



(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)



1-0032273

(51)⁸ C07D 413/04

(13) B

(21) 1-2018-03112

(22) 19/12/2016

(86) PCT/JP2016/087746 19/12/2016

(87) WO 2017/110729 A1 29/06/2017

(30) 2015-249417 22/12/2015 JP

(45) 25/06/2022 411

(43) 25/09/2018 366A

(73) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED (JP)

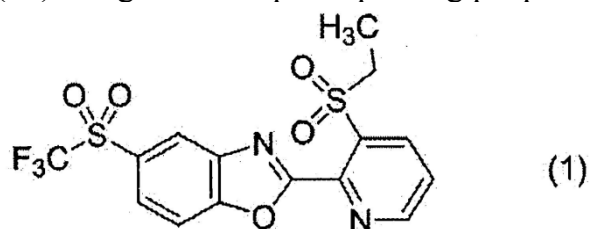
27-1, Shinkawa 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1048260, Japan

(72) SASAYAMA, Daisuke (JP).

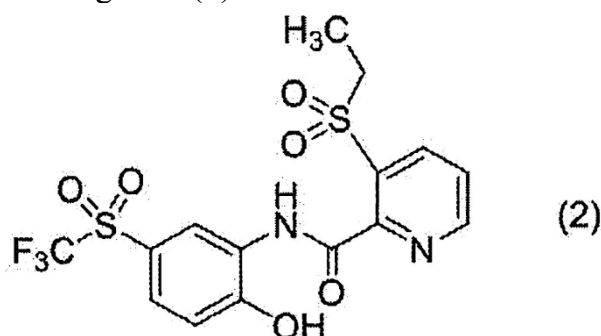
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT BENZOXAZOL

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất benzoxazol có công thức (1):



có tác dụng phòng ngừa sinh vật gây hại có thể được điều chế bằng cách tạo vòng hợp chất có công thức (2):



với sự có mặt của axit sulfonic hữu cơ và axetic anhydrit trong dung môi, trong khi loại bỏ nước và axit axetic ra bên ngoài hệ thống.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất benzoxazol.

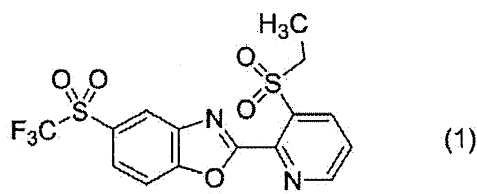
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

WO2014/104407 mô tả hợp chất benzoxazol có tác dụng phòng ngừa sinh vật gây hại. Ví dụ điều chế 17 (5) của tài liệu này mô tả phương pháp điều chế 2-(3-etansulfonylpyridin-2-yl)-5-(triflometansulfonyl)benzoxazol bằng cách tạo vòng

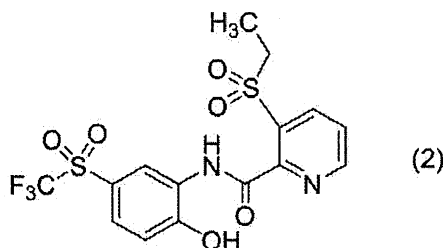
3-etansulfonyl-N-[2-hydroxy-5-(triflometansulfonyl)phenyl]picolinamit dưới các điều kiện hồi lưu với sự có mặt của monohidrat axit paratoluensulfonic.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1):



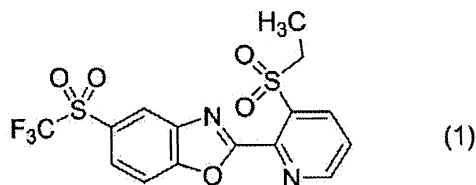
phương pháp này bao gồm bước tạo vòng hợp chất có công thức (2):



với sự có mặt của axit sulfonic hữu cơ và axetic anhydrit trong dung môi, trong khi loại bỏ nước và axit axetic ra bên ngoài hệ thống, trong đó dung môi là một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dung môi hydrocarbon thơm và dung môi hydrocarbon thơm halogen hóa.

