



(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)



1-0023484

(51)⁷ C07D 213/75

(13) B

(21) 1-2016-03764

(22) 04/03/2015

(86) PCT/JP2015/056409 04/03/2015

(87) WO2015/137216A1 17/09/2015

(30) 2014-046202 10/03/2014 JP

(45) 27/04/2020 385

(43) 26/12/2016 345A

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

4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-8002, Japan

(72) NAKANISHI Nozomu (JP); KITSUDA Shigeki (JP); FUKUDA Yoshimasa (JP)

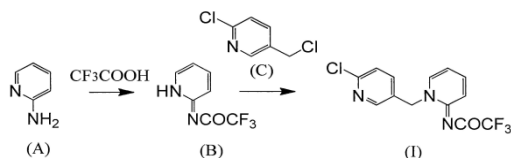
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT HỢP CHẤT 2-AXYLIMINOPYRIDIN

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) bao gồm các bước:

axyl hóa nhóm amino ở vị trí 2 của hợp chất có công thức (A) bằng cách sử dụng axit trifloaxetic làm chất axyl hóa, nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (B); và

tiếp tục alkyl hóa nguyên tử nitơ ở vị trí 1 của hợp chất có công thức (B), như sau



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất dẫn xuất có cấu trúc 2-axyliminopyridin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dẫn xuất 2-axyliminopyridin có công thức (I) được mô tả sau đây là hợp chất hữu ích làm chất kiểm soát côn trùng gây hại, như được mô tả trong tài liệu sáng chế 5.

Các phương pháp được mô tả trong mỗi tài liệu sáng chế từ 1 đến 5 và tài liệu phi sáng chế 2 được biết là phương pháp sản xuất chất kiểm soát côn trùng gây hại có cấu trúc 2-axyliminopyridin.

Tuy nhiên, các tài liệu sáng chế 1, 2, và 3, và tài liệu phi sáng chế 2 không mô tả quy trình sản xuất trong đó hợp chất có công thức (B) được mô tả sau đây được dùng làm chất trung gian. Ngoài ra, các tài liệu này không mô tả một cách cụ thể phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) được mô tả sau đây. Hơn nữa, tài liệu phi sáng chế 3 bộc lộ N-(pyridin-2(1H)-yliden]-axetamit là chất hồ biến của 2-axetamit pyridin, nhưng không mô tả phương pháp cụ thể để sản xuất chất hồ biến, hoặc phương pháp sản xuất dẫn xuất haloaxyl của chúng.

Mặt khác, các tài liệu sáng chế 4 và 5 bộc lộ phương pháp cụ thể để sản xuất hợp chất có công thức (I). Tuy nhiên, mặc dù việc sử dụng axit anhydrit, chẳng hạn, trifloaxetic anhydrit, làm chất axyl hóa thường cho năng suất cao trong nhiều trường hợp do khả năng phản ứng cao, nhưng bên cạnh đó, 1 lượng tương đương của hợp chất axit cacboxylic được sản xuất ra. Do đó, việc sử dụng này bất lợi về mặt công nghiệp và kinh tế và cũng ảnh hưởng lớn đến khía cạnh môi trường.

Trong khi đó, khả năng phản ứng của các hợp chất axit cacboxylic nói chung là thấp, và khó sử dụng các hợp chất axit cacboxylic này cho việc axyl hóa mà không cần bất kỳ sự thay đổi nào. Do đó, chất ngưng tụ được sử dụng

kết hợp trong nhiều trường hợp. Tuy nhiên, việc sử dụng kết hợp chất ngưng tụ đưa đến vấn đề là một phế phẩm khác được tạo ra. Theo các phương án khác, clorua axit của hợp chất axit cacboxylic thường được tạo ra và được sử dụng cho sự axyl hóa. Tuy nhiên, ngoài axit trifloaxetic, thường khó tổng hợp clorua axit của chúng trừ phi chất đồng xúc tác được bổ sung vào, như được mô tả trong tài liệu phi sáng chế 4. Ngoài ra, trifloaxetyl clorua là khí có điểm sôi ở -27°C , và cần có dụng cụ chuyên dụng để sử dụng trong công nghiệp clorua axit có nguồn gốc từ axit trifloaxetic. Trong khi đó, cũng có thể thu được sản phẩm được axyl hóa, như được mô tả trong tài liệu sáng chế 6, bằng cách khử nước trong điều kiện hồi lưu axit trifloaxetic cùng với dung môi có điểm sôi cao, chẳng hạn, toluen hoặc xylen. Tuy nhiên, phản ứng này phải được thực hiện ở nhiệt độ cao trong khoảng thời gian dài, đây là các bất lợi về mặt công nghiệp.

Nói tóm lại, cho đến nay, chưa có báo cáo là hợp chất được axyl hóa thu được với năng suất cao bằng cách sử dụng axit trifloaxetic mà không sử dụng chất ngưng tụ, không cần đến dụng cụ chuyên dụng, và không cần phản ứng ở nhiệt độ cao trong thời gian dài.

Các tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn sáng chế châu Âu số 432600

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản số Hei 05-78323

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn sáng chế châu Âu số 268915

Tài liệu sáng chế 4: Công bố quốc tế số WO2013/031671

Tài liệu sáng chế 5: Công bố quốc tế số WO2012/029672

Tài liệu sáng chế 6: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 2009-292799

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Masaya Matsumura et al., Pest Management Science, 2008, Vol. 64, No. 11, pp. 1115 to 1121

Tài liệu phi sáng chế 2: Botho Kickhofen et al., Chemische Berichte, 1955, Vol.

