



(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)



1-0024617

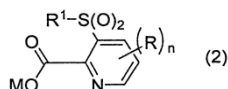
(51)⁷ C07D 413/04; C07D 213/62

(13) B

- (21) 1-2016-04959 (22) 28/05/2015
 (86) PCT/JP2015/066126 28/05/2015 (87) WO2015/198817A1 30/12/2015
 (30) 2014-131037 26/06/2014 JP
 (45) 27/07/2020 388 (43) 25/05/2017 350A
 (73) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED (JP)
 27-1, Shinkawa 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-8260, Japan
 (72) MIYAMOTO, Takashi (JP); SASAYAMA, Daisuke (JP).
 (74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

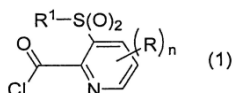
(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT DỊ VÒNG NGỪNG TỤ

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (4) mà được điều chế theo bước A là phản ứng của hợp chất có công thức (2)

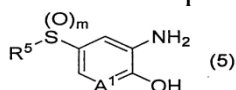


trong đó:

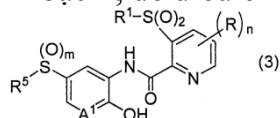
R¹ là nhóm etyl hoặc tương tự, R là nguyên tử halogen hoặc tương tự, n là 0, 1, 2, hoặc 3, và M là kali hoặc tương tự, với thionyl clorua để thu được hợp chất có công thức (1):



bước B là phản ứng của hợp chất có công thức (1) với hợp chất có công thức (5):

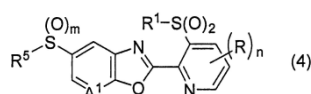


trong đó A¹ là nguyên tử nitơ hoặc =CH-, R⁵ là nhóm triflometyl hoặc tương tự, và m là 1 hoặc 2, để điều chế hợp chất có công thức (3):



hoặc muối axit nó; và

bước C là phản ứng của hợp chất có công thức (3) hoặc muối axit của nó với sự có mặt của axit ở 100°C đến 180°C để thu được hợp chất có công thức (4):



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất dị vòng ngưng tụ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

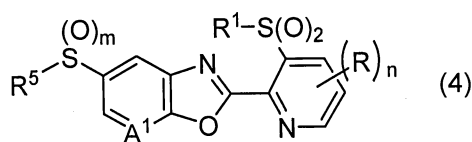
Sáng chế đề cập đến các hợp chất dị vòng ngưng tụ bao gồm 2-(3-ethylsulfanylpiperidin-2-yl)-5-triflormethylbenzoxazol có hiệu quả kiểm soát tuyệt vời chống lại các loài gây bệnh, và quy trình điều chế 2 đề cập đến phương pháp tổng hợp trong đó hợp chất amit được tổng hợp bằng cách cho hợp chất aminophenol phản ứng với hợp chất pyridinecarboxylic clorua và sau đó hợp chất amit được đóng vòng trong công bố quốc tế WO 2013/018928.

Sáng chế cũng đề cập là kali isonicotinat phản ứng với oxalyl clorua để điều chế isonicotinoyl clorua trong Journal of Medicinal Chemistry, 29, 860-862 (1986).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (4) có hiệu quả kiểm soát tốt chống lại các loài gây bệnh.

công thức (4):



trong đó:

R^1 là nhóm hydrocarbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm hydrocarbon vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý,

mỗi R độc lập là nhóm hydrocarbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, hoặc nguyên tử halogen,

R^5 là nhóm hydrocarbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm hydrocarbon vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon

được halogen hóa tùy ý,

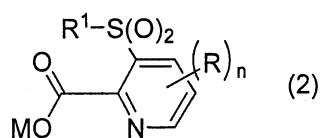
A^1 là nguyên tử nitơ hoặc $=CH-$,

m là 1 hoặc 2, và

n là 0, 1, 2, hoặc 3.

Sáng chế điển hình như sau.

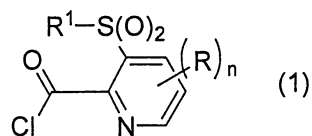
[1] Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (4), trong đó gồm có bước là phản ứng của hợp chất có công thức (2):



trong đó

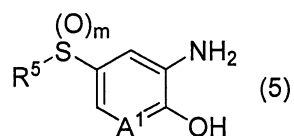
R^1 là nhóm hydrocarbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm hydrocarbon vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý,

mỗi R độc lập là nhóm hydrocarbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, hoặc nguyên tử halogen, n là 0, 1, 2, hoặc 3, và M là natri, kali, hoặc liti, với thionyl clorua để thu được hợp chất có công thức (1):



trong đó R^1 , R , và n có các ý nghĩa giống như được định nghĩa ở trên (sau đây được gọi là bước A);

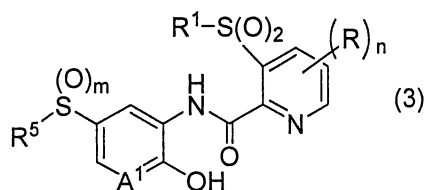
bước B là phản ứng của hợp chất có công thức (1) với hợp chất có công thức (5):



trong đó

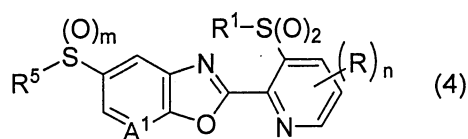
A^1 là nguyên tử nitơ hoặc $=CH-$,

R^5 là nhóm hydrocacbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm hydrocacbon vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, và m là 1 hoặc 2, để điều chế hợp chất có công thức (3):



trong đó R^1 , R, R^5 , A^1 , m, và n có các ý nghĩa giống như được định nghĩa ở trên (sau đây được gọi là bước B); và

bước C là phản ứng của hợp chất có công thức (3) hoặc muối axit của nó với sự có mặt của axit từ 100°C đến 180°C để thu được hợp chất có công thức (4):



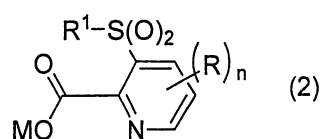
trong đó R^1 , R, R^5 , A^1 , m, và n có các ý nghĩa giống như được định nghĩa ở trên (sau đây được gọi là bước C).