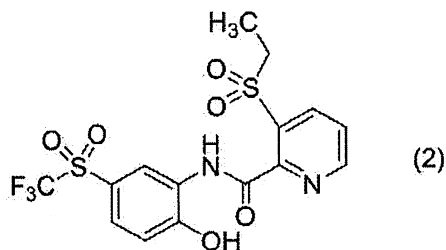
Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế

2-(3-etansulfonylpyridin-2-yl)-5-(triflometansulfonyl)benzoxazol, đó là, hợp chất có công thức (1):



(sau đây, được gọi là hợp chất (1)).

Theo tác giả sáng chế, hợp chất (1) được điều chế bằng cách tạo vòng hợp chất có công thức (2):



(sau đây, được gọi là hợp chất (2)) với sự có mặt của axit sulfonic hữu cơ và axetic anhydrit trong dung môi, trong khi loại bỏ nước và axit axetic ra bên ngoài hệ thống.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được minh họa chi tiết dưới đây.

Hợp chất (2) là nguyên liệu khởi đầu có thể được điều chế bởi phương pháp được mô tả trong WO2014/104407.

Trong sáng chế, sự tạo vòng được thực hiện trong dung môi. Các ví dụ về dung môi bao gồm các dung môi hydrocacbon thơm như toluen, xylen, etylbenzen, cumen, và mesitylen; các dung môi hydrocacbon thơm halogen hóa như clobenzen và o-diclobenzen; các dung môi ete như 1,4-dioxan; các dung

môi este như butyl axetat; các dung môi nitril như propionitril; các dung môi của hợp chất chứa lưu huỳnh như dimetyl sulfoxit và sulfolan; các dung môi amit như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylacetamit, và N-metylpyrrolidon, và các dung môi hỗn hợp của chúng. Các ví dụ ưu tiên của chúng bao gồm các dung môi hydrocacbon thơm và các dung môi hydrocacbon thơm halogen hóa, và các ví dụ ưu tiên hơn của chúng bao gồm xylen, etylbenzen, cumen, mesitylen, clobenzen, và o-diclobenzen.

Lượng sử dụng của dung môi thường nằm trong khoảng từ 1 đến 100 phần khối lượng, và khoảng ưu tiên là 1 đến 20 phần khối lượng, dựa trên 1 phần khối lượng của hợp chất (2).

Các ví dụ về axit sulfonic hữu cơ được sử dụng để tạo vòng bao gồm axit paratoluensulfonic, axit benzensulfonic, axit metansulfonic, và axit camphorsulfonic. Đối với axit sulfonic hữu cơ, hydrat của nó có thể được sử dụng, và khi hydrat được sử dụng, được ưu tiên là nó được trộn với dung môi trước, và hỗn hợp được hồi lưu và được khử nước bằng cách sử dụng thiết bị Dean-Stark hoặc tương tự, và sau đó được sử dụng để tạo vòng. Axit sulfonic hữu cơ được ưu tiên là axit paratoluensulfonic, axit benzensulfonic, và axit metansulfonic.

Để tạo vòng, axit sulfonic hữu cơ thường được sử dụng với tỷ lệ từ 0,1mol đến 5mol, và ưu tiên là, axit sulfonic hữu cơ được sử dụng với tỷ lệ từ 0,5mol đến 3mol, dựa trên 1mol hợp chất (2).

Nhiệt độ tạo vòng thường nằm trong khoảng từ 100°C đến 180°C, và được ưu tiên là nằm trong khoảng từ 130°C đến 165°C. Thời gian tạo vòng thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 48 giờ, và được ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 24 giờ.

Để tạo vòng, axetic anhydrit thường được sử dụng với tỷ lệ từ 0,1 đến

5mol, và được ưu tiên là, axetic anhydrit được sử dụng với tỷ lệ từ 0,5 đến 2mol, dựa trên 1mol hợp chất (2).

Sự tạo vòng được thực hiện trong khi axit axetic được sinh ra bởi phản ứng của axetic anhydrit và nước, cùng với nước được loại bỏ ra bên ngoài hệ thống.

