



(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)



1-0026077

(51)⁷

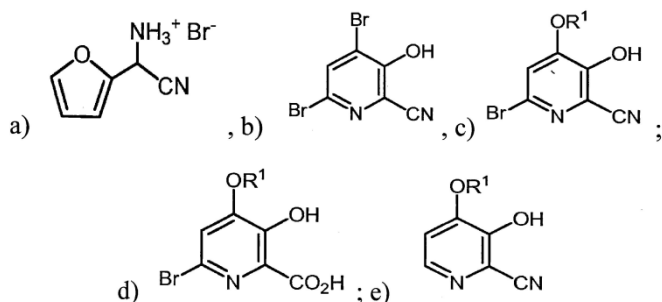
C07D 213/65; C07D 213/84; C07D
213/79

(13) **B**

- (21) 1-2017-00043 (22) 08/07/2015
(86) PCT/US2015/039569 08/07/2015 (87) WO2016/007638 14/01/2016
(30) 62/021,876 08/07/2014 US; 62/021,881 08/07/2014 US; 62/021,877 08/07/2014 US
(45) 26/10/2020 391 (43) 25/05/2017 350A
(73) DOW AGROSCIENCES LLC (US)
9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268, United States of America
(72) RENGHA, James M. (US); ZHU, Yuanming (US); WHITEKER, Gregory T. (US);
CHOY, Nakyeon (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT TRUNG GIAN DÙNG ĐỂ ĐIỀU CHẾ AXIT 4-ALKOXY-3-HYDROXYPICOLINIC

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian dùng để điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic được chọn từ nhóm bao gồm: hợp chất a), hợp chất b), hợp chất c), trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl; hợp chất d), trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl; và hợp chất e), trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl.

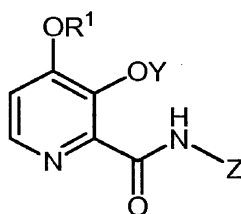


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian dùng để điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Patent Mỹ số 6,521,622 B1 và Đơn Patent Mỹ số 61/747,723 và 14/142, 183, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn, đề cập đến hợp chất diệt nấm amit dị vòng thơm có công thức dưới đây.



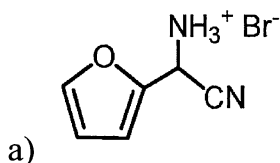
Các tài liệu này cũng đề cập đến quy trình điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic là hợp chất trung gian quan trọng trong điều chế hợp chất amit dị vòng thơm nêu trên. Tuy nhiên, vẫn cần có quy trình hữu hiệu hơn để điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic từ các nguyên liệu rẻ tiền.

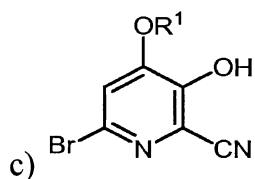
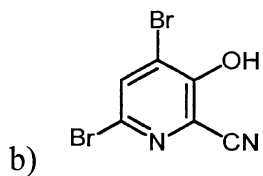
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất trung gian dùng để điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic.

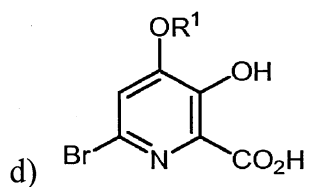
Cụ thể, sáng chế đề cập đến các phương án sau:

1. Hợp chất trung gian dùng để điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic được chọn từ nhóm bao gồm:

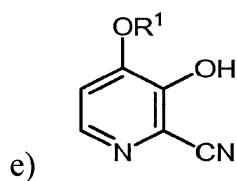




trong đó R^1 là C_1 - C_3 alkyl;

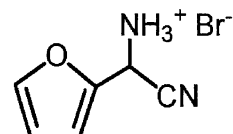


trong đó R^1 là C_1 - C_3 alkyl; và

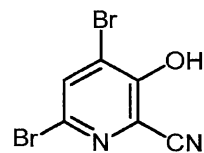


trong đó R^1 là C_1 - C_3 alkyl.

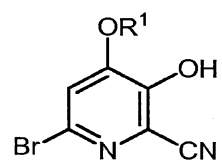
2. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là:



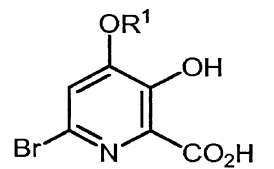
3. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là:



4. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là:

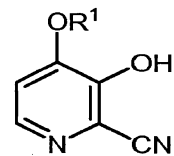


5. Hợp chất theo phương án 4, trong đó R^1 là methyl.

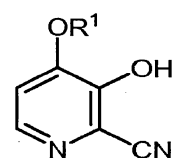


6. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là:

7. Hợp chất theo phương án 6, trong đó R¹ là metyl.



8. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này là: C₂-C₃ alkyl.



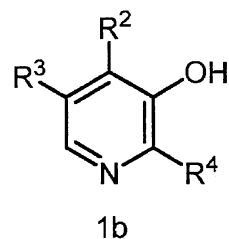
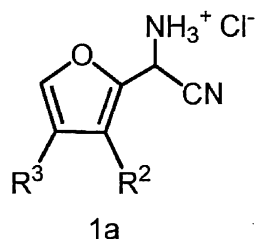
9. Hợp chất theo phương án 8, trong đó hợp chất này là: C₃ alkyl.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “phân lập”, “bước phân lập” hoặc “công đoạn phân lập” được dùng trong bản mô tả để chỉ quá trình phân tách một phần hoặc hoàn toàn hợp chất mong muốn ra khỏi các thành phần còn lại của hỗn hợp phản ứng thu được bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn, nhưng không chỉ giới hạn ở, lọc, chiết, chưng cất, kết tinh, ly tâm, nghiền, phân tách pha lỏng-lỏng hoặc các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực này. Hợp chất phân lập được có thể có độ tinh khiết <50% đến > 50%, và có thể được tinh chế đến độ tinh khiết cao hơn bằng cách sử dụng các phương pháp tinh chế tiêu chuẩn. Hợp chất phân lập được cũng có thể được sử dụng trong bước tiếp theo mà cần hoặc không cần tinh chế thêm.

Trong quy trình theo sáng chế, axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic được điều chế từ furfural trong một loạt các bước phản ứng hóa học bao gồm amin hóa xyano, tạo muối amoni, brom hóa/chuyển vị, thế brom bằng nhóm alkoxit, thủy phân nitril, và khử halogen. Một số bước riêng biệt này có thể được thực hiện theo thứ tự khác nhau.

Muối xyano(furan-2-yl)metanaminiclorua có công thức (1a) đã được điều chế và sử dụng làm chất trung gian trong quy trình điều chế 3-hydroxypicolonitril và 3-hydroxy-picolinoamit có công thức (1b), như được mô tả trong *Acta Chem. Scand.* 19 (1965) pg. 1147-1152,

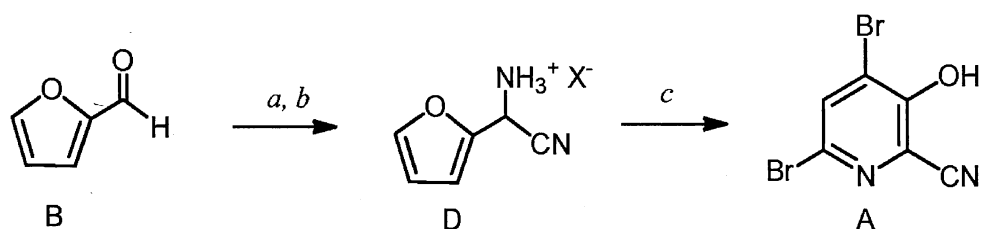


trong đó R^2 là H hoặc metyl, R^3 là H hoặc 2-propyl, và R^4 là CN hoặc $C(O)NH_2$.

A. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (A)

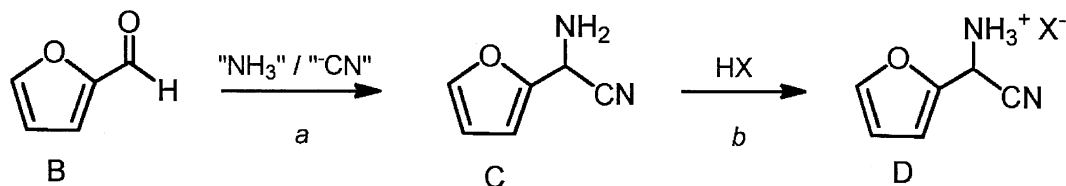
Trong quy trình theo sáng chế, các bước a, b và c được thực hiện, như được mô tả trong Sơ đồ I để thu được đibromhydroxypicolinonitril có công thức (A).

Sơ đồ I



Muối xyno(furan-2-yl)metanamini halogenua có công thức (D) được điều chế trước tiên bằng cách cho furfural có công thức (B) phản ứng với ít nhất một đương lượng của mỗi nguồn amoniac và nguồn xyanit (bước a) trong phản ứng đã biết trong lĩnh vực này là phản ứng tổng hợp Strecker α -aminonitril được mô tả trong *Organic Syntheses*, Coll. Vol. I, trang 21 và Coll. Vol. III, trang 84 và 88 để thu được amino(furan-2-yl)axetonitril có công thức (C). Các nguồn amoniac thích hợp bao gồm muối amoni, nhưng không chỉ giới hạn ở, amoni axetat, amoni bromua, amoni clorua, amoni format, amoni sulfat và amoni xyanit; amoniac hòa tan trong dung môi hữu cơ, ví dụ amoniac trong metanol, amoniac trong etanol và amoniac trong đioxan; amoniac trong nước (tức là amoni hydroxit); và amoniac dạng lỏng, amoniac dạng khan hoặc amoniac dạng khí. Nguồn xyanit thích hợp bao gồm muối xyanit, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri xyanit, kali xyanit và amoni xyanit; và hydro xyanit có thể được bổ sung liên tục cùng với amoniac vào furfural. Phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi nhường proton hoặc môi trường phản ứng nhường proton, như nước hoặc rượu, hoặc hỗn hợp chứa nước và rượu, ví dụ nước-metanol hoặc nước-etanol, hoặc hỗn hợp chứa nước với dung môi hữu cơ phân cực hòa tan trong nước, ví dụ tetrahydrofuran, DMSO, đioxan và axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo cách khác, phản ứng này (bước a) có thể được thực hiện

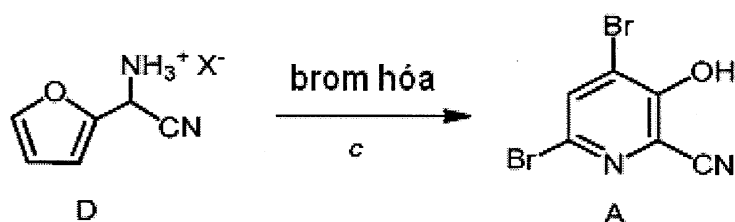
trong hệ dung môi hai pha chứa nước và ít nhất một dung môi không đồng tan với nước được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, dietyl ete, metyl t-butyl ete (MTBE), etyl axetat, metylen clorua, 2-metyltetrahydrofuran (2-MeTHF), toluen và xylen. Phản ứng này đã được mô tả trong WO2000/049008, trang 55. Thông thường, phản ứng này được thực hiện kết hợp khuấy trộn ở tốc độ đủ để duy trì đồng nhất hỗn hợp chứa các chất phản ứng. Nhìn chung, phản ứng này được thực hiện trong thời gian từ 1 đến 50 giờ để kết thúc hoàn toàn. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C, hoặc tốt hơn nếu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C. Sau khi phản ứng này kết thúc, amino(furan-2-yl)axetonitril có công thức (C) có thể được thu nhận bằng cách sử dụng các kỹ thuật tinh chế và phân lập tiêu chuẩn hoặc có thể được biến đổi trực tiếp thành hợp chất có công thức (D) mà không cần tinh chế thêm. Tốt hơn nếu hợp chất có công thức (C) được biến đổi trực tiếp thành muối có công thức (D) thay vì bảo quản trong thời gian dài.