[2] Phương pháp điều chế theo [1], trong đó axit ở bước C là hợp chất axit sulfonic.

[3] Phương pháp điều chế theo [1], trong đó axit ở bước C là axit p-toluensulfonic.

[4] Phương pháp điều chế theo [1], trong đó axit ở bước C là axit metansulfonic.

[5] Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (3) hoặc muối axit của nó, trong đó gồm có bước là phản ứng của hợp chất có công thức (2):

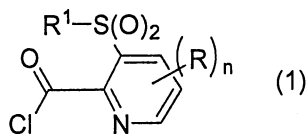


trong đó

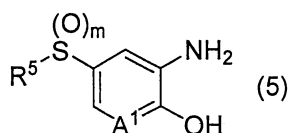
R^1 là nhóm hydrocacbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm hydrocacbon vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon

được halogen hóa tùy ý,

mỗi R độc lập là nhóm hydrocacbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, hoặc nguyên tử halogen, n là 0, 1, 2, hoặc 3, và M là natri, kali, hoặc liti, với thionyl clorua để thu được hợp chất có công thức (1):



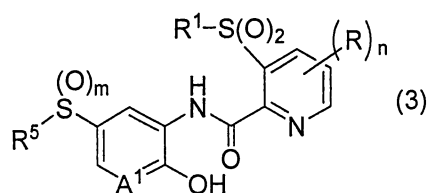
trong đó R¹, R, và n có các ý nghĩa giống như được định nghĩa ở trên; và bước B là phản ứng của hợp chất có công thức (1) với hợp chất có công thức (5):



trong đó

A¹ là nguyên tử nitơ hoặc =CH-,

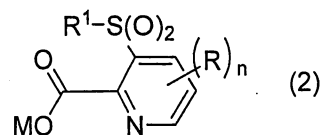
R⁵ là nhóm hydrocacbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm hydrocacbon vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, và m là 1 hoặc 2, để điều chế hợp chất có công thức (3):



trong đó R¹, R, R⁵, A¹, m, và n có các ý nghĩa giống như được định nghĩa ở trên.

[6] Phương pháp điều chế theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], trong đó dung môi được sử dụng ở bước B chứa dung môi ete.

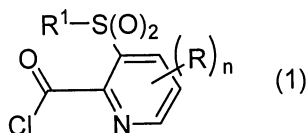
[7] Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1), trong đó gồm có bước là phản ứng của hợp chất có công thức (2):



trong đó

R^1 là nhóm hydrocacbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm hydrocacbon vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý,

Mỗi R độc lập là nhóm hydrocacbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, hoặc nguyên tử halogen, n là 0, 1, 2, hoặc 3, và M là natri, kali, hoặc liti, với thionyl clorua để thu được hợp chất có công thức (1):



trong đó R^1 , R, và n có các ý nghĩa giống như được định nghĩa ở trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất có công thức (1), hợp chất có công thức (3), và hợp chất có công thức (4) có thể được điều chế, ví dụ như, theo các phương pháp điều chế sau.

Theo sáng chế, nguyên tử halogen là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iot.

Theo sáng chế, nhóm hydrocacbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon là nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, như là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, và nhóm hexyl; nhóm alkenyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, như là nhóm vinyl, nhóm 1-propenyl, nhóm 2-propenyl, và nhóm 1-hexenyl; và nhóm alkynyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, như là nhóm etynyl, nhóm propargyl, nhóm 1-pentynyl, và nhóm 1-hexynyl.

Theo sáng chế, các ví dụ về nhóm hydrocacbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý bao gồm nhóm alkyl C1-C6 có (các) nguyên tử halogen tùy ý, như là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl, nhóm tert-butyl, nhóm hexyl, nhóm flometyl, nhóm clometyl, nhóm brommetyl, nhóm iotmetyl, nhóm diflometyl, nhóm diclometyl, nhóm triflometyl, nhóm triclometyl, nhóm 2-floetyl, nhóm 2-cloetyl, nhóm 2,2-difloetyl, nhóm 2,2,2-trifloetyl, nhóm pentaflloetyl, và nhóm heptafllopropyl;

nhóm alkenyl C2-C6 có (các) nguyên tử halogen tùy ý, như là nhóm vinyl, nhóm 2-propenyl, nhóm 1-methylvinyl, nhóm 2-metyl- 1-propenyl, nhóm 3-butenyl, nhóm 1-hexenyl, nhóm 1,1-difloallyl, và nhóm pentaflloallyl; và nhóm alkynyl C2-C6 có (các) nguyên tử halogen tùy ý, như là nhóm etynyl, nhóm propargyl, nhóm 3-butynyl, nhóm 1-hexynyl, và nhóm 4,4,4-triflo-2-butynyl.

Theo sáng chế, nhóm hydrocacbon vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon là nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, như là nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, và nhóm xyclohexyl; và nhóm xycloalken có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, như là nhóm 1-xyclohexenyl và nhóm 3-xyclohexenyl.

Theo sáng chế, các ví dụ về hợp chất axit sulfonic gồm có axit p-toluensulfonic, axit benzensulfonic, axit metansulfonic, và axit camphorsulfonic.

Theo sáng chế, các ví dụ về dung môi amit bao gồm N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrrolidon.

Theo sáng chế, các ví dụ về các dung môi ete bao gồm tetrahydrofuran, etylen glycol dimetyl ete, tert-butyl metyl ete, và 1,4-dioxan.

(Bước A)

Hợp chất có công thức (1) (sau đây được gọi là hợp chất (1)) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (2) (sau đây được gọi là hợp chất (2)) phản ứng với thionyl clorua.

Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi. Các ví dụ về dung môi được sử dụng trong phản ứng bao gồm dung môi hydrocacbon thơm như là toluen, xylen, etylbenzen, và clobenzen; dung môi hydrocacbon béo chứa halogen như là cloform và diclometan; dung môi ete như là tetrahydrofuran, etylen glycol dimetyl ete, tert-butyl metyl ete, và 1,4-dioxan; dung môi este như là etyl axetat và butyl axetat; dung môi nitril như là axetonitril và propionitril;

dung môi dị vòng thơm như là pyridin; dung môi chứa lưu huỳnh như là dimetyl sulfoxit và sulfolan; dung môi amit như là N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrrolidon; và các dung môi đã trộn lẫn của chúng. Dung môi tốt nhất là dung môi hydrocacbon thơm, dung môi hydrocacbon béo chứa halogen, dung môi este, dung môi amit, và các hỗn hợp của nó, tốt hơn nữa là dung môi hydrocacbon thơm, dung môi amit, và các hỗn hợp của nó, và tốt nhất là N,N-dimetylformamit.

Lượng dung môi được sử dụng thường là 0 đến 100 phần khối lượng, và tốt hơn là 1 đến 20 phần khối lượng, tính theo 1 phần theo khối lượng hợp chất (2).

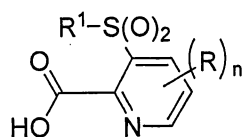
Trong phản ứng, thionyl clorua thường được sử dụng theo tỷ lệ là 1 đến 15mol, và tốt hơn là 1 đến 5mol, tính theo 1mol hợp chất (2).

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, và tốt hơn là 0 đến 80°C.

Thời gian phản ứng của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 24 giờ, và tốt hơn là 0,1 đến 12 giờ.

Sau khi hoàn thành phản ứng, hợp chất thu được có thể được sử dụng cho bước B sau khi loại bỏ thionyl clorua dư bằng cách chưng cất, hoặc có thể được tinh chế bằng cách chưng cất. Hợp chất (1) có thể được tách bằng cách loại bỏ liti clorua, natri clorua, hoặc kali clorua sản phẩm phụ bằng cách lọc, và dịch lọc cô đặc.

Hợp chất (2) có thể được điều chế bằng phản ứng của axit 2-pyridincacboxylic có công thức:



với bazơ vô cơ như là hydroxit của kim loại kiềm (natri hydroxit, kali hydroxit và liti hydroxit), cacbonat của kim loại kiềm (natri cacbonat, kali cacbonat và liti

cacbonat) và hydrocacbonat của kim loại kiềm (natri hydrocacbonat, kali hydrocacbonat và liti hydrocacbonat) trong dung môi như là dung môi rượu (metanol, etanol, 2-propanol và v.v.).

(Bước B)

Hợp chất có công thức (3) (sau đây được gọi là hợp chất (3)) có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất (1) với hợp chất có công thức (5) (sau đây được gọi là hợp chất (5)).

Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi. Các ví dụ về dung môi được sử dụng trong phản ứng gồm có dung môi hydrocacbon thơm như là toluen, xylen, etylbenzen, và clobenzen; dung môi hydrocacbon béo chứa halogen như là cloform và diclometan; dung môi ete như là tetrahydrofuran, ethylene glycol dimetyl ete, tert-butyl metyl ete, và 1,4-dioxan; dung môi este như là etyl axetat và butyl axetat; dung môi nitril như là axetonitril và propionitril; dung môi dị vòng thơm như là pyridin; dung môi hợp chất chứa lưu huỳnh như là dimetyl sulfoxit và sulfolan; dung môi amit như là N,N-dimetylformamit, N,N-dimetyloxetamit, và N-metylpyrrolidon, và các dung môi đã trộn lẫn của chúng. Dung môi tốt hơn là dung môi chứa dung môi ete, và tốt hơn nữa là dung môi chứa tetrahydrofuran.

Lượng dung môi được sử dụng thường là 1 đến 100 phần khối lượng, và tốt hơn là 1 đến 20 phần khối lượng, tính theo 1 phần theo khối lượng hợp chất (1).

Trong phản ứng, bazơ được bổ sung tùy ý. Các ví dụ về bazơ được sử dụng trong phản ứng gồm có cacbonat của các kim loại kiềm như là natri cacbonat và kali cacbonat; hydrocacbonat của các kim loại kiềm như là natri hydrocacbonat và kali hydrocacbonat; và các tertiary amin như là trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen, pyridin, và 4-dimetylaminopyridin.

Trong phản ứng, hợp chất (1) thường được sử dụng theo tỷ lệ là 1 đến 3mol và bazơ thường được sử dụng theo tỷ lệ là 1 đến 10mol, tính theo 1 ml hợp

chất (5). Tốt hơn là, hợp chất (1) thường được sử dụng theo tỷ lệ là 1 đến 1,5mol và bazơ thường được sử dụng theo tỷ lệ là 1 đến 3mol.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng thường nằm trong khoảng từ -20 đến 100°C, và tốt hơn là 0 đến 80°C. Thời gian phản ứng của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 24 giờ, và tốt hơn là 0,1 đến 12 giờ.

Sau khi phản ứng hoàn thành, hydroclorua đã hình thành trong hợp chất (3) và hydroclorua hợp chất (3) có thể được tách bằng cách loại bỏ tinh thể kết tủa thông qua việc lọc, và sau đó hợp chất có thể được sử dụng cho bước C. Khi sử dụng cho bước C mà không tách, thì hợp chất có thể được sử dụng cho bước C sau khi thể với dung môi có điểm sôi là 100°C hoặc cao hơn.

Hợp chất (3) có thể được tách tùy theo các hoạt động xử lý tiếp theo như là bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, trung hòa tùy ý hỗn hợp với bazơ như là dung dịch natri hydrocacbonat có nước, và chiết hỗn hợp bằng dung môi hữu cơ, sau đó làm khô và cô đặc lớp hữu cơ. Cũng có thể tinh chế thêm hợp chất (3) vừa tách bằng phép sắc ký, tái kết tinh và tương tự. Hợp chất (3) có thể được lấy ra dưới dạng hydrat, và có thể được sử dụng cho bước C.

Hợp chất (3) có thể được lấy ra dưới dạng muối bằng cách trộn với axit vô cơ như là axit sulfuric, axit clohydric, axit bromhydric, và axit iothydric, và hợp chất axit sulfonic như là axit p-toluensulfonic, axit benzensulfonic, axit metansulfonic, và axit camphorsulfonic, và có thể được sử dụng cho bước C.

