



(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)



1-0029380

(51)⁷ C07D 417/00; C07D 409/00

(13) B

(21) 1-2019-01888

(22) 16/04/2019

(45) 25/09/2021 402

(43) 25/06/2019 375A

(73) Trường Đại học sư phạm Hà Nội (VN)

136 Xuân Thủy, quận Cầu Giấy, thành phố Hà Nội

(72) Vũ Quốc Trung (VN); Trần Thị Thùy Dương (VN); Phùng Ngọc Thành (VN);
Nguyễn Thúy Chinh (VN); Đường Khánh Linh (VN); Thái Hoàng (VN); Nguyễn
Thiên Vương (VN); Hà Mạnh Hùng (VN).

(54) QUY TRÌNH TỔNG HỢP DẪN XUẤT THIOPHEN-PYRAZOLIN

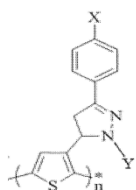
(57) Sáng chế đề cập đến quy trình tổng hợp dẫn xuất thiophen-pyrazolin (thiophene-pyrazoline) có công thức (I), quy trình này bao gồm các bước:

i) tổng hợp dẫn xuất axetophenon có công thức (III) bằng cách cho thiophen-3-carbaldehyt phản ứng ngưng tụ với dẫn xuất axetophenon có công thức (II);

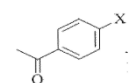
ii) tổng hợp dẫn xuất thiophen có công thức (IV) bằng cách đóng vòng pyrazolin của hợp chất có công thức (III) bằng chất đóng vòng được chọn từ nhóm phenylhydrazin và thiosemicarbazid; và

iii) tạo ra dẫn xuất thiophen-pyrazolin có công thức (I) bằng cách polyme hóa dẫn xuất thiophen có công thức (IV);

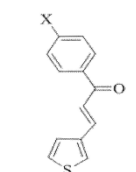
trong đó các ký hiệu là như được xác định trong bản mô tả.



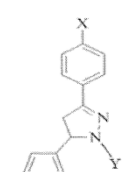
Công thức (I)



Công thức (II)



Công thức (III)



Công thức (IV)

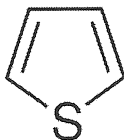
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế liên quan đến việc phát triển và cải tiến quy trình tổng hợp trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến quy trình tổng hợp dẫn xuất thiophen-pyrazolin (thiophene-pyrazoline), đặc biệt là dẫn xuất của thiophen chứa dị vòng 2-pyrazolin. Quy trình theo sáng chế được tạo ra trên cơ sở nghiên cứu hoàn thiện quy trình tổng hợp, tối ưu hóa các hóa chất, điều kiện thực hiện nhằm rút ngắn thời gian thực hiện, đồng thời tạo ra hiệu suất tổng hợp cao với chi phí sản xuất thấp, sản phẩm thu được với độ tinh khiết cao ổn định để có thể thực hiện việc sản xuất ở quy mô công nghiệp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hóa học các hợp chất dị vòng là một lĩnh vực rộng lớn và quan trọng của hóa học hữu cơ. Trong hóa học dị vòng, các hợp chất chứa dị vòng thiofuran đã và đang được các nhà hóa học trong và ngoài nước chú ý quan tâm nghiên cứu bởi các hợp chất này có phổ ứng dụng rất rộng rãi như khả năng kháng khuẩn, kháng nấm, v.v, và dẫn xuất chứa dị vòng này còn được ứng dụng trong lĩnh vực vật liệu dẫn.

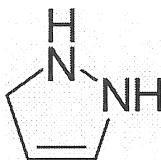
Thiophen (“Thiophene”) còn có tên gọi khác như thiofuran, là hợp chất dị vòng có công thức hóa học C_4H_4S với công thức cấu tạo sau đây:



Thiophen.

Hợp chất này bao gồm một vòng năm cạnh phẳng và là hợp chất thơm với các phản ứng thế rộng rãi (xem, các tài liệu phi sáng chế 1 và 3).

Pyrazolin (“Pyrazoline”) là hợp chất dị vòng năm cạnh có công thức hóa học $C_3H_6N_2$ với công thức cấu tạo sau đây:



Pyrazolin.

Dẫn xuất 2-pyrazolin cũng đang được quan tâm nghiên cứu trong những năm gần đây, các dẫn xuất này cũng thể hiện phổ ứng dụng rộng với các tác dụng sinh học khác nhau như kháng khuẩn, kháng nấm, kháng virus, kháng viêm, kháng ung thư, chống trầm cảm, kháng androgen, chống oxy hóa, ức chế COX II, v.v. (xem, tài liệu phi sáng chế 2)

Ngoài ra, dẫn xuất thiophen-pyrazolin (thiophene-pyrazoline) cũng đã được nghiên cứu bởi đặc tính phân tử nhỏ và các ứng dụng rộng rãi của phức chất này trong lĩnh vực hóa dược.

Malledevarapura* et. al nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất là phức chất của thiophen-pyrazolin dùng làm chất kháng khuẩn và chất làm sạch gốc tự do (xem, tài liệu phi sáng chế 3). Tuy nhiên, chất khởi đầu, chất trung gian, sản phẩm cũng như các bước và điều kiện thực hiện của giải pháp được mô tả trong tài liệu này hoàn toàn khác với giải pháp theo sáng chế mà sẽ được mô tả một cách chi tiết sau đây.

Patent Trung Quốc số CN103304560 (B) bộc lộ dẫn xuất thiazolinon chứa cấu trúc dị vòng pyrazolin và thiophen, và phương pháp điều chế dẫn xuất này (xem, tài liệu sáng chế 1). Tuy nhiên, chất khởi đầu, chất trung gian, sản phẩm cũng như các bước và điều kiện thực hiện của giải pháp được mô tả trong tài liệu này hoàn toàn khác với giải pháp theo sáng chế.

Tài liệu tham khảo

Tài liệu sáng chế

1. Patent Trung Quốc số CN103304560 (B)

Tài liệu phi sáng chế

1. Nguyễn Thị Hiền Anh: “Nghiên cứu tổng hợp và cấu tạo của một số hợp chất nitro của dị vòng furan và thiophen có hoạt tính sinh học”, Luận án tiến sĩ, Đại học Khoa học Tự nhiên, (2010), 149tr.

2. Nguyễn Đức Tài* et. al.:” Tổng hợp và thử hoạt tính kháng khuẩn của một số dẫn chất 2-pyrazolin”, Tạp chí dược học, T. 58, S. 6 (2018)
3. Malledevarapura G. P.* et. al.: “Synthesis of thiophene-pyrazole conjugates as potent antimicrobial and radical scavengers”, Current Chemistry Letters 7 (2018), pp. 73-80

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

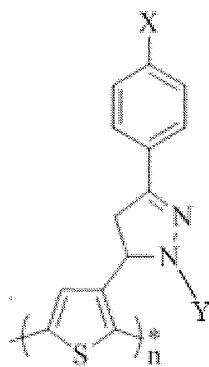
Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Có thể thấy rằng mặc dù đã có những nghiên cứu đối với quy trình tổng hợp dẫn xuất thiophen-pyrazolin, tuy nhiên việc nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất của thiophen chứa dị vòng 2-pyrazolin còn mới và chưa được quan tâm, đặc biệt là quy trình tổng hợp, trong đó các hóa chất, điều kiện thực hiện được nghiên cứu và chọn lựa theo cách tối ưu nhất để rút ngắn thời gian thực hiện, đồng thời tạo ra hiệu suất tổng hợp cao với chi phí sản xuất thấp, sản phẩm thu được với độ tinh khiết cao ổn định để có thể thực hiện việc sản xuất ở quy mô công nghiệp.