88, pp. 1103 to 1108

Tài liệu phi sáng chế 3: Wladysl, aw Pietrzycki et al., Bulletin des Societes Chimiques Belges, 1993, Vol. 102, No. 11-12, pp. 709 to 717

Tài liệu phi sáng chế 4: *Shin-Jikken Kagaku Kouza* (New Experimental Chemistry), Vol. 14, p. 1107

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

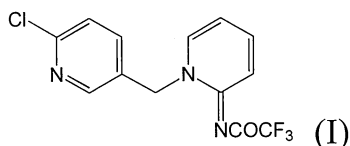
Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất để tạo ra N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit có công thức (I) được mô tả sau đây với lượng cần thiết để chất kiểm soát côn trùng gây hại ổn định, với giảm tải cho môi trường, và chi phí thấp.

Phương pháp giải quyết vấn đề

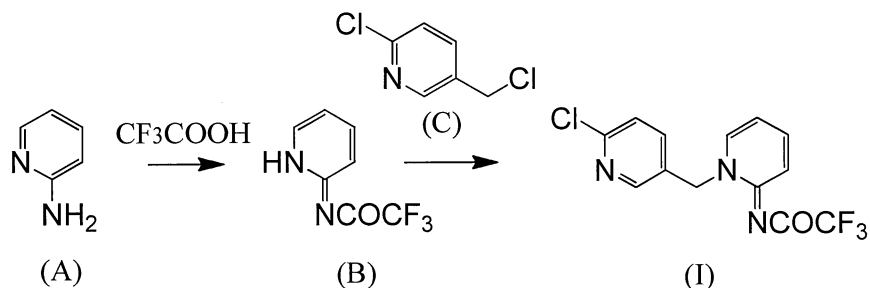
Theo phương án thứ nhất của sáng chế, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, trong phương pháp sản xuất để thu được hợp chất có công thức (I) sau đây bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A) làm chất khởi đầu, và hợp chất có công thức (B) làm chất trung gian, việc sử dụng axit trifloaxetic và chất phản ứng (X) khiến cho có thể sản xuất hợp chất mong muốn có hiệu quả về mặt công nghiệp và kinh tế khi dùng chất phản ứng với lượng nhỏ và tạo ra lượng nhỏ phế phẩm từ phản ứng này. Kết quả là, sáng chế đã được hoàn thành.

Cụ thể là, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) được mô tả dưới đây như sau.

<1> Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) sau đây:



phương pháp sản xuất này bao gồm các bước như được thể hiện trong quy trình phản ứng sau đây:



các bước này bao gồm:

axyl hóa nhóm amino ở vị trí 2 của hợp chất có công thức (A) bằng cách sử dụng axit trifloaxetic và chất phản ứng (X), từ đó sản xuất hợp chất có công thức (B); và

alkyl hóa thêm nguyên tử nitơ ở vị trí 1 của hợp chất có công thức (B) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (C).

<2> Phương pháp sản xuất theo điểm <1>, trong đó, chất phản ứng (X) được sử dụng đồng thời với chất axyl hóa là thionyl clorua.

<3> Phương pháp sản xuất theo điểm <1> hoặc điểm <2>, trong đó, bazơ được sử dụng trong phản ứng của hợp chất có công thức (B) là pyridin hoặc N-metylimidazol.

<4> Phương pháp sản xuất theo điểm điểm bất kỳ trong số các điểm từ <1> đến <3>, trong đó, dung môi được sử dụng trong phản ứng của hợp chất có công thức (B) là dung môi trên cơ sở ete hoặc dung môi trên cơ sở este.

<5> Phương pháp sản xuất theo điểm điểm bất kỳ trong số các điểm từ <1> đến <4>, trong đó, axit trifloaxetic là chất axyl hóa được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 đương lượng so với hợp chất có công thức (A), và đồng thời, thionyl clorua được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5 đương lượng theo đó, và pyridin hoặc N-metylimidazol được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,5 đến 3,0 đương lượng theo đó.

Ở đây, bazơ được sử dụng để sản xuất hợp chất có công thức (B) có thể được thu hồi và được sử dụng lại, khiến cho có thể làm giảm sự tạo ra phế phẩm và giảm tải cho môi trường.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) hữu ích làm chất kiểm soát côn trùng gây hại có thể được sản xuất thuận lợi về mặt công nghiệp và môi trường với tải trọng môi trường thấp và, nếu cần thiết, theo phương pháp thùng chứa.

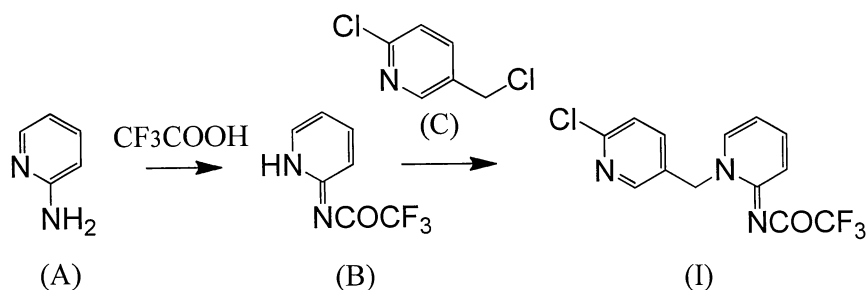
Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "đương lượng" của bazơ được sử dụng ở đây là, ví dụ, như sau: khi 1 mol kali cacbonat được sử dụng cho 1 mol hợp chất có công thức (A), kali cacbonat là 2 đương lượng; khi 1 mol natri hydroxit hoặc natri hydro cacbonat được sử dụng theo đó, natri hydroxit hoặc natri hydro cacbonat là 1 đương lượng; và khi 1 mol bazơ hữu cơ được sử dụng theo đó, bazơ hữu cơ này là 1 đương lượng.

"Muối" được sử dụng ở đây đề cập đến muối axit vô cơ, chẳng hạn, hydroclorua, muối của axit sulfuric, hoặc muối của axit nitric; muối axit hữu cơ, chẳng hạn, muối của axit trifloaxetic, muối của axit difloaxetic, hoặc muối của axit dicloaxetic; hoặc tương tự.