(Bước C)

Hợp chất có công thức (4) (sau đây được gọi là hợp chất (4)) có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất (3) hoặc muối axit của nó với sự có mặt của axit ở 100°C đến 180°C.

Các ví dụ về axit được sử dụng trong phản ứng gồm có axit vô cơ như là axit sulfuric, axit clohydric, axit bromhydric, và axit iothydric; hợp chất axit sulfonic như là axit p-toluensulfonic, axit benzensulfonic, axit metansulfonic, và axit camphorsulfonic; hoặc nhựa trao đổi ion có tính axit Amberlite (đã đăng ký nhãn hiệu). Axit tốt hơn là hợp chất axit sulfonic, và tốt hơn nữa là axit

paratoluensulfonic và axit metansulfonic.

Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi. Các ví dụ về dung môi được sử dụng trong phản ứng gồm có dung môi hydrocacbon thơm như là toluen, xylen, etylbenzen, clobenzen, cumen, mesitylen, và diclobenzen; dung môi ete như là 1,4-dioxan; dung môi este như là butyl axetat; dung môi nitril như là propionitril; dung môi dị vòng thơm như là pyridin; dung môi hợp chất chứa lưu huỳnh như là dimetyl sulfoxit và sulfolan; dung môi amit như là N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrrolidon; và các dung môi đã trộn lẫn của chúng. Dung môi tốt hơn là dung môi hydrocacbon thơm, và tốt hơn nữa là xylen và clobenzen.

Lượng dung môi được sử dụng thường là 1 đến 100 phần khối lượng, và tốt hơn là 1 đến 20 phần khối lượng, tính theo 1 phần theo khối lượng hợp chất (3).

Trong phản ứng, axit thường được sử dụng theo tỷ lệ là 0,1mol đến 5mol, và tốt hơn là 0,5mol đến 3mol, tính theo 1mol hợp chất (3).

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 100 đến 180°C, và tốt hơn là 100 đến 160°C. Thời gian phản ứng của phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 48 giờ, và tốt hơn là 0,1 đến 24 giờ.

Trong phản ứng, nước chứa trong các nguyên liệu thô và nước được điều chế trong quá trình phản ứng tốt hơn là được loại bỏ. Các ví dụ về phương pháp loại bỏ bao gồm phương pháp trong đó nước được loại bỏ bằng cách bay hơi nước đẳng phí sử dụng thiết bị Dean-Stark hoặc tương tự, và phương pháp trong đó nước được loại bỏ bằng cách sử dụng chất khử nước như là các sàng phân tử, natri sulfat khan, và magiê sulfat khan, và phương pháp loại bỏ tốt hơn là phương pháp trong đó nước được loại bỏ bằng cách khử nước đẳng phí.

Trong phản ứng, chất hấp phụ như là cacbon hoạt tính, silic gel, và Celite (đã đăng ký nhãn hiệu) có thể được bổ sung với mục đích là loại bỏ sản phẩm phân hủy.

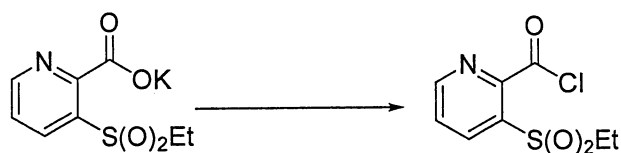
Sau khi phản ứng hoàn thành, hợp chất (4) có thể được tách bằng cách

bổ sung nước hoặc bazơ có nước vào hỗn hợp phản ứng như là cacbonat của kim loại kiềm có nước (ví dụ như, Na_2CO_3 , K_2CO_3) và hydrocacbonat của kim loại kiềm có nước (ví dụ như, NaHCO_3 , KHCO_3), chiết hỗn hợp bằng dung môi hữu cơ, và cô đặc lớp hữu cơ; thu gom chất rắn, mà được điều chế bằng cách bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, bằng cách lọc; hoặc thu gom chất rắn được điều chế trong hỗn hợp phản ứng bằng cách lọc. Cũng có thể tinh chế thêm hợp chất (4) vừa tách bằng phép sắc ký, kết tinh lại và tương tự. Hợp chất (4) có thể được lấy ra dưới dạng muối bằng cách trộn với axit vô cơ như là axit clohydric, axit bromhydric, và axit iohydric, và hợp chất axit sulfonic như là axit p-toluensulfonic, axit benzensulfonic, axit metansulfonic, và axit camphorsulfonic.

Ví dụ thực hiện sáng chế

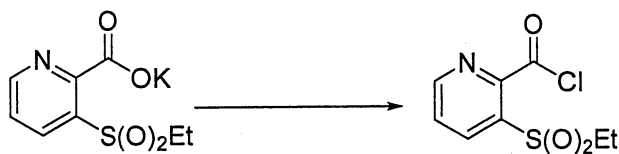
Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết qua các ví dụ, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ 1



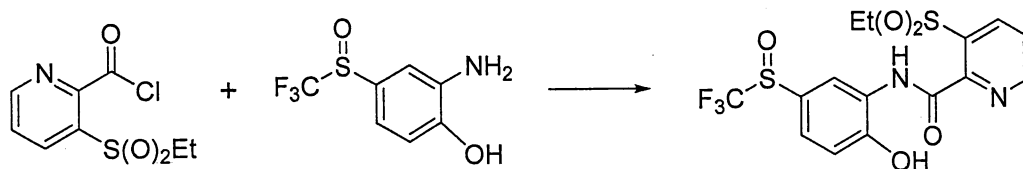
Trong khí nitơ, 0,50g kali (3-ethylsulfonyl)-2-pyridinecarboxylate, 2,50g xylen, và 0,01g N,N-dimetylformamit được trộn và gia nhiệt ở 60°C, và sau đó bổ sung nhỏ giọt 0,35g thionyl clorua trong 5 giờ, sau đó khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Bổ sung isobutylamin vào dung dịch phản ứng và tiến hành định lượng theo phương pháp tham chiếu nội bộ (chất tham chiếu nội bộ; biphenyl) bằng cách sử dụng phép sắc ký chất lỏng hiệu suất cao để thu được (3-ethylsulfonyl)-2-pyridinecarboxylic acid chloride có hiệu suất là 95,1%.