Trong bước b của trình tự các phản ứng để thu được hợp chất có công thức (D), ít nhất một đương lượng axit vô cơ được bổ sung vào hợp chất trung gian amino(furan-2-yl)axetonitril có công thức (C) hòa tan trong dung môi không đồng tan với nước, ví dụ dietyl ete, MTBE, etyl axetat, 2-MeTHF, toluen, xylen, hoặc hỗn hợp của chúng, để thu được muối xyano(furan-2-yl)metanamini mong muốn có công thức (D). Axit vô cơ thích hợp có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit hydrobromic (HBr), axit nitric (HNO₃), axit sulfuric (H₂SO₄), và axit phosphoric (H₃PO₄). Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 25°C. Sau khi phản ứng này kết thúc, hợp chất mong muốn được thu nhận bằng cách sử dụng các kỹ thuật tinh chế và phân lập tiêu chuẩn.

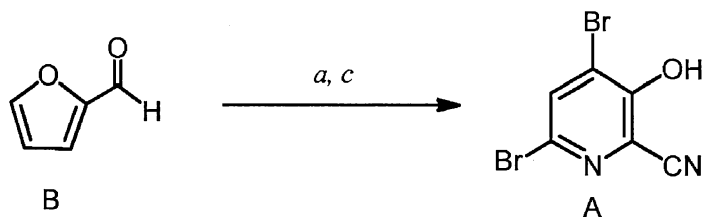
Trong phản ứng brom hóa/chuyển vị (Sơ đồ I, bước c), muối xyano(furan-2-yl)metanamini có công thức (D) được cho phản ứng với chất brom hóa để thu được hợp chất đã được brom hóa/chuyển vị có công thức (A). Nguyên liệu ban đầu có công thức (D) là muối bromua, ví dụ, có thể được cho phản ứng với chất brom hóa thích hợp, như brom, 1,3-đibrom-5,5-đimetylhydantoin hoặc N-bromsuccinimit. Chất brom hóa có thể

được sử dụng ở lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 6 đương lượng mol. Tốt hơn nếu phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng 3 đến 5 đương lượng mol brom hoặc muối bromua của hợp chất có công thức (D) ($X = Br$). Tốt hơn nếu sử dụng lượng dư chất brom hóa, như dư 5%, 10% hoặc 15% mol, để đảm bảo phản ứng này kết thúc hoàn toàn. Tốt hơn nếu phản ứng này được thực hiện trong dung môi nhường proton hoặc môi trường phản ứng nhường proton, như nước, hoặc hỗn hợp chứa nước và dung môi hữu hòa tan trong nước, ví dụ metanol, etanol, tetrahydrofuran, đioxan hoặc axetonitril. Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C. Khi kết thúc bổ sung chất brom hóa, hỗn hợp phản ứng này có thể được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10-48 giờ. Tùy ý, thời gian phản ứng có thể được rút ngắn bằng cách bổ sung bazơ, ví dụ 2-4 đương lượng mol natri axetat, vào phản ứng này. Tùy ý, sau khi kết thúc bổ sung chất brom hóa, phản ứng này có thể được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 60°C để biến đổi hoàn toàn thành hợp chất có công thức (A). Sau khi phản ứng này kết thúc, hợp chất mong muốn được thu nhận bằng cách sử dụng các kỹ thuật tinh chế và phân lập tiêu chuẩn.



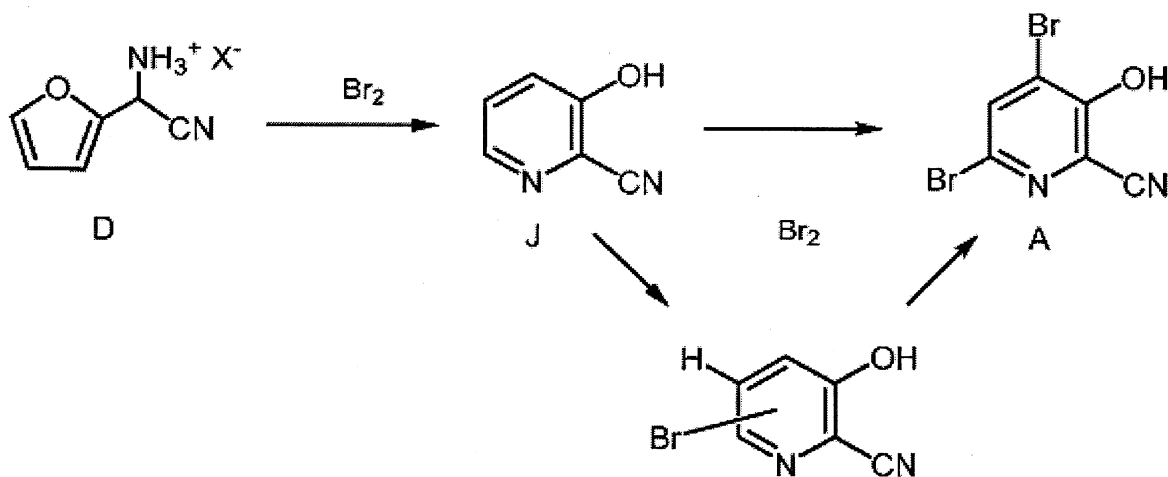
Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (A) trong “một bình” từ furfural. Trong quy trình này, toàn bộ các bước phản ứng có thể được thực hiện trong một bình duy nhất nhờ đó các chất phản ứng và thuốc thử được bổ sung lần lượt vào bình phản ứng, và sau khi kết thúc các bước *a* và *c*, bước phân lập được thực hiện để phân lập hợp chất có công thức (A). Bằng cách sử dụng các chất phản ứng và thuốc thử được mô tả trong sáng chế, nguồn xyanit, nguồn amoni và furfural được kết hợp với nhau trong bình phản ứng cùng với dung môi và khuấy vừa đủ ở nhiệt độ thích hợp và trong thời gian thích hợp để thu được hợp chất amino(furan-2-yl)axetonitril có công thức (C), sau đó, hỗn hợp phản ứng thu được chứa hợp chất có công thức (C) được cho phản ứng với chất brom hóa, như brom, tùy ý bằng cách sử dụng bazơ, và điều kiện phản ứng thích hợp (thời gian, nhiệt độ và/hoặc dung môi) như được mô tả trong sáng chế để thu được hợp chất có công thức (A), sau đó, hợp chất có công thức (A) được thu

nhận từ hỗn hợp phản ứng này và tinh chế khi cần bằng cách sử dụng các kỹ thuật tinh chế và phân lập tiêu chuẩn.



Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình hai pha điều chế hợp chất có công thức (A). Thuật ngữ “quy trình hai pha” được dùng trong bản mô tả để chỉ quy trình sử dụng hệ dung môi 2-pha. Cụ thể, hệ dung môi 2-pha để tổng hợp α -aminoaxetonitril có công thức (C) bằng phản ứng Strecker được sử dụng sử dụng các điều kiện, chất phản ứng và thuốc thử được mô tả trong sáng chế. Việc sử dụng hệ dung môi 2-pha, bao gồm nước và dung môi hữu cơ không đồng tan với nước, cho phép dễ dàng phân tách các muối hòa tan trong nước có mặt sau khi kết thúc phản ứng Strecker (tức là muối xyanit và axetat), sau đó, hợp chất α -aminoaxetonitril còn lại trong dung môi hữu cơ được chiết vào dung dịch nước axit hydrobromic (HBr) bằng cách điều chế muối HBr hòa tan trong nước tương ứng (hợp chất có công thức (D); X = Br). Dung dịch nước thu được chứa muối HBr của α -aminoaxetonitril được cho phản ứng với brom để thu được hợp chất có công thức (A), sau đó, hợp chất có công thức (A) được thu nhận từ hỗn hợp phản ứng cuối cùng và tinh chế khi cần bằng cách sử dụng các kỹ thuật tinh chế và phân lập tiêu chuẩn. Quy trình hai pha này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C hoặc tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 15°C đến 35°C.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình hai bước điều chế hợp chất có công thức (A) từ muối xyano(furan-2-yl)metanamini có công thức (D), trong đó X như được mô tả trong sáng chế. Trong quy trình này, trước tiên hợp chất có công thức (D) được cho phản ứng với từ 1 đến 2 đương lượng mol chất brom hóa để thu được hợp chất 3-hydroxy-picolinonitril có công thức (J), sau đó, hợp chất có công thức (J) được thu nhận bằng cách sử dụng các kỹ thuật tinh chế và phân lập tiêu chuẩn và được cho phản ứng với từ 2 đến 3 đương lượng mol chất brom hóa để thu được hợp chất có công thức (A).