Phương pháp sản xuất

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



Ngoài ra, theo sáng chế, hợp chất có công thức (B) được thể hiện trong sơ đồ nêu ở trên có thể được sử dụng cho bước tiếp theo, mà không cần xử lý thêm hoặc tách ra.

[1] Sản xuất hợp chất có công thức (B) từ hợp chất có công thức (A)

Hợp chất có công thức (A) được sử dụng có thể là hợp chất có sẵn trên thị trường, hoặc có thể thu được bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu, ví dụ, (Journal of labeled compounds & radiopharmaceuticals (1987), 24(2),

119-123).

Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) từ hợp chất có công thức (A) bằng cách sử dụng axit trifloaxetic như sau. Cụ thể là, phương pháp này có thể được thực hiện trên hợp chất có công thức (A) mà không cần dung môi hoặc trong dung môi mà không ảnh hưởng đến phản ứng, với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ, và còn bằng cách sử dụng chất phản ứng (X).

Ở đây, số đương lượng chất phản ứng là toàn bộ số đương lượng so với hợp chất có công thức (A).

Các ví dụ về các dung môi thích hợp cho việc sử dụng bao gồm các dung môi trên cơ sở hydrocacbon thơm, chẳng hạn, toluen, xylen, và etylbenzen; các dung môi trên cơ sở este, chẳng hạn, metyl axetat, etyl axetat, và butyl axetat; các dung môi trên cơ sở ete, chẳng hạn, dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, và tert-butyl metyl ete; các dung môi hữu cơ phân cực không proton, chẳng hạn, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, và axetonitril; các dung môi chứa halogen, chẳng hạn, diclometan và clorofom; các dung môi trên cơ sở hydrocacbon, chẳng hạn, xyclohexan; các dung môi trên cơ sở xeton, chẳng hạn, axeton và metyl etyl xeton; nước; và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Các ví dụ về các dung môi được ưu tiên bao gồm toluen, các dung môi trên cơ sở este, các dung môi trên cơ sở ete, và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Các ví dụ về các bazơ thích hợp cho việc sử dụng bao gồm các bazơ vô cơ, chẳng hạn, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, natri hydroxit, magiê hydroxit, canxi hydroxit, liti hydroxit, và bari hydroxit; các bazơ hữu cơ, chẳng hạn, 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,5-diazabixyclo[4.3.0]non-5-en, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, picolin, dimetylaminopyridin, và N-metylimidazol; và các chất thơm pha với rượu, chẳng hạn, natri etoxit, natri metoxit, và kali tert-butoxit. Bazơ không nhất thiết cần được sử dụng; tuy nhiên, khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt

của bazơ, các ví dụ về các bazơ được ưu tiên bao gồm pyridin và N-metylimidazol. Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, lượng bazơ được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20,0 đương lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng.

Axit trifloaxetic làm chất axyl hóa có thể được sử dụng một mình, nhưng, nếu cần, có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc ít nhất là hai chất axyl hóa khác, chẳng hạn, trifloaxetic anhydrit, trifloaxetyl clorua, và etyl trifloaxetat. Trong số các chất axyl hóa này, axit trifloaxetic tốt hơn là được sử dụng một mình. Lượng chất axyl hóa được sử dụng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10,0 đương lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng.

Ngoài ra, các ví dụ về chất phản ứng (X) được sử dụng đồng thời bao gồm ít nhất một hoặc nhiều chất phản ứng được chọn từ nhóm bao gồm thionyl clorua, phospho oxyclorua, oxalyl diclorua, và tương tự. Các chất này có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với nhau. Chất phản ứng (X) tốt hơn là được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5,0 đương lượng.

Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ -80°C đến 200°C . Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày.

Các điều kiện được ưu tiên hơn như sau: toluen, dung môi trên cơ sở ete, dung môi trên cơ sở este, hoặc dung môi hỗn hợp của chúng được sử dụng làm dung môi; axit trifloaxetic được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 đương lượng; một hoặc nhiều chất phản ứng được chọn từ nhóm bao gồm thionyl clorua, phospho oxyclorua, và oxalyl diclorua được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,3 đến 3,0 đương lượng; pyridin hoặc N-metylimidazol có mặt với tư cách bazơ; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10°C đến 80°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 1 ngày.

Các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là các điều kiện sau. Axit trifloaxetic được sử dụng làm chất axyl hóa; dung môi trên cơ sở ete, dung môi trên cơ sở este, hoặc dung môi hỗn hợp của chúng được sử dụng làm dung môi; và lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 đương lượng.

Ngoài ra, thionyl clorua được sử dụng đồng thời với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5 đương lượng. Ngoài ra, pyridin hoặc N-metylimidazol được sử dụng làm bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 1,5 đến 3,0 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10°C đến 60°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 12 giờ.

[2] Sản xuất hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (B)

Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (B) như sau. Cụ thể là, hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (B) phản ứng với hợp chất có công thức (C) mà không trong dung môi hoặc trong dung môi với sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về các dung môi thích hợp cho việc sử dụng bao gồm các dung môi trên cơ sở ete, chẳng hạn, dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, và tert-butyl methyl ete; các dung môi hữu cơ phân cực không proton, chẳng hạn, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, axetonitril, N-metyl-2-pyrrolidinon, N-metyl-2-piperazinon, N,N-dimetyl-2-imidazolidinon, và axetonitril; các dung môi trên cơ sở este, chẳng hạn, methyl axetat, etyl axetat, và butyl axetat; các dung môi chứa halogen, chẳng hạn, diclometan và clorofom; các dung môi trên cơ sở hydrocacbon thơm, chẳng hạn, toluen, xylen, và etylbenzen; và các dung môi hỗn hợp của chúng; và các ví dụ được ưu tiên trong số đó bao gồm các dung môi hữu cơ phân cực không proton. Ở đây, tốt hơn là dung môi hỗn hợp của dung môi trên cơ sở hydrocacbon thơm với một hoặc ít nhất hai dung môi được chọn từ nhóm bao gồm N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, N,N-dimetyl-2-imidazolidinon, và axetonitril, hoặc với một hoặc ít nhất hai dung môi được chọn từ nhóm bao gồm N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, N,N-dimetyl-2-imidazolidinon, và axetonitril; và được ưu tiên một cách đặc biệt là một mình dimetyl sulfoxit, một mình N,N-dimetylformamit, hoặc dung môi hỗn hợp của dimetyl sulfoxit với toluen, hoặc dung môi hỗn hợp của N,N-dimetylformamit với toluen.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, các ví dụ về các