Ví dụ 2



Trong khí nitơ, 25,00g xylen, 0,07g N,N-dimetylformamit, và 4,80g thionyl clorua được trộn lẫn và được gia nhiệt ở 60°C, và sau đó bổ sung 5,00g kali (3-ethylsulfonyl)-2-pyridincarboxylate trong 5 giờ, sau đó khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Bổ sung isobutylamin vào dung dịch phản ứng và tiến hành định lượng theo phương pháp tham chiếu nội bộ (chất tham chiếu nội bộ; biphenyl) bằng cách sử dụng phép sắc ký chất lỏng hiệu suất cao để thu được (3-ethylsulfonyl)-2-pyridincacboxylic clorua có hiệu suất là 96,9%.

Ví dụ 3



2-Amino-4-(trifluoromethylsulfonyl)phenol được điều chế theo phương pháp sau.

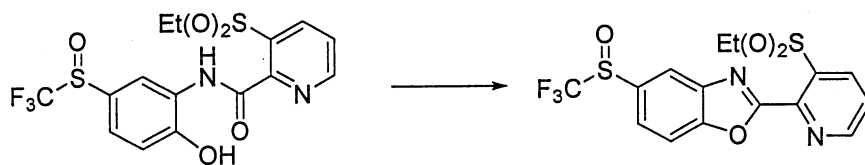
Hỗn hợp gồm 5,0g 2-nitro-4-(trifluoromethylsulfonyl) phenol, 0,50g palladium-carbon (Pd 5%), và 65ml ethanol được khuấy trong khí nitơ ở 35°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm mát đến nhiệt độ phòng được lọc thông qua Celite (đã đăng ký nhãn hiệu) và được bổ sung thêm nước, sau đó được chiết với ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô qua natri sulfat khan, và sau đó được cô đặc ở áp suất thấp. Chất rắn thu được được rửa bằng cloform để thu được 3,87g 2-amino-4-(trifluoromethylsulfonyl)phenol.

Trong khí nitơ, 1,80g 2-amino-4- (trifluoromethylsulfonyl)phenol và 9,00g tetrahydrofuran được trộn lẫn và làm mát đến 0°C, và sau đó hỗn hợp gồm 1,95g (3-ethylsulfonyl)-2-pyridincacboxylic clorua và 3,90g xylen được bổ sung nhỏ giọt trong vòng một giờ, sau đó khuấy ở 0°C trong 4 giờ. Bổ sung dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa có nước vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết với ethyl axetat, và sau đó lớp hữu cơ được cô đặc ở áp suất thấp để thu được 3-ethylsulfonyl-N-[2-hydroxy-5-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl]picolinamit có hiệu suất là 95,6%.

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 11,47(1H, brs), 10,42(1H, s), 8,97(1H, dd), 8,74(1H, s),

8,43(1H, d), 7,88(1H, dd), 7,58(1H, dd), 7,25(1H, d), 3,68(2H, q), 1,18(3H, t).

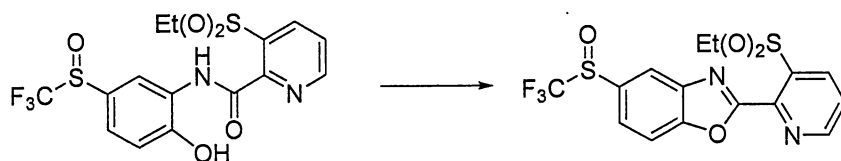
Ví dụ 4



Trong khí nitơ, hỗn hợp gồm 1,00g 3-ethylsulfonyl-N-[2-hydroxy-5-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl] picolinamid, 0,66g axit p-toluensulfonic monohydrat, và 5,00g xylen được khử nước dưới dòng hồi lưu ở 155°C trong 20 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng đã được làm mát đến nhiệt độ phòng vào dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa có nước. Sau khi tách, bổ sung 5,00g of heptan vào lớp hữu cơ và tiến hành làm mát sự kết tinh để thu được 2-(3-ethylsulfonyl pyridin-2-yl)-5-(trifluoromethylsulfonyl)benzoxazol có hiệu suất là 88,2%.

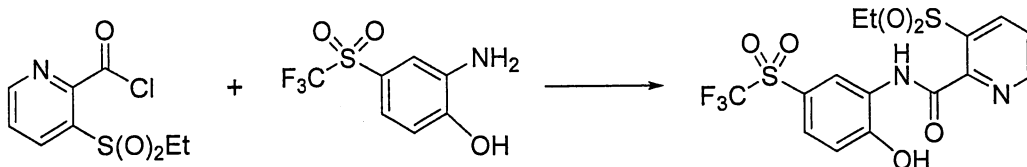
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,04(1H, dd), 8,61(1H, dd), 8,35(1H, d), 7,96-7,86(2H, m), 7,77(1H, dd), 4,01(2H, q), 1,44(3H, t).

Ví dụ 5



Trong khí nitơ, hỗn hợp gồm 0,30g 3-ethylsulfonyl-N-[2-hydroxy-5-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl] picolinamid, 0,20g axit p-toluensulfonic monohydrat, và 1,50g mesitylen được khử nước dưới dòng hồi lưu ở 180°C trong 7 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng đã được làm mát đến nhiệt độ phòng vào dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa có nước. Sau khi tách, lớp hữu cơ thu được được phân tích theo phương pháp tham chiếu nội bộ (chất tham chiếu nội bộ; biphenyl) bằng cách sử dụng phép sắc ký chất lỏng hiệu suất cao để thu được 2-(3-ethylsulfonyl pyridin-2-yl)-5-(trifluoromethylsulfonyl)benzoxazol có hiệu suất là 81,8%.

