



(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) 
1-0022126

(51)⁷ **C07D 249/08**

(13) **B**

(21) 1-2016-04849 (22) 09.07.2015
(86) PCT/US2015/039713 09.07.2015 (87) WO2016/007726 14.01.2016
(30) 62/023,225 11.07.2014 US
(45) 25.11.2019 380 (43) 25.04.2017 349
(73) DOW AGROSCIENCES LLC (US)
9330 Zionsville Road Indianapolis, IN 46268, United States of America
(72) BORROMEO, Peter (US), DEAMICIS, Carl (US)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) **QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ 4-(1-(4-(PERFLOETOXY)PHENYL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)BENZOYL AZIT**

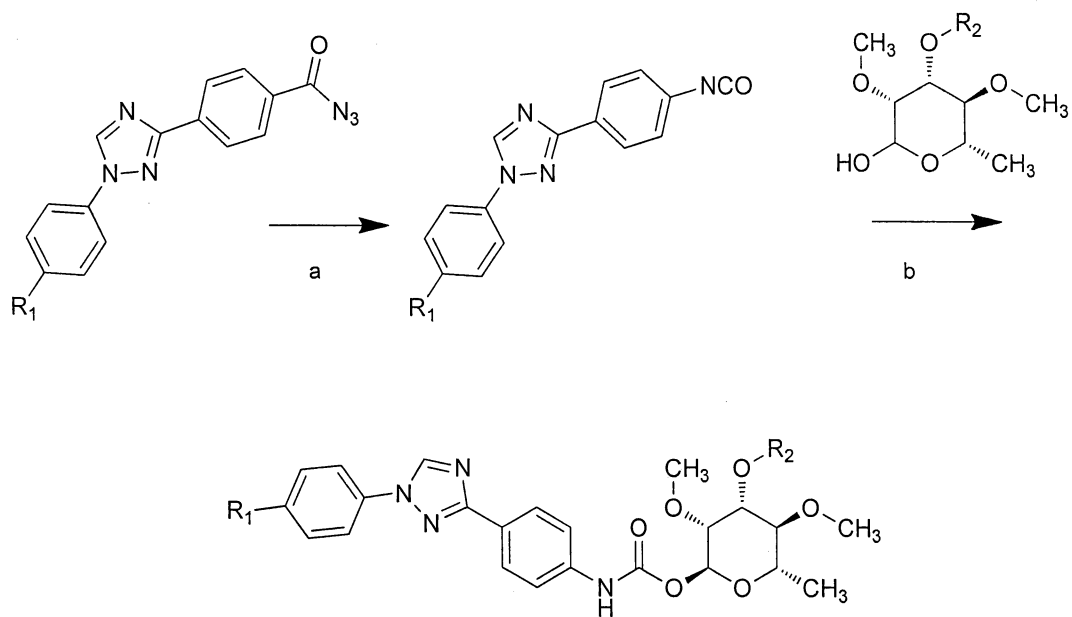
(57) Bằng cách tạo ra halogenua của axit triaryl hoặc triaryl anhydrit hỗn tạp và sau đó xử lý bằng dung dịch nước của natri azit, quy trình theo sáng chế điều chế được triaryl axyl azit với hiệu suất cao mà chỉ sử dụng các chất phản ứng rẻ tiền và tách được các sản phẩm phụ ra khỏi triaryl axyl azit một cách dễ dàng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình cải tiến để điều chế hợp chất 4-(1-(4-(perfloetoxy)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzoyl azit.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Patent Mỹ 8,178,658 bộc lộ, *không kể những cái khác*, một số carbamat ramnoza triaryl và việc sử dụng chúng làm thuốc trừ sâu. Một trong số các phương pháp được sử dụng để điều chế các hợp chất triaryl như vậy là quy trình hai bước sau



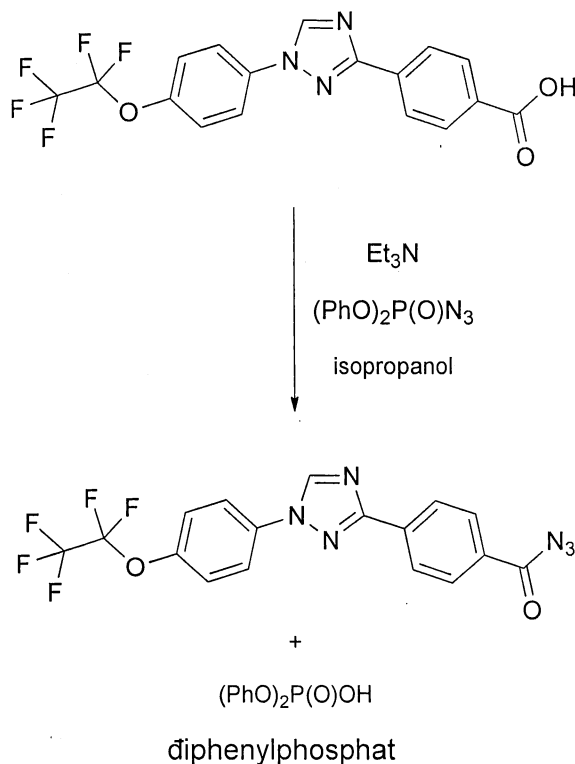
trong đó:

R_1 là (C_1-C_6) haloalkyl hoặc (C_1-C_6) haloalkoxy, và

R_2 là (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, hoặc (C_2-C_6) alkynyl,

trong đó triaryl axyl azit được chuyển hóa thành izoxyanat, tiếp đó được cho phản ứng với tetrahydropyran-2-ol và bazơ mạnh để tạo ra thuốc trừ sinh vật gây hại carbamat ramnoza triaryl.

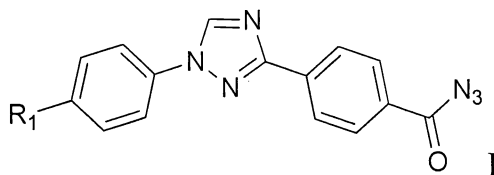
Patent Mỹ 8,178,658 bộc lộ phương pháp điều chế 4-(1-(4-(perfloetoxy)-phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzoyl azit từ axit 4-(1-(4-(perfloetoxy)-phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzoic và chất chuyển azit điphenylphosphorylazit.



Tuy nhiên, điphenylphosphorylazit là chất phản ứng rất đắt tiền và chỉ để dùng trong nghiên cứu. Ngoài ra, điphenylphosphorylazit tạo ra axyl azit mong muốn với hiệu suất nằm trong khoảng 60-80% với sản phẩm phụ điphenylphosphat không tan trong nước và khó tách ra khỏi axyl azit. Bởi thế nên axyl azit thu được thường bị nhiễm tạp bởi 5-10% điphenylphosphat. Vì vậy có mong muốn điều chế được azit 4-(1-(4-(perflo-etoxy)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzoyl từ axit 4-(1-(4-(perflo-etoxy)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzoic với hiệu suất cao (85-95%) bằng cách sử dụng các chất phản ứng rẻ tiền đang có bán trên thị trường. Cũng mong muốn tách được các sản phẩm phụ ra khỏi axyl azit một cách dễ dàng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế nhằm giải quyết các vấn đề nêu trên. Do đó, sáng chế đề xuất quy trình điều chế triaryl axyl azit có công thức (I),

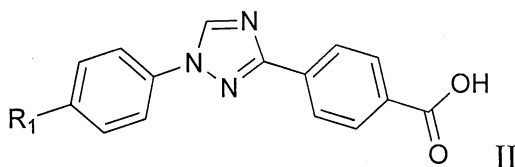


trong đó

R₁ là (C₁-C₆) haloalkyl hoặc (C₁-C₆) haloalkoxy,

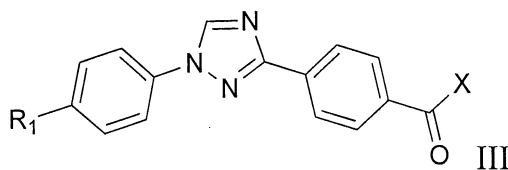
bao gồm các bước:

a) cho axit triaryl có công thức (II)



trong đó R₁ là như được xác định trên đây,

tiếp xúc với chất halogen hóa dạng halogenua của axit vô cơ trong dung môi hữu cơ
trơ với chất halogen hóa này để tạo ra halogenua của axit triaryl có công thức (III)



trong đó:

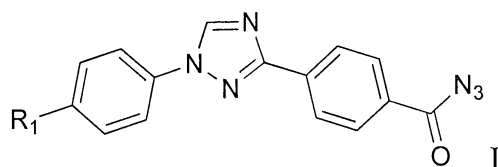
R₁ là như được xác định trên đây, và

X là Cl hoặc Br,

và

b) cho halogenua của axit triaryl có công thức (III) thu được tiếp xúc với dung dịch nước của natri azit trong dung môi hữu cơ trộn với natri azit và clorua của axit triaryl.

