



(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)



1-0032941

(51)⁸

C07D 413/04; C07B 61/00; C07D
213/81

(13) **B**

(21) 1-2018-03942

(22) 06/12/2016

(86) PCT/JP2016/086174 06/12/2016

(87) WO 2017/138237 A1 17/08/2017

(30) 2016-024460 12/02/2016 JP

(45) 25/08/2022 413

(43) 26/11/2018 368A

(73) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED (JP)

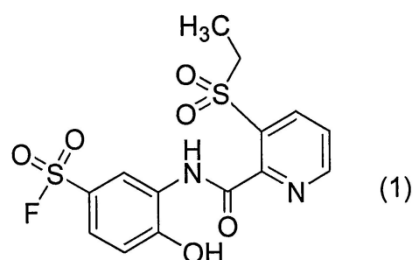
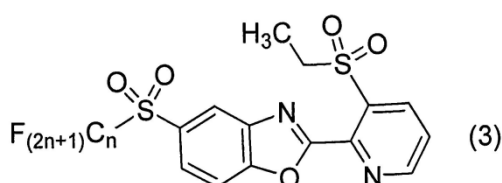
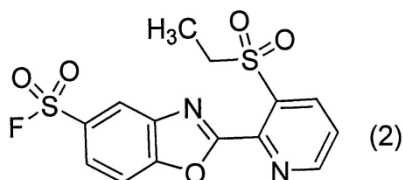
27-1, Shinkawa 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-8260, Japan

(72) HAGIYA, Koji (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 có công thức (3) (trong đó n là 1, 2, 3 hoặc 4) (sau đây được đề cập là "hợp chất (3)") bằng cách trộn hợp chất có công thức (2) (sau đây được đề cập là "hợp chất (2)"), tri(C₁-C₃ alkyl)silyl(C₁-C₄ perfloalkan) và florua. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (3) gồm có bước điều chế hợp chất có công thức (2) bằng sự ngưng tụ loại nước nội phân tử hợp chất có công thức (1) và bước trộn hợp chất có công thức (2), tri(C₁-C₃ alkyl)silyl(C₁-C₄ perfloalkan) và florua.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(perfloalkansulfonyl)benzoxazol có hiệu quả phòng trừ sinh vật gây hại và các chất trung gian của hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tài liệu sáng chế 1 bộc lộ hợp chất 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(perfloalkansulfonyl)benzoxazol, có hiệu quả phòng trừ sinh vật gây hại, và quy trình điều chế 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(triflometylsulfonyl)benzoxazol, ví dụ, bằng cách cho 2-amin-4-(triflometylsulfonyl)phenol phản ứng với 3-ethylsulfonyl picolinat sau đó khép vòng và oxy hóa hợp chất thu được.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn quốc tế số WO 2014/104407

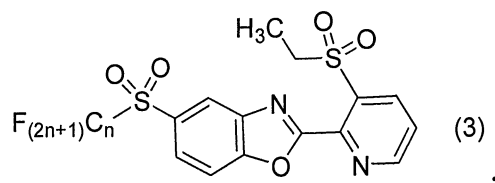
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bằng sáng chế

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(perfloalkansulfonyl)benzoxazol mới.

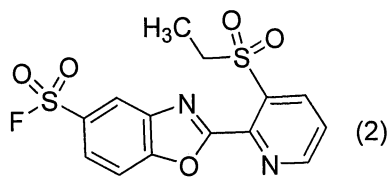
Phương án giải quyết vấn đề

Tác giả sáng chế đã nghiên cứu để giải quyết vấn đề và, kết quả là, nhận thấy phương pháp điều chế hợp chất có công thức (3):



trong đó n là 1, 2, 3, hoặc 4,

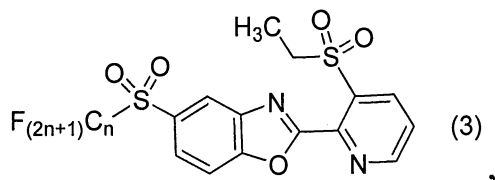
có bước trộn hợp chất có công thức (2)



tri(C₁-C₃ alkyl)silyl(C₁-C₄ perfluoroalkyl), và florua.

Cụ thể, sáng chế đề xuất các đối tượng sau.

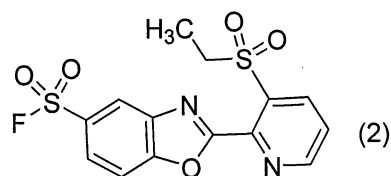
1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (3):



trong đó n là 1, 2, 3, hoặc 4

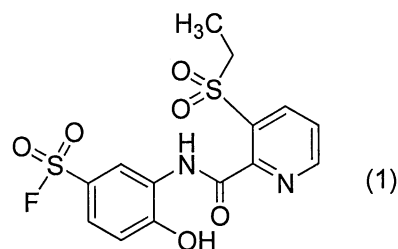
(sau đây, được đề cập là "hợp chất (3)"),

có bước trộn hợp chất có công thức (2):



(sau đây, được đề cập là "hợp chất (2)"), tri(C₁-C₃ alkyl)silyl(C₁-C₄ perfluoroalkyl), và kim loại kiềm florua hoặc amoni florua bậc bốn.

