



(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)



1-0026168

(51)⁷ C07D 213/803; C07D 307/54

(13) B

(21) 1-2016-05102

(22) 07/07/2015

(86) PCT/US2015/039411 07/07/2015

(87) WO2016/007532 14/01/2016

(30) 62/021,868 08/07/2014 US

(45) 25/11/2020 392

(43) 27/03/2017 348A

(73) DOW AGROSCIENCES LLC (US)

9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268, United States of America

(72) RENGA James M. (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ AXIT 3-HYĐROXYPICOLINIC

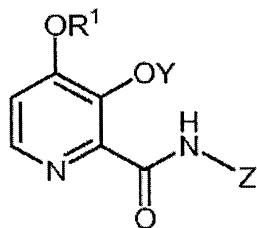
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất este 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinat được điều chế từ furan-2-yl aminoaxetat ở một bước phản ứng hóa học bằng cách sử dụng phản ứng brom hóa chuyên vị.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic từ furan được thế ở vị trí 2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Patent Mỹ số 6,521,622 B1 và các đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 61/747,723 và 14/142,183, nội dung của các tài liệu này được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn, mô tả, trong số những thứ khác, các hợp chất amit thơm dị vòng nhất định có công thức chung:

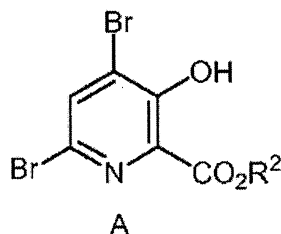


và việc sử dụng chúng làm thuốc diệt nấm.

Các tài liệu này cũng mô tả quy trình điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic dùng làm các hợp chất trung gian quan trọng trong quy trình điều chế các amit thơm dị vòng này. Do đó, sẽ rất hữu ích nếu có các quy trình có hiệu quả và có thể mở rộng để điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic từ các nguyên liệu thô rẻ tiền.

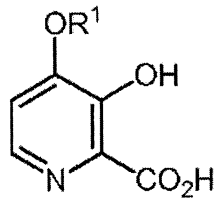
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức A:



trong đó R² là C₁-C₄ alkyl.

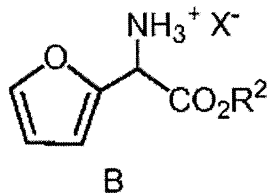
Hợp chất có công thức A là hữu ích trong các quy trình điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic có công thức:



trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl.

Hợp chất có công thức A được điều chế bằng quy trình bao gồm các bước sau:

a) tạo ra hỗn hợp bằng cách bổ sung chất brom hóa, bazơ và nước vào hợp chất có công thức B:

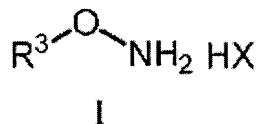


trong đó X là Cl hoặc Br, và R² là C₁-C₄ alkyl; và

b) tách hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp này.

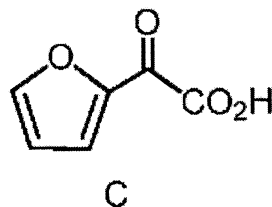
Hợp chất có công thức B được điều chế bằng quy trình bao gồm các bước sau:

a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp với muối O-alkylhydroxylamin hydrohalogenua có công thức I:

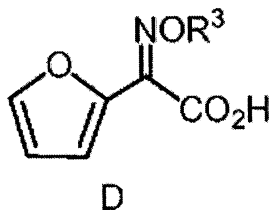


trong đó X là Cl hoặc Br, và R³ là C₁-C₄ alkyl;

bazơ, dung môi và hợp chất có công thức C;

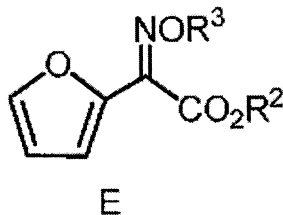


b) tách hợp chất có công thức D ra khỏi hỗn hợp thứ nhất này:



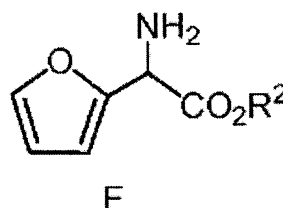
trong đó R³ là C₁-C₄ alkyl;

- c) trộn hợp chất có công thức D với rượu và hợp chất axit hoặc hợp chất tạo thành axit và sau đó làm nóng để tạo ra hỗn hợp thứ hai; và
 d) tách hợp chất có công thức E ra khỏi hỗn hợp thứ hai này:



trong đó R^2 và R^3 độc lập là C_1 - C_4 alkyl;

- e) bổ sung chất khử vào hợp chất có công thức E để tạo ra hỗn hợp thứ ba;
 f) tách hợp chất có công thức F ra khỏi hỗn hợp thứ ba này.