Cách thức giải quyết vấn đề

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình tổng hợp dẫn xuất thiophen-pyrazolin (thiophene-pyrazoline), đặc biệt là dẫn xuất của thiophen chứa dị vòng 2-pyrazolin.

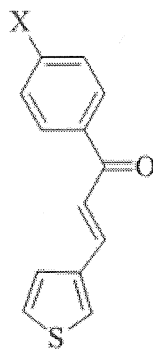
Để đạt được mục đích trên đây, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp dẫn xuất thiophen-pyrazolin có công thức (I):



(I),

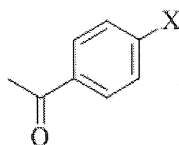
quy trình này bao gồm các bước:

- i) tổng hợp dẫn xuất acetophenon có công thức (III):



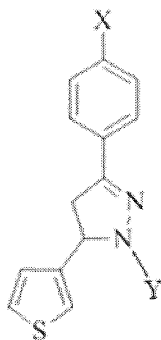
(III)

bằng cách cho thiophen-3-carbaldehyt phản ứng ngưng tụ với dẫn xuất acetophenon có công thức (II):



(II);

ii) tổng hợp dẫn xuất thiophen có công thức (IV):



(IV)

bằng cách đóng vòng pyrazolin của hợp chất có công thức (III) bằng chất đóng vòng được chọn từ nhóm phenylhydrazin và thiosemicarbazid; và

iii) tạo ra dẫn xuất thiophen-pyrazolin có công thức (I) bằng cách polyme hóa dẫn xuất thiophen có công thức (IV);

trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy và halogen,

Y được chọn từ nhóm bao gồm: phenyl () hoặc -CS-NH₂,

n là giá trị nằm trong khoảng từ 10 đến 100.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Quy trình tổng hợp dẫn xuất thiophen-pyrazolin, đặc biệt là dẫn xuất của thiophen chứa dị vòng 2-pyrazolin theo sáng chế được tạo ra trên cơ sở nghiên cứu hoàn thiện quy trình tổng hợp, tối ưu hóa các hóa chất, điều kiện thực hiện nhằm rút ngắn thời gian thực hiện, đồng thời tạo ra hiệu suất tổng hợp cao với chi phí sản xuất thấp, sản phẩm thu được với độ tinh khiết cao ổn định (mà sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn dưới đây) để có thể thực hiện việc sản xuất ở quy mô công nghiệp và phù hợp với điều kiện tại Việt Nam.

Ngoài ra, quy trình theo sáng chế được cho là không chỉ hoàn toàn khác biệt với các quy trình đã biết xét về các bước thực hiện, điều kiện thực hiện, thành phần tham gia và lượng tương ứng, mà quy trình theo sáng chế còn có thể dùng làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo trong lĩnh vực tổng hợp hóa học. Nói cách khác, sáng chế giải quyết được vấn đề cả về tính thực tiễn và học thuật. Cụ thể là, quy trình theo sáng chế phù hợp với điều kiện chế tạo và ứng dụng tại Việt Nam và còn được sử dụng làm cơ sở tham khảo cho các nghiên cứu tiếp theo liên quan trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả với sự tham chiếu đến hình vẽ, trong đó:

Fig. 1 là hình vẽ mô tả sơ đồ tổng hợp dẫn xuất thiophen-pyrazolin theo một phương án cụ thể được ưu tiên theo sáng chế;

Fig. 2 và 3 là các Bảng tổng hợp thể hiện công thức cấu trúc, dạng tồn tại, phổ đặc trưng các nhóm chức trong phân tử và hiệu suất tổng hợp của các hợp chất trung gian có công thức (III) và công thức (IV) cụ thể được tổng hợp theo phương án cụ thể được ưu tiên theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

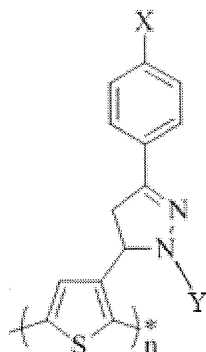
Sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn nữa thông qua các phương án được ưu tiên chỉ với mục đích minh họa cho sáng chế. Do đó, sáng chế không bị giới hạn chỉ ở các phương án cụ thể được ưu tiên này.

Ngoài ra, rõ ràng là, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, trên cơ sở nội dung bộc lộ trong bản mô tả này, có thể biến đổi sáng chế theo các cách tương đương khác nhau như thay đổi các thành phần/nguyên liệu với đặc tính/chức năng tương đương với thành phần/nguyên liệu, v.v., được mô tả trong bản mô tả này.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng” trước các giá trị số được dùng để chỉ chính giá trị số đó cũng như các giá trị số nằm trong khoảng $\pm 20\%$, tốt hơn là $\pm 15\%$, tốt hơn nữa là $\pm 10\%$, thậm chí tốt hơn nữa là $\pm 5\%$, và tốt nhất là chỉ chính (0%) giá trị số đó.

Quy trình tổng hợp

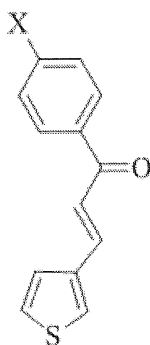
Sáng chế đề cập đến quy trình tổng hợp dẫn xuất thiophen-pyrazolin có công thức (I):



(I)

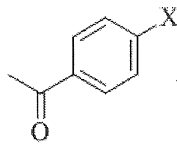
quy trình này bao gồm các bước:

i) tổng hợp dẫn xuất axetophenon có công thức (III):



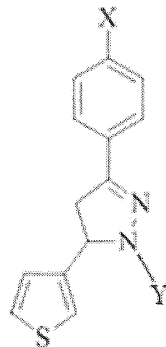
(III)

bằng cách cho thiophen-3-carbaldehyt phản ứng ngưng tụ với dẫn xuất axetophenon có công thức (II):



(II);

ii) tổng hợp dẫn xuất thiophen có công thức (IV):



(IV)

bằng cách đóng vòng pyrazolin của hợp chất có công thức (III) bằng chất đóng vòng được chọn từ nhóm phenylhydrazin và thiosemicarbazid; và
 iii) tạo ra dẫn xuất thiophen-pyrazolin có công thức (I) bằng cách polyme hóa dẫn xuất thiophen có công thức (IV);

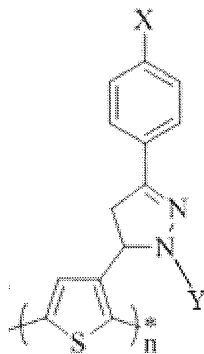
trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy và halogen,

Y được chọn từ nhóm bao gồm: phenyl () hoặc -CS-NH₂,

n là giá trị nằm trong khoảng từ 10 đến 100.

Dẫn xuất thiophen-pyrazolin có công thức (I)



(I)

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “C₁-C₄alkyl” được dùng để chỉ gốc hóa trị I được tạo ra từ alkan có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (C₁-C₄), cụ thể là gốc hóa trị I được tạo ra từ metan, etan, propan và butan. Ví dụ cụ thể về C₁-C₄alkyl methyl (-CH₃), ethyl (-C₂H₅), propyl (-C₃H₇) và butyl (-C₄H₉).

Thuật ngữ “C₁-C₄alkoxy” được dùng để chỉ gốc được tạo ra từ nhóm C₁-C₄alkyl liên kết với nguyên tử O. Ví dụ cụ thể về C₁-C₄alkoxy bao gồm metoxy (-OCH₃), etoxy (-OC₂H₅), propoxy (-OC₃H₇) và tert-butoxy (-OC₄H₉).

Thuật ngữ “halogen” được dùng để chỉ F, Cl, Br, và I.

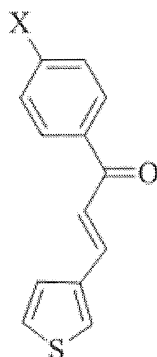
Theo một phương án cụ thể được ưu tiên, X trong hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm methyl (-CH₃) hoặc ethyl (-C₂H₅). Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa, X là methyl (-CH₃).