Để loại bỏ nước và axit axetic ra bên ngoài hệ thống, nước và axit axetic có thể được chưng cất bằng cách chưng cất đẳng phí. Khi chưng cất đẳng phí dung môi, nước và axit axetic được ưu tiên, thuận lợi để sử dụng xylene, clobenzen hoặc mesitylen làm dung môi. Khi dung môi được thu hồi và được tái sử dụng, bằng cách chưng cất đẳng phí dung môi với nước và axit axetic sử dụng thiết bị Dean-Stark hoặc tương tự, và trung hòa axit axetic bằng cách trộn chất lỏng chưng cất với dung dịch kiềm nước như dung dịch natri hydroxit dạng nước, dung môi chứa lượng giảm của axit axetic có thể được đưa trở lại hệ thống. Để giảm lượng nước trong hệ thống, tác nhân khử nước như các rây phân tử, natri sulfat khan hoặc magie sulfat khan có thể được bổ sung vào hệ thống trước khi tạo vòng. Các tác nhân khử nước này có thể được loại bỏ bằng cách lọc sau khi hoàn thành sự tạo vòng.

Sau khi hoàn thành sự tạo vòng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước, hoặc nước kiềm như dung dịch kali cacbonat dạng nước, hỗn hợp được chiết với dung môi hữu cơ, và lớp hữu cơ được cô đặc; hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước, và chất rắn sinh ra được thu hồi bằng cách lọc; hoặc chất rắn được sinh ra trong hỗn hợp phản ứng được thu hồi bằng cách lọc, do đó, hợp chất (1) có thể được tách. Hợp chất (1) đã tách có thể còn được tinh chế bằng cách tái kết tinh, sắc kí hoặc tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được minh họa dưới đây qua các ví dụ, nhưng sáng chế

không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Ví dụ 1

Dưới bầu khí quyển nitơ, hỗn hợp của 29,6g monohydrat axit paratoluensulfonic và 30,2g xylen được hồi lưu và được khử nước trong 4 giờ bằng cách sử dụng thiết bị Dean-Stark. Hỗn hợp của 50,0g hợp chất (2) và 60g xylen được bổ sung hỗn hợp thu được trước đó của axit paratoluensulfonic và xylen. Sử dụng thiết bị Dean-Stark, phần ống thẳng mà được làm nạp đầy bởi 9,5g dung dịch natri hydroxit dạng nước 48%, hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 140°C, và 5,82g axetic anhydrit được bổ sung nhỏ giọt trong 17 giờ, trong khi loại bỏ nước và axit axetic ra bên ngoài hệ thống. Hỗn hợp được khuấy ở 140°C trong 7 giờ, trong khi sử dụng thiết bị Dean-Stark. Hỗn hợp thu được được bổ sung vào dung dịch kali cacbonat dạng nước, hai lớp chất lỏng được phân tách, một phần lớp hữu cơ thu được được định lượng bằng cách sử dụng sắc ký lỏng hiệu suất cao, và tìm ra rằng hợp chất (1) thu được với năng suất là 93,5%.

Sau khi lớp hữu cơ được rửa với dung dịch kali cacbonat dạng nước và nước, được cô đặc và kết tinh bằng cách sử dụng heptan, bằng cách đó, hợp chất (1) thu được với năng suất là 90,2%.

Ví dụ 2

Dưới bầu khí quyển nitơ, hỗn hợp của 29,5g monohydrat axit paratoluensulfonic và 30,1g xylen được hồi lưu và được khử nước trong 4 giờ bằng cách sử dụng thiết bị Dean-Stark. Hỗn hợp của 50,0g hợp chất (2) và 60g xylen được bổ sung hỗn hợp thu được trước đó của axit paratoluensulfonic và xylen. Sử dụng thiết bị Dean-Stark, phần ống thẳng mà được làm nạp đầy trước bởi 11,4g dung dịch natri hydroxit dạng nước 48%, hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 140°C, và 6,99g axetic anhydrit được bổ sung nhỏ giọt trong 18 giờ,

trong khi loại bỏ nước và axit axetic ra bên ngoài hệ thống. Hỗn hợp được khuấy ở 140°C trong 1 giờ, trong khi sử dụng thiết bị Dean-Stark. Hỗn hợp thu được được bổ sung vào dung dịch kali cacbonat dạng nước, hai lớp chất lỏng được phân tách, một phần lớp hữu cơ thu được được định lượng sử dụng sắc ký lỏng hiệu suất cao, và nhận thấy là hợp chất (1) thu được với năng suất là 93,9%.