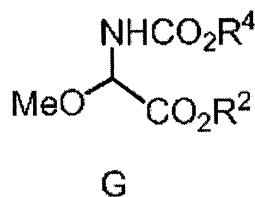


trong đó R^2 là C_1 - C_4 alkyl;

- g) bổ sung axit vô cơ vào hợp chất có công thức F để tạo ra hỗn hợp thứ tư; và
 h) tách hợp chất có công thức B ra khỏi hỗn hợp thứ tư này.

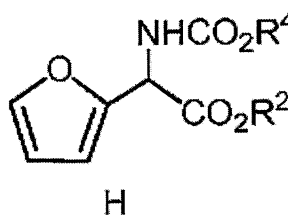
Hợp chất có công thức B cũng có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm các bước sau:

- a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp với furan, axit Lewis và hợp chất có công thức G:



trong đó R^2 là C_1 - C_4 alkyl và R^4 là nhóm phân tách axit được chọn từ alyl, benzyl hoặc alyl được thế hoặc nhóm benzyl;

- b) tách hợp chất có công thức H ra khỏi hỗn hợp thứ nhất:



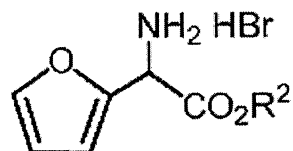
trong đó R^2 và R^4 là như được xác định ở bước a);

- c) bổ sung axit vô cơ vào hợp chất có công thức H để tạo ra hỗn hợp thứ hai; và

d) tách hợp chất có công thức B ra khỏi hỗn hợp thứ hai này.

Theo một số phương án, axit Lewis được sử dụng trong quy trình là bo triflorua eterat. Theo một số phương án, nhóm phân tách axit là nhóm benzyl. Theo một số phương án, axit mạnh được sử dụng trong quy trình là ít nhất một axit được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric và axit bromhydric.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian mới điều chế được bằng quy trình theo sáng chế, tức là hợp chất có công thức:

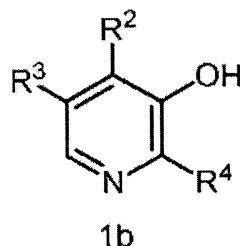
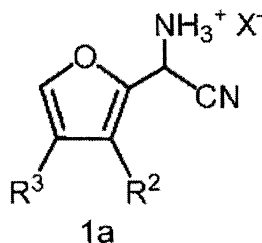


trong đó R^2 là C_1 - C_4 alkyl.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "tách," hoặc "việc tách" khi được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là việc loại bỏ một phần hoặc hoàn toàn sản phẩm mong muốn ra khỏi các hợp phần khác của hỗn hợp trong quy trình hóa học cuối bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, lọc, chiết, chưng cất, kết tinh, ly tâm, chuẩn độ, tách pha lỏng-lỏng hoặc các phương pháp khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các sản phẩm đã tách có thể có độ tinh khiết nằm trong khoảng từ <50% đến > 50%, và có thể được tinh chế đến độ tinh khiết cao hơn bằng cách sử dụng các phương pháp tinh chế chuẩn. Sản phẩm đã tách cũng có thể được sử dụng ở bước xử lý tiếp theo có hoặc không có tinh chế.

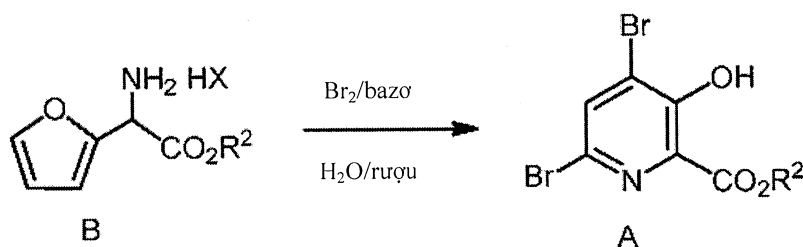
Muối xyano(furan-2-yl)methanaminium halogenua có công thức la đã được điều chế và sử dụng làm các sản phẩm trung gian trong quy trình điều chế 3-hydroxypicolonitril và 3-hydroxy-picolinoamit có công thức lb như được mô tả trong *Acta Chem. Scand.* 19 (1965), pg. 1 147-1152,



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

A. Điều chế hợp chất có công thức A

Trong quy trình được đề cập trong bản mô tả này, este 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinat có công thức A được điều chế từ muối alkyl 2-amino-2-(furan-2-yl)axetat hydrohalogenua có công thức B ở một bước phản ứng hóa học bằng cách sử dụng phản ứng brom hóa chuyển vị. Hợp chất furan ban đầu có công thức B, ở dạng muối HCl hoặc HBr và trong đó R² là C₁-C₄ alkyl, được xử lý bằng chất brom hóa thích hợp như brom, 1,3-đibromo-5,5-đimetylhydantoin hoặc N-bromosuccinimit. Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng khoảng 4 mol đương lượng bromo. Thuận tiện là, có thể sử dụng một lượng dư chất brom hóa như lượng dư 5%, 10% hoặc 15% mol, để đảm bảo phản ứng diễn ra hoàn toàn.