Theo một phương án cụ thể khác, X được chọn từ nhóm bao gồm metoxy (-OCH₃) hoặc etoxy (-OC₂H₅). Theo một phương án được ưu tiên hơn, X là metoxy (-OCH₃).

Theo một phương án cụ thể khác, X được chọn từ nhóm bao gồm Cl hoặc Br. Theo một phương án được ưu tiên hơn, X là Br.

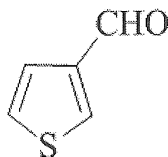
Theo một phương án cụ thể khác, n trong công thức (I) là giá trị nằm trong khoảng từ 10 đến 100. Theo một phương án được ưu tiên hơn, tốt hơn nếu n là 20 đến 80, tốt nhất là từ 30 đến 60.

Bước i) tổng hợp hợp chất có công thức (III)



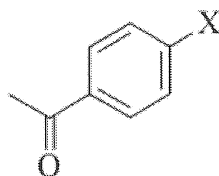
(III)

Như được mô tả trên đây, quy trình tổng hợp dẫn xuất thiophen-pyrazolin có công thức (I) theo sáng chế bao gồm bước i), trong đó hợp chất thiophen-3-carbaldehyt có công thức dưới đây:



thiophen-3-carbaldehyt,

được cho phản ứng ngưng tụ với dẫn xuất axetophenon có công thức (II):



(II);

trong đó X là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây, để tạo ra hợp chất có công thức (III) trên đây.

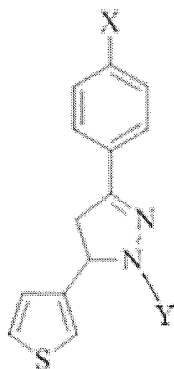
Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (II) được cho phản ứng hợp chất theo thiophen-3-carbaldehyt tỷ lệ mol tốt hơn là khoảng 1:1, mặc dù sáng chế không chỉ giới hạn chỉ ở tỷ lệ cụ thể này.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (II) và hợp chất theo thiophen-3-carbaldehyt được hòa tan trong rượu, tốt hơn là rượu etanol (C_2H_5OH), sau đó phản ứng được thực hiện trong thời gian khoảng từ 0,5h đến 2h, tốt hơn là khoảng 1h.

Theo một phương án khác, sau khoảng thời gian trên đây, hỗn hợp phản ứng còn được bổ sung dung dịch kiềm của kim loại kiềm và kiềm thổ. Tốt hơn nếu dung dịch kiềm là dung dịch KOH, và tốt hơn nữa nếu nồng độ của dung dịch này khoảng 50%. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy trong khoảng 5 đến 7h, tốt hơn là khoảng 6h và nước, tốt hơn là nước cất, và dung dịch axit, tốt hơn là HCl, được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để làm kết tủa, sau đó tiến hành lọc kết tủa và kết tinh lại trong rượu, tốt hơn là rượu etanol (C_2H_5OH) để thu được sản phẩm

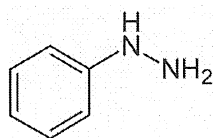
mong muốn với hiệu suất khoảng từ 61 đến 90% phụ thuộc vào dẫn xuất cụ thể mong muốn.

Bước ii) tổng hợp dẫn xuất thiophen có công thức (IV)



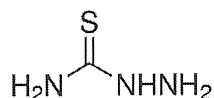
(IV)

bằng cách đóng vòng pyrazolin của hợp chất có công thức (III) thu được trên đây bằng chất đóng vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenylhydrazin (PhNHNH_2) có công thức:



phenylhydrazin,

và thiosemicarbazid ($\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2$) có công thức:



Thiosemicarbazid.

Theo một phương án cụ thể, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức (III) được cho phản ứng với phenylhydrazin hoặc thiosemicarbazid trong phản ứng đóng vòng pyrazolin là khoảng 1:3, mặc dù sáng chế không chỉ giới hạn ở tỷ lệ cụ thể này.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (III) và phenylhydrazin hoặc thiosemicarbazid được hòa tan trong rượu, tốt hơn là rượu etanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), tiếp theo axit mạnh đặc, tốt hơn là HCl đặc, còn được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó hỗn hợp được đun hồi lưu trong khoảng 6h đến 10h, tốt hơn là khoảng 8h, ở nhiệt độ khoảng 80 đến 120°C, tốt hơn là khoảng 100°C.

Sau khoảng thời gian trên đây, hỗn hợp phản ứng còn được cô để loại bỏ bớt dung môi, tiếp theo để nguội để thu được kết tủa. Kết tủa tạo thành được lọc và kết tinh lại trong rượu, tốt hơn là rượu etanol (C_2H_5OH) để thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất khoảng từ 70 đến 90% phụ thuộc vào dẫn xuất cụ thể mong muốn.

Bước iii) tạo ra dẫn xuất thiophen-pyrazolin có công thức (I) bằng cách polyme hóa dẫn xuất thiophen có công thức (IV)

Như được mô tả trên đây, dẫn xuất thiophen có công thức (IV) thu được còn được polyme hóa để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Theo một phương án cụ thể, bước polyme hóa này được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác oxy hóa. Theo một phương án được ưu tiên, chất xúc tác oxy hóa là muối sắt (III), tốt hơn là $FeCl_3$.

Theo một phương án cụ thể khác, chất xúc tác oxy hóa là trong hỗn hợp với $CHCl_3$ và $(NH_4)_2S_2O_8$ và hỗn hợp này được được khử khí bằng khí trơ mà tốt hơn là N_2 . Cụ thể hơn, trước tiên $CHCl_3$ được cho vào bình phản ứng, tiếp theo N_2 được sử dụng để đuổi hết không khí trong bình phản ứng, sau đó $(NH_4)_2S_2O_8$ được bổ sung và hỗn hợp lại được đuổi hết không khí bằng N_2 , sau đó chất xúc tác oxy hóa và hợp chất có công thức (IV) lần lượt được bổ sung. Hỗn hợp này sau đó được cho phản ứng tiếp trong khoảng 20 đến 28h, tốt hơn là 24h, trong môi trường khí trơ, tốt hơn là N_2 .

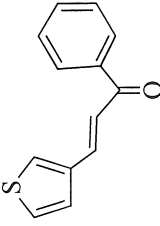
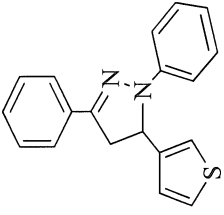
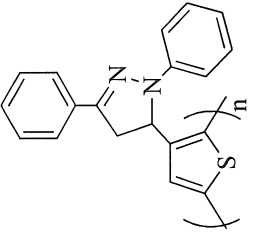
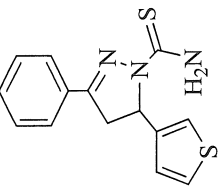
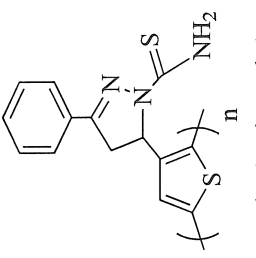
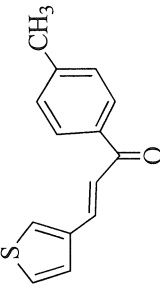
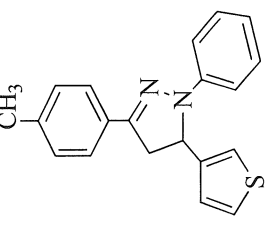
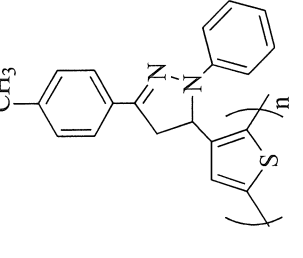
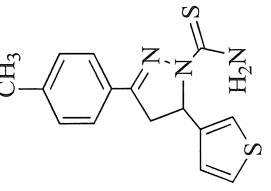
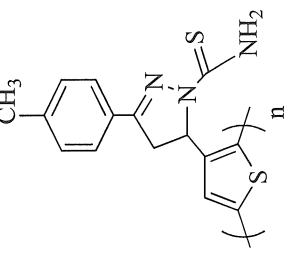
Sau khoảng thời gian trên đây, chất rắn tạo thành sau phản ứng polyme hóa được lọc, được khuấy trong rượu, tốt hơn là rượu metanol (CH_3OH), sau đó được lọc lại và chiết, tốt hơn là chiết Soxhlet.