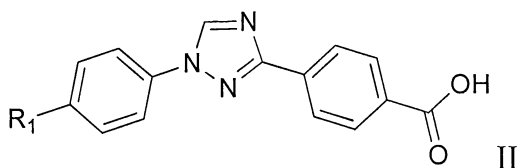
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế triaryl axyl azit có công thức (I),



trong đó R_1 là (C_1-C_6) haloalkyl hoặc (C_1-C_6) haloalkoxy,

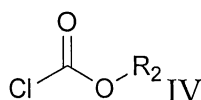
bao gồm các bước:

a) cho axit triaryl có công thức (II)



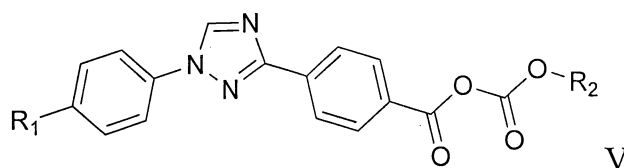
trong đó R_1 là như được xác định trên đây,

tiếp xúc với cloracbonat có công thức (IV)



trong đó R_2 là (C_1-C_6) alkyl, phenyl hoặc benzyl,

với sự có mặt của bazơ trong dung môi hữu cơ trộn với cloracbonat này để tạo ra triaryl anhydrit hỗn tạp có công thức (V)



trong đó R_1 và R_2 là như được xác định trên đây,

và

b) cho triaryl anhydrit hỗn tạp có công thức (V) thu được tiếp xúc với dung dịch nước của natri azit trong dung môi hữu cơ trơ với natri azit.

Theo một phương án thực hiện khác của sáng chế, R_1 là OCF_2CF_3 .

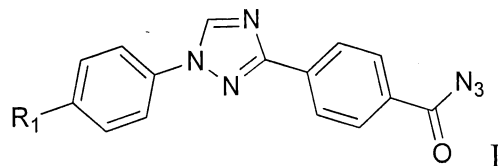
Theo một phương án thực hiện khác của sáng chế, R_2 là CH_2CH_3 , $C(CH_3)_3$ hoặc $CH_2C_6H_5$.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, tất cả các nhiệt độ được đo theo thang nhiệt độ Celsius, và tất cả tỷ lệ phần trăm là tỷ lệ phần trăm khối lượng trừ khi có chỉ dẫn khác.

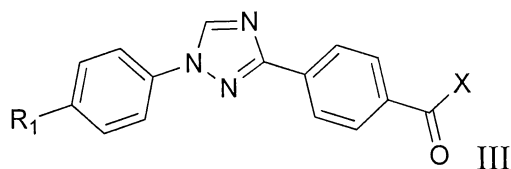
Thuật ngữ “alkyl”, cũng như các thuật ngữ chứa nó như “haloalkyl” và “haloalkoxy”, khi được sử dụng trong bản mô tả này, bao hàm trong phạm vi của nó các gốc mạch thẳng, mạch nhánh và mạch vòng. Do đó, các nhóm alkyl điển hình là metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, 1-metyletyl, 1,1-đimetyletyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Các thuật ngữ “haloalkyl” và “haloalkoxy” gồm cả các nhóm alkyl hoặc alkoxy được thế bằng từ một tới số tối đa có thể các nguyên tử halogen, kể cả tất cả các tổ hợp của halogen. Trừ khi đã được xác định một cách cụ thể theo cách khác, thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” gồm flo, clo, brom và iot, trong đó flo được ưu tiên.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế triaryl axyl azit có công thức (I)



trong đó R_1 là (C_1-C_6) haloalkyl hoặc (C_1-C_6) haloalkoxy,

bằng cách hoặc là tạo ra halogenua của axit triaryl có công thức (III)

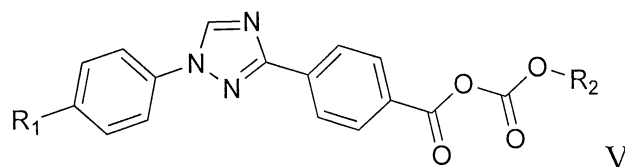


trong đó:

R_1 là (C_1-C_6) haloalkyl hoặc (C_1-C_6) haloalkoxy, và

X là Cl hoặc Br,

hoặc triaryl anhydrit hỗn tạp có công thức (V)



trong đó:

R_1 là (C_1-C_6) haloalkyl hoặc (C_1-C_6) haloalkoxy, và

R_2 là C_1-C_6 alkyl, phenyl hoặc benzyl,

và sau đó xử lý với dung dịch nước của natri azit, nhờ đó điều chế được triaryl axyl azit với hiệu suất cao (85-95%) bằng cách sử dụng các chất phản ứng rẻ tiền đang có bán trên thị trường trong quy trình trong đó các sản phẩm phụ được tách một cách dễ dàng ra khỏi triaryl axyl azit.