bazơ thích hợp cho việc sử dụng bao gồm các bazơ vô cơ, chẳng hạn, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, natri hydroxit, magiê hydroxit, canxi hydroxit, liti hydroxit, và bari hydroxit; và các bazơ hữu cơ, chẳng hạn, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, N,N-dimetylanilin, và N,N-dietylanilin; các ví dụ được ưu tiên trong số các chất này bao gồm kali cacbonat, kali hydro cacbonat, pyridin, triethylamin, và tương tự; và các ví dụ được ưu tiên hơn nữa trong số chúng bao gồm kali cacbonat.

Lượng hợp chất có công thức (C) được sử dụng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,7 đến 2,0 đương lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,7 đến 1,2 đương lượng, so với hợp chất có công thức (B).

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, lượng bazơ được sử dụng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10,0 đương lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 6,0 đương lượng, và đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,4 đương lượng, so với hợp chất có công thức (B).

Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C. Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 3 ngày, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 1 ngày.

Các điều kiện được ưu tiên một cách đặc biệt như sau: một mình N,N-dimetylformamit, một mình dimetyl sulfoxit, dung môi hỗn hợp của N,N-dimetylformamit với toluen, hoặc dung môi hỗn hợp của dimetyl sulfoxit với toluen được sử dụng làm dung môi; lượng hợp chất có công thức (C) được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,7 đến 1,2 đương lượng so với hợp chất có công thức (B); nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C; thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 2 ngày; và kali cacbonat được sử dụng làm bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,4 đương lượng.

[3] Sự sản xuất trong thùng chứa để thu được hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (A) thông qua hợp chất có công thức (B)

Khi hợp chất có công thức (I) được tổng hợp từ hợp chất có công thức (A), hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng cách thực hiện bước sau đây, mà không cần tách hợp chất có công thức (B).

Cụ thể là, hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng phản ứng trong đó sản phẩm phản ứng có công thức (B) được sử dụng ở dạng vốn có của nó hoặc sau khi chất phản ứng thừa được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp, hoặc sau khi sản phẩm phụ muối của bazơ hữu cơ được sản xuất ra được loại bỏ bằng cách lọc, tách pha, hoặc các biện pháp khác; hợp chất có công thức (C) và bazơ được bổ sung vào đó; và phản ứng giữa chúng được cho phép tiến hành ở các điều kiện nêu ở trên.

Ví dụ được ưu tiên về phương pháp để thu được hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (A) thông qua hợp chất có công thức (B) là phương pháp trong đó hợp chất có công thức (A) được phản ứng với axit trifloaxetic làm chất axyl hóa bằng cách sử dụng dung môi trên cơ sở ete, dung môi trên cơ sở este, hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, để từ đó thu được hợp chất có công thức (B); sau đó sản phẩm phụ muối của bazơ hữu cơ được sản xuất ra được loại bỏ bằng cách lọc, tách pha, hoặc các biện pháp khác; hợp chất có công thức (C), bazơ, và dung môi trên cơ sở hydrocacbon thơm, dung môi hữu cơ phân cực không proton, hoặc dung môi hỗn hợp của chúng được bổ sung vào; và phản ứng giữa chúng được cho phép tiến hành, ở dạng vốn có hoặc trong khi dung môi trên cơ sở hydrocacbon thơm được chưng cất loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp, để từ đó thu được hợp chất có công thức (I).

[4] Sản xuất hợp chất có công thức (B) từ hợp chất có công thức (A) trong quy trình sản xuất trong thùng chứa.

Ở đây, số đương lượng chất phản ứng là toàn bộ số đương lượng so với hợp chất có công thức (A).

Khi axit trifloaxetic được sử dụng làm chất axyl hóa, các điều kiện được ưu tiên đặc biệt như sau.

Axit trifloaxetic được sử dụng làm chất axyl hóa; dung môi trên cơ sở ete, dung môi trên cơ sở este, hoặc dung môi hỗn hợp của chúng được sử dụng làm

dung môi; và lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 đương lượng. Ngoài ra, thionyl clorua được sử dụng đồng thời với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5 đương lượng. Ngoài ra, pyridin hoặc N-metylimidazol được sử dụng làm bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 1,5 đến 3,0 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10°C đến 60°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 12 giờ.

[5] Sản xuất hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (B) trong quy trình sản xuất trong thùng chứa

Các điều kiện được ưu tiên đặc biệt để thu được hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (B) như sau: một mình N,N-dimetylformamit, một mình dimetyl sulfoxit, dung môi hỗn hợp của N,N-dimetylformamit với toluen, hoặc dung môi hỗn hợp của dimetyl sulfoxit với toluen được sử dụng làm dung môi; lượng hợp chất có công thức (C) được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,7 đến 1,2 đương lượng so với hợp chất có công thức (B); nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C ; thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 2 ngày; và kali cacbonat được sử dụng làm bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,4 đương lượng.

[6] Phương pháp tinh chế và tách hợp chất có công thức (I) từ sản phẩm thô.

