ 2 đến 3 giờ. Phản ứng được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C cho đến khi kết thúc để thu được hợp chất bispyribac natri. Phản ứng này được theo dõi bằng phương pháp HPLC. Khối chất được lọc, rửa bằng DMSO. Chất rắn ướt được tái tạo huyền phù đặc trong 1000ml metanol và sau đó được tái tạo huyền phù đặc trong 1000ml dung dịch metanol 75%. Chất rắn được làm khô trong lò để thu được 430g hợp chất bispyribac natri. Bột bispyribac natri này được tái tạo huyền phù đặc trong 1200ml toluen ở nhiệt độ hồi lưu, làm nguội, lọc và làm khô để thu được 380g hợp chất bispyribac natri (độ tinh khiết được xác định bằng phương pháp HPLC là 98,3%).

Ví dụ 3

Cho dung dịch trong suốt chứa 154g axit 2,6-dihydroxy benzoic trong 500ml dimetyl sulfoxit vào hỗn hợp chứa 130g natri hydrua (nhũ tương 60% trong dầu) có bán trên thị trường trong 1500ml dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C. Khối chất này được khuấy tiếp trong 2 giờ ở nhiệt độ 30°C và huyền phù

đặc chứa 480g 4,6-dimetoxy-2-(metyl sulfonyl)-pyrimidin trong 750ml DMSO được cho thêm vào khối chất này. Phản ứng được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C cho đến khi kết thúc để thu được hợp chất bispyribac natri. Khối chất được lọc, rửa bằng DMSO. Chất rắn ướt được tái tạo huyền phù đặc trong 1000ml metanol và sau đó được tái tạo huyền phù đặc trong 1000ml dung dịch metanol 75%. Chất rắn được làm khô trong lò để thu được 440g hợp chất bispyribac natri. Bột bispyribac natri này được tái tạo huyền phù đặc trong 1200ml toluen ở nhiệt độ hồi lưu, làm nguội, lọc và làm khô để thu được 380g hợp chất bispyribac natri (độ tinh khiết được xác định bằng phương pháp HPLC là 98,5%).

Ví dụ 4

Cho dung dịch trong suốt chứa 154g axit 2,6-dihydroxy benzoic trong 500ml dimetyl sulfoxit vào hỗn hợp chứa 130g natri hydrua (nhũ tương 60% trong dầu) có bán trên thị trường trong 2 lít dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C. Khối chất này được khuấy tiếp trong 2 giờ ở nhiệt độ 30°C và huyền phù đặc chứa 480g 4,6-dimetoxy-2-(metyl sulfonyl)-pyrimidin trong 750ml DMSO được cho thêm vào khối chất này. Phản ứng được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C cho đến khi kết thúc để thu được hợp chất bispyribac natri. Khối chất được lọc, rửa bằng DMSO. Chất rắn ướt được tái tạo huyền phù đặc trong 1000ml metanol và sau đó được tái tạo huyền phù đặc trong 1000ml dung dịch metanol 75%. Chất rắn được làm khô trong lò để thu được 435g hợp chất bispyribac natri. Bột bispyribac natri này được tái tạo huyền phù đặc trong 1200ml toluen ở nhiệt độ hồi lưu, làm nguội, lọc và làm khô để thu được 385g hợp chất bispyribac natri (độ tinh khiết được xác định bằng phương pháp HPLC là 98,6%).

Ví dụ 5

Cho dung dịch trong suốt chứa 154g axit 2,6-dihydroxy benzoic trong 500ml dimetyl sulfoxit vào hỗn hợp chứa 130g natri hydrua (nhũ tương 60% trong dầu) có bán trên thị trường trong 1500ml dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C. Khối chất này được khuấy tiếp trong 2 giờ ở nhiệt độ 30°C và dung dịch trong suốt chứa 480g 4,6-dimetoxy-2-(metyl sulfonyl)-pyrimidin trong 1500ml