2. Phương pháp điều chế hợp chất (3), gồm có bước điều chế hợp chất (2) bằng sự ngưng tụ loại nước nội phân tử hợp chất có công thức (1):



(sau đây, được đề cập là "hợp chất (1)"), và bước trộn hợp chất (2), tri(C₁-C₃ alkyl)silyl(C₁-C₄ perfluoroalkyl), và kim loại kiềm florua hoặc amoni florua bậc bốn.

3. Hợp chất (1).

4. Hợp chất (2).

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, hợp chất (3) có thể được điều chế theo quy trình mới.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả như sau.

Các ví dụ về "tri(C₁-C₃ alkyl)silyl(C₁-C₄ perfluoroalkyl)" gồm có trimethylsilyl trifluorometan, triethylsilyl trifluorometan, triisopropylsilyl trifluorometan, trimethylsilyl pentafluorometan, triethylsilyl pentafluorometan, trimethylsilyl nonafluorobutan, và trimethylsilyl heptafluoropropan, và trimethylsilyl trifluorometan được ưu tiên.

"Florua" là kim loại kiềm florua như kali florua và xesi florua; và amoni florua bậc bốn như là tetrabutylamoni florua và 1-metyl-3-butyylimidazolium florua, và kim loại kiềm florua được ưu tiên.

Hợp chất (2) được điều chế bằng sự ngưng tụ loại nước nội phân tử hợp chất (1).

Sự ngưng tụ loại nước nội phân tử được thực hiện bằng cách trộn hợp chất (1) với axit, bazơ, phospho oxyclohexa, hoặc chất ngưng tụ loại nước trong dung môi.

Các ví dụ về dung môi gồm có hydrocacbon thơm như là toluen, xylen, cumen, monoclobenzen và tetralin; các hydrocacbon như là hexan, heptan, octan, nonan và cyclohexan; các ete như là tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, cyclopentyl methyl ete, tert-butyl methyl ete, monoglym và diglym; các nitril như là axetonitril và propylnitril; hoặc hỗn hợp của chúng. Trong số các chất này, hydrocacbon thơm và các ete được ưu tiên.

Lượng dùng dung môi thường nằm trong khoảng 1 đến 100 lần trọng lượng, tốt hơn là khoảng 1 đến 30 lần trọng lượng, tính theo trọng lượng hợp chất (2).

Các ví dụ về axit gồm có các axit vô cơ như là axit sulfuric, axit clohydric, axit phosphoric và axit boric; và các axit hữu cơ như là axit axetic, axit propionic, axit trifluoaxetic, axit metansulfonic và axit p-toluensulfonic.

Lượng dùng axit thường nằm trong khoảng 0,1 đến 5 tỷ số mol tính theo 1 mol hợp chất (1).

Các ví dụ về bazơ gồm có hợp chất dị vòng chứa nitơ như là pyridin, picolin, 2,6-lutidin và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen; các amin bậc ba như là triethylamin và N,N-diisopropyletylamin; và các bazơ vô cơ như là natri hydrua và kali cacbonat.

Lượng dùng bazơ thường nằm trong khoảng 1 đến 5 tỉ số mol tính theo 1 mol hợp chất (1).

Lượng dùng phospho oxyclorea thường nằm trong khoảng 1 đến 5 tỉ số mol tính theo 1 mol hợp chất (1).

Các ví dụ về chất ngưng tụ loại nước gồm có anhydrit axetic, anhydrit trifloaxetic, và diethyl azodicarboxylat, và lượng dùng thường nằm trong khoảng 1 đến 5 tỉ số mol tính theo 1 mol hợp chất (1).

Phản ứng được thực hiện bằng cách gia nhiệt với nhiệt độ thường nằm trong khoảng 50°C đến 200°C, tốt hơn là khoảng 100°C đến 200°C. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng 0,1 đến 24 giờ.

Sau khi hoàn thành phản ứng, ví dụ, nước được bổ sung vào, và hỗn hợp được trung hòa với dung dịch axit hoặc dung dịch kiềm, và hỗn hợp có thể được tách chiết bằng dung môi hữu cơ, và sau đó dung môi hữu cơ có thể được loại bỏ bằng cách chưng cất để thu được hợp chất (2). Hợp chất (2) còn có thể được tinh chế bằng cách kết tinh và phép sắc ký cột và tương tự.

Hợp chất (1) được điều chế bằng cách cho 3-amin-4-hydroxybenzensulfonyl florua phản ứng với 3-ethylsulfonyl-2-pyridin carbonyl clorua trong dung môi không proton.

Các ví dụ về dung môi không proton gồm có hydrocacbon thơm như là toluen, xylen, cumen, monoclobenzen và tetralin; các hydrocacbon như là hexan, heptan, octan, nonan và xyclohexan; các ete như là tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, xyclopentyl metyl ete, tert-butyl metyl ete, monoglym và diglym; các nitril như là axetonitril và propyl nitril; hoặc hỗn hợp của chúng.