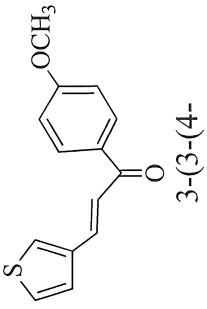
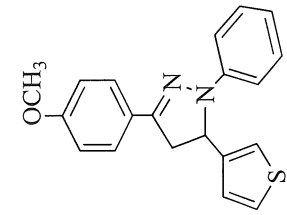
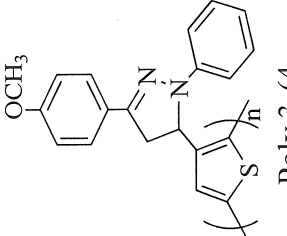
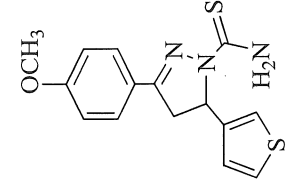
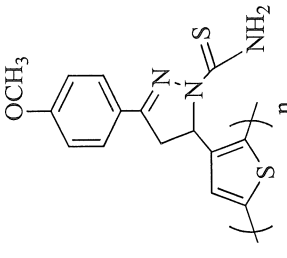
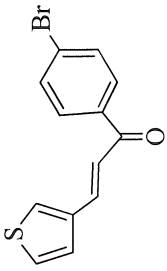
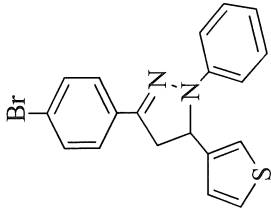
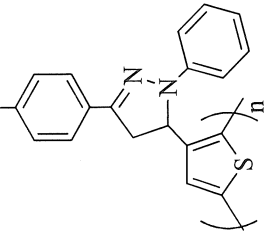
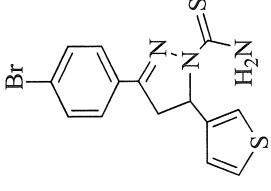
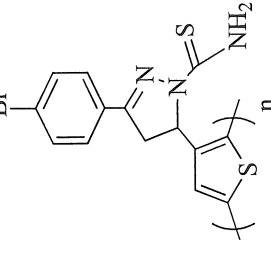
Chiết Soxhlet là kỹ thuật chiết liên tục đặc biệt được thực hiện nhờ thiết bị chiết chuyên dụng. Kiểu chiết này cũng như kiểu chiết lỏng-lỏng và về bản chất của việc chiết là dựa trên cơ sở quy luật phân bố chất trong hai pha không trộn lẫn vào nhau, mà mẫu là ở trạng thái lỏng, bột, hạt, v.v. và dung môi chiết là ở dạng lỏng và thường là các dung môi hữu cơ.

Chất rắn thu được sau khi chiết còn được khuấy trong nước, tốt hơn là nước cất, để loại bỏ $(NH_4)_2S_2O_8$ và thu được sản phẩm mong muốn đã được tinh chế làm sạch.

Ví dụ cụ thể về dẫn xuất và hợp chất trung gian được tổng hợp theo quy trình theo sáng chế

Một số dẫn xuất thiophen-pyrazolin có công thức (I) và hợp chất trung gian được tổng hợp theo quy trình theo sáng chế được mô tả trong Bảng dưới đây. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng, dẫn xuất thiophen-pyrazolin có công thức (I) khác có thể được tổng hợp theo quy trình như được mô tả trong bản mô tả này bằng cách chọn lựa hợp chất có công thức (II) khởi đầu cụ thể tương ứng.

X	Hợp chất có công thức (III)	Hợp chất có công thức (IV), trong đó Y: Phenyl (Ph)	Hợp chất có công thức (I), trong đó Y: Phenyl (Ph)	Hợp chất có công thức (IV), trong đó Y: -CS-NH ₂	Hợp chất có công thức (I), trong đó Y: -CS-NH ₂
H	 3-(3-phenylprop-1-en-3-on-1-yl)thiophen	 1,3-diphenyl-5-thiophenyl-2-pyrazolin	 Poly 1,3-diphenyl-5-thiophenyl-2-pyrazolin	 3-phenyl-1-thiocarbamoyl-5-thiophenyl-2-pyrazolin	 Poly 3-phenyl-1-thiocarbamoyl-5-thiophenyl-2-pyrazolin
CH ₃	 (3-(4-methylphenyl)prop-1-en-3-on-1-yl)thiophen	 3-(4-methylphenyl)-1-phenyl-5-thiophenyl-2-pyrazolin	 Poly 3-(4-methylphenyl)-1-phenyl-5-thiophenyl-2-pyrazolin	 3-(4-methylphenyl)-1-thiocarbamoyl-5-thiophenyl-2-pyrazolin	 Poly 3-(4-methylphenyl)-1-thiocarbamoyl-5-thiophenyl-2-pyrazolin

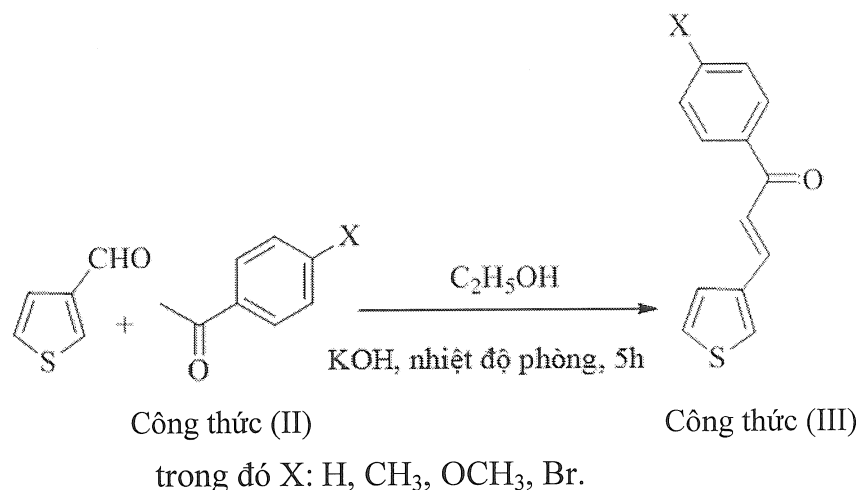
OCH ₃					
Br					

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế còn được mô tả thông qua các ví dụ chỉ với mục đích minh họa cho sáng chế và không làm giới hạn sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất có công thức (III) bằng cách cho hợp chất có công thức (II) bằng phản ứng ngưng tụ thiophen-2-carbaldehyt với dẫn xuất của axetophenon có công thức (II).

Hòa tan 112mg (1 mmol) thiophen-3-carbaldehyt (xuất xứ: Merck) và 1mmol axetophenon có công thức (II), cụ thể là: axetophenon, metylaxetophenon, metoxyaxetophenon, bromoaxetophenon (lần lượt tương ứng với X là H, CH₃, OCH₃, Br), tương ứng trong 5 ml ethanol trong vòng 1h. Sau đó, thêm vào hỗn hợp vài giọt dung dịch KOH 50% (5 giọt) và hỗn hợp được khuấy trong vòng 6 tiếng. Thêm nước cất và vài giọt HCl vào hỗn hợp sau phản ứng, sau đó lọc kết tủa, kết tinh lại trong ethanol và làm khô.