DMSO được cho thêm vào khối chất này. Phản ứng được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C cho đến khi kết thúc để thu được hợp chất bispyribac natri. Khối chất được lọc, rửa bằng DMSO. Chất rắn ướt được tái tạo huyền phù đặc trong 1000ml metanol và sau đó được tái tạo huyền phù đặc trong 1000ml dung dịch metanol 75%. Chất rắn được làm khô trong lò để thu được 400g bispyribac natri. Bột bispyribac natri này được tái tạo huyền phù đặc trong 1200ml toluen ở nhiệt độ hồi lưu, làm nguội, lọc và làm khô để thu được 350g bispyribac natri (độ tinh khiết được xác định bằng phương pháp HPLC là 98,6%).

Điều chế hợp chất 4,6-dimetoxy-2-(metylsulfonyl) pyrimidin [các ví dụ 6 đến 10]

Ví dụ 6: Điều chế muối natri của axit thiobarbituric

Đun hồi lưu dung dịch chứa 1,10m thioure và 1,0m dimethylmalonat trong 280ml metanol và dung dịch chứa 1,0m natri metoxit trong 150ml metanol được cho thêm vào trong thời gian từ 15 đến 45 phút. Khối chất được đun hồi lưu trong 4 giờ và phần metanol được chưng cất. Khối chất tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ dưới 30°C, lọc và rửa bằng metanol. Bánh lọc được làm khô để thu được muối natri của axit thiobarbituric (hiệu suất 90%).

Phần nước lọc được cô đến thể tích nằm trong khoảng từ 250 đến 280ml. 0,1m dimethyl malonat và 0,1m dung dịch natri metoxit được cho thêm vào phần nước lọc này. Khối chất phản ứng thu được được xử lý theo quy trình như đã mô tả trên đây. Hiệu suất muối natri của axit thiobarbituric là 2%.

Ví dụ 7

Điều chế hợp chất 2-methylthio-4,6-dihydroxypyrimidin

Hòa tan 1,0m muối natri của axit thiobarbituric trong 1,5m dung dịch natri hydroxit 1N trong nước và 50ml metanol trong nồi hấp bằng thép không gỉ để thu được hỗn hợp. 0,5m methyl clorua được nạp vào hỗn hợp này trong thời gian từ 1 đến 2 giờ. Khối chất phản ứng thu được được khuấy trong thời gian 2 đến 6 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 30°C, mẻ 0,5m methyl clorua thứ hai được nạp vào trong thời gian từ 1 đến 2 giờ và khối chất được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 30°C trong thời gian từ 6 đến 8 giờ. 0,05m methyl clorua được nạp vào khối chất

này và khối chất được khuấy trong thời gian từ 2 đến 6 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, thành phần sản phẩm thu được được phân tích bằng phương pháp HPLC là 85% 2-methylthio-4,6-dihydroxypyrimidin và 5% 2-methylthio-4-metoxi-6-hydroxypyrimidin.

Hiệu suất sản phẩm nằm trong khoảng từ 75 đến 80% mol.

Ví dụ 8

Điều chế hợp chất 2-methylthio-4, 6-diclopyrimidin

Cho 1,0m hợp chất 2-methylthio-4,6-dihydroxypyrimidin vào 4m monoclobenzen. Hỗn hợp này được cho thêm 2,2m POCl₃ trong thời gian từ 1 đến 2 giờ và tiếp đó 2,2m triethylamin được cho thêm trong thời gian từ 2 đến 4 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 50°C. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 80°C để tạo ra dung dịch trong suốt và khuấy dung dịch này trong thời gian từ 4 đến 8 giờ để thu được khối chất. Khối chất thu được được làm nguội đến nhiệt độ 60°C. Khối chất này được cho thêm 2,0m phospho trichlorua. Tiếp đó, 2,0m clo được nạp trong thời gian từ 6 đến 10 giờ ở nhiệt độ 60°C và khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian từ 8 đến 10 giờ. Việc nạp Cl₂ được tiến hành khi không có mặt ánh sáng để tránh sự clo hóa mạch bên. POCl₃ được chưng cất trong chân không và 200ml monoclobenzen được cho thêm vào và tiếp tục chưng cất để đảm bảo loại bỏ hoàn toàn POCl₃. Thu hồi được 4,0m - 4,3m POCl₃; phần cặn được ngâm trong 200ml nước đá và chiết bằng monoclobenzen. Lớp monoclobenzen được cho thêm 100ml nước và trung hòa bằng NaHCO₃. Các lớp được tách ra và lớp monoclobenzen được cô trong chân không. Hiệu suất sản phẩm nằm trong khoảng từ 85 đến 87%.