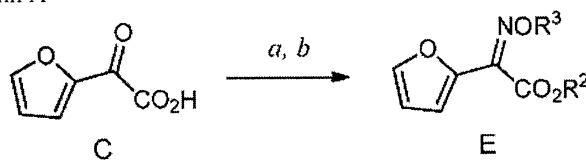


Bazơ được sử dụng trong phản ứng và có thể được chọn từ natri axetat hoặc kali axetat và các bazơ tương tự. Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện trong dung môi proton hoặc môi trường phản ứng như nước, hoặc hỗn hợp của nước và rượu như metanol hoặc etanol. Nhiệt độ mà tại đó phản ứng được thực hiện nằm trong khoảng từ 0°C đến 10°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Khi hoàn thành việc bổ sung chất brom hóa, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong đó trong khoảng thời gian 15-48 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm mong muốn được thu hồi bằng cách sử dụng phương pháp tách và tinh chế chuẩn.

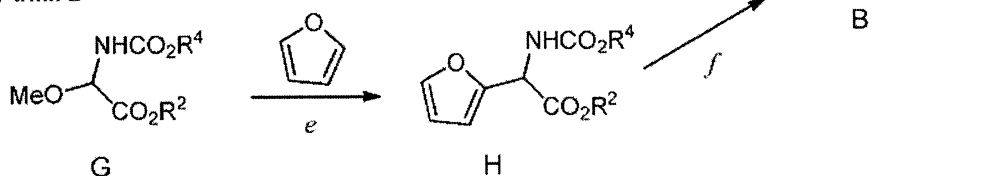
Muối alkyl 2-amino-2-(furan-2-yl)axetat hydrohalogenua có công thức B có thể được điều chế bằng hai quy trình hóa học được thể hiện trong Sơ đồ 1. Theo quy trình A, axit 2-(furan-2-yl)-2-oxoaxetic (Công thức C) được chuyển hóa trước tiên thành este O-alkyl oxim có công thức E (các bước phản ứng hóa học a và b), như được mô tả trong Chemical Research in Toxicology, 24(5) 706-717 (2011) và trong PCT Int. Application 20051 11001 (2005), và sau đó E được chuyển hóa thành muối halogenua có công thức B (các bước phản ứng hóa học c và d). Theo quy trình B, alkyl 2-metoxo-2-(N-carboxyalkylamino)-axetat có:

Sơ đồ 1

Quy trình A



Quy trình B

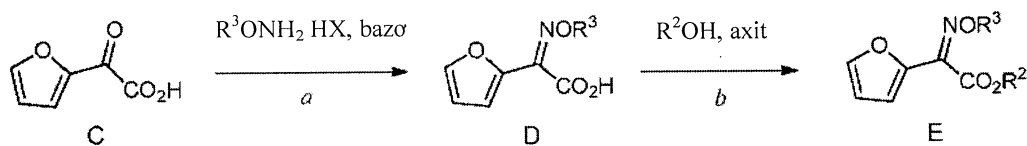


Hợp chất có Công thức G được liên hợp với furan, như được mô tả trong *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(11), 3551-3564 (2012), để tạo ra furan được thế ở vị trí 2 có công thức H (bước phản ứng hóa học e) mà sau đó được chuyển hóa thành muối halogenua có công thức B (bước phản ứng hóa học f).

A. Điều chế hợp chất có công thức B - Quy trình A

Este O-alkyl oxim có công thức E được điều chế (các bước phản ứng hóa học a và b) bằng cách kết hợp trước tiên cùng với muối O-alkyl-hydroxylamin hydrohalogenua, axit 2-(furan-2-yl)-2-oxoaxetic (Công thức C), bazơ và dung môi, và làm nóng hỗn hợp thu được để tạo ra axit oxim có công thức D. Từ một đến ba mol đương lượng muối O-alkyl-hydroxylamin hydrohalogenua (R^3 là C_1 - C_4 alkyl) đến từ hai đến sáu mol đương lượng bazơ có thể được sử dụng trong phản ứng này. Các bazơ thích hợp bao gồm trialkylamin, cacbonat kim loại kiềm như natri cacbonat hoặc kali cacbonat, và các bazơ tương tự.

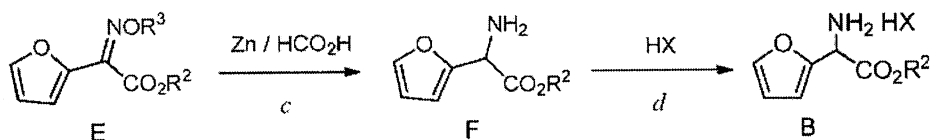
Các dung môi thích hợp bao gồm rượu như metanol, etanol hoặc 2-propanol. Phản ứng theo sáng chế thường được thực hiện kết hợp lắc đủ để duy trì hỗn hợp về cơ bản đồng đều chứa các chất phản ứng và nói chung đòi hỏi từ 1 đến 10 giờ, tốt hơn là



từ 1 đến 5 giờ, để diễn tiến đến khi hoàn thành. Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 85°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 45°C đến 65°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, axit oxim có công thức D được thu hồi bằng cách sử dụng phương pháp tách và tinh chế chuẩn.