hợp chất trung gian 4-Br và/hoặc 6-Br

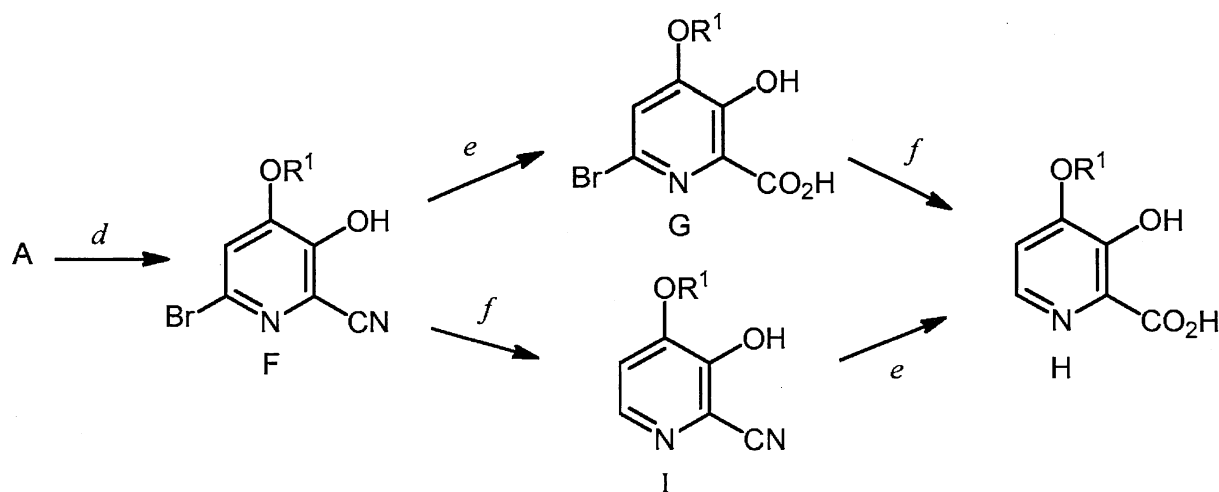
Quy trình hai bước này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng brom hoặc muối bromua của hợp chất có công thức (D) ($X = Br$). Tốt hơn nếu sử dụng lượng dư chất brom hóa, như dư 5%, 10% hoặc 15% mol, để đảm bảo các phản ứng riêng biệt kết thúc hoàn toàn. Lượng nhỏ hợp chất trung gian mono-brom (tức là 4-brom- và/hoặc 6-brom-3-hydroxypicolonitril) có thể xuất hiện trong hợp chất phân lập được có công thức (A). Các phản ứng của quy trình 2 bước này có thể được thực hiện trong dung môi nhường proton hoặc môi trường phản ứng nhường proton, như nước, hoặc hỗn hợp chứa nước và dung môi hữu cơ hòa tan trong nước, ví dụ metanol, etanol, tetrahydrofuran, dioxan hoặc axetonitril. Các phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^{\circ}C$ đến $75^{\circ}C$. Khi kết thúc bổ sung chất brom hóa, hỗn hợp phản ứng này có thể được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0-48 giờ. Tùy ý, hợp chất có công thức (J) được biến đổi thành hợp chất có công thức (A) bằng cách cho phản ứng với chất brom hóa trong điều kiện bổ sung bazơ, ví dụ 2-4 đương lượng mol natri axetat. Sau khi các phản ứng này kết thúc, hợp chất mong muốn được thu nhận bằng cách sử dụng các kỹ thuật tinh chế và phân lập tiêu chuẩn.

B. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (H)

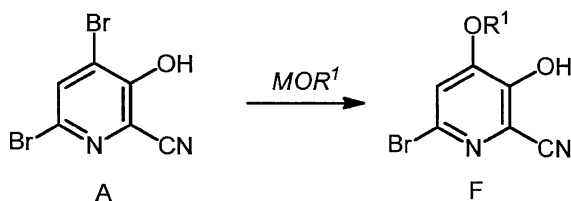
Các bước d, e và f có thể được thực hiện như được mô tả trong Sơ đồ II theo hai trình tự khác nhau để thu được axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic có công thức (H). Trong phản ứng thế để thay thế nhóm 4-brom của hợp chất có công thức (A) bằng nhóm alkoxy (bước d), việc sử dụng kim loại kiềm alkoxit có công thức MOR^1 (M là kim loại kiềm; R^1 là C_1 - C_3 alkyl) thu được 4-alkoxy-6-brom-3-hydroxypicolonitril có công thức (F). Ít

nhất 2 đương lượng, và tốt hơn nếu 2-5 đương lượng kim loại kiềm alkoxit được sử dụng trong phản ứng này. Thông thường, kim loại kiềm alkoxit hữu ích trong phản ứng này bao gồm natri hoặc kali, metoxit, etoxit, 1-propoxit hoặc 2-propoxit.

Sơ đồ II



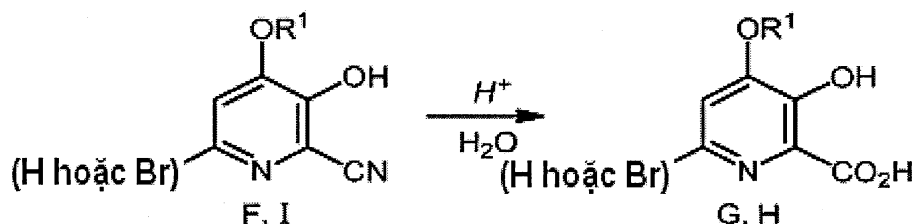
Phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi nhường proton hoặc môi trường phản ứng nhường proton, như metanol (đối với metoxit), etanol (đối với etoxit), 1-propanol (đối với 1-propoxit) hoặc 2-propanol (đối với 2-propoxit), hoặc hỗn hợp chứa metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol với đồng dung môi phân cực không nhường proton, như DMSO, DMF, sulfolan hoặc NMP. Phản ứng này cũng có thể được thực hiện với kim loại kiềm alkoxit trong một hoặc nhiều dung môi phân cực không nhường proton trong sự có mặt của đồng dung môi rượu. Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 40°C đến 100°C. Thời gian thực hiện phản ứng thể này thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ để kết thúc hoàn toàn và có thể được thực hiện trong điều kiện áp suất trong bình phản ứng kín để ngăn ngừa thất thoát các dung môi dễ bay hơi. Sau khi phản ứng này kết thúc, hợp chất mong muốn được thu nhận bằng cách sử dụng các kỹ thuật tinh chế và phân lập tiêu chuẩn.



Theo một số phương án, quy trình điều chế hợp chất có công thức (F) từ hợp chất có công thức (A) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng hỗn hợp dung môi chứa ít nhất một dung môi nhường proton và dung môi phân cực không nhường proton nhờ đó tỷ lệ phần trăm thể tích (% thể tích) của dung môi nhường proton và dung môi phân cực không nhường proton trong toàn bộ hỗn hợp dung môi nằm trong khoảng từ 100:0 đến 0:100. Theo một số phương án, tỷ lệ phần trăm thể tích (% thể tích) của dung môi nhường proton và dung môi phân cực không nhường proton trong toàn bộ hỗn hợp dung môi là 80-100% thể tích dung môi nhường proton và 0-20% thể tích dung môi phân cực không nhường proton, 60-80% thể tích dung môi nhường proton và 20-40% thể tích dung môi phân cực không nhường proton, 40-60% thể tích dung môi nhường proton và 40-60% thể tích dung môi phân cực không nhường proton, 20-40% thể tích dung môi nhường proton và 60-80% thể tích dung môi phân cực không nhường proton, hoặc 0-20% thể tích dung môi nhường proton và 80-100% thể tích dung môi phân cực không nhường proton. Tốt hơn nếu tỷ lệ phần trăm thể tích (% thể tích) của dung môi nhường proton và dung môi phân cực không nhường proton trong toàn bộ hỗn hợp dung môi là 0,01-10% thể tích dung môi nhường proton và 90-99,99% thể tích dung môi phân cực không nhường proton. Theo một số phương án, hỗn hợp dung môi được sử dụng để thu được hợp chất có công thức (F) ($R^1 = CH_3$) từ hợp chất có công thức (A) là metanol và DMSO, metanol và DMF, metanol và sulfolan, hoặc metanol và NMP.

Trong phản ứng thủy phân nhóm nitril của 4-alkoxy-3-hydroxypicolonitril có công thức (F) và (I) để thu được axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic tương ứng có công thức (G) và (H) (các bước e trong Sơ đồ II), picolonitril ban đầu thường được tạo huyền phù trong môi trường phản ứng nước axit mạnh vô cơ. Axit mạnh vô cơ hữu ích trong phản ứng thủy phân này bao gồm axit sulfuric, axit phosphoric, axit hydrocloric và axit hydrobromic. Tốt hơn nếu, môi trường phản ứng axit mạnh vô cơ bao gồm hỗn hợp nước axit sulfuric, như khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75% hoặc khoảng 80% axit sulfuric trong nước tính theo khối lượng cơ bản. Tốt nhất nếu, từ 25% đến 70% axit sulfuric trong nước có thể được sử dụng. Phản ứng thủy phân này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 150°C và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 80°C đến 120°C. Phản ứng thủy phân này thường được thực hiện trong thời gian nằm trong khoảng từ 8 đến 48 giờ, tốt hơn nếu từ 8 đến 36 giờ, để phản ứng kết

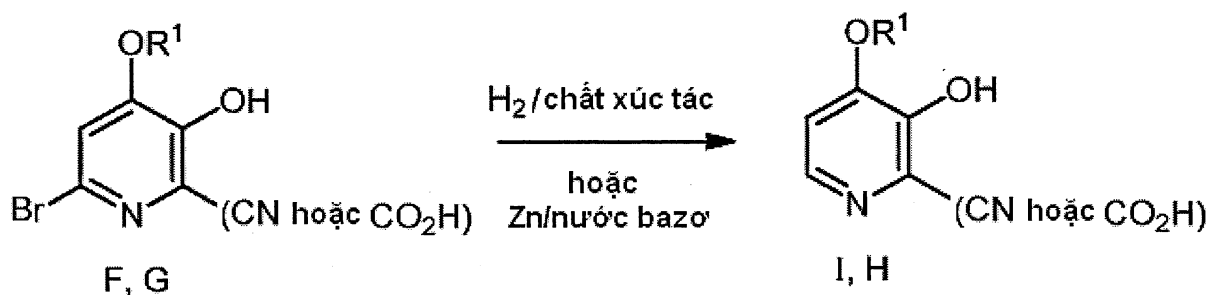
thức hoàn toàn. Sau khi phản ứng này kết thúc, hợp chất mong muốn được thu nhận bằng cách làm nguội và rót từ từ hỗn hợp phản ứng này vào nước lạnh và sử dụng các kỹ thuật tinh chế và phân lập tiêu chuẩn.



Theo một số phương án, phản ứng thủy phân nhóm nitril của 4-alkoxy-3-hydroxypicolonitril có công thức (F) và (I) để thu được axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic tương ứng có công thức (G) và (H) (các bước e trong Sơ đồ II), picolinonitril ban đầu được tạo huyền phù trong môi trường phản ứng chứa nước bazơ mạnh, như kim loại kiềm hydroxit hoặc kim loại kiềm thổ hydroxit, và gia nhiệt trong khoảng thời gian xác định ở nhiệt độ cao kết hợp khuấy trộn mạnh. Bazơ mạnh dùng để thủy phân picolinonitril bao gồm natri hydroxit và kali hydroxit. Nồng độ của bazơ mạnh được sử dụng trong phản ứng thủy phân picolinonitril có thể nằm trong khoảng từ 10 đến 40 phần trăm khối lượng (% khối lượng), nằm trong khoảng từ 15 đến 40% khối lượng, nằm trong khoảng từ 20 đến 40% khối lượng, từ 30 đến 40% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 15 đến 25% khối lượng. Tỷ lệ đương lượng mol của bazơ mạnh và nguyên liệu nitril ban đầu dùng cho phản ứng thủy phân này có thể nằm trong khoảng từ 3:1 đến 10:1, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 4:1 đến 7:1. Phản ứng thủy phân bằng bazơ mạnh này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 150°C và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 80°C đến 120°C. Phản ứng thủy phân bằng bazơ mạnh này được thực hiện trong thời gian nằm trong khoảng từ 8 đến 48 giờ, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 8 đến 36 giờ, để phản ứng kết thúc hoàn toàn. Sau khi phản ứng thủy phân này kết thúc hoàn toàn, hợp chất mong muốn có thể được phân lập bằng cách axit hóa hỗn hợp phản ứng này và sử dụng các kỹ thuật tinh chế và phân lập tiêu chuẩn.