Sản phẩm được chưng cất trong chân không và sau đó được kết tinh bằng cách sử dụng metanol để thu được 85% mol với độ tinh khiết 99%.

Ví dụ 9

Điều chế hợp chất 4,6-dimetoxi-2-(methylthio)pyrimidin

Cho 2% m đồng (I) clorua và 2% m natri iodua vào 2,2m dung dịch natri metoxit 3N trong metanol để thu được hỗn hợp, sau đó hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ 20°C. 1,0m hợp chất 2-methyl thio-4,6-diclopyrimidin được hòa tan trong

400ml metanol và dung dịch này được cho thêm vào hỗn hợp trong thời gian từ 3 đến 6 giờ và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 20°C để thu được khối chất phản ứng. Nhiệt độ khối chất này được tăng lên 30°C và sau đó tăng lên 40°C, và khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian từ 6 đến 12 giờ, thành phần khối chất được phân tích bằng phương pháp HPLC là 95-96% 2-methylthio-4,6-dimetoxypyrimidin và 0,5% 2-methylthio-4-metoxi-6-clopyrimidin. Khối chất này được làm nguội và natri clorua được lọc bỏ. Metanol được chưng cất ra khỏi phần nước lọc, nước được cho thêm vào phần cặn và chiết bằng toluen. Lớp toluen được rửa bằng nước và sau đó cô. Hiệu suất sản phẩm là 90%.

Ví dụ 10: Điều chế hợp chất 4,6-dimetoxi-2-(metylsulfonyl) pyrimidin

Cho thêm 3% m natri vonframmat vào 200ml axit axetic. Dung dịch này được cho thêm 1,0m 2-methylthio-4,6-dimetoxypyrimidin để thu được khối chất (dung dịch trong suốt). Khối chất này được gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C. Khối chất nóng được cho thêm 2,1m H₂O₂ 30% trong thời gian từ 4 đến 8 giờ và khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian từ 3 đến 5 giờ. Ngoài ra, 0,05m H₂O₂ 30% được cho thêm vào và khuấy ở nhiệt độ 40°C cho đến khi quá trình chuyển hóa kết thúc. Phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ 40°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và chất rắn được lọc. Bánh lọc thu được được rửa bằng dung dịch axit axetic, sau đó rửa bằng nước. Tiếp đó, làm khô bánh lọc. Hiệu suất = 83%.

Chiết phần nước lọc bằng etylen diclorua. Lớp etylen diclorua thu được được cô, trọng lượng = 42g, hiệu suất sản phẩm nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5%.

Điều chế axit 2,6-dihydroxybenzoic [các ví dụ từ 11 đến 15]

Ví dụ 11: Điều chế axit 2,6-dihydroxybenzoic

Khuấy hỗn hợp chứa resorcinol (110g, 1,0mol), toluen (250ml) và kali hydroxit (65,1g nồng độ 86%, 1,0mol) trong bình phản ứng được lắp thiết bị Dean - Stark để thu được khối chất. Khối chất thu được được loại nước bằng cách loại bỏ nước qua ống nhánh của thiết bị Dean - Stark này. Sau khi không còn quan sát thấy nước trong ống nhánh của thiết bị Dean - Stark, toluen được chưng cất hết và N,N-dimetylformamit (330ml) được thêm vào để thu được dung dịch.