Axit O-alkyl oxim có công thức D tiếp theo được chuyển hóa thành este có công thức E bằng cách este hóa trong dung môi rượu với sự có mặt của axit hoặc hợp chất tạo thành axit. Các dung môi rượu thích hợp bao gồm rượu C₁-C₄ như, ví dụ, metanol, etanol, 1-propanol và 1-butanol. Các axit thích hợp bao gồm các axit mạnh như axit clohydric khan, axit sulfuric hoặc axit p-toluensulfonic, và hợp chất tạo thành axit thích hợp bao gồm halogenua của axit carboxylic như axetyl clorua, axetyl bromua, propionyl clorua hoặc propionyl bromua, và các hợp chất thích hợp. Từ 0,01 đến 2,0 mol đương lượng axit hoặc hợp chất tạo thành axit có thể được sử dụng. Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 85°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 45°C đến 65°C trong khoảng thời gian từ 8 đến 48 giờ, tốt hơn là trong khoảng thời gian từ 12 đến 24 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, oxim este có công thức E được thu hồi bằng cách sử dụng phương pháp tách và tinh chế chuẩn.

Este O-alkyl oxim có công thức E tiếp theo được chuyển hóa thành aminoeste có công thức F bằng cách khử bằng bột kẽm (bước phản ứng hóa học c). Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi rượu chứa 50% dung dịch nước axit formic. Tỷ lệ thể tích thích hợp của dung môi rượu và 50% dung dịch nước axit formic là từ 4: 1 đến 1 : 1, tốt hơn là từ 2: 1 đến 1 : 1. Các dung môi rượu thích hợp bao gồm rượu có 1 đến 4 nguyên tử cacbon như, ví dụ, metanol, etanol, 1-propanol và 1-butanol, Tốt hơn là, metanol có thể được sử dụng. Từ 2 đến 4 mol đương lượng bột kẽm thường được sử dụng và sự khử thường chạy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-10°C trong 0,5 đến 2 giờ và tiếp theo ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 12 đến 48 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, aminoeste F được thu hồi bằng cách sử dụng phương pháp tách và tinh chế chuẩn.

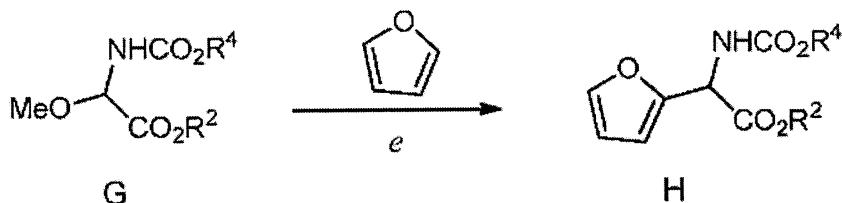


Tiếp theo, aminoeste F được chuyển hóa thành muối halogenua có công thức B bằng cách xử lý bằng axit mạnh như axit clohydric, axit bromhydric hoặc axit sulfuric. Từ 2 đến 6 mol đương lượng axit mạnh có thể được sử dụng

và có thể được bổ sung vào dung dịch chứa aminoeste F trong dung môi không thể trộn lẫn với nước như dietyl ete, metyl t-butyl ete, 2-metyl furan, đioxan, và các dung môi tương tự. Axit mạnh thường được sử dụng ở dạng khan như dung dịch trong dung môi không phải là nước như, ví dụ, axit axetic hoặc đioxan. Axit mạnh cũng có thể được bổ sung vào quy trình ở dạng khí hoặc chất lỏng nguyên chất. Axit mạnh thường được bổ sung vào aminoeste F ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo hỗn hợp thu được được phản ứng trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 2,0 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Muối halogenua B được thu hồi bằng cách sử dụng phương pháp tách và tinh chế chuẩn.

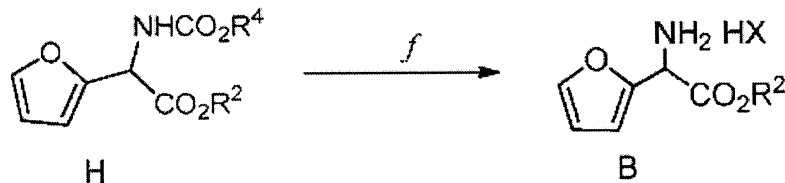
B. Điều chế hợp chất có công thức B - Quy trình B