Hợp chất có công thức (I) có thể được tinh chế và được tách theo phương pháp bất kỳ hoặc kết hợp giữa các phương pháp sau: kết tinh, chiết dung môi, phép sắc ký cột, và tương tự, mà là các phương pháp thường được áp dụng. Dung môi được sử dụng để chiết dung môi không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là dung môi không trộn lẫn được với nước, và các ví dụ cụ thể về dung môi như vậy bao gồm etyl axetat, butyl axetat, toluen, etylbenzen, dietyl ete, diisopropyl ete, diclometan, clorofom, và tương tự. Các ví dụ về dung môi được sử dụng để kết tinh bao gồm nước, hexan, toluen, axeton, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, metanol, 2-propanol, diclometan, clorofom, etyl axetat, dietyl ete, xylen, N-metyl-2-pyrolidinon, N,N-dimetylaxetamit, và tương tự; cũng như dung môi hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Phương pháp tinh chế và tách hợp chất có công thức (I) được ưu tiên là kết tinh. Ở đây, một chất hoặc hỗn hợp của axeton, toluen, nước, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, metanol, xylen, N-metyl-2-pyrrolidinon, và N,N-dimetylaxetamit tốt hơn là được sử dụng làm dung môi kết tinh, và các hỗn hợp được chọn từ nhóm bao gồm nước, metanol, N,N-dimetylformamit, và dimetyl sulfoxit được ưu tiên hơn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ cụ thể của sáng chế được thể hiện dưới đây; tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ tổng hợp 1: Tổng hợp

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

Trong 34,7g 1,2-dimetoxyetan và 34,8g pyridin, 18,8g 2-aminopyridin được hòa tan, và 25,1g axit trifloaxetic và 26,2g thionyl clorua lần lượt được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Chất lỏng phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp ở 110hPa và ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 25 phút. Sau đó, 26g 1,2-dimetoxyetan được bổ sung vào đó. Chất rắn kết tủa được lấy ra bằng cách lọc, và chất rắn này được rửa bằng cách sử dụng tổng cộng 86,8g 1,2-dimetoxyetan để bổ sung chất lỏng rửa vào phần lọc.

Phần lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Đối với phần còn lại, 33,4g 2-clo-5-clometylpyridin, 55g dimetyl sulfoxit, 17,3g toluen, và 19,3g kali cacbonat (bột) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ 60°C và áp suất 130hPa trong thời gian 2 giờ và ở nhiệt độ 70°C và áp suất 80hPa trong thời gian 1 giờ. Sau đó, chất lỏng phản ứng được rót vào 120g nước, và chất rắn còn lại trong bình thốt cổ hình quả lê được rửa bằng cách sử dụng khoảng 7,9g metanol để bổ sung chất lỏng rửa vào hỗn hợp. Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng cách phun hai lần bằng 40g nước và hai lần bằng 34,7g toluen, và sau đó được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp qua đêm. Theo đó, thu được 56,5g hợp chất đích (năng suất tính theo phần trăm: 90%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm):

5,57 (2H, s), 6,92 (1H, td), 7,31 (1H, d), 7,80 (1H, td), 7,87 (1H, dd),
7,99 (1H, dd), 8,48 (2H, m)

¹³C-NMR (CDCl₃, δ, ppm):

53,8, 115,5, 117,2 (q), 122,1, 124,7, 130,0, 139,2, 140,0, 142,5, 149,7, 151,8,
158,9, 163,5 (q)

MS: m/z=316 (M+H).

Ví dụ tổng hợp 2 Tổng hợp

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

Trong 26g toluen và 9,5g pyridin, 4,7g 2-aminopyridin được hòa tan, và 6,27g axit trifloaxetic và 6,54g thionyl clorua lần lượt được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Chất lỏng phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp ở áp suất 120hPa và nhiệt độ 60°C trong thời gian 10 phút. Sau đó, 17,3g toluen được bổ sung vào đó, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp ở áp suất 110hPa và nhiệt độ 60°C trong thời gian 10 phút. Chất rắn kết tủa được lấy ra bằng cách lọc, và chất rắn này được rửa bằng cách sử dụng tổng cộng 39g toluen.

Đối với phần lọc, 8,05g 2-clo-5-clometylpyridin, 70,8g N,N-dimetylformamit, và 8,28g kali cacbonat (bột) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ 60°C và áp suất 130hPa trong thời gian 2 giờ và ở nhiệt độ 70°C và áp suất 80hPa trong thời gian 1 giờ. Sau đó, chất lỏng phản ứng được rót vào 80g nước, và chất rắn còn lại trong bình thốt cổ hình quả lê được rửa bằng tổng cộng 7,9g metanol để bổ sung chất lỏng rửa vào hỗn hợp. Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng cách phun hai lần bằng 20g nước và hai lần bằng 17,3g toluen, và sau đó được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp qua đêm. Theo đó, thu được 13,02g hợp chất đích (năng suất tính theo phần trăm: 83%).

Ví dụ tổng hợp 3 Tổng hợp

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

Trong 56,4g dioxan, 28,2g 2-aminopyridin được hòa tan, và 54,2g N-metylimidazol được bổ sung vào dung dịch này. Trong điều kiện làm mát bằng nước đá, 35,9g axit trifloaxetic và 41,0g thionyl clorua được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ, lớp dioxan được tách ra, và lớp ở dưới được chiết bằng 56,4g dioxan. Việc chiết được lặp lại ba lần, và lớp dioxan được thu gom được cô đặc. Đối với phần còn lại, 46,2g 2-clo-5-clometylpyridin, 66,6g N,N-dimetylformamit, 24,4g toluen, và 29,0g kali cacbonat được bổ sung vào, và phản ứng được cho phép tiến hành ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện áp suất thấp ở áp suất nằm trong khoảng từ 120 đến 80hPa trong thời gian 4 giờ. Chất lỏng phản ứng được bổ sung nhỏ giọt vào 170g nước nóng, và chất kết tủa được lọc. Chất được lọc được rửa bằng 84g nước và 72,8g toluen, và sau đó được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp. Theo đó, thu được 82,6g hợp chất đích (năng suất tính theo phần trăm: 87,2%).