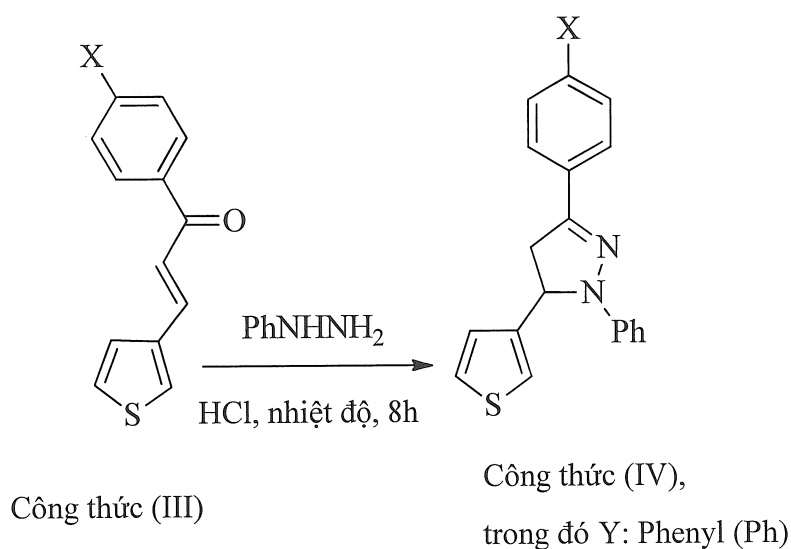


Các hợp chất có công thức (III) thu được được phân tích để xác định đặc trưng cấu trúc. Kết quả là như được thể hiện trong Bảng của Fig. 2.

Ví dụ 2: Tổng hợp dẫn xuất thiophen có công thức (IV) bằng cách đóng vòng pyrazolin của hợp chất có công thức (III) thu được trên đây

Ví dụ 2-1: Tổng hợp dẫn xuất thiophen có công thức (IV), trong đó Y là phenyl

Hòa tan 0,324 gam (3 mmol) phenylhydrazin (xuất xứ: Merck) với 1mmol hợp chất có công thức (III) thu được trên đây và 15ml etanol vào trong bình cầu dung tích 50ml. Hỗn hợp sau đó được bổ sung vài giọt HCl đặc (5 giọt) và được đun hồi lưu trong thời gian khoảng 8h ở nhiệt độ khoảng 100°C. Tiếp theo, hỗn hợp được đổ ra cốc, cô đuổi bớt dung môi, để nguội chờ kết tinh thu được tinh thể. Kết tủa thu được được lọc, kết tinh lại trong etanol để thu được hợp chất có công thức (IV) như nêu trong tiêu đề.

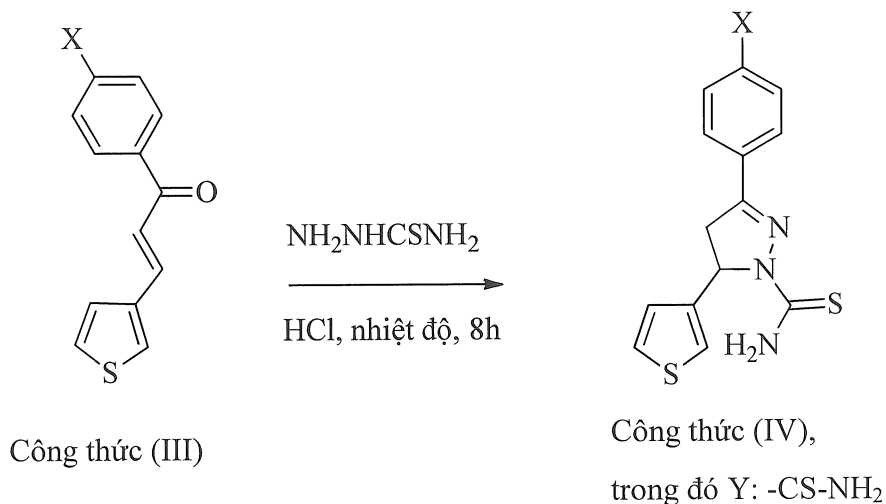


trong đó X là như được xác định trong ví dụ 1.

Các hợp chất có công thức (III) thu được trên đây được phân tích để xác định đặc trưng cấu trúc. Kết quả là như được thể hiện trong Bảng của Fig. 3.

Ví dụ 2-2: Tổng hợp dẫn xuất thiophen có công thức (IV), trong đó Y là -CS-NH₂

Hòa tan 3 mmol thiosemicarbazid (xuất xứ: Merck) với 1mmol hợp chất có công thức (III) thu được trên đây và 15ml etanol vào trong bình cầu dung tích 50ml. Hỗn hợp sau đó được bổ sung thêm vài giọt HCl đặc (5 giọt) và được đun hồi lưu trong thời gian khoảng 8h ở nhiệt độ khoảng 100°C. Tiếp theo, hỗn hợp được đổ ra cốc, cô để đuổi bớt dung môi, để nguội chờ kết tinh thu được tinh thể. Kết tủa thu được được kết tinh lại trong etanol hợp chất có công thức (IV) như nêu trong tiêu đề.

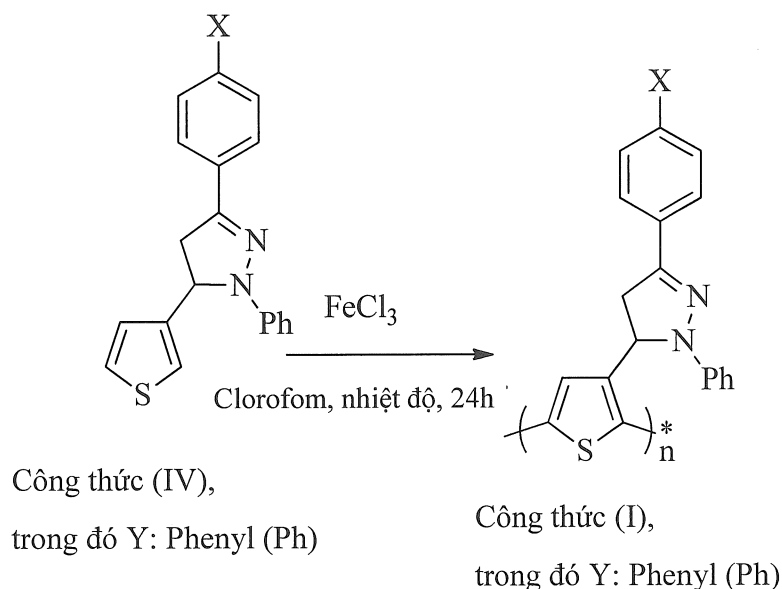


trong đó X là như được xác định trong ví dụ 1.

Ví dụ 3: Tổng hợp dẫn xuất thiophen-pyrazolin có công thức (I) bằng cách polyme hóa dẫn xuất thiophen có công thức (IV) thu được trên đây.