Bằng cách sử dụng quy trình B (Sơ đồ 1), dẫn xuất của axit 2-metoxycarbonyl có công thức G được liên hợp với furan với sự có mặt của axit Lewis tạo ra furan được thế ở vị trí 2 có công thức H. Hợp chất có công thức G, trong đó R² là C₁-C₄ alkyl và R⁴ là nhóm có thể phân tách axit được chọn từ alyl, benzyl hoặc nhóm được thế alyl hoặc nhóm benzyl, được đặt vào dung môi và tiếp theo được xử lý ở nhiệt độ trong phòng bằng axit Lewis, tiếp theo là bổ sung ngay furan. Các dung môi thích hợp để sử dụng trong phản ứng này bao gồm dietyl ete, metyl t-butyl ete, 2-metyl furan, đioxan, và các dung môi tương tự. Axit Lewis thích hợp bao gồm bo triflorua eterat, nhôm trichlorua, thiếc tetrachlorua, và các axit tương tự. So với hợp chất G, từ 1,0-2,0, tốt hơn là từ 1,2-1,7, mol đương lượng axit Lewis đến 2,0-6,0, tốt hơn là 3,0-5,0, mol đương lượng furan thường được sử dụng trong phản ứng ngẫu hợp này. Phản ứng này thường được thực hiện trong khoảng thời gian từ 10 giờ đến 48 giờ, tốt hơn là từ 18 đến 32 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, furan được thế ở vị trí 2 có công thức H được thu hồi bằng cách sử dụng phương pháp tách và tinh chế chuẩn.



Hợp chất có công thức H được chuyển hóa thành hợp chất có công thức B bằng cách xử lý bằng axit mạnh như axit clohydric, axit bromhydric hoặc axit sulfuric, ở nhiệt độ trong phòng trong dung môi axit carboxylic phân cực như axit axetic, axit propionic, và các axit tương tự. Từ 2,0 đến 7,0, tốt hơn là

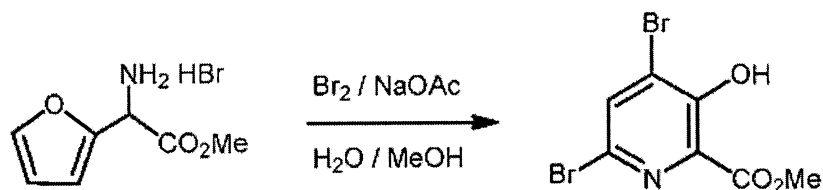
từ 4,0 đến 6,0, mol đương lượng axit mạnh có thể được sử dụng. Phản ứng được thực hiện trong khoảng từ 0,25 đến 5,0 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 0,5 đến 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, furan được thể ở vị trí 2 có công thức B được thu hồi bằng cách sử dụng phương pháp tách và tinh chế chuẩn.



Ví dụ thực hiện sáng chế

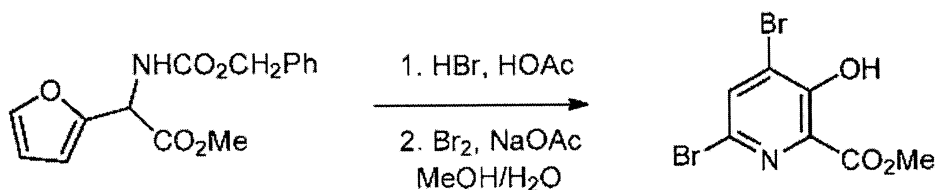
Các ví dụ sau được đưa ra nhằm minh họa sáng chế.

Ví dụ 1a. Metyl 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinat



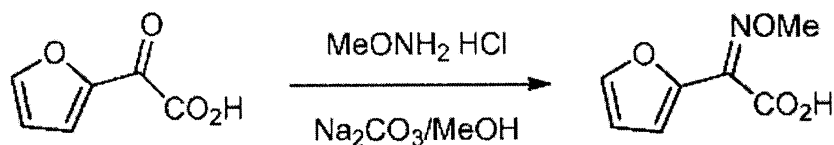
Dung dịch đang khuấy từ mạnh chứa metyl 2-amino-2-(furan-2-yl)axetat hydrobromua (0,84 g, 3,56mmol) và natri axetat (1,255 g, 15,30mmol) trong 40mL nước ở 0°C được bổ sung từng giọt dung dịch chứa bromo (0,788mL, 15,30mmol) trong 10mL MeOH trong 30 phút. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu thủy tinh xóp và chất rắn màu trắng được rửa bằng nước. Loại bỏ dung môi thu được metyl 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinat (577mg, 1,837mmol, hiệu suất 51,6%) ở dạng chất rắn màu trắng; Mp 180-181°C (được tái kết tinh từ heptan). ¹H NMR (600 MHz, Clorofom-d) δ 11,35 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,07 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, Clorofom-d) δ 168,74, 156,02, 136,85, 130,14, 129,92, 124,67, 53,84. HRMS-ESI (m/z) tính toán đối với [C₇H₅Br₂N₃O₃]⁺, 308,8636; phát hiện được, 308,8638.