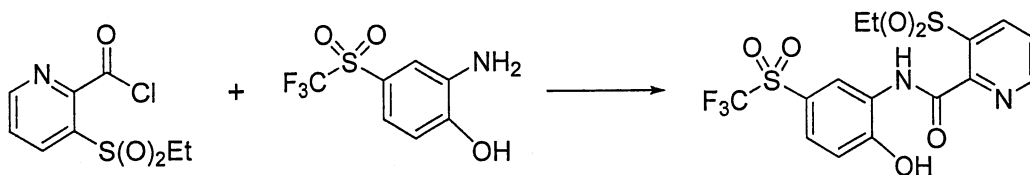
Ví dụ 6



Trong khí nitơ, trộn lẫn 1,80g 2-amino-4- (triflometylsulfonyl)phenol và 9,00g tetrahydrofuran. Sau khi làm mát đến 0°C, bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm 1,91g (3-etylsulfonyl)-2-pyridincacboxylic clorua và 3,82g xylen trong vòng một giờ, sau đó khuấy ở 0°C trong 4 giờ. Bổ sung dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa có nước vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết với etyl axetat, và sau đó lớp hữu cơ được cô đặc ở áp suất thấp để thu được 3-etylsulfonyl-N-[2-hydroxy-5- (triflometylsulfonyl)phenyl]picolinamit có hiệu suất là 96,7%.

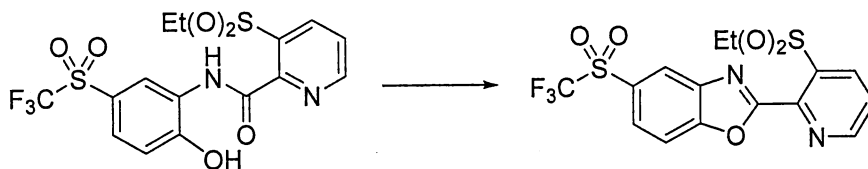
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 12,66(1H, brs), 10,42(1H, s), 8,97(1H, dd), 8,85(1H, d), 8,43(1H, dd), 7,88(1H, dd), 7,82(1H, dd), 7,32(1H, d), 3,68(2H, q), 1,19(3H, t).

Ví dụ 7



Trong khí nitơ, 10,00g 2-amino-4- (triflometylsulfonyl)phenol và 50,00g tetrahydrofuran được trộn lẫn và làm mát đến 0°C, và sau đó hỗn hợp gồm 12,35g (3-etylsulfonyl)-2-pyridincacboxylic clorua và 27,00g tetrahydrofuran được bổ sung nhỏ giọt trong vòng một giờ, sau đó khuấy ở 0°C trong 4 giờ. Bổ sung dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa có nước vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó hỗn hợp được cô đặc ở áp suất thấp. Phần dư được chiết với etyl axetat và lớp hữu cơ được cô đặc ở áp suất thấp để thu được 3-etylsulfonyl-N-[2-hydroxy-5- (triflometylsulfonyl)phenyl]picolinamit có hiệu suất là 93,4%.

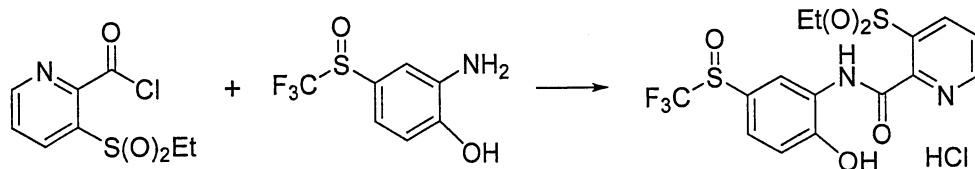
Ví dụ 8



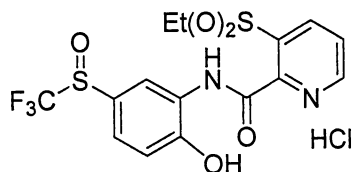
Trong khí nitơ, hỗn hợp gồm 1,00g 3-ethylsulfonyl-N-[2-hydroxy-5-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl] picolinamid, 0,62g axit p-toluensulfonic monohydrat, và 5,00g xylen được khử nước dưới dòng hồi lưu ở 155°C trong 15 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng đã được làm mát đến nhiệt độ phòng vào dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa có nước. Sau khi tách, bổ sung 5,00g heptan vào lớp hữu cơ và tiến hành làm mát sự kết tinh để thu được 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(trifluoromethylsulfonyl) benzoxazol có hiệu suất là 86,5%.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,05(1H, dd), 8,61(1H, dd), 8,59(1H, d), 8,17(1H, dd), 7,96(1H, d), 7,80(1H, dd), 3,98(2H, q), 1,45(3H, t).

Ví dụ 9



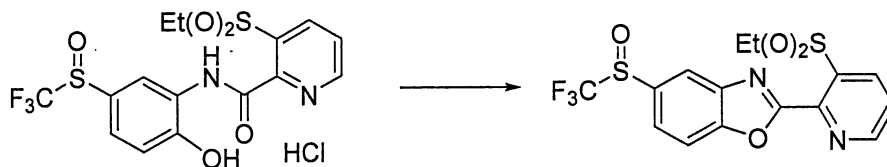
Trong khí nitơ, 2,70g 2-amino-4-(trifluoromethylsulfonyl)phenol và 8,10g tetrahydrofuran được trộn lẫn và làm mát đến 0°C, và sau đó bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm 3,64g (3-ethylsulfonyl)-2-pyridinacboxylic clorua và 3,64g tetrahydrofuran trong 4 giờ, sau đó khuấy ở 0°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc ở áp suất thấp để thu được 6,21g 3-ethylsulfonyl-N-[2-hydroxy-5-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl]picolinamid hydroclorua có hiệu suất là 96,7%.



$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 12,56(1H, brs), 10,40(1H, s), 8,97(1H, dd), 8,86(1H, d),

8,44(1H, dd), 7,88(1H, dd), 7,81(1H, dd), 7,42(1H, d), 3,68(2H, q), 1,20(3H, t).