Dung dịch tạo thành được chuyển vào bình phản ứng cao áp khô bằng thép không gỉ, được gia áp bằng cách sử dụng khí cacbon dioxid và gia nhiệt đến nhiệt độ 150°C để thu được hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được duy trì ở nhiệt độ 150°C trong 6 giờ trong môi trường áp suất khí cacbon dioxid bằng 9 kg/cm² (883kPa).

Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ 50°C, áp suất cacbon dioxid được giảm đi và cacbon dioxid được đưa vào tháp rửa khí bằng kiềm. Sau đó, hỗn hợp này được chuyển vào bình phản ứng bằng thủy tinh và N,N-dimetylformamit được chưng cất ở nhiệt độ chất lỏng bằng 110°C và áp suất 10 mmHg (1kPa) để thu được khối chất phản ứng. Khối chất tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và hòa tan trong nước. Thành phần của khối chất phản ứng được phân tích bằng phương pháp HPLC là 56,61% axit 2,6-dihydroxybenzoic, 4,97% axit 2,4-dihydroxybenzoic, 9,32% resorcinol, 12,73% axit 4,6-dihydroxyisophtalic.

Khối chất dạng lỏng được axit hóa bằng axit clohydric đậm đặc để độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6 và được duy trì ở nhiệt độ 100°C trong 6 giờ. Quá trình phản ứng được theo dõi bằng phương pháp HPLC.

Khối chất tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ 30°C, axit hóa bằng axit clohydric đậm đặc đến độ pH = 2,85, lọc, rửa và làm khô ở nhiệt độ 60°C để thu được 15,35g chất rắn dạng khô (thành phần sản phẩm được phân tích bằng phương pháp HPLC là 95,2% axit 4,6-dihydroxyisophtalic, 2,97% axit 2,6-dihydroxybenzoic). Phần nước lọc có độ pH = 2,85 được trung hòa bằng cách sử dụng axit clohydric đậm đặc để thu được độ pH nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1, làm nguội đến nhiệt độ 10°C và lọc, rửa bằng nước. Chất rắn ướt được làm khô ở nhiệt độ 60°C để thu được 53,9g chất rắn có thành phần được phân tích bằng phương pháp HPLC chứa 96,1% axit 2,6-dihydroxy benzoic.

Ví dụ 12

Cho hỗn hợp chứa 220g resorcinol (2,0mol), 1300ml dung dịch etanol 50% theo thể tích và 276g (2,0mol) kali cacbonat vào bình phản ứng cao áp khô bằng thép không gỉ. Bình phản ứng này được gia áp đến 5kg bằng cách sử dụng cacbon dioxid và được gia nhiệt đến nhiệt độ 170°C. Hỗn hợp này được duy trì ở nhiệt độ 170°C trong 5 giờ trong khi duy trì áp suất cacbon dioxid nằm trong khoảng từ 38 đến 39 kg/cm²

(từ 3727 đến 3825kPa). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và cacbon dioxid được giải phóng và được đưa vào tháp rửa khí bằng kiềm.

Tiếp đó, hỗn hợp này được chuyển vào bình phản ứng bằng thủy tinh và phân tích bằng phương pháp HPLC.

Thành phần sản phẩm được phân tích bằng phương pháp HPLC là: 38,43% axit 2,6-dihydroxybenzoic, 34,6% axit 2,4-dihydroxybenzoic, 9,40% resorcinol và 16,42% axit 4,6-dihydroxyisophtalic.

Hỗn hợp này được trung hòa bằng axit clohydric ở nhiệt độ 30°C để thu được độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6 và sau đó etanol/nước được chưng cất ra khỏi hỗn hợp ở nhiệt độ chất lỏng bằng 100°C. Hỗn hợp phản ứng được duy trì tiếp ở nhiệt độ hồi lưu trong 12,5 giờ đồng thời cho thêm axit clohydric đậm đặc để duy trì độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6.

Sau khi duy trì ở nhiệt độ 100°C trong 12,5 giờ, thành phần của khối chất phản ứng được phân tích bằng phương pháp HPLC là 55,25% axit 2,6-dihydroxybenzoic, 3,6% axit 2,4-dihydroxybenzoic, 20,35% resorcinol và 19,90% axit 4,6-dihydroxyisophtalic.