Việc chuyển hóa axit triaryl II thành clorua của axit triaryl III được tiến hành bằng cách xử lý axit triaryl II với chất halogen hóa dạng halogenua của axit vô cơ trong dung môi hữu cơ trơ với chất halogen hóa này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C tới 60°C . Chất halogen hóa này halogenua của axit vô cơ như thionyl clorua hoặc bromua, phospho tricolorua hoặc tribromua hoặc phospho pentacolorua hoặc pentabromua. Thionyl clorua được ưu tiên do sản phẩm phụ thu được là các chất khí và clorua của axit triaryl có thể được tách riêng một cách dễ dàng. Lượng dư theo hệ số tỷ lệ lượng của chất halogen hóa thường được sử dụng, tốt hơn là trong khoảng từ 2

tới 5 đương lượng. Phản ứng được tiến hành trong dung môi hữu cơ trơ với chất halogen hóa, chẳng hạn hydrocacbon đã clo hóa như điclorometan.

Trong một phản ứng điển hình, axit triaryl II được tạo huyền phù trong dung môi hydrocacbon đã clo hóa, và sau đó chất halogen hóa dạng halogenua của axit vô cơ được bổ sung. Hỗn hợp thu được giữ ấm ở khoảng 40°C cho tới khi phản ứng xảy ra hoàn toàn. Clorua của axit triaryl III được tách riêng bằng cách loại bỏ dung môi.

Trong bước thứ hai, clorua của axit triaryl III này được cho phản ứng với dung dịch nước của natri azit trong dung môi hữu cơ trơ với natri azit và clorua của axit triaryl ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C tới nhiệt độ môi trường. Clorua của axit triaryl III và natri azit với tỷ lệ mol xấp xỉ 1:1 có thể được sử dụng, tuy nhiên sẽ tốt hơn nếu lượng natri azit hơi dư một chút.

Trong bước thứ hai, clorua của axit triaryl III này được cho phản ứng với dung dịch nước của natri azit trong dung môi hữu cơ trơ với natri azit và clorua của axit triaryl. Tốt hơn, nếu trơ dung môi hữu cơ này là loại có thể trộn lẫn với nước. Các dung môi hữu cơ trơ dễ trộn lẫn với nước như vậy gồm có các ete như tetrahydrofuran hoặc đimetoxyetan, các nitril như axetonitril, các keton như axeton hoặc metyl isobutyl keton, và các rượu như metanol, etanol, isopropanol hoặc butanol. Theo cách khác, dung môi hữu cơ trơ này có thể là loại không trộn lẫn được với nước nếu chất xúc tác chuyển pha được sử dụng. Các dung môi hữu cơ trơ không trộn lẫn được với nước như vậy gồm có các hydrocacbon như toluen hoặc xylen, và các hydrocacbon đã clo hóa như điclorometan. Chất xúc tác chuyển pha hay PTC là chất xúc tác tạo điều kiện thuận lợi cho sự di chuyển của chất phản ứng từ pha này sang pha khác khi phản ứng xảy ra. Các chất xúc tác chuyển pha dùng cho các chất phản ứng dạng anion như azit thường là các muối amoni và phosphoni bậc bốn. Các chất xúc tác điển hình gồm có tetraalkylamoni clorua hoặc bromua như benzyltrimetyl-amoni clorua hoặc tributylamoni bromua, tetraalkylamoni hydro sulfat như tributylamoni hydro sulfat, hoặc tetraalkyl-phosphoni clorua hoặc bromua như hexadexyltributylphosphoni bromua.

Trong một phản ứng điển hình, clorua của axit triaryl III được tạo huyền phù trong dung môi hữu cơ trơ dễ trộn lẫn với nước và được làm mát trong khi bổ sung từng giọt dung dịch nước của natri azit với tốc độ đủ để duy trì nhiệt độ thấp hơn khoảng 5°C. Huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong khoảng từ 0 tới 5°C cho tới khi phản ứng xảy ra hoàn toàn. Triaryl axyl azit này có thể được tách riêng bằng cách lọc.

Việc chuyển hóa hợp chất axit triaryl II thành triaryl anhydrit hỗn tạp V được tiến hành bằng cách xử lý axit triaryl II bằng (C₁-C₆) alkyl, phenyl hoặc benzyl clocacbonat với sự có mặt của bazơ trong dung môi hữu cơ trơ với clocacbonat này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C tới 60°C. Axit triaryl II và clocacbonat với tỷ lệ mol xấp xỉ 1:1 có thể được sử dụng, tuy nhiên sẽ tốt hơn nếu lượng clocacbonat hơi dư một chút.

Tương tự, tỷ lệ mol xấp xỉ 1:1 giữa bazơ và clocacbonat là cần thiết để làm. Các bazơ thích hợp gồm có cacbonat của kim loại kiềm và bazơ amin. Các bazơ amin bậc ba như trietylamin và các bazơ amin thơm như pyridin là được ưu tiên.