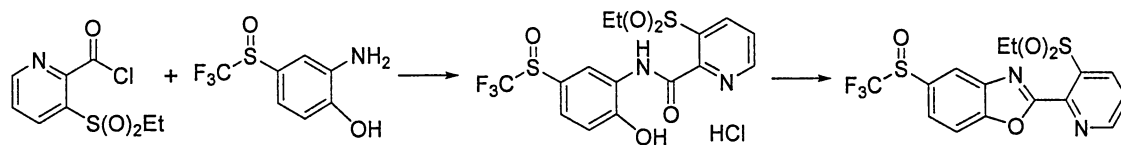
Ví dụ 10



Trong khí nitơ, hỗn hợp gồm 3,00g

3-ethylsulfonyl-N-[2-hydroxy-5-(triflometylsulfinyl)phenyl] picolinamit hydroclorua, 1,24g axit p-toluensulfonic monohydrat, và 15,00g xylen được khử nước dưới dòng hồi lưu ở 155°C trong 20 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng đã được làm mát đến nhiệt độ phòng vào dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa có nước. Sau khi tách, định lượng lớp hữu cơ thu được được tiến hành theo phương pháp tham chiếu nội bộ (chất tham chiếu nội bộ; biphenyl) bằng cách sử dụng phép sắc ký chất lỏng hiệu suất cao để thu được 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(triflometylsulfinyl)benzoxazol có hiệu suất là 85,0%.

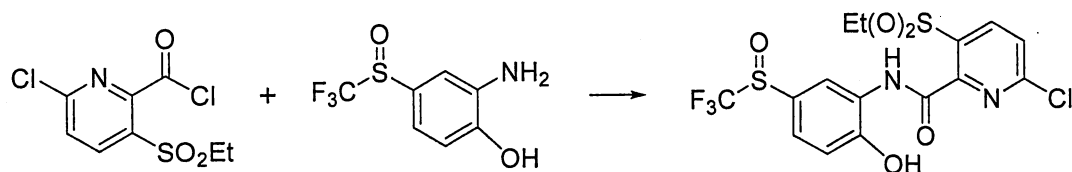
Ví dụ 11



Trong khí nitơ, 3,00g 2-amino-4- (triflometylsulfinyl)phenol và 12,00g tetrahydrofuran được trộn lẫn và làm mát đến 0°C, và sau đó bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm 4,11g (3-ethylsulfonyl)-2-pyridincacboxylic clorua và 7,00g xylen trong 4 giờ, sau đó khuấy ở 0°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc ở áp suất thấp và bổ sung hỗn hợp gồm 5,06g axit p-toluensulfonic monohydrat và xylen 16,90g xylen vào phần dư thu được, sau đó khử nước dưới dòng hồi lưu ở 155°C trong 24 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng đã được làm mát đến nhiệt độ phòng vào dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa có nước. Sau khi tách, định lượng lớp hữu cơ thu được được tiến hành theo phương pháp tham chiếu nội bộ (chất tham chiếu nội bộ; biphenyl) bằng cách sử dụng phép sắc ký chất lỏng hiệu suất cao để thu được 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-

(triflometylsulfinyl)benzoxazol có hiệu suất là 79,4%.

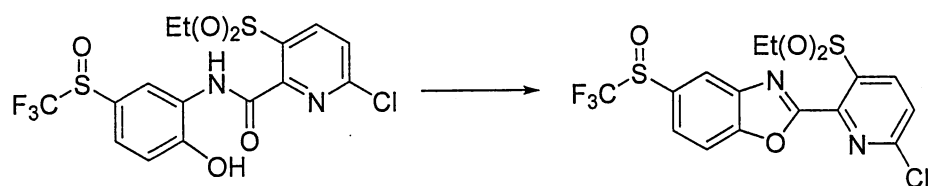
Ví dụ 12



Trong khí nitơ, 4,33g 2-amino-4- (triflometylsulfinyl)phenol và 34,72g tetrahydrofuran được trộn lẫn và làm mát đến 0°C, và sau đó hỗn hợp gồm 5,30g (3-ethylsulfonyl)-6-clo-2-pyridinecarboxylic clorua và 10,60g tetrahydrofuran được bổ sung nhỏ giọt trong vòng một giờ, sau đó khuấy ở 0°C trong 4 giờ. Bổ sung dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa có nước vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết với etyl axetat, và sau đó lớp hữu cơ được cô đặc ở áp suất thấp để thu được 3-ethylsulfonyl-N-[2-hydroxy-5-(triflometylsulfinyl)phenyl]picolinamit có hiệu suất là 99,2%.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 11,55(1H, brs), 10,45(1H, s), 8,65(1H, s), 8,38(1H, d), 7,96(1H, d), 7,57(1H, d), 7,26(1H, d), 3,84(2H, q), 1,32(3H, t).

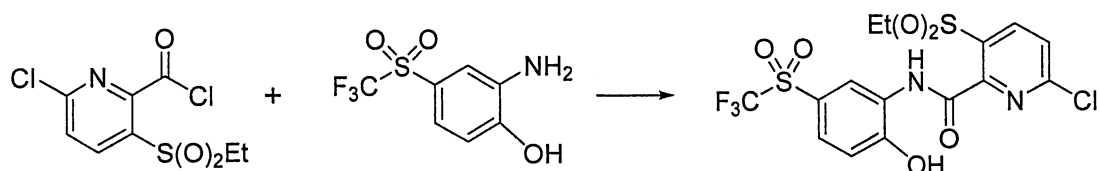
Ví dụ 13



Trong khí nitơ, hỗn hợp gồm 1,00g 3-ethylsulfonyl-6-clo-N-[2-hydroxy-5-(triflometylsulfinyl) phenyl]picolinamit, 0,74g axit p-toluensulfonic monohydrat, và 5,21g clobenzen được khử nước dưới dòng hồi lưu ở 140°C trong 8 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng đã được làm mát đến nhiệt độ phòng vào dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa có nước. Sau khi tách, lớp hữu cơ được cô đặc để thu được 0,95g 2-(6-clo-3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(triflometylsulfinyl) benzoxazol.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,53(1H, d), 8,36(1H, d), 7,94(1H, dd), 7,89(1H, dd), 7,76(1H, d), 4,01(2H, q), 1,44(3H, t).