Sau khi quá trình phân hủy axit 2,4-dihydroxybenzoic kết thúc, axit clohydric đậm đặc được cho thêm vào hỗn hợp cho đến khi đạt độ pH bằng 2,83. Chất rắn tạo thành được lọc và chất rắn ướt được tạo huyền phù đặc tiếp trong nước. Axit clohydric đậm đặc được cho thêm vào huyền phù này cho đến khi đạt độ pH = 0,90. Chất rắn được lọc, rửa và làm khô ở nhiệt độ 60°C cho đến khi trọng lượng không đổi để thu được 11,8g chất rắn khô (thành phần sản phẩm được phân tích bằng phương pháp HPLC là 93,5% axit 4,6- dihydroxyisophtalic và 5,84% axit 2,6-dihydroxy benzoic).

Phần nước lọc có độ pH = 2,83 được axit hóa tiếp bằng axit clohydric đậm đặc cho đến khi độ pH nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,0 và được khuấy trong 1 giờ. Huyền phù đặc tạo thành được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, khuấy trong 1 giờ và lọc. Bánh lọc ướt được tái tạo huyền phù đặc tiếp trong nước, khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55 đến 60°C trong 1 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và lọc. Chất rắn được rửa bằng nước lạnh và làm khô ở nhiệt độ 60°C cho đến khi trọng lượng không đổi để thu được 99,2g chất rắn khô là axit 2,6-dihydroxybenzoic (độ tinh khiết được xác định bằng phương pháp HPLC là 96,4%)

Ví dụ 13

Cho hỗn hợp chứa 220g resorcinol (2mol), 1300ml dung dịch etanol 50% theo thể tích, 138g (1,0m) kali cacbonat vào bình phản ứng cao áp bằng thép không gỉ. Hỗn hợp này được gia áp đến 5 kg bằng cách sử dụng cacbon dioxit và gia nhiệt đến nhiệt độ 170°C, hỗn hợp này được duy trì ở nhiệt độ 170°C trong 5 giờ với áp suất cacbon dioxit nằm trong khoảng từ 23 đến 25 kg/cm² (2256 đến 2452kPa).

Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, cacbon dioxit được giải phóng và được đưa vào tháp rửa khí bằng kiềm.

Hỗn hợp này được trung hòa bằng cách sử dụng axit sulfuric đậm đặc ở nhiệt độ 30°C để độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6. Sau đó, etanol/nước được chưng cất ra khỏi hỗn hợp để thu được nhiệt độ chất lỏng nằm trong khoảng từ 98 đến 100°C. Hỗn hợp phản ứng được duy trì tiếp ở nhiệt độ hồi lưu trong 11 giờ bằng cách cho thêm axit sulfuric đậm đặc vào hỗn hợp phản ứng để duy trì độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6 trong quá trình gia nhiệt.

Sau 11 giờ, thành phần khối chất được phân tích bằng phương pháp HPLC là 55,72% axit 2,6-dihydroxybenzoic, 2,81% axit 2,4-dihydroxybenzoic, 38,14% resorcinol và 2,15% axit 4,6-dihydroxyisophtalic khi so với giá trị ban đầu là 52,47% axit 2,6-dihydroxybenzoic, 20,20% axit 2,4-dihydroxybenzoic, 24,2% resorcinol và 2,47% axit 4,6-dihydroxyisophtalic.