Để tạo điều kiện thuận tiện nhất cho việc sử dụng triaryl anhydrit hỗn tạp V trong bước thứ hai mà không cần tách riêng, nên dùng cùng một loại dung môi hữu cơ trơ trong cả hai bước này. Tốt hơn, nếu dung môi hữu cơ trơ này là loại có thể trộn lẫn với nước. Các dung môi hữu cơ trơ dễ trộn lẫn với nước như vậy gồm có các ete như tetrahydrofuran hoặc đimetoxyetan, các nitril như axetonitril, và các keton như axeton hoặc metyl isobutyl keton. Theo cách khác, dung môi hữu cơ trơ này có thể là loại không trộn lẫn được với nước nếu chất xúc tác chuyển pha được sử dụng. Các dung môi hữu cơ trơ không trộn lẫn được với nước như vậy gồm có các hydrocacbon như toluen hoặc xylen và các hydrocacbon đã clo hóa như điclorometan.

Trong bước thứ hai, triaryl anhydrit hỗn tạp V được cho phản ứng với dung dịch nước của natri azit trong dung môi hữu cơ trơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C tới nhiệt độ môi trường. Triaryl anhydrit hỗn tạp V và natri azit với tỷ lệ mol xấp xỉ 1:1 có thể được sử dụng, tuy nhiên sẽ tốt hơn nếu lượng natri azit hơi dư một chút.

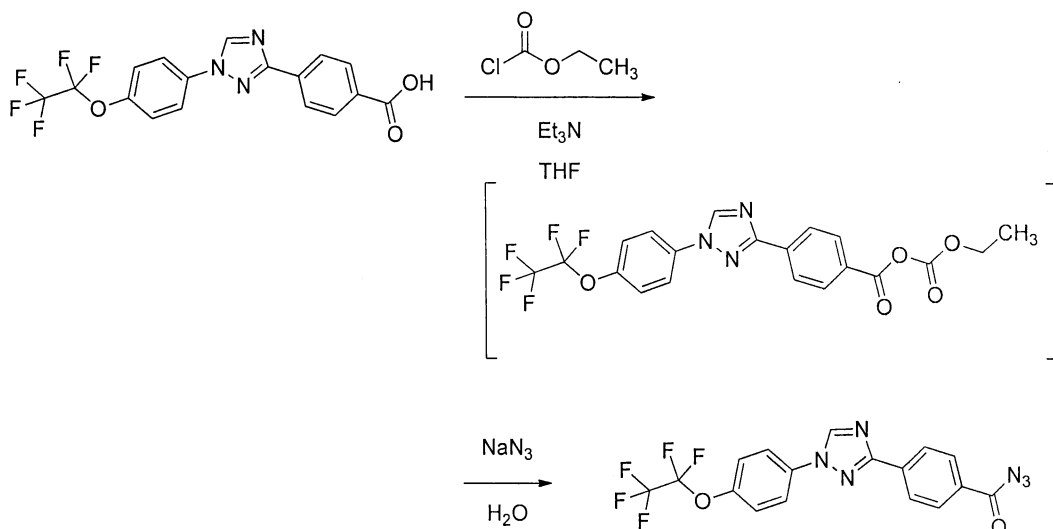
Trong bước thứ hai, triaryl anhydrit hỗn tạp V được cho phản ứng với dung dịch nước của natri azit trong dung môi hữu cơ trơ. Tốt hơn, nếu dung môi hữu cơ trơ này là loại có thể trộn lẫn với nước. Các dung môi hữu cơ trơ dễ trộn lẫn với nước như vậy gồm có các ete như tetrahydrofuran hoặc dimetoxietan, các nitril như axetonitril, các keton như axeton hoặc metyl isobutyl keton, và các rượu như metanol, etanol, isopropanol hoặc butanol. Theo cách khác, dung môi hữu cơ trơ này có thể là loại không trộn lẫn được với nước nếu chất xúc tác chuyển pha được sử dụng. Các dung môi hữu cơ trơ không trộn lẫn được với nước như vậy gồm có các hydrocacbon như toluen hoặc xylen và các hydrocacbon đã clo hóa như điclotetan. Chất xúc tác chuyển pha hoặc PTC là chất xúc tác tạo điều kiện thuận lợi cho sự di chuyển của chất phản ứng từ pha này sang pha khác khi phản ứng xảy ra. Các chất xúc tác chuyển pha dùng cho các chất phản ứng dạng anion như azit thường là các muối amoni và phosphoni bậc bốn. Các chất xúc tác điển hình gồm có tetraalkylamoni clorua hoặc bromua như benzyltrimethylamoni clorua hoặc tributylamoni bromua, tetraalkylamoni hydro sulfat như tributylamoni hydro sulfat, hoặc tetraalkylphosphoni clorua hoặc bromua như hexadexyltributylphosphoni bromua.