Phản ứng phân tách nhóm brom khỏi vị trí số 6 của hợp chất có công thức (F) hoặc hợp chất có công thức (G), để thu được hợp chất khử có công thức (I) và (H) tương ứng (các bước f trong Sơ đồ II) có thể được thực hiện bằng cách (1) khử xúc tác bằng cách sử dụng nguồn hydro và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, hoặc (2) khử bằng kim loại, như kẽm và bazơ, như kali hydroxit hoặc natri hydroxit.

Trong phản ứng khử xúc tác bằng hydro, nguồn hydro thích hợp bao gồm khí hydro hoặc chất phản ứng chuyển hydro, như amoni, kali hoặc natri format. Chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paladi cacbon (Pd/C) và raney niken (Ra/Ni). Các chất xúc tác này có thể được sử dụng ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% tính theo khối lượng cơ bản của kim loại so với hợp chất brompyridin. Ví dụ về dung môi để sử dụng trong phản ứng này bao gồm metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, và axit axetic. Bazơ hòa tan, ví dụ triethylamin thường được sử dụng trong phản ứng khử xúc tác bằng hydro.

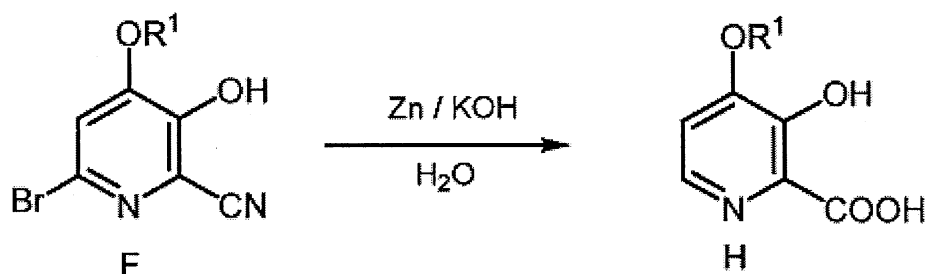


Thông thường, từ 2 đến 4 đương lượng mol bazơ hòa tan được sử dụng. Khi khí hydro được sử dụng làm nguồn hydro, phản ứng khử này có thể được thực hiện trong điều kiện áp suất khí hydro, hoặc ở áp suất khí hydro cao, như 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100psi cao hơn áp suất khí quyển, hoặc áp suất khí hydro gia tăng nằm trong khoảng các trị số này. Tốt hơn nếu sử dụng phản ứng khử xúc tác hóa học để khử axit 6-bromopicolinic có công thức (G) để thu được axit picolinic có công thức (H). Sau khi phản ứng khử xúc tác kết thúc hoàn toàn, hợp chất mong muốn được thu nhận bằng cách sử dụng các kỹ thuật tinh chế và phân lập tiêu chuẩn.

Trong phản ứng khử hợp chất có công thức (F) và (G) bằng cách sử dụng kim loại, như kẽm, hợp chất brompyridin (F, G) được hòa tan trong môi trường nước dung môi bazơ, sau đó phản ứng với kim loại kẽm. Từ 1 đến 4 đương lượng mol kim loại kẽm (tức là hạt kẽm, bột kẽm, hoặc kẽm rắn có diện tích bề mặt cao), tốt hơn nếu 1-3 đương lượng mol, có thể được sử dụng. Phản ứng khử này thường được thực hiện trong môi trường nước dung môi chứa kim loại hydroxit, như kali hoặc natri hydroxit, ở đó nồng độ của kim loại hydroxit trong nước có thể nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 30% khối lượng. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 60°C, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 20°C đến 55°C, trong thời gian khoảng 5 đến 36 giờ. Tốt hơn nếu sử dụng phản ứng khử hóa học bằng kim loại (tức là Zn/kim loại

hydroxit) để khử 6-brompicolinonitril có công thức (F) để thu được picolinonitril có công thức (I). Sau khi phản ứng khử bằng kim loại này kết thúc hoàn toàn, hợp chất mong muốn được thu nhận bằng cách sử dụng axit vô cơ hoặc axit hữu cơ hoạt động, sau đó sử dụng các kỹ thuật tinh chế và phân lập tiêu chuẩn.

Theo một phương án, phản ứng khử phân tách nhóm brom và thủy phân nhóm nitril của hợp chất có công thức (F) để thu được hợp chất có công thức (H) có thể được thực hiện theo quy trình một bình phản ứng bằng cách sử dụng kim loại kẽm (tức là hạt kẽm, bột kẽm, hoặc kẽm rắn có diện tích bề mặt cao) và kali hydroxit ở nhiệt độ cao. Quy trình một bình phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 125°C và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 80°C đến 100°C. Sau khi phản ứng này kết thúc, hợp chất mong muốn có thể được phân lập bằng cách axit hóa hỗn hợp phản ứng này và sử dụng các kỹ thuật tinh chế và phân lập tiêu chuẩn.

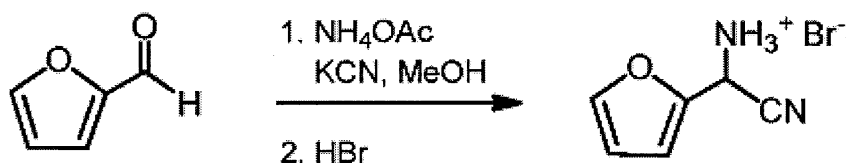


Các hợp chất thu được bằng quy trình bất kỳ nêu trên, có thể được thu nhận bằng các phương pháp thông thường, như bay hơi, lọc, hoặc chiết, và có thể được tinh chế bằng các quy trình tiêu chuẩn, như kết tinh lại hoặc sắc ký.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau.

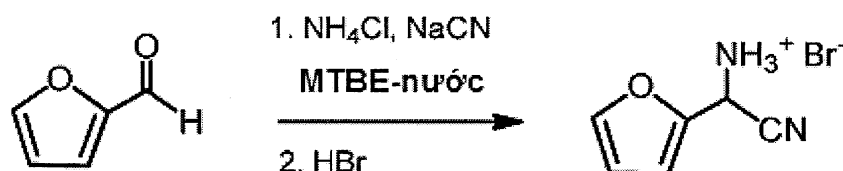
Ví dụ 1a. xyno(furan-2-yl)metanamini bromua



Bổ sung furan-2-carbaldehyt (28,8g, 300mmol) vào huyền phù được khuấy cơ học chứa kali xyanit (29,3g, 450mmol) và amoni axetat (116g, 1500mmol) trong metanol (200mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Hỗn hợp phản ứng này được

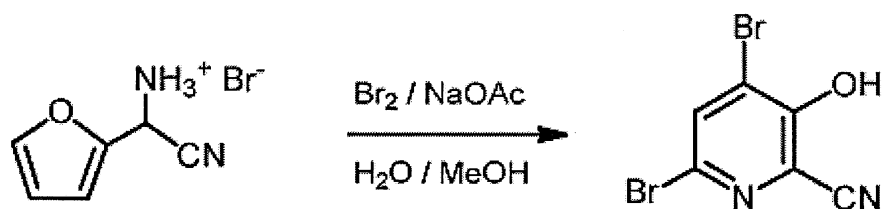
khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C trong 40 đến 50 giờ. Sau khi phản ứng này kết thúc như được kiểm chứng bằng phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CH₂Cl₂ (300mL) và natri bicarbonat 5% (300mL). Lớp nước được chiết thêm bằng CH₂Cl₂ (4 x 150mL). Các lớp hữu cơ được thu gom và cô trong điều kiện chân không với EtOAc. Dung dịch phần cặn thu được được hòa tan thêm trong EtOAc (600mL) và làm lạnh đến nhiệt độ 5°C. Dung dịch HBr 33% (66,1g, 270mmol) trong axit axetic được nạp từ từ vào dung dịch EtOAc này để kết tủa chất rắn. Chất rắn này được lọc và rửa bằng EtOAc. Chất rắn thu được được làm khô trong không khí ở nhiệt độ phòng để thu được xyano(furan-2-yl)metanamini bromua (47g, hiệu suất bằng 77%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 3H), 7,94 (dd, *J* = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 6,80 (dt, *J* = 3,4, 0,7 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 3,4, 1,9 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 145,60, 142,13, 114,28, 112,43, 111,53, 37,54; muối HBr HRMS-ESI (*m/z*) tính toán lý thuyết cho [C₆H₆N₂O]⁺, 122,048; định lượng thực tế 123,055 [M+H]⁺; nhiệt độ nóng chảy kèm phân hủy hợp chất >120°C.

Ví dụ 1b. xyano(furan-2-yl)metanamini bromua



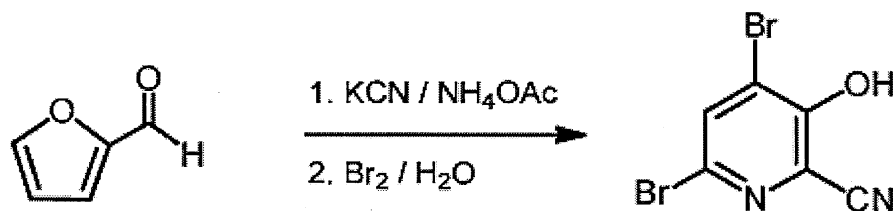
Bổ sung furan-2-carbaldehyt (28,8g, 300mmol) và dung dịch chứa natri xyanit (17,20g, 351mmol) trong nước (80mL) vào huyền phù được khuấy cơ học chứa amoni clorua (25,03g, 468mmol) trong MTBE (250mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Sau khi phản ứng này kết thúc, lớp nước được loại bỏ. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat (2x100mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và lọc. Dịch lọc thu được được làm lạnh đến nhiệt độ 5°C và dung dịch HBr 33% (57,4g, 234mmol) trong axit axetic được nạp từ từ vào dung dịch này để kết tủa chất rắn. Chất rắn này được lọc và rửa bằng MTBE. Chất rắn thu được được làm khô trong không khí ở nhiệt độ phòng để thu được xyano(furan-2-yl)metanamini bromua (29g, hiệu suất bằng 54%). Hợp chất này có đặc tính phổ tương tự hợp chất điều chế trong ví dụ 1a.

Ví dụ 1c. 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril



Bổ sung từ từ Br_2 (225g, 1409mmol) vào dung dịch được khuấy cơ học chứa xiano(furan-2-yl)metanamini bromua (143g, 704mmol) trong nước (1408mL) ở nhiệt độ 5°C từ phễu nhỏ giọt đồng thời duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 15°C . Sau 10-15 phút nữa (sau khi bổ sung hoàn toàn brom), natri axetat (144g, 1761mmol) và metanol (281mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, sau đó bổ sung nhỏ giọt phần brom thứ hai (109mL, 338g, 2113mmol) đồng thời duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 20°C , sau đó hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng này kết thúc như được kiểm chứng bằng phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C , và nạp từ từ dung dịch nước NaHSO_3 20% vào (704mL) đồng thời duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 20°C . Huyền phù thu được được khuấy trong 0,5 giờ, sau đó lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, làm khô trong không khí trong vài giờ, sau đó làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C qua đêm để thu được 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril dưới dạng chất rắn vàng nhạt (137g, hiệu suất bằng 70%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,28 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155,55, 135,72, 129,81, 125,96, 121,61, 114,58; HRMS-ESI (m/z) tính toán lý thuyết cho $[\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}]^+$, 275,8534; định lượng thực tế 275,851; nhiệt độ nóng chảy = $183-185^\circ\text{C}$.