Ví dụ 3

Dưới bầu khí quyển nitơ, hỗn hợp của 35,4g monohydrat axit paratoluensulfonic và 36,0g clobenzen được hồi lưu và được khử nước trong 4 giờ bằng cách sử dụng thiết bị Dean-Stark. Hỗn hợp của 60,0g hợp chất (2) và 72,0g clobenzen được bổ sung hỗn hợp thu được trước đó của axit paratoluensulfonic và clobenzen. Sử dụng thiết bị Dean-Stark, phần ống thẳng mà được làm nạp đầy bởi 12,4g dung dịch natri hydroxit dạng nước 48% và 19,9g nước trước, hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 133°C, và 11,18g axetic anhydrit được bổ sung nhỏ giọt trong 17 giờ, trong khi loại bỏ nước và axit axetic ra bên ngoài hệ thống. Hỗn hợp thu được được bổ sung vào dung dịch kali cacbonat dạng nước, hai lớp chất lỏng được phân tách, một phần lớp hữu cơ thu được được định lượng sử dụng sắc ký lỏng hiệu suất cao, và nhận thấy là hợp chất (1) thu được với năng suất là 95,4%.

Ví dụ 4

Dưới bầu khí quyển nitơ, hỗn hợp của 38,2g monohydrat axit paratoluensulfonic và 38,4g mesitylen được hồi lưu và được khử nước trong 2 giờ và 40 phút bằng cách sử dụng thiết bị Dean-Stark. Hỗn hợp của 83,7g hợp chất (2) và 201g mesitylen được bổ sung hỗn hợp thu được trước đó của axit paratoluensulfonic và mesitylen. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 165°C, và 16,77g axetic anhydrit được bổ sung nhỏ giọt trong 11 giờ, trong khi chưng cất nước, axit axetic, và mesitylen. Lượng chất lỏng chưng cất tại thời điểm đó

là 146g, và của mesitylen được bổ sung nhỏ giọt là 147g. Tốc độ phản ứng của hỗn hợp thu được được xác định bằng cách sử dụng sắc kí lỏng hiệu suất cao, và được nhận thấy là 99%.

Ví dụ đối chứng 1

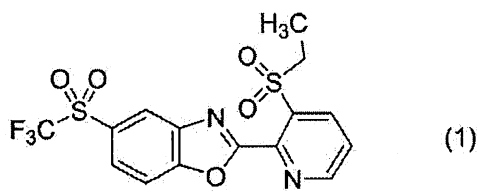
Dưới bầu khí quyển nitơ, hỗn hợp của 10,0g hợp chất (2) và 20,0g xylen được gia nhiệt đến 140°C. Trong khi hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 140°C, và nước và axit axetic được loại bỏ ra bên ngoài hệ thống sử dụng thiết bị Dean-Stark với 5,9g dung dịch natri hydroxit dạng nước 18,5% được bổ sung vào đó, dung dịch hỗn hợp của 1,40g axetic anhydrit và 5,0g xylen được bổ sung nhỏ giọt trong 17 giờ. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng cách bổ sung axetonitril vào đó, một phần hỗn hợp được định lượng sử dụng sắc kí lỏng hiệu suất cao, và tìm ra rằng hợp chất (1) thu được với năng suất là 6,4%.

Khả năng áp dụng công nghiệp

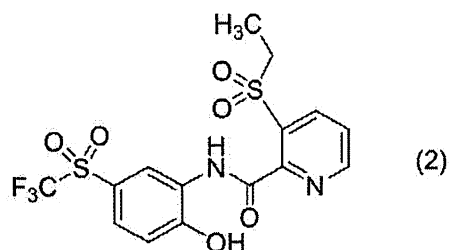
Theo sáng chế, hợp chất (1) có tác dụng phòng ngừa sinh vật gây hại có thể được điều chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1):



phương pháp này bao gồm bước tạo vòng hợp chất có công thức (2):



với sự có mặt của axit sulfonic hữu cơ và axetic anhydrit trong dung môi, trong khi loại bỏ nước và axit axetic ra bên ngoài hệ thống, trong đó dung môi là một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dung môi hydrocacbon thơm và dung môi hydrocacbon thơm halogen hóa.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung môi là xylen.
3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung môi là clobenzen.
4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung môi là mesitylen.
5. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó axit sulfonic hữu cơ là axit paratoluensulfonic, axit metansulfonic hoặc axit benzensulfonic.
6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó axit sulfonic hữu cơ là axit paratoluensulfonic.