Trong một phản ứng điển hình, axit triaryl II được hoà tan hoặc tạo huyền phù trong dung môi hữu cơ trơ này. Hỗn hợp thu được được làm nguội đến khoảng 10°C và bazơ được bổ sung. Hỗn hợp được làm mát tiếp đến khoảng 0°C và cloacbonat được bổ sung với tốc độ đủ để duy trì nhiệt độ ở khoảng 5°C. Hỗn hợp này được khuấy cho tới khi phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp thu được được làm mát một lần nữa đến khoảng 0°C và dung dịch nước của natri azit được bổ sung với tốc độ đủ để duy trì nhiệt độ ở khoảng 5°C. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước và sản phẩm dạng rắn được thu gom bằng cách lọc.

Các ví dụ sau được dùng để minh họa sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

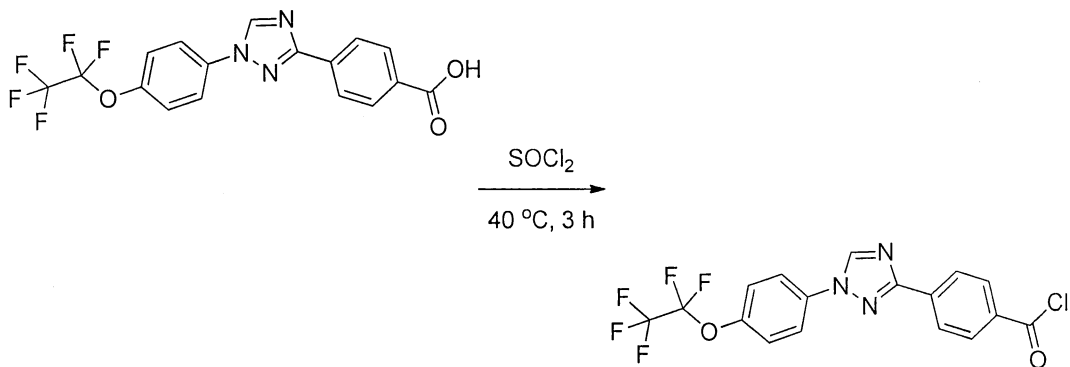
Ví dụ 1: Điều chế 4-(1-(4-(perfloetoxy)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzoyl azit từ anhydrit hỗn tạp



Bình đáy tròn ba cổ dung tích 3 lít ở bên trên có lắp máy khuấy, đầu đo nhiệt độ, phễu cấp liệu bổ sung và đầu nạp khí nitơ, được nạp axit 4-(1-(4-(perfluoroethoxy)-phenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)benzoic (100g, 238mmol) và tetrahydrofuran (550mL). Dung dịch màu nâu tạo thành được làm lạnh đến 9°C, và triethylamin (36,9mL, 262mmol) được bổ sung tất cả vào một lần. Nhiệt độ tăng từ 9°C tới 11°C. Dung dịch thu được được làm lạnh xuống tới 1,4°C và ethyl cloformat (28,7 g, 25,3mL, 262mmol) được bổ sung từng giọt vào trong khoảng thời gian 12 phút. Phản ứng tỏa nhiệt làm nhiệt độ hỗn hợp tăng từ 1,4 °C lên tới 5,5°C, với mức tăng nhiệt độ trung bình là 4,4°C. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và được thử nghiệm bằng LCMS (phản ứng xảy ra hoàn toàn). Hỗn hợp phản ứng thu được, ở 0,3°C, được bổ sung từ từ dung dịch chứa natri azit (17,01 g, 262mmol) trong nước (300mL). Dung dịch azit này được bổ sung với tốc độ đủ để giữ cho nhiệt độ ở mức dưới 4°C. Sau khi kết thúc việc bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Bể đá được bỏ đi và mẫu được rút ra trong khi vẫn còn lạnh (5°C) và được thử nghiệm bằng LCMS và ¹H NMR (phản ứng xảy ra hoàn toàn). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 5,5°C, được bổ sung nước (1100mL) từ từ trong 20 phút. Hỗn hợp này tỏa nhiệt làm tăng nhiệt độ từ 5,5°C tới 11,5°C và được khuấy ở <10°C trong 1 giờ. Phần chất rắn được thu gom bằng cách lọc trong chân không, được rửa bằng nước (3 x 500mL), và được làm khô trong chân không dưới dòng khí nitơ tới khối lượng không đổi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng