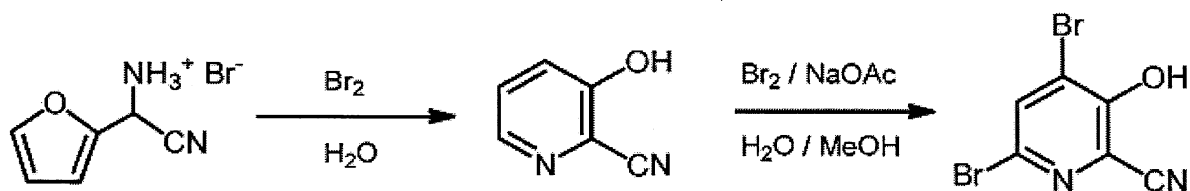
Ví dụ 1d. 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril (quy trình 1 bình phản ứng)



Bổ sung furan-2-carbaldehyt (9,61g, 100mmol) vào huyền phù được khuấy cơ học chứa kali xyanit (7,16g, 110mmol) và amoni axetat (10,02g, 130mmol) trong metanol (50mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi phản ứng này kết thúc như được kiểm chứng bằng phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100mL) và làm lạnh đến nhiệt độ 5°C .

Brom (80g, 500mmol) được nạp từ từ vào phản ứng này đồng thời duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 20°C. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt và khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng này kết thúc như được kiểm chứng bằng phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C, và dung dịch nước NaHSO₃ 10% (100mL) được nạp từ từ vào đồng thời duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 20°C. Huyền phù thu được được khuấy trong 0,5 giờ, sau đó lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, làm khô trong không khí trong vài giờ, sau đó làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C qua đêm để thu được 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril dưới dạng chất rắn màu nâu (8g, hiệu suất bằng 28%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,6, 1,4 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157,69, 142,01, 128,86, 124,41, 120,31, 115,99.

Ví dụ 1e. 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril (quy trình hai bước)

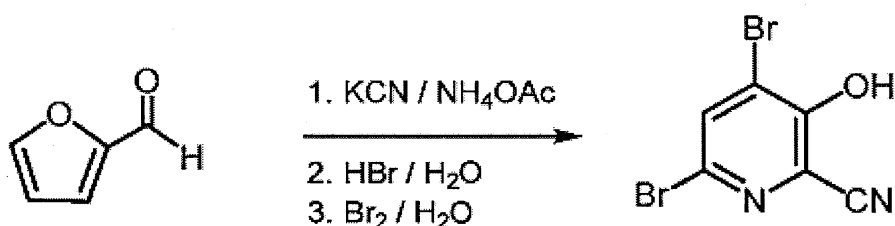


Bổ sung từ từ Br₂ (15,98g, 100mmol) vào dung dịch được khuấy cơ học chứa xyano(furan-2-yl)metanamini bromua (10,15g, 50mmol) trong nước (100mL) ở nhiệt độ 5°C từ phễu nhỏ giọt đồng thời duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 15°C. Sau 30 phút nữa, hỗn hợp phản ứng này được nạp từ từ với dung dịch nước NaHSO₃ 20% (50mL) đồng thời duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 20°C. Huyền phù thu được được khuấy trong 0,5 giờ, sau đó lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, làm khô trong không khí trong vài giờ, sau đó làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C qua đêm để thu được 3-hydroxypicolinonitril dưới dạng chất rắn màu nâu (2,4g, hiệu suất bằng 40%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,6, 1,4 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157,69, 142,01, 128,86, 124,41, 120,31, 115,99; nhiệt độ nóng chảy = 203°C.

Bổ sung từ từ Br₂ (47,9g, 300mmol) vào dung dịch được khuấy cơ học chứa 3-hydroxypicolinonitril (12,01g, 100mmol) và natri axetat (16,4g, 200mmol) trong nước (150mL) và metanol (50mL) ở nhiệt độ 5°C từ phễu nhỏ giọt đồng thời duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 20°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản

ứng này kết thúc như được kiểm chứng bằng phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C, và nạp từ từ dung dịch nước NaHSO₃ 20% (100mL) vào đồng thời duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 20°C. Huyền phù thu được được khuấy trong 0,5 giờ, sau đó lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, làm khô trong không khí trong vài giờ, sau đó làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C qua đêm để thu được 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (27g, hiệu suất bằng 97%). Hợp chất này có đặc tính phổ tương tự như các hợp chất 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril khác được điều chế theo sáng chế.

Ví dụ 1f. 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril (quy trình hai pha)



Bổ sung furan-2-carbalđehyt (144g, 1500mmol) vào huyền phù được khuấy cơ học chứa kali xyanit (103g, 1575mmol) và amoni axetat (347g, 4500mmol) trong etyl axetat (1500mL) và nước (375mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi phản ứng này kết thúc như được kiểm chứng bằng phân tích ¹H NMR, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch natri carbonat 20% (750mL). Sau khi phân tách pha, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (375mL). Lớp hữu cơ chứa 2-amino-2-(furan-2-yl)axetonitril được chiết bằng dung dịch nước axit hydrobromic 3,7% (1953mL, HBr). Lớp hữu cơ được chiết thêm bằng nước (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ thu gom được làm lạnh đến nhiệt độ 5°C và brom (959g, 6000mmol) được nạp từ từ bằng bơm nhu động và ống Teflon vào dung dịch HBr này đồng thời duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 20°C, sau đó hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt và khuấy qua đêm ở nhiệt độ 25°C. Sau khi phản ứng này kết thúc, như được kiểm chứng bằng phân tích ¹H NMR, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C, sau đó dung dịch nước NaHSO₃ 40% (400mL) được nạp từ từ vào đồng thời duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 20°C. Huyền phù thu được được khuấy trong 0,5 giờ, sau đó lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (2 x 200mL), và làm khô ở nhiệt độ môi trường trong không khí để thu được 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (251g, hiệu suất bằng 60%). ¹H

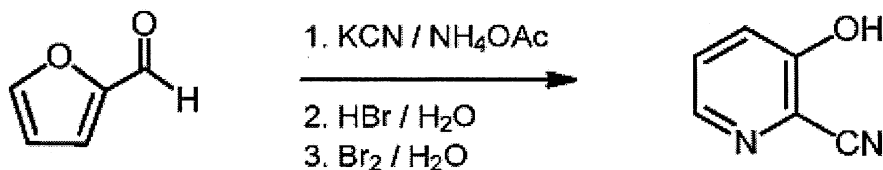
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 155,57, 135,72, 129,77, 125,97, 121,60, 114,59. HRMS-ESI (m/z) tính toán lý thuyết cho $[\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{N}_2]^+$, 275,8534; định lượng thực tế 275,8510. Chất rắn màu nâu vàng này được phát hiện là chứa khoảng 94,5% 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril và nhỏ hơn khoảng 6% hợp chất trung gian mono-brom dưới dạng 4-brom-3-hydroxypicolinonitril hoặc 6-brom-3-hydroxypicolinonitril như được kiểm chứng bằng phân tích khối phổ (MS).

Ví dụ 1g. 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril (quy trình hai pha)

Bình phản ứng thủy tinh hai vỏ dung tích 30L được nạp với amoni axetat (3371g, 43,73mol), etyl axetat (13, 144g), kali xyanit (1,000g, 15,38mol), sau đó nước (1819g) được nạp vào. Máy khuấy được bật đến tốc độ bằng 150 vòng/phút, sau đó furfural (1,398g, 14,56mol) được nạp vào bình phản ứng này bằng bơm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, ở thời điểm này phản ứng này đã kết thúc trên 97% như được kiểm chứng bằng phân tích ^1H NMR. Dung dịch chứa 16% natri carbonat trong nước (7300g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Sau khi để lắng, pha nước được loại bỏ, sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (5677g, 23%). Sau khi loại bỏ nước muối, dung dịch hữu cơ này được chuyển bằng bơm vào bình phản ứng thủy tinh hai vỏ dung tích 50L chứa nước khử ion (8896g). Dung dịch nước HBr 48% (2466g, 14,6mol) được pha loãng bằng nước khử ion (5668g), sau đó dung dịch HBr thu được được bơm vào bình phản ứng dung tích 50L nêu trên kết hợp khuấy trộn ở tốc độ bằng 150 vòng/phút ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ, các pha được để phân tách trong 45 phút. Pha nước được xả vào hai bình dung tích 18,9L. Sau đó, pha hữu cơ được rửa 2 lần bằng nước khử ion (khoảng 2000g). Nước khử ion rửa được thay trong các bình này. Pha hữu cơ được xả loại bỏ, sau đó bình phản ứng dung tích 50L này được rửa bằng etyl axetat (500mL) và nước khử ion (500mL). Pha nước (24,536g) trong hai bình này được chuyển ngược trở lại vào bình phản ứng dung tích 50L này, sau đó phần cặn muối HBr trong các bình này được rửa vào bình phản ứng bằng tổng cộng 1945g nước khử ion, sau đó pha nước trong bình phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và để khuấy qua đêm, sau đó brom (9311g, 56,1mol) được bổ sung vào phản ứng này trong 45 phút (nhiệt độ ban đầu khoảng 0°C), làm nhiệt độ tăng đến 25°C . Trong quá trình bổ sung brom, hợp chất được kết tủa khỏi dung dịch, sau đó hòa tan lại. Khoảng 1 giờ sau khi kết thúc bổ sung brom, các chất rắn bắt đầu hòa tan lại trong dung dịch, sau đó phản ứng này được

gia nhiệt ở nhiệt độ 35°C trong khoảng 24 giờ, sau đó phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ nhỏ hơn 10°C, sau đó dung dịch nước natri bisulfit 40% (3757g) được bổ sung vào để dừng brom dư. Lọc thu nhận chất rắn và rửa bằng nước khử ion (5L) cho đến khi dịch rửa trong suốt. Bánh lọc thu được được để khô trong khay thủy tinh cho đến khối lượng không đổi để thu được bột màu nâu vàng chảy tự do (2590g). Phân tích ^1H NMR cho thấy chất rắn thu được chứa 97,8% khối lượng 4,6-đibrom-3-hydroxy-picolinonitril. Hiệu suất dựa trên phân tích này bằng 62,6%. ^1NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,28 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8$ Hz, 0,03H), 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 0,03H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 155,47, 135,68, 129,86, 125,88, 125,88, 121,63, 114,50. HRMS (m/z) Kiểu ion dương $[\text{M}+1]$ tính toán lý thuyết cho $[\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}]^+$ 276,8607; định lượng thực tế 276,8609.