Ví dụ 3-1: Tổng hợp dẫn xuất thiophen-pyrazolin có công thức (I), trong đó Y là phenyl

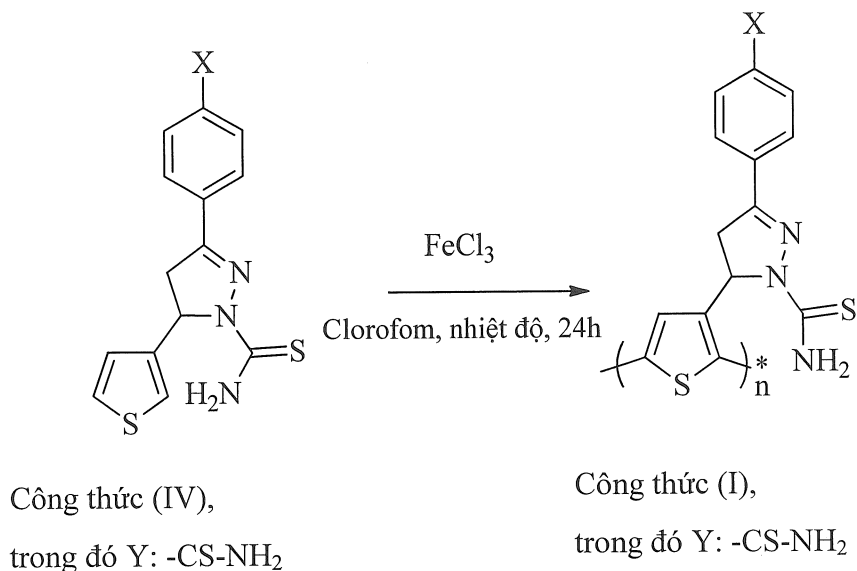
Cho CHCl₃ vào bình phản ứng, sau đó sử dụng khí N₂ để đuổi hết không khí trong bình phản ứng khoảng 5 đến 10 phút. (NH₄)₂S₂O₈ sau đó được bổ sung và hỗn hợp được tiếp tục đuổi không khí bằng khí N₂ trong vòng 15 phút. Tiếp theo, FeCl₃ khan được bổ sung vào hỗn hợp. Sau 15 phút, nhỏ từ từ dung dịch của hợp chất có công thức (IV) thu được trong ví dụ 2-1 mà được hòa tan trong CHCl₃ và hỗn hợp thu được được tiếp tục cho phản ứng trong môi trường khí N₂ trong vòng 24h. Sau đó, chất rắn được lọc ra, khuấy trong MeOH trong khoảng 1h (2 lần). Lọc chất rắn, chiết soxhlet, sau đó khuấy chất rắn thu được trong nước lọc (2 lần) để loại bỏ (NH₄)₂S₂O₈, thu được hợp chất như nêu trong tiêu đề.



trong đó X là như được xác định trong ví dụ 1.

Ví dụ 3-2: Tổng hợp dẫn xuất thiophen-pyrazolin có công thức (I), trong đó Y là -CS-NH₂

Tương tự, cho CHCl₃ vào bình phản ứng, sau đó sử dụng khí N₂ để đuổi hết không khí trong bình phản ứng khoảng 5 đến 10 phút. (NH₄)₂S₂O₈ sau đó được bổ sung và hỗn hợp được tiếp tục đuổi không khí bằng khí N₂ trong vòng 15 phút. Tiếp theo, FeCl₃ khan được bổ sung vào hỗn hợp. Sau 15 phút, nhỏ từ từ dung dịch của hợp chất có công thức (IV) thu được trong ví dụ 2-2 mà được hòa tan trong CHCl₃ và hỗn hợp thu được được tiếp tục cho phản ứng trong môi trường khí N₂ trong vòng 24h. Sau đó, chất rắn được lọc ra, khuấy trong MeOH trong khoảng 1h (2 lần). Lọc chất rắn, chiết soxhlet, sau đó khuấy chất rắn thu được trong nước lọc (2 lần) để loại bỏ (NH₄)₂S₂O₈, thu được hợp chất như nêu trong tiêu đề.



trong đó X là như được xác định trong ví dụ 1.

Kết quả và thảo luận

Như được mô tả trong Fig 2 và Fig.3, quy trình theo sáng chế cho phép tổng hợp các dẫn xuất thiophen-pyrazolin với hiệu suất rất tốt. Đây là kết quả của các nghiên cứu sâu rộng mà các tác giả sáng chế đã nỗ lực thực hiện để hoàn thiện quy trình tổng hợp, tối ưu hóa các hóa chất, điều kiện thực hiện để tạo ra hiệu suất tổng hợp tốt nhất.

Sáng chế đã được mô tả thông qua các phương án và ví dụ cụ thể minh họa cho sáng chế và giúp người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể hiểu và thực hiện được sáng chế. Các dẫn xuất khác nằm trong phạm vi của sáng chế có thể dễ dàng tổng hợp bằng cách chọn lựa hợp chất khởi đầu có công thức (II) tương ứng.

Ngoài ra, rõ ràng là, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, trên cơ sở nội dung bộc lộ trong bản mô tả này, có thể biến đổi sáng chế theo các cách tương đương khác nhau như thay đổi các thành phần/nguyên liệu với đặc tính/chức năng tương đương với thành phần/nguyên liệu, v.v., được mô tả trong bản mô tả này.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

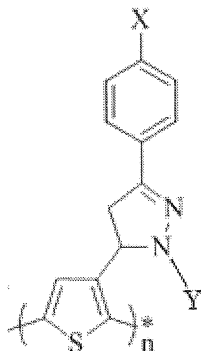
Quy trình tổng hợp dẫn xuất thiophen-pyrazolin, đặc biệt là dẫn xuất của thiophen chứa dị vòng 2-pyrazolin theo sáng chế được tạo ra trên cơ sở nghiên cứu

hoàn thiện quy trình tổng hợp, tối ưu hóa các hóa chất, điều kiện thực hiện nhằm rút ngắn thời gian thực hiện, đồng thời tạo ra hiệu suất tổng hợp cao với chi phí sản xuất thấp, sản phẩm thu được với độ tinh khiết cao ổn định (mà sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn dưới đây) để có thể thực hiện việc sản xuất ở quy mô công nghiệp và phù hợp với điều kiện tại Việt Nam.

Ngoài ra, quy trình theo sáng chế được cho là không chỉ hoàn toàn khác biệt với các quy trình đã biết xét về các bước thực hiện, điều kiện thực hiện, thành phần tham gia và lượng tương ứng, mà quy trình theo sáng chế còn có thể dùng làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo trong lĩnh vực tổng hợp hóa học. Nói cách khác, sáng chế giải quyết được vấn đề cả về tính thực tiễn và học thuật. Cụ thể là, quy trình theo sáng chế phù hợp với điều kiện chế tạo và ứng dụng tại Việt Nam và còn được sử dụng làm cơ sở tham khảo cho các nghiên cứu tiếp theo liên quan trong lĩnh vực kỹ thuật này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

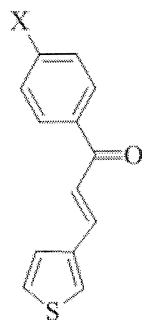
1. Quy trình tổng hợp dẫn xuất thiophen-pyrazolin (thiophene-pyrazoline) có công thức (I):



(I)

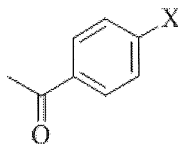
quy trình này bao gồm các bước:

i) tổng hợp dẫn xuất axetophenon có công thức (III):



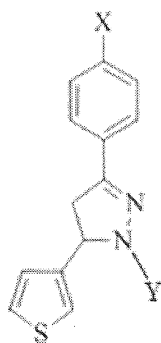
(III)

bằng cách cho thiophen-3-carbaldehyt phản ứng ngưng tụ với dẫn xuất axetophenon có công thức (II):



(II);

ii) tổng hợp dẫn xuất thiophen có công thức (IV):



(IV)

bằng cách đóng vòng pyrazolin của hợp chất có công thức (III) bằng chất đóng vòng được chọn từ nhóm phenylhydrazin và thiosemicarbazid; và
iii) tạo ra dẫn xuất thiophen-pyrazolin có công thức (I) bằng cách polyme hóa dẫn xuất thiophen có công thức (IV);

trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy và halogen,

Y được chọn từ nhóm bao gồm: phenyl () hoặc -CS-NH₂,

n là giá trị nằm trong khoảng từ 10 đến 100.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó X là methyl (-CH₃) hoặc etyl (-C₂H₅).
3. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó X là methyl (-CH₃).
4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó X là metoxy (-OCH₃) hoặc etoxy (-OC₂H₅).
5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó X là metoxy (-OCH₃).
6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó X là Cl hoặc Br.
7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó X là Br.
8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó n là giá trị nằm trong khoảng từ 20 đến 80, tốt hơn là từ 30 đến 60.
9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước i), thiophen-3-carbaldehyt được cho phản ứng với dẫn xuất axetophenon có công thức (II) theo tỷ lệ mol khoảng 1:1.