Ví dụ tổng hợp 4 Tổng hợp

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

Trong 35,6g tetrahydrofuran và 34,8g pyridin, 18,8g 2-aminopyridin được hòa tan, và 25,1g axit trifloaxetic và 26,2g thionyl clorua lần lượt được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C, sau đó được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 1 giờ. Lớp tetrahydrofuran được tách ra, và việc chiết được thực hiện hai lần bằng cách sử dụng 35,6g tetrahydrofuran từ lớp ở dưới, trong khi làm ấm đến nhiệt độ 45°C. Tất cả các chất lỏng chiết được kết hợp và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Đối với phần còn lại, 32,2g 2-clo-5-clometylpyridin được hòa tan trong 55g dimetyl sulfoxit, 17,3g toluen, và 19,3g kali cacbonat (bột) lần lượt được bổ sung vào, và được khuấy ở nhiệt độ 60°C và áp suất 130hPa trong thời gian 2 giờ và ở nhiệt độ 70°C và áp suất 80hPa trong thời gian 1 giờ. Sau đó, chất lỏng phản ứng được rót vào 120g nước. Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng cách phun hai lần bằng 40g nước và hai lần bằng 34,7g toluen, và sau đó được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp qua đêm. Theo đó,

thu được 55,3g hợp chất đích (năng suất tính theo phần trăm: 88%).

Ví dụ tổng hợp 5 Tổng hợp

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

Trong dung môi hỗn hợp của 34,8g pyridin và 37,6g tert-butyl metyl ete, 18,8g 2-aminopyridin được hòa tan, và 23,9g axit trifloaxetic và 26,2g thionyl clorua được bổ sung vào trong điều kiện làm mát bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Chất lỏng phản ứng được lọc, sau đó rửa ba lần bằng 18,7g tert-butyl metyl ete. Toàn bộ phần lọc được kết hợp, và dung môi được chưng cất ra trong điều kiện áp suất thấp. Phần thu được được hòa tan trong 51,7g dimetyl sulfoxit và 16,2g 2-clo-5-clometylpyridin được bổ sung vào đó. Ngoài ra, 19,3g bột kali cacbonat được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ và ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 30 phút. Chất lỏng phản ứng được bổ sung vào 120g nước. Sau khi được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Các tinh thể được lọc, và được rửa bốn lần bằng 40g nước và hai lần bằng 34,7g toluen. Các tinh thể thu được được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp ở nhiệt độ 60°C. Theo đó, thu được 53,4g hợp chất đích (năng suất tính theo phần trăm: 84,8%).

Ví dụ tổng hợp 6 Tổng hợp

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

Trong 37,6g dioxan, 18,8g 2-aminopyridin được hòa tan, và 34,8g pyridin được bổ sung vào dung dịch này. Trong điều kiện làm mát bằng nước đá, 23,9g axit trifloaxetic và 26,2g thionyl clorua được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút, lớp dioxan được tách ra, và lớp ở dưới được chiết bằng 37,6g dioxan. Việc chiết được lặp lại ba lần, và lớp dioxan được thu gom được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Đối với phần còn lại, 32,4g 2-clo-5-clometylpyridin, 73,7g dimetyl sulfoxit, 40,7g toluen, và 19,3g kali cacbonat được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện áp suất thấp ở 100hPa trong thời gian 2 giờ. Ngoài ra, 2,76g kali cacbonat được bổ sung vào đó và được khuấy trong cùng điều kiện trong thời gian 1 giờ. Chất lỏng phản ứng được bổ sung nhỏ giọt vào 180g nước nóng, sau đó được

rửa bằng 7,9g metanol để bổ sung chất lỏng rửa vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, chất kết tủa được lọc. Chất được lọc được rửa bằng nước và toluen, và sau đó được sấy sơ bộ trong điều kiện áp suất thấp. Phần thu được được rửa lại bằng nước, và sau đó được sấy khô lại trong điều kiện áp suất thấp. Theo đó, thu được 58,6g hợp chất đích (năng suất tính theo phần trăm: 93,0%).

Ví dụ tổng hợp 7 Thu hồi Pyridin

Ví dụ, từ pyridin hydroclorua thu được theo ví dụ tổng hợp 6, dioxan được chưng cất ra trong điều kiện áp suất thấp. Theo đó, thu được 185g pyridin hydroclorua thô. Pyridin hydroclorua thô này được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N trong metanol trong điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau đó, việc chưng cất được tiến hành. Sản phẩm chưng cất ở nhiệt độ xấp xỉ nằm trong khoảng từ 110 đến 114°C được thu hồi. Theo đó, thu được 93,3g pyridin.

Ví dụ tổng hợp 8 Thu hồi Pyridin

Ví dụ, từ pyridin hydroclorua thu được theo ví dụ tổng hợp 6, dioxan được chưng cất ra trong điều kiện áp suất thấp. Theo đó, thu được 282g pyridin hydroclorua thô. Sau khi được hòa tan trong 100g metanol được bổ sung, pyridin hydroclorua thô này được trung hòa bằng cách bổ sung 118,8g natri metoxit trong điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau đó, 87g liquid paraffin được bổ sung vào đó. Sự chưng cất được thực hiện, và sản phẩm chưng cất ở nhiệt độ xấp xỉ nằm trong khoảng từ 110 đến 114°C được thu hồi. Theo đó, thu được 116,4g pyridin.