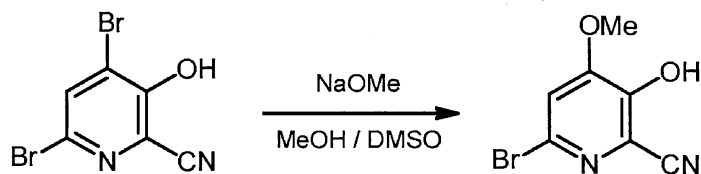
Ví dụ 1h. 3-hydroxypicolinonitril (quy trình hai pha)



Bổ sung amoni axetat (346g, 4500mmol), etyl axetat (1500mL, EtOAc), nước khử ion (300mL), và kali xyanit (KCN, 102,5g, 1574mmol) vào bình phản ứng sạch thành thẳng hai vỏ dung tích 6L. Sau đó, bình KCN và phễu nạp được rửa bằng nước (khoảng 75mL) để rửa KCN còn dư bất kỳ vào bình phản ứng. Bình phản ứng này được đậy kín, làm lạnh đến nhiệt độ 15°C, sau đó máy khuấy được thiết lập đến tốc độ bằng 260 vòng/phút. Sau đó, furfural (144g, 1500mmol) được bổ sung vào bình phản ứng bằng bơm tiêm trong 5 phút. Nhiệt độ trong bình phản ứng tăng từ 15°C đến 22°C. Phản ứng này được khuấy qua đêm (22°C). Máy khuấy được tắt để cho phép phân tách các pha. Sau đó, pha hữu cơ được lấy mẫu để phân tích ^1H NMR. Kết quả phân tích cho thấy trên 99% phản ứng này đã biến đổi thành hợp chất mong muốn. Dung dịch nước natri carbonat 20% (750mL) được bổ sung vào bình phản ứng kết hợp khuấy trộn ở tốc độ bằng 250 vòng/phút trong 10 phút. Pha nước chứa dung dịch natri carbonat được loại bỏ, sau đó pha hữu cơ còn lại được rửa bằng nước muối bão hòa (400mL). Nước HBr 48% (170mL, 1 đương lượng, 1345mmol) được pha loãng trong nước khử ion (khoảng 1300mL) được bổ sung vào bình phản ứng chứa pha hữu cơ. Bình phản ứng chứa pha hữu cơ-nước HBr được trộn ở tốc độ bằng 250 vòng/phút trong 15 phút. Sau khi để lắng, lớp nước được xả vào bình thu hồi dung tích 5L. Sau đó, lớp hữu cơ được rửa thêm bằng

nước khử ion (250mL) cũng được xả vào bình thu hồi dung tích 5L. Sau đó, bình phản ứng được xả sạch và rửa bằng EtOAc (300mL). Sau đó, lớp nước trong bình thu hồi dung tích 5L được vận chuyển chân không ngược trở lại vào bình phản ứng thành thẳng dung tích 5L. Bình thu hồi dung tích 5L được rửa bằng nước (200mL) cũng được bổ sung vào bình phản ứng. Sau đó hỗn hợp trong bình phản ứng này được khuấy, làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, sau đó brom (240g, 1500mmol) được bổ sung qua đường ống Teflon nhờ bơm nhu động trong 30 phút, làm cho nhiệt độ tăng đến 19°C và tạo kết tủa. Phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch nước natri bisulfit 40% (250mL) được bổ sung từ từ vào phản ứng này để duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 40°C. Sau khi dừng bổ sung brom, các chất rắn được thu nhận trên vật liệu thủy tinh và rửa bằng nước và làm khô để thu được 3-hydroxypicolinonitril (85g, hiệu suất bằng 47%) dưới dạng tinh thể rắn màu đỏ. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,21 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,6, 1,4 Hz, 1H) ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157,66, 141,92, 128,72, 124,35, 120,34, 115,97. HRMS (*m/z*) Kiểu ion dương [M+1] tính toán lý thuyết cho [C₆H₅N₂O]⁺ 121,0397; định lượng thực tế 121,0400.

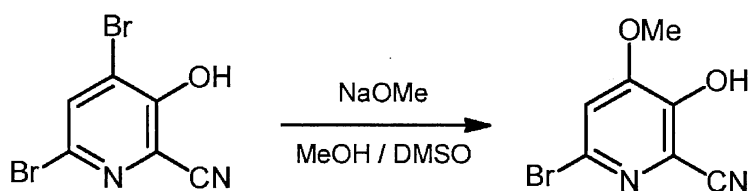
Ví dụ 2a. 6-brom-4-metoxy-3-hydroxypicolinonitril



Bổ sung dung dịch NaOMe 30% trong MeOH (492g, 2,73mol) vào dung dịch được khuấy cơ học chứa 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril (152g, 547mmol) trong DMSO (820mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 55°C và khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 20°C, dừng bằng cách bổ sung từ từ HCl 1,5N (1500mL) để điều chỉnh đến độ pH = 2-3, sau đó chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 1000mL). Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng HCl 0,1N (1000mL) và cô đến thể tích khoảng 500mL, nạp với axetonitril (100mL, ACN), và cuối cùng cô đến khô. Hợp chất thô thu được được rửa bằng HCl 0,1N (1000mL) và lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, làm khô trong không khí trong vài giờ, sau đó làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C qua đêm để thu được 6-brom-3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril dưới dạng chất rắn màu nâu (83g, hiệu suất bằng 66%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ 11,64 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,97 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156,54, 149,35, 131,02, 118,54, 114,91, 114,57, 57,20; HRMS-ESI (m/z) tính toán lý thuyết cho $[\text{C}_7\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}_2]^+$ 227,9533; định lượng thực tế 227,9534; nhiệt độ nóng chảy = 168°C . Dịch chiết nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (hai lần). Các lớp hữu cơ được thu gom và cô với ACN như được mô tả trong sáng chế. Chất rắn thô được hòa tan trong ACN (50mL) và bổ sung từ từ vào HCl 0,1N (400mL) ở nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được khuấy trong 1 giờ và lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước và làm khô để thu được thêm 6-brom-3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril (13g, hiệu suất bằng 10%).

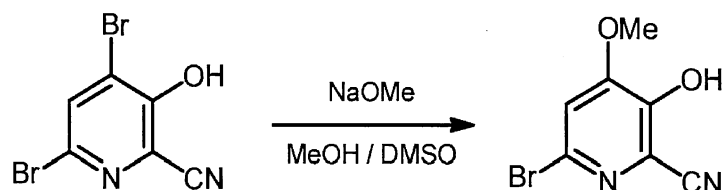
Ví dụ 2b. 6-brom-4-metoxy-3-hydroxypicolinonitril



Hợp chất 4,6-đibrom-hydroxypicolinonitril (500g, 1806mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa DMSO khan (500mL) và MeOH khan (20mL) ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí trơ. Sau đó, natri metoxit (250g, 4606mmol) và 500mL DMSO khan được nạp vào bình phản ứng 4 cổ dung tích 5L đã được sục khí nitơ. Bình phản ứng này được trang bị bộ phận ngưng tụ (đường ống w/N₂), hộp đo nhiệt, máy khuấy từ và vách ngăn (với đường ống nạp liệu dài 3,175mm). Sau đó, dung dịch chứa 4,6-đibrom-hydroxypicolinonitril trong DMSO-MeOH được nạp vào bình phản ứng này ở tốc độ nằm trong khoảng từ 15 đến 20g/phút bằng bơm nhu động nhờ đường ống Teflon dài 3,175mm. Khi nhiệt độ của phản ứng này đạt 55°C , bể nước lạnh được đặt vào xung quanh bình này. Phản ứng này được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 55°C trong quá trình nạp liệu. Sau đó, phản ứng này được duy trì ở nhiệt độ khoảng 54°C trong 1,5 giờ sau khi kết thúc bổ sung các chất. Sau khi phản ứng này kết thúc như được kiểm chứng bằng phân tích ^1H NMR, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ nhỏ hơn 30°C bằng bể nước đá. ở nhiệt độ 30°C , 2L nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này làm cho nhiệt độ dung dịch này tăng đến trên 40°C . Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 30°C , sau đó axit sulfuric 10N được bổ sung vào qua phễu nạp cho đến khi độ pH bằng khoảng 2,5, để gây kết tủa chất rắn màu trắng. Ở độ pH = 2,5, phản ứng này được khuấy trong 30-60 phút trong thời gian này hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 15°C . Chất rắn được lọc, sau đó rửa bằng nước cho đến

khi thu được dịch lọc trong suốt. Chất rắn được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C đến khối lượng không đổi để thu được chất rắn dưới dạng bột màu nâu vàng nhạt (344g, hiệu suất bằng 83%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,64 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,97 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 156,54, 149,35, 131,02, 118,54, 114,91, 114,57, 57,20.

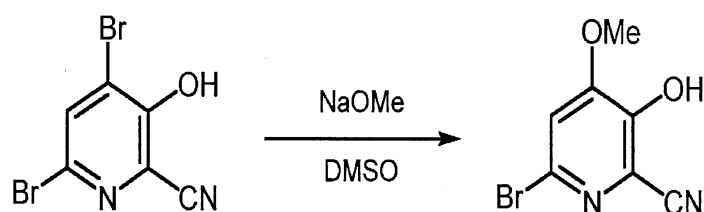
Ví dụ 2c. 6-brom-4-metoxi-3-hydroxypicolinonitril



Dimetyl sulfoxit (25,1kg, DMSO) được nạp vào bình phản ứng làm bằng thép tráng thủy tinh và gia nhiệt trong điều kiện kiểm soát nhiệt độ vỏ thiết bị ở 100°C kết hợp sục khí nitơ ở tốc độ bằng 4L/phút ở áp suất khí quyển trong 18 giờ. Nhiệt độ vỏ thiết bị được giảm đến 35°C và DMSO được để nguội. Hợp chất 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril (8,0kg, 28,8mol) được nạp vào bình phản ứng qua lỗ thông khí và khí nitơ được sục vào ở tốc độ bằng 1L/phút. Bình phản ứng được kiểm soát áp suất ở 25mmHg (áp suất thực tế được kiểm soát ở áp suất định mức nằm trong khoảng từ 35 đến 60mmHg), khuấy ở tốc độ 90 vòng/phút và kiểm soát nhiệt độ, sử dụng hỗn hợp phản ứng thực tế ở nhiệt độ 30°C. Bộ trao đổi nhiệt ở phía trên, được sử dụng để ngưng tụ metanol, được vận hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến -10°C. Hỗn hợp natri metoxit 25% khối lượng trong metanol (16,51kg, 76,4mol) được bơm vào bình phản ứng trong khoảng 30 - 45 phút. Metanol được cất liên tục ra khỏi hỗn hợp phản ứng này và ngưng tụ. Sau khi metoxit đã được bổ sung, nhiệt độ phản ứng này được gia tăng đến 53°C trong 1,5 giờ. Sau khoảng 5,5 giờ đạt được nhiệt độ nằm trong khoảng từ 52°C đến 53°C, phản ứng này được lấy mẫu và đã kết thúc như được xác định bằng phân tích ^1H NMR. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong điều kiện kiểm soát nhiệt độ vỏ thiết bị ở 35°C và metanol được xả qua các đường ống lấy mẫu và bơm nạp natri metoxit. Nước khử ion (25kg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và toàn bộ hỗn hợp được chuyển vào bình phản ứng làm bằng thép không gỉ. Nước khử ion (25kg) được nạp thêm vào bình phản ứng làm bằng thép tráng thủy tinh và toàn bộ hỗn hợp được chuyển vào bình phản ứng làm bằng thép không gỉ. Hỗn hợp nước axit sulfuric 20% (26,6kg) được bổ sung vào dung dịch nước chứa hợp chất phản ứng có tính kiềm (độ pH = 13), natri 6-