Ví dụ 1b: Metyl 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinat



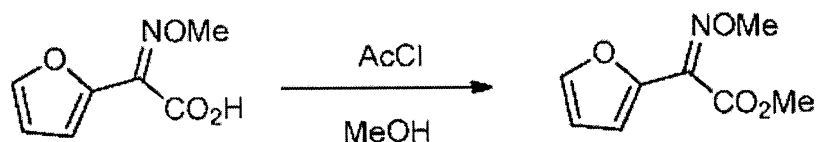
33% khối lượng hydro bromua (10,00mL, 55,2mmol) đang khuấy từ trong axit axetic được bổ sung metyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-

(furan-2-yl)axetat (2,89 g, 10mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, 150mL ete khan được bổ sung để tạo ra 2,34 g chất rắn màu xám. Dung dịch đang khuấy từ mạnh chứa chất rắn màu xám này và natri axetat (3,53 g, 43,0mmol) trong 100mL nước ở 0°C được bổ sung từng giọt dung dịch chứa bromo (2,215mL, 43,0mmol) trong 20mL MeOH trong 30 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu thủy tinh xộp. Chất rắn màu trắng nhờ được hoà tan trong 75mL CH₂Cl₂, được rửa bằng 5mL dung dịch nước bão hoà chứa Na₂S₂O₃ và 5mL dung dịch nước bão hoà chứa NaCl, và được làm khô (MgSO₄). Loại bỏ dung môi thu được metyl 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinat (1,43g, 4,32mmol, hiệu suất 43,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ; Mp 179-180°C (được tái kết tinh từ heptan). *H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ 11,36 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 4,07 (s, 3H). Ví dụ 2a. axit 2-(Furan-2-yl)-2-(metoxyimino)axetic



Hỗn hợp đang khuấy từ chứa axit 2-(furan-2-yl)-2-oxoaxetic (5,0g, 35,7mmol), O-methylhydroxylamin hydroclorua (5,96g, 71,4mmol) và Na₂CO₃ (15,13g, 143mmol) trong 100mL MeOH được đun hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và HCl đặc được bổ sung từ từ cho đến khi thu được độ pH 2-3. Phần lớn dung môi được loại bỏ bằng thiết bị cô quay và phần cặn được pha loãng bằng 50mL nước và 100mL ete. HCl đặc được bổ sung lại để tạo ra độ pH 2-3. Lớp nước được chiết bằng 2x50mL ete. Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng 50mL dung dịch bão hoà chứa NaCl, được làm khô (MgSO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra 6,58 g axit 2-(furan-2-yl)-2-(metoxyimino)axetic thô dưới dạng dầu nhớt (tinh thể được tạo thành khi đứng yên).

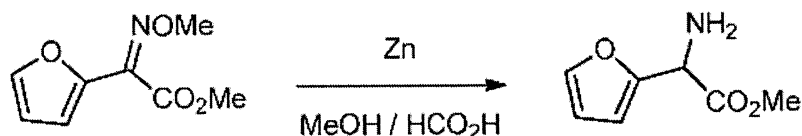
Ví dụ 2b. Metyl 2-(furan-2-yl)-2-(metoxyimino)axetat



Axit 2-(furan-2-yl)-2-(metoxyimino)axetic thô (Ví dụ 2a) được hoà tan trong 100mL MeOH và được bổ sung vào dung dịch chứa axetyl clorua (3,82mL, 53,5mmol) trong 50mL MeOH. Sau khi đun hồi lưu trong 16 giờ, dung môi được loại bỏ bằng thiết bị cô quay và sản phẩm thô được bổ sung vào 100mL EtOAc và 20mL nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng 20mL dung dịch bão

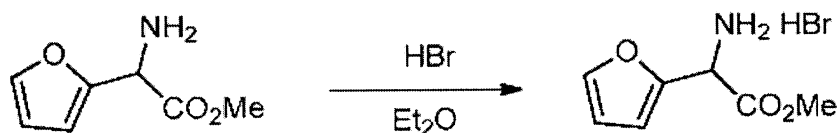
hoà chứa NaCl, được làm khô (MgSO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra methyl 2-(furan-2-yl)-2-(metoxyimino)axetat (6,35g, 32,9mmol, hiệu suất 92%) dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm này là hỗn hợp của chất đồng phân có tỷ lệ 4: 1 bằng ¹H NMR, Chất đồng phân chính: H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ 7,53 (dd, J - 1,7, 0,6 Hz, HI), 7,31 (dd, J = 3,5, 0,6 Hz, 1 H), 6,54 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,94 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, Clorofom-d) δ 162,77, 144,82, 143,80, 142,47, 1 19,34, 1 1 1,78, 63,95, 53,10, HRMS-ESI (m/z) tính toán đối với [C₈H₉NO₄]⁺, 183,0532; phát hiện được, 183,0539.