Khối chất được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và axit sulfuric đậm đặc được cho thêm vào hỗn hợp cho đến khi đạt độ pH = 4. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ kali sulfat. Phần nước lọc được axit hóa tiếp bằng cách sử dụng axit sulfuric đậm đặc cho đến khi thu được độ pH nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,0. Khối chất được khuấy trong 1 giờ. Huyền phù đặc tạo thành được làm lạnh đến nhiệt độ 10°C và khuấy trong 1 giờ và lọc. Chất rắn ướt được tái tạo huyền phù đặc tiếp trong nước, khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55 đến 60°C trong 1 giờ, làm nguội đến nhiệt độ 25°C và lọc. Chất rắn được rửa bằng nước và làm khô ở nhiệt độ 60°C cho đến khi trọng lượng không đổi để thu được 110,4g chất rắn khô là axit 2,6-dihydroxybenzoic (độ tinh khiết được xác định bằng phương pháp HPLC là 99,1%).

Phần nước lọc được trộn lẫn và chiết bằng metyl etyl keton vài lần. Chất chiết

bằng methyl ethyl keton kết hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được 142g khối chất nhớt có thành phần được phân tích bằng phương pháp HPLC là 85,7% resorcinol, 7,8% 2,6-DHBA, 1,6% axit 2,4-dihydroxybenzoic và 2,1% axit 4,6-dihydroxybenzoic.

Chưng cất cuối phần cặn của methyl ethyl keton thu được sản phẩm giàu resorcinol để tái sinh.

Ví dụ 14

Trộn lẫn 142g khối chất methyl ethyl keton cô đặc thu được từ Ví dụ 13 (1,107m resorcinol; 0,072m 2,6-DHBA) với 90,3g resorcinol mới (0,821mol), để điều chỉnh lượng resorcinol đến 2mol, 151,8g (1,10m) kali cacbonat và 1300ml dung dịch etanol 50% theo thể tích.

Hỗn hợp này được gia áp đến 5 kg bằng cách sử dụng cacbon dioxid và được gia nhiệt đến nhiệt độ 170°C, hỗn hợp tạo thành được duy trì ở nhiệt độ 170°C trong 5 giờ với áp suất cacbon dioxid nằm trong khoảng từ 23 đến 25 kg/cm² (từ 2256 đến 2452kPa).

Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, cacbon dioxid được giải phóng và được đưa vào tháp rửa khí bằng kiềm.

Hỗn hợp này được trung hòa bằng cách sử dụng axit sulfuric đậm đặc ở nhiệt độ 30°C để độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6. Sau đó, etanol/nước được chưng cất ra khỏi hỗn hợp để thu được nhiệt độ chất lỏng nằm trong khoảng từ 98 đến 100°C. Hỗn hợp phản ứng được duy trì tiếp ở nhiệt độ hồi lưu trong 12 giờ bằng cách cho thêm axit sulfuric đậm đặc vào hỗn hợp này cho đến khi đạt độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6 trong quá trình duy trì.

Sau khi duy trì 12 giờ, thành phần hỗn hợp được phân tích bằng phương pháp HPLC là 55,48% axit 2,6-dihydroxybenzoic, 0,1% axit 2,4-dihydroxybenzoic, 41,04% resorcinol và 0,93% axit 4,6-dihydroxyisophtalic so với giá trị ban đầu là 35,52% axit 2,6-dihydroxybenzoic, 30,21% axit 2,4-dihydroxybenzoic, 26,27% resorcinol và 6,41% axit 4,6-dihydroxyisophtalic. Axit 4,6-dihydroisophtalic có sự tách nhóm carboxyl hoàn toàn ở nhiệt độ 100°C bằng cách sử dụng axit sulfuric đậm đặc.

Cho thêm axit sulfuric đậm đặc vào hỗn hợp cho đến khi đạt độ pH = 3,96. Huyền phù đặc được làm cân bằng trong 1 giờ ở nhiệt độ 30°C và lọc để loại bỏ kali

sulfat. Phần nước lọc được axit hóa tiếp bằng cách sử dụng axit sulfuric đậm đặc cho đến khi đạt độ pH nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,0 và khuấy trong 1 giờ. Huyền phù đặc tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ 10°C và khuấy trong 1 giờ và lọc.