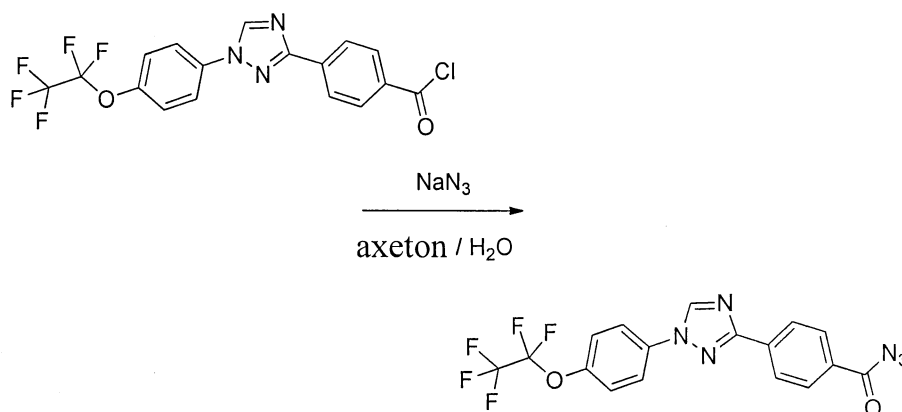
(95,3 g, 90%): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 8,35 – 8,23 (m, 2H), 8,19 – 8,07 (m, 2H), 7,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); EIMS m/z 425 ($[\text{M}^+]$).

Ví dụ 2: Điều chế 4-(1-(4-(perfloetoxy)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)benzoyl clorua



Bình đáy tròn ba cổ dung tích 250mL ở bên trên có lắp máy khuấy, đầu nạp khí nitơ, cặp nhiệt độ J-Kem kiểu T và bình ngưng hồi lưu, được nạp axit 4-(1-(4-(perfloetoxy)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)benzoic (4,1g, 10mmol). Phần chất rắn được bổ sung điclometan (30mL). Từ đó tạo ra dịch huyền phù màu trắng. Dịch huyền phù này được bổ sung thionyl clorua (5,8g, 49mmol). Từ đó tạo ra dịch huyền phù màu trắng và hỗn hợp này tỏa nhiệt làm tăng nhẹ nhiệt độ từ 19°C lên tới 22°C trong vòng 5 phút. Hỗn hợp này được gia nhiệt tới 40°C bằng thiết bị gia nhiệt trong 3 giờ, sau đó để nguội tới 23°C trong 16 giờ. Từ đó tạo ra dịch huyền phù màu trắng nhờ. Hỗn hợp này được chuyển đến bình làm bay hơi kiểu quay dung tích 500mL và được làm bay hơi trong bình này ($24\text{--}95^\circ\text{C}$, 50 mmHg, 1 giờ) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (4,7 g, 108% cân bằng khối lượng). Phần chất rắn này tan trong tetrahydrofuran và dimetylformamit và tan một phần trong axeton: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,90 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,43 – 8,18 (m, 2H), 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}_2$: C, 48,88; H, 2,17; N, 10,16; Cl, 8,49; F, 22,74. Thu được bằng thực nghiệm: C, 45,49; H, 2,41; N, 9,27; Cl, 11,19; F, 20,41.

Ví dụ 3: Điều chế 4-(1-(4-(perfloetoxy)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzoyl azit từ axit clorua.



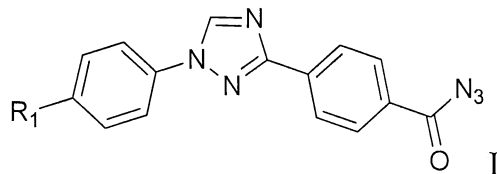
Bình đáy tròn ba cổ dung tích 250mL ở bên trên có lắp máy khuấy, đầu nạp khí nitơ, cặp nhiệt độ J-Kem kiểu T và phễu cấp liệu bổ sung, được nạp 4-(1-(4-(perfloetoxy)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzoyl clorua (4,0g, 10mmol). Phần chất rắn được bổ sung axeton (50mL). Từ đó tạo ra dịch huyền phù màu nâu vàng. Dịch huyền phù màu nâu vàng này được làm lạnh đến 2°C trong bể đá và dung dịch của natri azit (0,75g, 11mmol) trong nước (10mL) được bổ sung từng giọt (cẩn thận: phản ứng tỏa nhiệt) trong vòng 15 phút một cách thận trọng để giữ cho nhiệt độ bên trong ở mức dưới 6°C. Trong quá trình bổ sung này, phản ứng tỏa nhiệt làm tăng nhiệt độ từ 2°C tới 6°C. Từ đó tạo ra dịch huyền phù đặc màu trắng. Dịch huyền phù này được khuấy ở 2°C trong 2 giờ. Phân tích bằng LCMS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100mL) và được khuấy ở 5°C trong 1 giờ. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc trong chân không và được rửa bằng nước (2 x 25mL). Từ đó tạo ra bánh ướt màu trắng nhò (5,9 g). Bánh ướt này được để cho khô trong không khí ở nhiệt độ môi trường trong 20 giờ cho tới khi khối lượng không đổi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (3,7 g, 90%). Phần chất rắn này được phân tích bằng ¹H-NMR, ¹⁹F-NMR, và LCMS và cho kết quả trùng khớp với chất chuẩn. Phân tích bằng ¹H-NMR cho thấy khoảng 86% axyl azit mong muốn với 14% axit.