Ví dụ 2c. Metyl 2-amino-2-(furan-2-yl)axetat



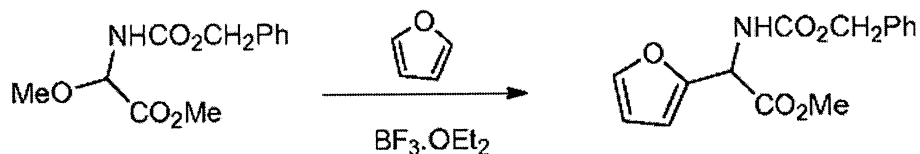
Dung dịch đang khuấy từ mạnh chứa methyl 2-(furan-2-yl)-2-(metoxyimino)axetat (17,50g, 96mmol) trong 300mL MeOH được bổ sung 200mL dung dịch chứa 50% axit formic trong nước. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C (bể đá) và bột kẽm (18,74g, 287mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tầng Xelit và tầng này được rửa bằng MeOH. Dung môi được loại bỏ bằng thiết bị cô quay và phần cặn màu vàng được hoà tan trong 50mL nước, được bazơ hóa đến độ pH 10 bằng dung dịch bão hoà chứa Na₂CO₃ và được chiết bằng 3x100mL EtOAc. Sau khi làm khô (MgSO₄) phần chiết hữu cơ, loại bỏ dung môi thu được 10,2 g methyl 2-amino-2-(furan-2-yl)axetat dưới dạng chất lỏng màu da cam.

Ví dụ 2d. Metyl 2-amino-2-(furan-2-yl)axetat hydrobromua



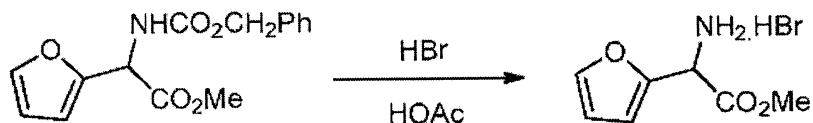
Metyl 2-amino-2-(furan-2-yl)axetat thô (Ví dụ 2c) được hoà tan trong 350mL ete khan và kết hợp khuấy từ nhanh, 10mL HBr 33% khối lượng trong axit axetic được bổ sung từ từ bằng bơm tiêm. Sau khi khuấy trong 30 phút, lọc tiếp đó là làm khô trong không khí thu được methyl 2-amino-2-(furan-2-yl)axetat hydrobromua (12,35g, 51,8mmol, hiệu suất 54,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ: Mp 141-142°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 2H), 7,81 (dd, J-1,8, 0,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J - 3,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, J - 3,3, 1,9 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,77 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 167,44, 145,49, 145,06, 1 12,14, 1 1 1,70, 53,98, 49,73.

Ví dụ 2e. Metyl 2-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-(furan-2-yl)axetat



Dung dịch đang khuấy từ mạnh chứa metyl 2-(((benzyloxy)cacbonyl)-amino)-2-metoxaxetat (10,89g, 43mmol) trong 100mL ete khan ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khí nitơ được bổ sung bo triflorua eterat (8,72mL, 68,8mmol) tiếp đó là bổ sung từng giọt furan (12,51mL, 172mmol) trong 2 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được bổ sung từ từ vào 100mL dung dịch nước lạnh, bão hoà chứa NaHCO₃. Hỗn hợp được chiết bằng 3x50mL EtOAc, và lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch bão hoà chứa NaCl, được làm khô (MgSO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra 12,7 g dầu không màu. Sắc ký cột trên silicagel giải hấp bằng 20% EtOAc/hexan thu được metyl 2-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-(furan-2-yl)axetat (9,75g, 33,0mmol, hiệu suất 77%) ở dạng chất rắn màu trắng; Mp 80-81°C. ¹H NMR (600 MHz, Clorofom-d) δ 7,35 (m, 6H), 6,35 (m, 2H), 5,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H); ¹³C MR (151 MHz, Clorofom-d) δ 169,30, 155,43, 148,62, 142,92, 136,03, 128,54, 128,25, 128,16, 110,69, 108,64, 67,28, 53,08, 51,97. HRMS-ESI (m/z) tính toán đối với [C₁₅H₁₅NO₅]⁺, 289,0950; phát hiện được, 289,0942.

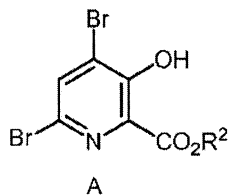
Ví dụ 2f. Metyl 2-amino-2-(furan-2-yl)axetat hydrobromua



Hydro bromua 33% khối lượng (2,00mL, 11,04mmol) đang khuấy từ trong axit axetic được bổ sung metyl 2-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-(furan-2-yl)axetat (579mg, 2mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, 25mL ete khan được bổ sung để tạo ra metyl 2-amino-2-(furan-2-yl)axetat hydrobromua (468mg, 1,983mmol, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu xám. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 2H), 7,81 (dd, J=1,8, 0,8 Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 3,3, 1,9 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,78 (s, 3H).