Chất rắn ướt được tái tạo huyền phù đặc tiếp trong nước, khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55 đến 60°C trong 1 giờ, làm nguội đến nhiệt độ 25°C và lọc. Chất rắn được rửa bằng nước và làm khô ở nhiệt độ 60°C cho đến khi trọng lượng không đổi để thu được 76,5g bánh khô là axit 2,6-dihydroxybenzoic (độ tinh khiết được xác định bằng phương pháp HPLC là 99,0%).

Ví dụ 15

Sau khi thực hiện phản ứng chính và tách axit 2,6-dihydroxy benzoic như quy trình trong ví dụ 13 và 14, phần nước lọc được tái sinh.

Phần nước lọc được trung hòa đến độ pH = 7 bằng cách sử dụng kali cacbonat và sau đó được xử lý bằng than và lọc bỏ than. Hàm lượng resorcinol trong phần nước lọc được xác định bằng phương pháp HPLC và sự giảm lượng resorcinol đối với mỗi mẻ 2,0mol resorcinol được bù bằng cách cho thêm resorcinol mới và quá trình carboxyl hóa được tiến hành theo quy trình nêu trong ví dụ 13 và 14.

Hiệu suất axit 2,6-dihydroxy benzoic là 33% (khi sử dụng resorcinol mới), 35% sau khi tái sinh phần nước lọc lần thứ nhất và 32% sau khi tái sinh phần nước lọc lần thứ hai.

“Mỗi khi một khoảng giá trị được chỉ rõ, giá trị tương ứng cao hơn hoặc thấp hơn 10% so với giá trị bằng số lớn nhất hoặc nhỏ nhất của khoảng giá trị cụ thể này, đều nằm trong phạm vi của sáng chế”.

Trong khi đặt sự nhấn mạnh đáng kể vào các phương án được ưu tiên, cần hiểu rằng nhiều phương án có thể được thực hiện và nhiều thay đổi bất kỳ có thể được thực hiện theo các phương án được ưu tiên này mà vẫn không đi chệch khỏi các nguyên lý của sáng chế. Các thay đổi này và các thay đổi khác theo các phương án được ưu tiên cũng như các phương án khác của sáng chế sẽ được cho là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này trên cơ sở tham khảo phần mô tả sáng chế ở đây, do đó, cần hiểu rõ rằng phần mô tả trên đây được thực hiện chỉ nhằm mục đích minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Trong toàn bộ bản mô tả này, thuật ngữ “bao gồm” hoặc các phương án của nó như "có bao gồm" hoặc “việc bao gồm”, cần được hiểu là hàm ý gồm cả nguyên tố, số nguyên hoặc bước đã nêu hoặc nhóm các nguyên tố, các số nguyên hoặc các bước mà không loại trừ nguyên tố, số nguyên hoặc bước, hoặc nhóm các nguyên tố, các số nguyên hoặc các bước khác bất kỳ.

Việc sử dụng thuật ngữ “ít nhất” hoặc “ít nhất một” ám chỉ việc sử dụng một hoặc nhiều nguyên tố hoặc thành phần hoặc lượng khi việc sử dụng này có thể nằm trong phương án của sáng chế để đạt được một hoặc nhiều mục đích hoặc kết quả mong muốn.

Phần bản luận bất kỳ về các tài liệu, ấn phẩm, vật liệu, thiết bị, vật phẩm hoặc sản phẩm tương tự đã được đưa vào bản mô tả này chỉ nhằm mục đích đưa ra ngữ cảnh cho sáng chế. Nội dung bất kỳ hoặc toàn bộ nội dung của các tài liệu đã biết hoặc kiến thức chung đã biết trong lĩnh vực có liên quan đến sáng chế không được thừa nhận là có trước ngày ưu tiên của đơn sáng chế này.

Các giá trị bằng số đã nêu của các thông số vật lý, kích thước hoặc lượng khác nhau chỉ là giá trị gần đúng và dự định rằng các giá trị cao hơn/thấp hơn giá trị được gán cho thông số, kích thước hoặc lượng này vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế, trừ khi có tuyên bố cụ thể trái ngược trong bản mô tả.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất bispyribac natri bao gồm bước ngưng tụ axit 2,6-dihydroxy benzoic với hợp chất 2-(alkyl sulfonyl)-4,6-dialkoxy pyrimidin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C với sự có mặt của natri hydrua làm bazơ và dimetylsulfoxit làm dung môi.
2. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất 2-(alkyl sulfonyl)-4,6-dialkoxy pyrimidin là 2-(metyl sulfonyl)-4,6-dimetoxi pyrimidin.