10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dẫn xuất axetophenon và thiophen-3-carbaldehyt được hoàn tan trong rượu, tốt hơn là rượu ethanol (C_2H_5OH).

11. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thời gian phản ứng là khoảng từ 0,5h đến 2h, tốt hơn là khoảng 1h.

12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bước i) còn bao gồm các bước:

bổ sung dung dịch kiềm của kim loại kiềm và kiềm thổ, tốt hơn là dung dịch KOH nồng độ khoảng 50% kèm khuấy trong khoảng 5 đến 7h, tốt hơn là khoảng 6h;

bổ sung nước, tốt hơn là nước cất, và dung dịch axit, tốt hơn là HCl, vào hỗn hợp phản ứng để làm kết tủa, sau đó tiến hành lọc kết tủa và kết tinh lại trong rượu, tốt hơn là rượu ethanol (C_2H_5OH).

13. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước ii), tỷ lệ mol của hợp chất có công thức (III) với phenylhydrazin trong phản ứng đóng vòng pyrazolin là khoảng 1:3.

14. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó trong bước ii), tỷ lệ mol của hợp chất có công thức (III) với thiosemicarbazid trong phản ứng đóng vòng pyrazolin là khoảng 1:3.

15. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất có công thức (III) và phenylhydrazin hoặc thiosemicarbazid được hòa tan trong rượu, tốt hơn là rượu ethanol (C_2H_5OH).

16. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó axit mạnh đặc, tốt hơn là HCl đặc còn được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó hỗn hợp được đun hồi lưu trong khoảng 6h đến 10h, tốt hơn là khoảng 8h, ở nhiệt độ khoảng 80 đến 120°C, tốt hơn là khoảng 100°C.

17. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quy trình này còn bao gồm các bước:

cô loại bỏ bớt dung môi, để nguội để thu được kết tủa;

lọc kết tủa và kết tinh lại trong rượu, tốt hơn là rượu ethanol (C_2H_5OH).

18. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước polyme hóa dẫn xuất thiophen có công thức (IV) để thu được hợp chất mong muốn trong bước iii) được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác oxy hóa.
19. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất xúc tác oxy hóa là muối sắt (III), tốt hơn là FeCl_3 .
20. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất xúc tác oxy hóa là trong hỗn hợp với CHCl_3 và $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$
21. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quy trình này còn bao gồm bước khử khí trong hỗn hợp bằng khí trơ, tốt hơn là N_2 .
22. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dẫn xuất thiophen có công thức (IV) được bổ sung vào trong hỗn hợp đã được khử khí bao gồm chất xúc tác oxy hóa, với CHCl_3 và $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, và được cho phản ứng tiếp trong khoảng 20 đến 28h, tốt hơn là 24h, trong môi trường khí trơ, tốt hơn là N_2 .
23. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất rắn tạo thành sau phản ứng polyme hóa được lọc, được khuấy trong rượu, tốt hơn là rượu metanol (CH_3OH), sau đó được lọc lại và chiết, tốt hơn là chiết Soxhlet.
24. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất rắn thu được sau khi chiết được khuấy trong nước, tốt hơn là nước cất, để loại bỏ $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$.

Fig. 1

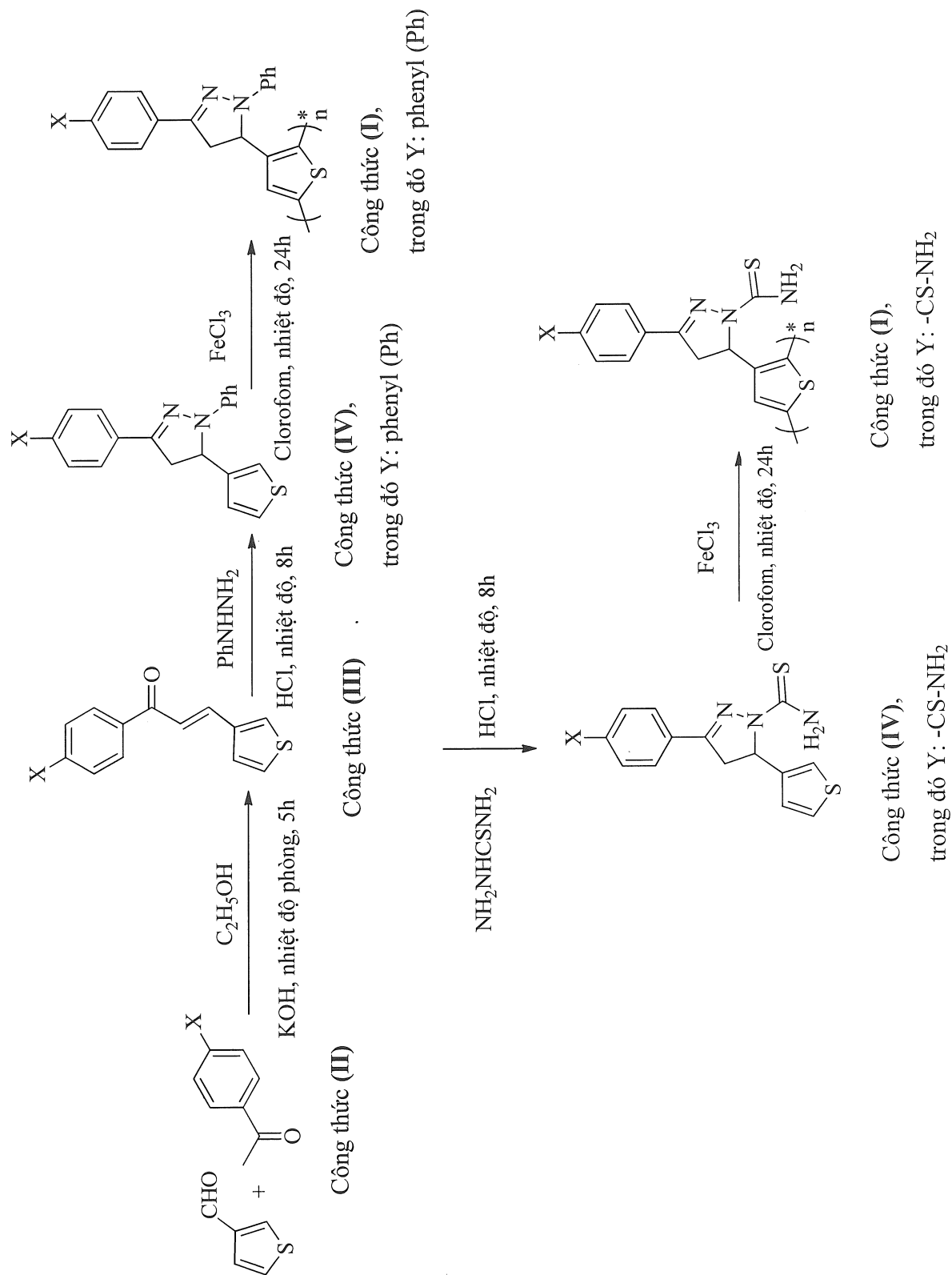
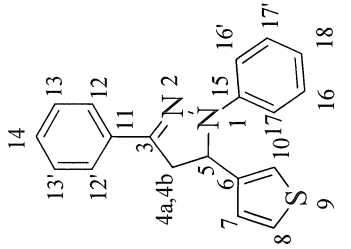
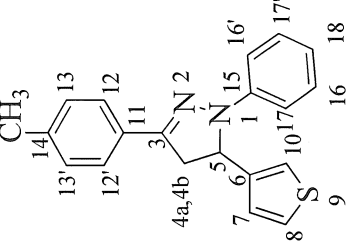
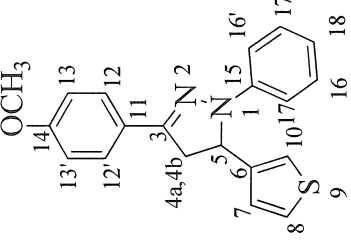
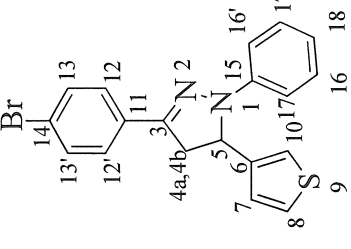