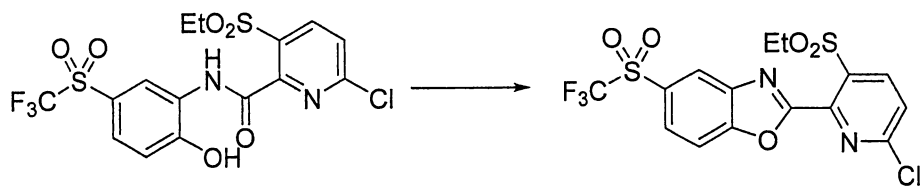
Ví dụ 14



Trong khí nitơ, 4,58g 2-amino-4- (triflometylsulfonyl)phenol và 36,82g tetrahydrofuran được trộn lẫn và làm mát đến 0°C, và sau đó hỗn hợp gồm 5,30g (3-etylsulfonyl)-6-clo-2-pyridincacboxylic clorua và 10,60g tetrahydrofuran được bổ sung nhỏ giọt trong vòng một giờ, sau đó khuấy ở 0°C trong 4 giờ. Bổ sung dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa có nước vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết với etyl axetat, và sau đó lớp hữu cơ được cô đặc ở áp suất thấp để thu được 3-etylsulfonyl-6-clo-N-[2-hydroxy-5-(triflometylsulfonyl)phenyl] picolinamit có hiệu suất là 98,4%.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 10,77(1H, brs), 9,97(1H, s), 9,09(1H, s), 8,49(1H, d), 7,85(1H, d), 7,77(1H, d), 7,18(1H, d), 3,80(2H, q), 1,22(3H, t).

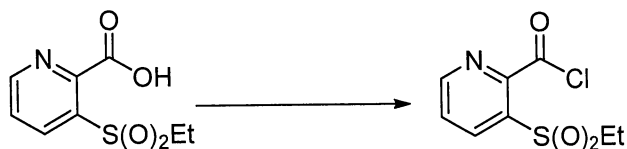
Ví dụ 15



Trong khí nitơ, hỗn hợp gồm 1,01g 3-etylsulfonyl-6-clo-N-[2-hydroxy-5-(triflometylsulfonyl) phenyl]picolinamit, 0,72g axit p-toluensulfonic monohydrat, và 5,32g clobenzen được khử nước dưới dòng hồi lưu ở 140°C trong 8 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng đã được làm mát đến nhiệt độ phòng vào dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa có nước. Sau khi tách, lớp hữu cơ được cô đặc để thu được 0,95g 2-(6-clo-3-etylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(triflometylsulfonyl) benzoxazol.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,59(1H, d), 8,54(1H, d), 8,18(1H, dd), 7,98(1H, d), 7,79(1H, d), 3,98(2H, q), 1,45(3H, t).

Ví dụ so sánh 1



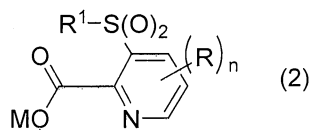
Trong khí nitơ, 3,00g axit (3-ethylsulfonyl)-2- pyridinecarboxylic, 9,00g toluen, và 0,11g N,N-dimetylformamit được trộn lẫn và được gia nhiệt ở 60°C, và sau đó bổ sung nhỏ giọt 2,03g thionyl clorua trong 5 giờ, sau đó khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Bổ sung n-butanol vào dung dịch phản ứng và sự phân tích được tiến hành bằng cách sử dụng phép sắc ký chất lỏng hiệu suất cao để thu được (3-ethylsulfonyl)-2-pyridinecarboxylic clorua có hiệu suất là 65,3%.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (4) có hiệu quả kiểm soát tốt chống lại các loài gây bệnh.

YÊU CẦU BẢO HỘ

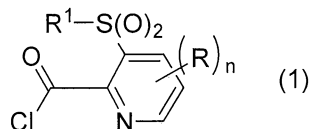
1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1), trong đó gồm có bước A là phản ứng của hợp chất có công thức (2):



trong đó :

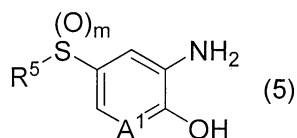
R^1 là nhóm hydrocacbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm hydrocacbon vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý,

mỗi R độc lập là nhóm hydrocacbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, hoặc nguyên tử halogen, n là 0, 1, 2, hoặc 3, và M là natri, kali, hoặc liti, với thionyl clorua để thu được hợp chất có công thức (1):



trong đó R^1 , R, và n có các ý nghĩa giống như được định nghĩa ở trên.

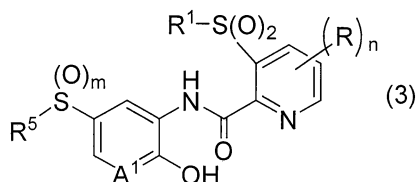
2. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (3) hoặc muối axit của nó, trong đó gồm có bước A như được xác định ở điểm 1 và bước B là phản ứng của hợp chất có công thức (1) với hợp chất có công thức (5):



trong đó :

A^1 là nguyên tử nitơ hoặc $=\text{CH}-$,

R^5 là nhóm hydrocacbon chuỗi có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm hydrocacbon vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa tùy ý, và m là 1 hoặc 2, để điều chế hợp chất có công thức (3):

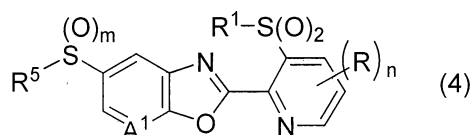


trong đó R^1 , R , R^5 , A^1 , m , và n có các ý nghĩa giống như được định nghĩa ở trên.

3. Phương pháp điều chế theo điểm 2, trong đó dung môi được sử dụng ở bước B chứa dung môi ete.

4. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (4), trong đó gồm có các bước A và B như được xác định ở các điểm 1 và 2; và

bước C là phản ứng của hợp chất có công thức (3) hoặc muối axit của nó với sự có mặt của axit ở 100°C đến 180°C để thu được hợp chất có công thức (4):



trong đó R^1 , R , R^5 , A^1 , m , và n có các ý nghĩa giống như được định nghĩa ở trên.

5. Phương pháp điều chế theo điểm 4, trong đó axit ở bước C là hợp chất axit sulfonic.

6. Phương pháp điều chế theo điểm 4, trong đó axit ở bước C là axit p-toluensulfonic.

7. Phương pháp điều chế theo điểm 4, trong đó axit ở bước C là axit metansulfonic.