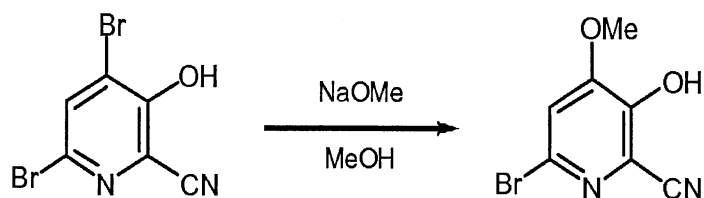
brom-2-xyano-4-metoxypyridin-3-olat, để điều chỉnh đến độ pH < 2. Hợp chất 6-brom-4-metoxi-3-hydroxypicolinonitril đã trung hòa được phân lập bằng cách sử dụng thiết bị ly tâm. Bánh ướt được rửa bằng cách nạp nước khử ion (18,9L) vào bình phản ứng làm bằng thép không gỉ để xả chất rắn còn dư vào thiết bị ly tâm. Chất rắn này được ly tâm khô trong điều kiện khí nitơ trong thiết bị ly tâm và bánh ướt được tiếp tục làm khô trong điều kiện sục khí nitơ khô đến khối lượng không đổi để thu được 6-brom-4-metoxi-3-hydroxypicolinonitril khan dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (5,011kg, hiệu suất bằng 76%). Phân tích ^1H NMR hợp chất thu được cho thấy hợp chất này có độ tinh khiết >99,5%.

Ví dụ 2d. 6-brom-4-metoxi-3-hydroxypicolinonitril



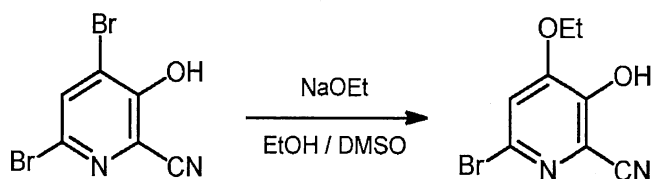
Bổ sung dung dịch chứa 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril (30g, 108mmol) trong DMSO khan (30mL) vào huyền phù đặc chứa natri metoxit (15,2g, 282mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (35mL, DMSO). Dung dịch này được bổ sung trong 30 phút và hỗn hợp phản ứng này được duy trì ở nhiệt độ nhỏ hơn 55°C trong quá trình bổ sung. Dung dịch phản ứng này được gia nhiệt thêm trong 1,5 giờ sau khi kết thúc bổ sung. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm nguội đến nhiệt độ nhỏ hơn 30°C, sau đó nước khử ion (120mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến 25°C. Hỗn hợp phản ứng này được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng axit sulfuric 40%, để kết tủa chất rắn. Lọc thu nhận chất rắn này, rửa bằng axit sulfuric (75mL, độ pH = 1,5), sau đó bằng nước khử ion (25mL). Sau đó, chất rắn này được để khô để thu được hợp chất mong muốn (20,7g, hiệu suất bằng 83,7%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,98 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 156,52, 149,35, 130,99, 118,55, 114,89, 114,52, 57,18.

Ví dụ 2e. 6-brom-4-metoxi-3-hydroxypicolinonitril



Bổ sung dung dịch chứa 25% khối lượng NaOMe trong MeOH (2,59g, 12mmol) vào dung dịch chứa 4,6-đibrom-3 -hydroxypicolinonitril (1,11g, 4,0mmol) trong metanol (7,5mL) trong ống vi sóng dung tích 40mL. Dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong điều kiện vi sóng trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 20°C, dừng bằng cách bổ sung từ từ HCl 2M để điều chỉnh đến độ pH = 4-5. Hỗn hợp phản ứng này được cô bằng cách làm bay hơi quay. Hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel, rửa giải bằng metanol/CH₂Cl₂ để thu được chất rắn mong muốn (0,53g, hiệu suất bằng 58%, nhiệt độ nóng chảy = 177-180°C). ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,33 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, metanol-*d*₄) δ 157,96, 150,91, 132,58, 119,91, 115,50, 115,09, 57,66.

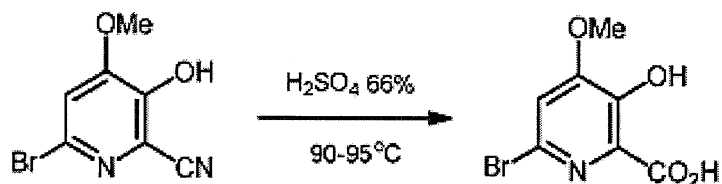
Ví dụ 2f. 6-brom-4-etoxy-3-hydroxypicolinonitril



Bổ sung dung dịch NaOEt 21% trong EtOH (31,5g, 97mol) vào dung dịch được khuấy cơ học chứa 4,6-đibrom-3-hydroxypicolinonitril (5,40g, 19,4mmol) trong DMSO (30mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 55°C trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 20°C và rót vào hỗn hợp chứa HCl đặc (25mL) và nước đá (80g). Kết tủa màu vàng nâu được tạo ra. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (4 x 75mL). Các chất hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (5 x 100mL), sau đó nước muối. Dịch chiết được làm khô (MgSO₄) và làm bay hơi quay để thu được chất rắn màu vàng nâu. Chất rắn này được nghiền với hỗn hợp hexan-ete ở tỷ lệ 1:1 (3 x 20mL), sau đó làm khô trong không khí để thu được chất rắn màu vàng nâu nhạt (4,39g, hiệu suất bằng 93%, nhiệt độ nóng chảy = 175-177°C). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,42 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,25 (q, *J* =

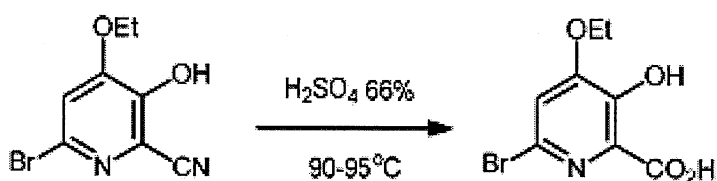
7,0 Hz, 2H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 155,81, 149,32, 131,15, 118,63, 114,94, 114,87, 65,74, 13,94. HRMS-ESI (m/z) tính toán lý thuyết cho $[\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2]^+$, 241,9691; định lượng thực tế 241,9690.

Ví dụ 2g. axit 6-brom-3-hydroxy-4-metoxypicolinic



Bổ sung H_2SO_4 (66%, 384mL) vào 6-brom-3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril rắn được khuấy cơ học (88g, 384mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt và khuấy qua đêm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90°C đến 95°C . Sau khi phản ứng này kết thúc như được kiểm chứng bằng phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 40°C và chuyển từ từ vào bình phản ứng đã chứa nước (3072g) để kết tủa hợp chất. Huyền phù thu được được khuấy trong 0,5 giờ. Kết tủa thu được được lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong không khí qua đêm để thu được axit 6-brom-3-hydroxy-4-metoxypicolinic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (95g, hiệu suất bằng 100%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,48 (s, 1H), 3,97 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,12, 156,58, 149,09, 130,19, 129,86, 114,46, 56,79; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán lý thuyết cho $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrNO}_4$, 246,948; định lượng thực tế 246,948; nhiệt độ nóng chảy = $167\text{--}170^\circ\text{C}$.

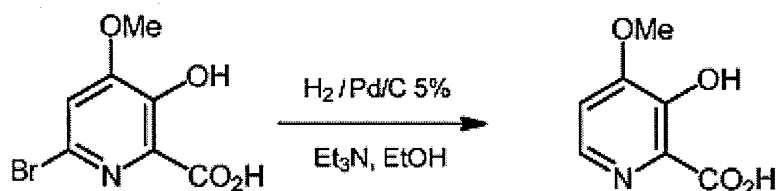
Ví dụ 2h. axit 6-brom-4-etoxy-3-hydroxypicolinic



Hợp chất 6-brom-4-etoxy-3-hydroxypicolinonitril (906mg, 3,73mmol) được bổ sung vào H_2SO_4 (66%, 15mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy cơ học và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 17 giờ, làm nguội đến nhiệt độ môi trường, và rót vào 12g nước đá. Dung dịch chứa NaOH 50% được bổ sung vào cho đến khi chất rắn màu vàng nâu kết tủa. Chất rắn này được chiết bằng EtOAc (3 x 25mL), làm khô bằng

MgSO₄, và làm bay hơi quay để thu được tinh thể rắn màu trắng (923mg, hiệu suất bằng 94%, nhiệt độ nóng chảy = 152 - 155°C). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,5 (br, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,19 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). HRMS-ESI (*m/z*) [M+H]⁺ tính toán lý thuyết cho C₈H₈BrNO₄, 260,9637; định lượng thực tế 260,964.

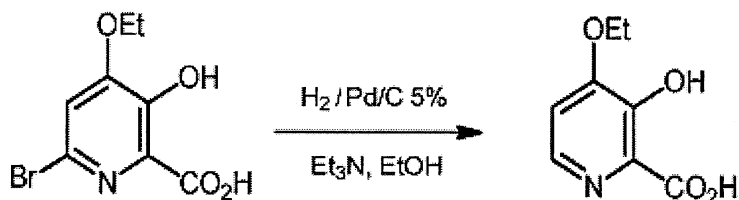
Ví dụ 2i. axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic



Mẻ 1: Bổ sung triethylamin (40,7g, 402mmol) vào axit 3-hydroxy-6-brom-4-metoxypicolinic (47,5g) và EtOH (576mL) trong bình lắc Parr (2L). Sau đó, trong điều kiện khí nitơ, Pd/C 5% (20g, 9,6mmol; 5% mol) được bổ sung vào bình này. Huyền phù đặc phản ứng này được đặt vào máy lắc Parr và bình này được đặt trong điều kiện khí hydro (40-45 psi) và lắc. Sau khi phản ứng này kết thúc như được kiểm chứng bằng phân tích HPLC, khí hydro được loại bỏ trong điều kiện chân khô và thay bằng khí nitơ. Huyền phù đặc phản ứng này được lọc qua đệm xelit và đệm xelit được rửa bằng etanol mới.