1/2

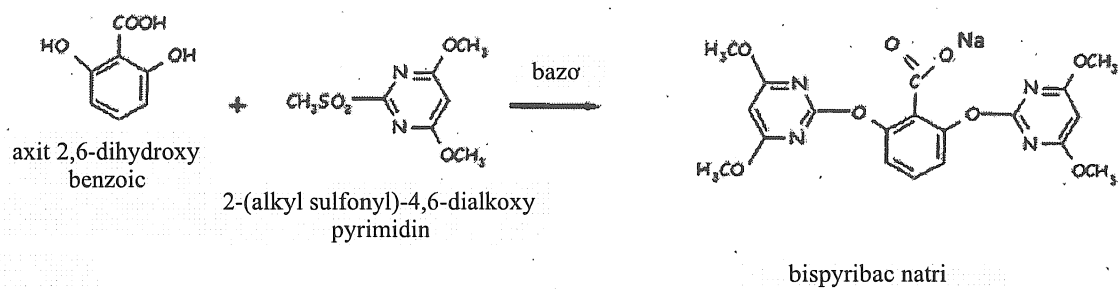
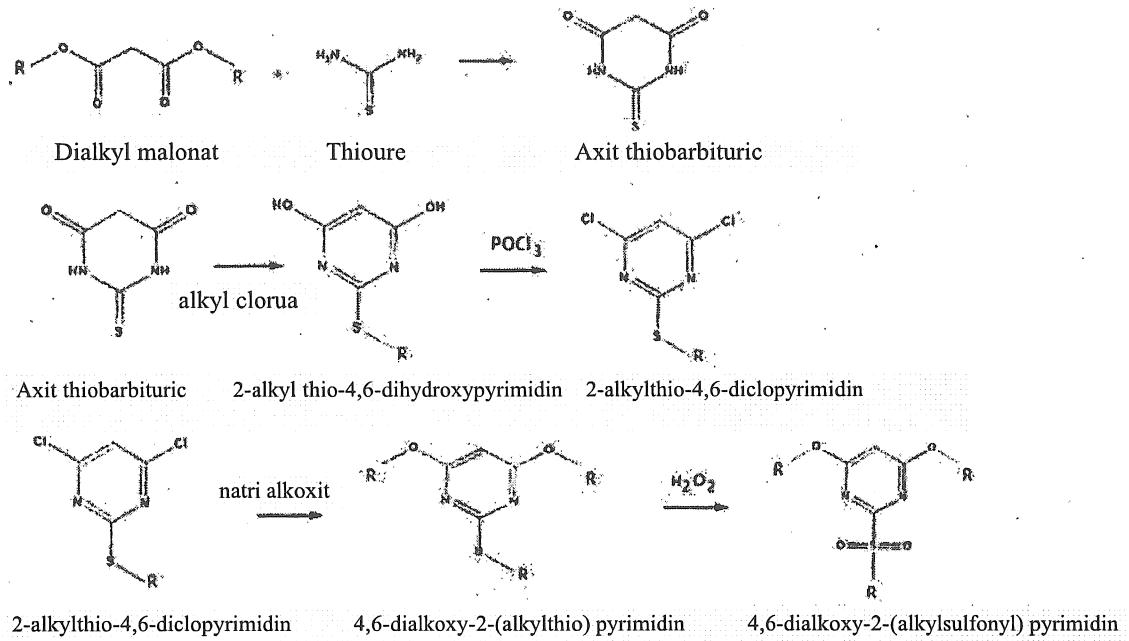


Fig.1

2/2



(*R = nhóm alkyl được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl)

Fig.2