Fig. 2

Hợp chất có công thức (III)				
Dạng tồn tại ở điều kiện thường	Chất rắn, màu vàng nhạt	Tinh thể, màu trắng	Tinh thể, màu vàng nhạt	
Nhóm chức	IR: 1659,9 (C=O), 1597,5 (C=C, C=N), 1017,3 (-CH= (trans)), ¹ HNMR: 7,43(d, 1H, J = 16Hz, H7), 7,23 (dd, 1H, J = 2,5Hz, H2); 7,38 (d, 1H, J = H12); 7,5 (d, 2H, J = 8Hz, H11,11'); 7,57 (d, 1H, J = 5Hz, H4), 7,61 (dd, 1H, J = 2,5Hz, H5); 7,79(d, 1H, J = 15,5Hz, H6); 7,99 (d, 2H, J = 8,5Hz, H10,10')	IR: 3009,3 (CH alkan), 2974,3 (CH aromatic, alken), 1651,1 (C=O), 1597,5 (C=C, C=N), 1017,2 (-CH= (trans)), 1017,2 (C-O) ¹ HNMR: 3,89 (s, 3H, OCH₃) , 6,98 (d, 2H, J=9.0, H11,11'), 7,35 (d, 1H, J=15,5 Hz, H7), 7,36 (dd, 1H, J = 2,5 Hz, J = 5Hz, H2), 7,42 (d, 1H, J = 5Hz, H4), 7,58 (dd, 1H, J = 2.5Hz, H5), 7,79(d, 1H, J = 16Hz, H6), 8,02 (d, 2H, J = 9Hz, H10,10')	IR: 3082,2 (CH alkan), 1652,4(C=O), 1596,9 (C=C, C=N), 1030,9 (-CH= (trans)), 607,26 (C-Br) ¹ HNMR: 6,69 (d, 2H, J=9,0, H11,11'), 7,35 (d, 1H, J=15,5 Hz, H7), 7,36 (dd, 1H, J = 3Hz, J = 5,5Hz, H2), 7,41 (d, 1H, J = 5,5Hz, H4), 7,56 (dd, 1H, J = 3Hz, H5), 7,77(d, 1H, J = 15,5Hz, H6), 7,91 (d, 2H, J = 8,5Hz, H10,10')	
Nhiệt độ nóng chảy	115°C	105°C	80°C	99°C
Hiệu suất tổng hợp	90%	70%	85%	61%

Fig. 3

Hợp chất có công thức (IV)				
Dạng tồn tại ở điều kiện thường	Chất rắn, màu vàng nhạt	Tinh thể, màu vàng nhạt	Chất rắn, màu trắng	Tinh thể, màu vàng nhạt
Nhóm chức	¹ HNMR: 3,75 ppm (m, 1H, J = 7 Hz; 16 Hz, H4a); 3,19 ppm (m, 1H, J = 5 Hz; 17 Hz, H4b); 5,4 ppm (dd; 1H, J = 5 Hz; 7 Hz, H5); 6,39 ppm (m, 2H, J = 9 Hz, H13,13'); 6,8 ppm (t; 1H, J = 7,5 Hz; H8); 7,01 ppm (dd; 1H, J = 1,5 Hz; 5 Hz, H7); 7,15 ppm (d; 2H, J = 8,5 Hz, H16,16'); 7,17 ppm (m; 1H, J = 2 Hz; H10); 7,2 ppm (d; 2H, J = 8 Hz, H17,17'); 7,29 ppm (dd; 1H, J = 3 Hz; 8 Hz, H18); 7,33 ppm (dd, 1H, H14); 7,73 ppm (m; 2H, J = 9 Hz; H12,12')	¹ HNMR: 2,37 ppm (s; 3H, CH3); 3,75 ppm (m, 1H, J = 7 Hz; 16 Hz, H4a); 3,15 ppm (m, 1H, J = 7 Hz; 16,5 Hz, H4b); 5,35 ppm (dd; 1H, J = 5 Hz; 7 Hz, H5); 7,0 ppm (m, 2H, J = 9 Hz, H13,13'); 6,79 ppm (t; 1H, J = 7,5 Hz; H8); 7,02 ppm (dd; 1H, J = 1,5 Hz; 5 Hz, H7); 7,1 ppm (d; 2H, J = 8,0 Hz, H16,16'); 7,16 ppm (m; 1H, J = 2 Hz; H10); 7,19 ppm (dd; 1H, J = 3 Hz; 8 Hz, H18); 7,28 ppm (m; 2H, J = 9 Hz; H12,12'); 7,61 ppm (d; 2H, J = 8,5 Hz, H16,16')	¹ HNMR: 3,7 ppm (m, 1H, J = 7 Hz; 16 Hz, H4a); 3,1 ppm (m, 1H, J = 5 Hz; 17 Hz, H4b); 3,83 ppm (s, 3H, OCH3); 5,3 ppm (dd; 1H, J = 5 Hz; 7 Hz, H5); 6,91 ppm (m, 2H, J = 9 Hz, H13,13'); 6,78 ppm (t; 1H, J = 7,5 Hz; H8); 7,01 ppm (dd; 1H, J = 1,5 Hz; 5 Hz, H7); 7,09 ppm (d; 2H, J = 8,5 Hz, H17,17'); 7,16 ppm (m; 1H, J = 2 Hz; H10); 7,19 ppm (d; 2H, J = 8,5 Hz, H16,16'); 7,28 ppm (dd; 1H, J = 3 Hz; 8 Hz, H18); 7,66 ppm (m; 2H, J = 9 Hz; H12,12')	¹ HNMR: 3,7 ppm (m, 1H, J = 7 Hz; 16 Hz, H4a); 3,1 ppm (m, 1H, J = 5 Hz; 17 Hz, H4b); 5,4 ppm (dd; 1H, J = 5 Hz; 7 Hz, H5); 7,59 ppm (m, 2H, J = 9 Hz, H13,13'); 6,8 ppm (t; 1H, J = 7,5 Hz; H8); 7,0 ppm (dd; 1H, J = 1,5 Hz; 5 Hz, H7); 7,1 ppm (d; 2H, J = 8,0 Hz, H17,17'); 7,16 ppm (m; 1H, J = 2 Hz; H10); 7,29 ppm (dd; 1H, J = 3 Hz; 8 Hz, H18); 7,51 ppm (m; 2H, J = 9 Hz; H12,12'); 7,59 ppm (d; 2H, J = 8,5 Hz, H16,16')
Hiệu suất tổng hợp	70%	85%	68%	90%