YÊU CẦU BẢO HỘ

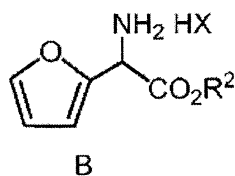
1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức A:



trong đó R^2 là C_1 - C_4 alkyl;

bao gồm các bước sau:

a) tạo ra hỗn hợp bằng cách bổ sung chất brom hóa và nước vào hợp chất có Công thức B:



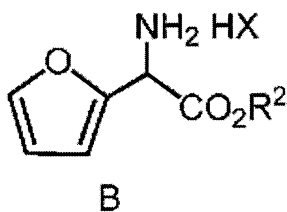
trong đó X là Cl hoặc Br, và R^2 là C_1 - C_4 alkyl; và

b) tách hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp này.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó chất brom hóa là brom.

3. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm việc sử dụng bazơ.

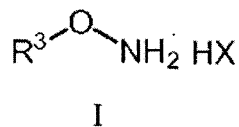
4. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức B:



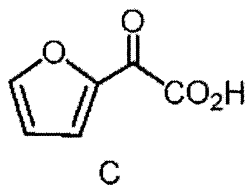
trong đó X là Cl hoặc Br, và R^2 là C_1 - C_4 alkyl;

được điều chế bằng quy trình bao gồm các bước sau:

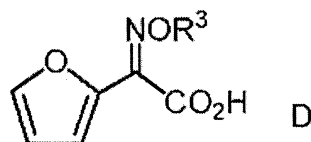
a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp với muối O-alkylhydroxylamin hydrohalogenua có công thức I, bazơ, và hợp chất có công thức C và làm nóng hỗn hợp thứ nhất:



trong đó X là Cl hoặc Br, và R³ là C₁-C₄ alkyl;



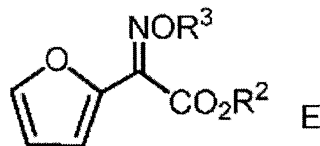
b) tách hợp chất có công thức D ra khỏi hỗn hợp thứ nhất:



trong đó R³ là C₁-C₄ alkyl;

c) trộn hợp chất có công thức D với rượu và hợp chất axit hoặc hợp chất tạo thành axit và làm nóng để tạo ra hỗn hợp thứ hai;

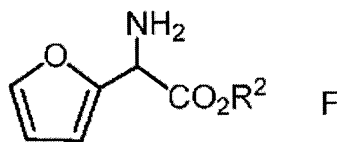
d) tách hợp chất có công thức E ra khỏi hỗn hợp thứ hai này:



trong đó R² và R³ độc lập là C₁-C₄ alkyl;

e) bổ sung chất khử vào hợp chất có công thức E để tạo ra hỗn hợp thứ ba;

f) tách hợp chất có công thức F ra khỏi hỗn hợp thứ ba này:



trong đó R² là C₁-C₄ alkyl;

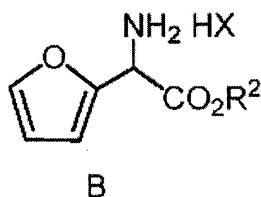
g) bổ sung axit hydrohalogenua vào hợp chất có công thức F để tạo ra hỗn hợp thứ tư; và

h) tách hợp chất có công thức B ra khỏi hỗn hợp thứ tư này.

5. Quy trình theo điểm 4, trong đó chất khử là kẽm kim loại.

6. Quy trình theo điểm 4, trong đó axit hydrohalogenua được chọn từ axit clohydric và axit bromhydric.

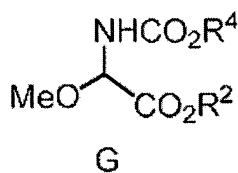
7. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức B:



trong đó X là Cl hoặc Br, và R² là C₁-C₄ alkyl;

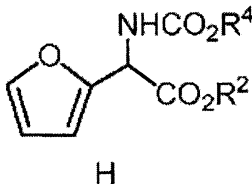
được điều chế bằng quy trình bao gồm các bước sau:

a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp với furan, axit Lewis và hợp chất có công thức G:



trong đó R là C₁-C₄ alkyl và R là nhóm phân tách axit được chọn từ alyl, benzyl hoặc alyl được thế hoặc nhóm benzyl;

b) tách hợp chất có công thức H ra khỏi hỗn hợp thứ nhất này:



trong đó R² và R⁴ là như được xác định ở bước a);

c) bổ sung axit mạnh vào hợp chất có công thức H để tạo ra hỗn hợp thứ hai; và

d) tách hợp chất có công thức B ra khỏi hỗn hợp thứ hai này.

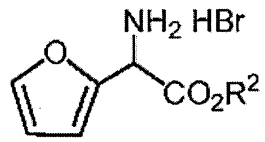
8. Quy trình theo điểm 7, trong đó axit Lewis là bo triflorua eterat.

9. Quy trình theo điểm 7, trong đó nhóm phân tách axit là nhóm benzyl.

10. Quy trình theo điểm 7, trong đó axit mạnh được chọn từ axit clohydric và axit bromhydric.

11. Hợp chất có công thức:

26168



trong đó R^2 là C_1 - C_4 alkyl.