Ví dụ tổng hợp 9 Thu hồi Pyridin

Ví dụ, từ pyridin hydroclorua thu được theo ví dụ tổng hợp 6, dioxan được chưng cất ra trong điều kiện áp suất thấp. Theo đó, thu được 136,1g pyridin hydroclorua thô. Pyridin hydroclorua thô này được trung hòa bằng cách bổ sung 32g nước và 100g natri hydroxit 48%, và được chiết bằng 90g etyl axetat. Đối với pha nước, 120g nước được bổ sung vào, và việc chiết được thực hiện lại bằng 45g etyl axetat. Các lớp etyl axetat được kết hợp và chưng cất ra. Sau khi phần chưng cất ở nhiệt độ khoảng 76°C được lấy ra, 20g xyclohexan

được bổ sung vào phần còn lại, và nước được lấy ra bằng phễu thu nước dean-stark. Sau khi xyclohexan được lấy ra bằng cách chưng cất, phần còn lại được chưng cất ra, và sản phẩm chưng cất ở nhiệt độ khoảng 114°C được thu hồi. Theo đó, thu được 57,8g pyridin.

Ví dụ tổng hợp 10 Tổng hợp

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

Trong 35,5g dioxan, 18,8g 2-aminopyridin được hòa tan, và 30,1g pyridin được thu hồi trong ví dụ tổng hợp 8 và 7g pyridin sạch được bổ sung vào dung dịch này. Trong điều kiện làm mát bằng nước đá, 23,9g axit trifloaxetic và 26,2g thionyl clorua được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút, lớp dioxan được tách ra, và lớp ở dưới được chiết bằng 37,6g dioxan. Việc chiết được lặp lại hai lần, và lớp dioxan được thu gom được cô đặc. Đối với phần còn lại, 30,8g 2-clo-5-clometylpyridin, 51,7g dimetyl sulfoxit, và 19,3g kali cacbonat được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ và ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1 giờ. Chất lỏng phản ứng được bổ sung nhỏ giọt vào 110g nước, và bình phản ứng được rửa bằng 7,9g metanol để bổ sung chất lỏng rửa vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, chất kết tủa được lọc. Chất được lọc được rửa bằng nước và toluen, và sau đó được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp. Theo đó, thu được 53,2g hợp chất đích (năng suất tính theo phần trăm: 84,3%).

Ví dụ tổng hợp 11 Tổng hợp

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

Trong 37,6g etyl axetat và 34,8g pyridin, 18,8g 2-aminopyridin được hòa tan. Trong điều kiện làm mát bằng nước đá, 23,9g axit trifloaxetic và 26,2g thionyl clorua được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 45 phút, lớp etyl axetat được tách ra, và lớp ở dưới được chiết bằng 37,6g etyl axetat ở nhiệt độ 45°C. Việc chiết được lặp lại hai lần, và lớp etyl axetat được thu gom được cô đặc. Đối với phần còn lại, 32,4g 2-clo-5-clometylpyridin, 62g dimetyl sulfoxit, và 19,3g kali cacbonat được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Chất lỏng phản ứng được bổ sung nhỏ giọt

vào 132g nước, và bình phản ứng được rửa bằng 9,5g metanol để bổ sung chất lỏng rửa vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, chất kết tủa được lọc. Chất được lọc được rửa bằng 200g nước và 100g toluen, và sau đó được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp. Theo đó, thu được 57,8g hợp chất đích (năng suất tính theo phần trăm: 91,7%).

Ví dụ tổng hợp 12 Tổng hợp

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

Trong 18,8g butyl axetat và 17,4g pyridin, 9,4g 2-aminopyridin được hòa tan. Trong điều kiện làm mát bằng nước đá, 11,97g axit trifloaxetic và 13,1g thionyl clorua được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 30 phút, lớp butyl axetat được tách ra, và lớp ở dưới được chiết bằng 18,8g butyl axetat ở nhiệt độ 45°C. Việc chiết được lặp lại hai lần, và lớp butyl axetat được thu gom được cô đặc. Đối với phần còn lại, 16,0g 2-clo-5-clometylpyridin, 31g dimetyl sulfoxit, và 9,7g kali cacbonat được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện áp suất thấp ở 80hPa trong thời gian 2 giờ. Chất lỏng phản ứng được bổ sung nhỏ giọt vào 75g nước, và bình phản ứng được rửa bằng 6g metanol để bổ sung chất lỏng rửa vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, chất kết tủa được lọc. Chất được lọc được rửa bằng 100g nước và 52,2g toluen, và sau đó được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp. Theo đó, thu được 28,8g hợp chất đích (năng suất tính theo phần trăm: 91,4%).

Ví dụ tổng hợp 13 Tổng hợp

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

Trong 188g etyl axetat và 174g pyridin, 94g 2-aminopyridin được hòa tan. Ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 6 đến 30°C, 119,7g axit trifloaxetic và 131g thionyl clorua được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 45°C trong thời gian 30 phút, 94g etyl axetat được bổ sung vào và được khuấy lại ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp này được lọc, và 188g etyl axetat được bổ sung vào bình phản ứng. Phần còn lại được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 5 phút và được rửa. Phần thu được được lọc lại, và

94g etyl axetat được bổ sung vào bình phản ứng lại. Phần còn lại được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 5 phút và được rửa. Phần thu được được lọc lại, và tất cả các phần lọc được kết hợp. Sau đó, dung môi được cô đặc. Đối với phần còn lại, 156,3g 2-clo-5-clometylpyridin, 310g dimetyl sulfoxit, và 96,6g kali cacbonat được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện áp suất thấp ở 300hPa trong thời gian 2,5 giờ. Chất lỏng phản ứng được bổ sung nhỏ giọt vào 670g nước, và bình phản ứng được rửa bằng 79g metanol để bổ sung chất lỏng rửa vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, chất kết tủa được lọc. Chất được lọc được rửa bằng 1000g nước và 433g toluen, và sau đó được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp. Theo đó, thu được 275g hợp chất đích (năng suất tính theo phần trăm: 87,1%).