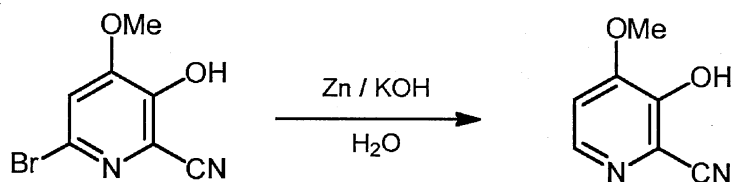
Mẻ 2: Bổ sung triethylamin (40,7g, 402mmol) vào axit 3-hydroxy-6-brom-4-metoxypicolinic (47,5g) và EtOH (576mL) trong bình lắc Parr (2 L). Sau đó, trong điều kiện khí nitơ, Pd/C 5% (10g, 4,8mmol; 2,5% mol) được bổ sung vào. Phản ứng thứ hai này được kết thúc như được mô tả trong mẻ 1. Dịch lọc etanol thu được trong 2 mẻ được thu gom và cô để thu được chất rắn. Chất rắn này được pha loãng bằng HCl 0,2N (400mL) để điều chỉnh đến độ pH = 1-2 và huyền phù thu được được khuấy trong 10-15 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó, lọc thu nhận chất rắn này, rửa bằng nước và làm khô trong không khí trong vài giờ, sau đó làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (55g, hiệu suất bằng 85%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,16, 162,03, 152,52, 132,32, 126,57, 109,13, 57,35; HRMS-ESI (*m/z*) tính toán lý thuyết cho C₇H₇NO₄, 169,0379; định lượng thực tế 169,0375; nhiệt độ nóng chảy = 219°C.

Ví dụ 2j. axit 3-hydroxy-4-etoxypicolinic



Bổ sung triethylamin (599mg, 5,92mmol) vào axit 6-brom-4-etoxy-3-hydroxypicolinic (739mg) và EtOH (20mL) trong bình lắc Parr (0,5 L). Pd/C 5% (300mg, 0,141mmol; 5% mol) được bổ sung vào bình này. Hỗn hợp phản ứng này được lắc trong điều kiện khí hydro (45 psi) trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit, và đệm xelit được rửa bằng etanol. Dịch lọc được làm bay hơi quay để thu được chất rắn màu trắng (1,047g), sau đó chất rắn này được tạo huyền phù đặc trong HCl 0,1M (15mL) và lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng HCl 0,1M (5mL), sau đó bằng nước (5mL). Chất rắn này được làm khô trong không khí để thu được bột màu trắng nhạt (402mg, hiệu suất bằng 78%, nhiệt độ nóng chảy = 216-219°C). Phân tích ^1H NMR cho thấy sự có mặt của 7% Et_3NHCl cùng với phổ cộng hưởng từ của hợp chất mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,4 (br, 1H), 8,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,32 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 126 MHz) δ 164,33, 161,13, 152,37, 132,44, 126,92, 109,53, 66,02, 14,05. HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán lý thuyết cho $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_4$, 183,0532; định lượng thực tế 183,0536.

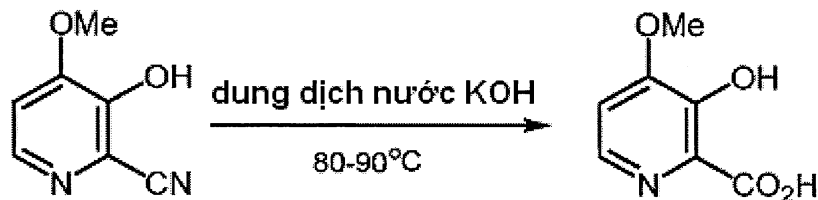
Ví dụ 2k. 3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril



Huyền phù chứa 6-brom-3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril (7,5g, 32,7mmol), hạt kẽm (4,28g, 65,5mmol) và dung dịch nước KOH 20% (100mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng này kết thúc như được kiểm chứng bằng phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit. Dịch chiết nước được làm lạnh đến nhiệt độ 5°C và điều chỉnh đến độ pH khoảng 3-4 bằng HCl 3N (khoảng 125mL). Chất rắn kết tủa được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong không khí, sau đó làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được 3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril

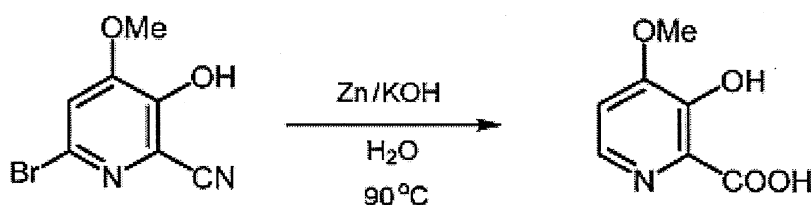
dưới dạng chất rắn màu nâu (4g, hiệu suất bằng 81%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 154,69, 148,59, 143,51, 119,84, 116,07, 110,54, 56,36; HRMS-ESI (m/z) tính toán lý thuyết cho $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$, 150,043; định lượng thực tế 150,0429; nhiệt độ nóng chảy = 224°C.

Ví dụ 2l. axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic



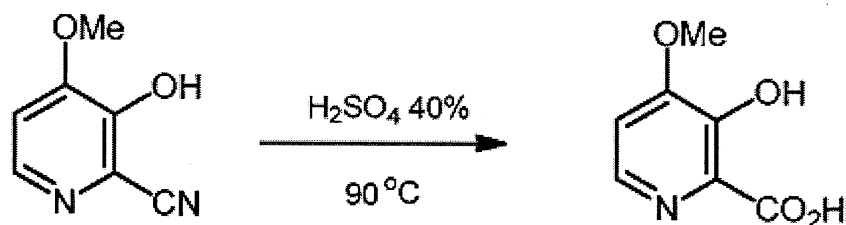
Bình đáy tròn ba cổ dung tích 1L được nạp với KOH (125g, 1952mmol, 88% định lượng cho KOH), sau đó nước (400g) được bổ sung vào. Bình này được trang bị máy khuấy cơ học, hộp đo nhiệt, và bộ phận ngưng tụ (cửa nạp w/N2). Dung dịch này được trộn cho đến khi KOH hòa tan. Sau đó, 3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril (50g, 334mmol) được bổ sung vào dung dịch này, và không gây tỏa nhiệt. Phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C. Sau khi phản ứng này kết thúc như được kiểm chứng bằng phân tích NMR (12 giờ), dung dịch phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ môi trường và để yên qua đêm. HCl 12N được bổ sung vào cho đến khi độ pH = 2-3, để kết tủa hợp chất khỏi dung dịch. Lọc thu nhận chất rắn này và rửa bằng MeOH (10mL), sau đó rửa bằng MTBE (10mL). Hợp chất này được để khô qua đêm, sau đó làm khô trong lò chân không trong 4 giờ ở nhiệt độ 60°C để thu được axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (49,2g, hiệu suất bằng 87,2%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164,16, 162,03, 152,52, 132,32, 126,57, 109,13, 57,35; HRMS-ESI (m/z) tính toán lý thuyết cho $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_4$, 169,0379; định lượng thực tế 169,0375.

Ví dụ 2m. axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic



Bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1L được trang bị máy khuấy cơ học được nạp với 6-brom-3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril (45,8g, 200mmol) và hạt kẽm (14,38g, 220mmol) trong nước (200mL). KOH 45% (125g, 1000mmol) được nạp từ từ vào ở nhiệt độ phòng. Phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C. Sau khi phản ứng này kết thúc như được kiểm chứng bằng phân tích HPLC (20 giờ), dung dịch phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit. Dịch lọc thu được được làm nguội bằng bể nước đá, sau đó HCl 12N (khoảng 90mL) được bổ sung vào cho đến khi độ pH = 0,9. Lọc thu nhận chất rắn và rửa bằng HCl 0,1N và nước. Hợp chất này được để khô qua đêm, sau đó làm khô trong lò chân không qua đêm ở nhiệt độ 50°C để thu được axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (26,9g, hiệu suất bằng 80%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164,16, 162,03, 152,52, 132,32, 126,57, 109,13, 57,35; HRMS-ESI (m/z) tính toán lý thuyết cho $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_4$, 169,0379; định lượng thực tế 169,0375.

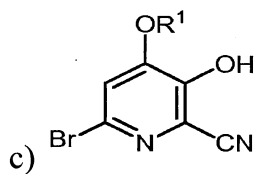
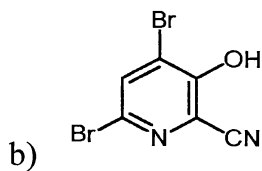
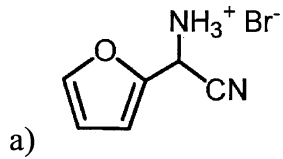
Ví dụ 2n. axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic



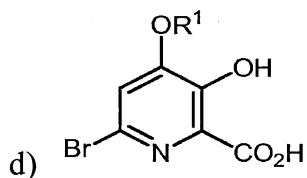
Bổ sung dung dịch nước H_2SO_4 40% (125mL) vào axit 3-hydroxy-6-brom-4-metoxypicolinic rắn được khuấy cơ học (3,9g, 26mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp thu được được gia nhiệt và khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi phản ứng này kết thúc như được kiểm chứng bằng phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 5°C, và dung dịch nước NaOH 25% (khoảng 250mL) được nạp từ từ vào hỗn hợp phản ứng này để điều chỉnh đến độ pH = 1-2. Huyền phù thu được được khuấy trong 10-15 phút ở nhiệt độ phòng và lọc thu nhận chất rắn. Bánh lọc được rửa bằng nước và làm khô trong không khí trong vài giờ, sau đó làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic dưới dạng chất rắn màu nâu (3,1g, hiệu suất bằng 70%; nhiệt độ nóng chảy 227°C). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164,16, 162,03, 152,52, 132,32, 126,57, 109,13, 57,35.

YÊU CẦU BẢO HỘ

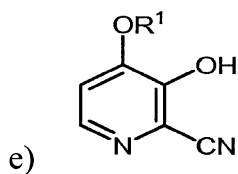
1. Hợp chất trung gian dùng để điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó R^1 là C_1 - C_3 alkyl;

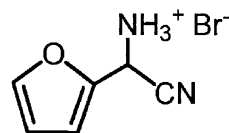


trong đó R^1 là C_1 - C_3 alkyl; và

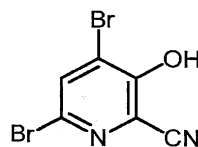


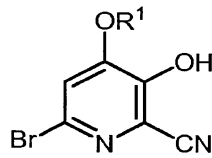
trong đó R^1 là C_1 - C_3 alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



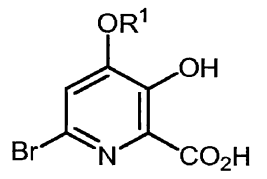
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:





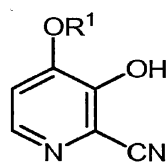
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R¹ là metyl.

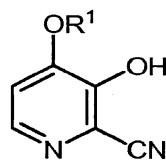


6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R¹ là metyl.



8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là: , và R¹ là C₂-C₃ alkyl.



9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó hợp chất này là: , và R¹ là C₃ alkyl.