Ví dụ 4. Điều chế 4-(1-(4-(perfloetoxy)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzoyl azit bằng phản ứng có PTC trong toluen

Bình đáy tròn ba cổ dung tích 250mL ở bên trên có lắp máy khuấy, đầu nạp khí nitơ, cặp nhiệt độ J-Kem kiểu T và phễu cấp liệu bổ sung, được bổ sung axit 4-(1-(4-(perfloetoxy)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzoic (5,0g, 12mmol). Phần chất rắn được bổ sung toluen (50mL). Từ đó tạo ra dịch huyền phù màu hồng nhạt. Dịch huyền phù được bổ sung triethylamin nguyên chất (1,4 g, 14mmol) tất cả trong một lần. Dung dịch phản ứng ngay lập tức chuyển thành màu hồng thẫm và tỏa nhiệt làm tăng nhiệt độ từ 25°C tới 28 °C. Trong vòng 3 phút sau nó lại chuyển ngược lại thành dịch huyền phù màu hồng nhạt. Dịch huyền phù này được bổ sung etyl cloformat (1,5g, 14mmol) tất cả trong một lần. Dung dịch phản ứng chậm chậm chuyển thành màu hồng thẫm trong vòng 5 phút và tỏa nhiệt làm tăng nhiệt độ từ 25°C tới 30°C. Trong vòng 5 phút sau hỗn hợp phản ứng lại chuyển ngược lại thành dịch huyền phù màu hồng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 30 phút. Phân tích bằng LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành, tạo ra anhydrit hỗn tạp. Dịch huyền phù màu hồng này được lọc để tách phần chất rắn màu trắng và phần chất rắn này được rửa bằng toluen (50mL). Phần dịch rửa được thêm vào phần lọc và phần dịch lọc thu được (dung dịch màu hồng thẫm) được rót vào phễu cấp liệu bổ sung và được bổ sung từng giọt với tốc độ 6mL/phút vào dung dịch 2% (khối lượng/khối lượng) của natri azit (0,90g, 14mmol) trong nước chứa tetrabutylamoni hydro sulfat (0,040g, 0,13mmol) trong khi khuấy cơ học. Phản ứng tỏa nhiệt làm tăng nhiệt độ rất chậm từ 21,1 °C lên tới 21,8 °C trong quá trình bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ và kết quả phân tích bằng LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành và tạo thành axyl azit mong muốn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

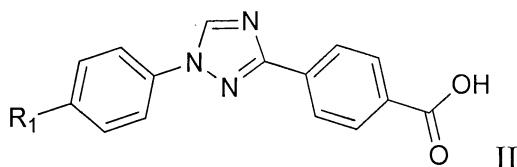
1. Quy trình điều chế triaryl axyl azit có công thức (I)



trong đó R_1 là (C_1-C_6) haloalkyl hoặc (C_1-C_6) haloalkoxy,

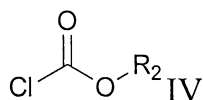
bao gồm các bước:

- a) cho axit triaryl có công thức (II)



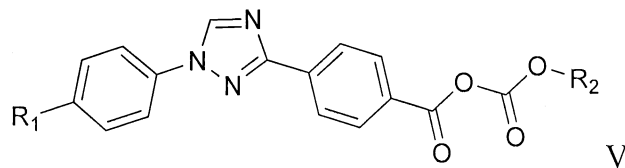
trong đó R_1 là như được xác định trên đây,

tiếp xúc với cloacbonat có công thức (IV)



trong đó R_2 là (C_1-C_6) alkyl, phenyl hoặc benzyl,

với sự có mặt của bazơ trong dung môi hữu cơ là tetrahydrofuran hoặc đimetoxyetan để tạo ra triaryl anhydrit hỗn tạp có công thức (V)



trong đó R_1 và R_2 là như được xác định trên đây,

và

- b) cho triaryl anhydrit hỗn tạp có công thức (V) thu được tiếp xúc với dung dịch nước của natri azit trong dung môi hữu cơ tetrahydrofuran hoặc dimetoxietan.
2. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R_1 là OCF_2CF_3 .
 3. Quy trình theo điểm 1, trong đó R_2 là CH_2CH_3 .
 4. Quy trình theo điểm 1, trong đó bazơ là cacbonat của kim loại kiềm, amin bậc ba hoặc amin thơm.