Ví dụ tổng hợp 14 Tổng hợp

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

Trong 282g etyl axetat và 174g pyridin, 94g 2-aminopyridin được hòa tan. Ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 6 đến 30°C, 119,7g axit trifloaxetic và 131g thionyl clorua được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 45°C trong thời gian 30 phút, hỗn hợp được khuấy lại ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 90 phút. Hỗn hợp này được lọc, và 188g etyl axetat được bổ sung vào bình phản ứng. Phần còn lại được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 5 phút và được rửa. Phần thu được được lọc lại, và 188g etyl axetat được bổ sung vào đó. Phần còn lại được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 5 phút và được rửa. Phần thu được được lọc lại, và 94g etyl axetat được bổ sung lại vào bình phản ứng. Phần còn lại được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 5 phút và được rửa. Phần thu được được lọc lại, và tất cả các phần lọc được kết hợp. Sau đó, dung môi được cô đặc. Đối với phần còn lại, 150,3g 2-clo-5-clometylpyridin, 267g dimetyl sulfoxit, và 96,6g kali cacbonat được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện áp suất thấp ở 150hPa trong thời gian 2 giờ. Sau khi nhiệt độ được tăng lên đến 70°C, chất lỏng phản ứng được bổ sung nhỏ giọt vào 564g nước, và bình phản ứng được rửa bằng 94g nước và 55ml metanol để bổ sung các chất lỏng rửa vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, chất kết tủa được lọc. Chất được lọc được rửa bằng 600ml

nước và 400ml metanol 60%, và sau đó được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp. Theo đó, thu được 269,3g hợp chất đích (năng suất tính theo phần trăm: 85,5%).

Ví dụ tổng hợp 15 Tổng hợp

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

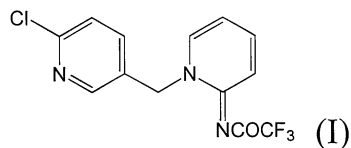
Trong 28,2g etyl axetat và 11,9g pyridin, 4,7g 2-aminopyridin được hòa tan. Ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C, 11,4g axit trifloaxetic và 8,9g thionyl clorua được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 45°C trong thời gian 30 phút, lớp etyl axetat được thu gom, và lớp ở dưới được chiết bằng 14,1g etyl axetat. Việc chiết được lặp lại hai lần, và lớp etyl axetat được thu gom được cô đặc. Đối với phần còn lại, 8,76g 2-clo-5-clometylpyridin, 17g dimetyl sulfoxit, và 8,28g kali cacbonat được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi nhiệt độ được tăng lên đến 70°C, chất lỏng phản ứng được bổ sung nhỏ giọt vào 50g nước, và bình phản ứng được rửa bằng 5ml metanol để bổ sung chất lỏng rửa vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, chất kết tủa được lọc. Chất được lọc được rửa bằng 20ml nước và 20ml metanol 60%, và sau đó được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp. Theo đó, thu được 14,7g hợp chất đích (năng suất tính theo phần trăm: 93,1%).

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

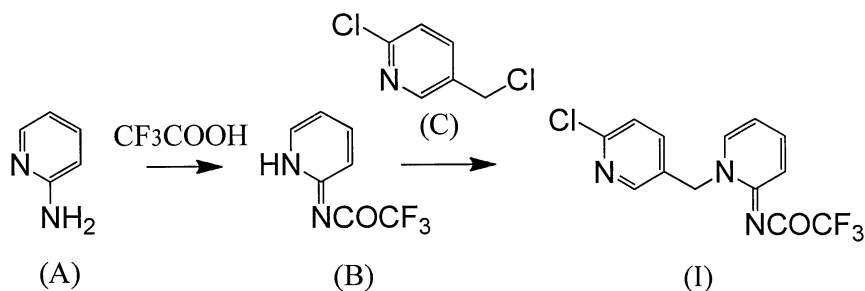
Như được mô tả ở trên, theo sáng chế, có thể sản xuất dẫn xuất 2-axyliminopyridin có công thức (I), dẫn xuất này hữu ích làm chất kiểm soát côn trùng gây hại, có ích về mặt công nghiệp với tải trọng môi trường thấp và, nếu cần, theo phương pháp sản xuất trong thùng chứa, và ngoài ra, sáng chế còn đề xuất dẫn xuất 2-axyliminopyridin với lượng cần thiết làm chất kiểm soát côn trùng gây hại một cách ổn định và với chi phí thấp. Theo đó, sáng chế đóng góp nhiều cho lĩnh vực kiểm soát côn trùng gây hại.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) sau đây:



phương pháp này bao gồm các bước như được thể hiện trong quy trình phản ứng sau đây:



các bước bao gồm:

axyl hóa nhóm amino ở vị trí 2 của hợp chất có công thức (A) với sự có mặt của axit trifloaxetic làm chất axyl hóa, chất phản ứng (X) (trong đó, chất phản ứng (X) là ít nhất một chất phản ứng được chọn từ nhóm bao gồm thionyl clorua, phospho oxyclorua, và oxalyl diclorua), và bazơ, nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (B); và

tiếp tục alkyl hóa nguyên tử nitơ ở vị trí 1 của hợp chất có công thức (B) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (C).

2. Phương pháp sản xuất theo điểm 1, trong đó, chất phản ứng (X) được sử dụng đồng thời với chất axyl hóa là thionyl clorua.

3. Phương pháp sản xuất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó, bazơ được sử dụng trong phản ứng của hợp chất có công thức (B) là pyridin hoặc N-metylimidazol.

4. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó, dung môi được sử dụng trong phản ứng của hợp chất có công thức (B) là dung môi trên cơ sở ete hoặc dung môi trên cơ sở este.