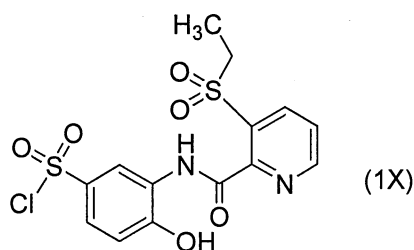
Lượng dùng dung môi không proton thường nằm trong khoảng 1 đến 20

lần trọng lượng tính theo trọng lượng 3-amin-4-hydroxybenzensulfonyl florua.

3-Amin-4-hydroxybenzensulfonyl florua là hợp chất có thể được mua bán, hoặc có thể được điều chế, ví dụ, theo phương pháp được mô tả trong J. Agr. Food Chem., Vol. 17, 810-817.

3-Etylsulfonyl-2-pyridin carbonyl clorua có thể được điều chế, ví dụ, theo phương pháp được mô tả trong WO 2014/104407.

Ngoài ra, hợp chất (1) cũng được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (1X) sau đây:



(sau đây, được đề cập là "hợp chất (1X)") phản ứng với florua trong dung môi có cực không proton.

Các ví dụ về florua gồm có kim loại kiềm florua như là kali florua và xesi florua; và các amoni florua bậc bốn như là tetrabutylamoni florua và 1-metyl-3-butylimidazolium florua; và chất tương tự.

Lượng dùng chất flo hóa thường nằm trong khoảng 1 đến 3 tỉ số mol tính theo 1 mol hợp chất (1X).

Các ví dụ về dung môi có cực không proton gồm có các ete như là tetrahydrofuran, dietyl ete và dibutyl ete; các nitril như là axetonitril và propionitril; các amit như là N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit và N-metylpyrrolidon; và các hợp chất chứa lưu huỳnh như là etyl metyl sulfon và sulfolan.

Lượng dùng dung môi có cực không proton thường nằm trong khoảng 1 đến 20 lần trọng lượng tính theo trọng lượng hợp chất (1X).

Hợp chất (1X) có thể được điều chế, ví dụ, theo phương pháp được mô tả trong Phosphorus and Sulfur and the Related Elements, Vol. 12, 197-204.

Tiếp theo, quy trình điều chế hợp chất (3) bằng cách trộn hợp chất (2), tri(C₁-C₃ alkyl)silyl(C₁-C₄ perfluoralken), và florua được mô tả.

Phản ứng thường được thực hiện với sự có mặt của dung môi.

Các ví dụ về dung môi gồm có hydrocacbon thơm như là toluen, xylen, cumen, monoclobenzen và tetralin; các hydrocacbon như là hexan, heptan, octan, nonan và xyclohexan; các hợp chất chứa lưu huỳnh như là dimetyl sulfoxit và sulfolan; các ete như là tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, xyclopentyl metyl ete, tert-butyl metyl ete, monoglym và diglym; các amit như là N,N-dimetylaxetamit, N,N-dimetylformamit và N-metylpyrrolidon; các nitril như là axetonitril và propylnitril; hoặc hỗn hợp của chúng. Trong các chất này, các ete và các amit được ưu tiên.

Lượng dùng dung môi thường nằm trong khoảng 1 đến 100 lần trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng 1 đến 30 lần trọng lượng, tính theo trọng lượng hợp chất (1).

Lượng tri(C₁-C₃ alkyl)silyl(C₁-C₄ perfluoralken) được dùng trong phản ứng thường nằm trong khoảng 1 đến 10 tỉ số mol tính theo 1 mol hợp chất (1), và lượng florua được dùng trong phản ứng thường nằm trong khoảng 0,1 đến 2 tỉ số mol tính theo 1 mol hợp chất (1).

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng -20°C đến 200°C, tốt hơn là nằm trong khoảng 0°C đến 160°C.

Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng một vài phút đến 48 giờ.

Sau khi hoàn thành phản ứng, ví dụ, nước được bổ sung vào, và hỗn hợp có thể được tách chiết bằng dung môi hữu cơ, và dung môi hữu cơ sau đó có thể được loại bỏ bằng cách chưng cất để thu được hợp chất (3). Hợp chất (3) thu được có thể được tinh chế bằng cách kết tinh và phép sắc ký cột.

Các ví dụ về hợp chất (3) gồm có 2-(3-etylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(triflometylsulfonyl)benzoxazol, và 2-(3-etylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(pentafluetylsulfonyl)benzoxazol.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được giải thích rõ hơn bằng các ví dụ, tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở những ví dụ này.

Điều kiện đo phép sắc ký lỏng tính năng cao

Thiết bị: Được sản xuất bởi SHIMADZU CORPORATION

Pha di động: dung dịch: dung dịch axit phosphoric 0,1%, dung dịch B:

axetonitril

Cột: SUMIPAX (đã được đăng ký thương mại) ODS Z-CLUE (được sản xuất bởi Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.), đường kính trong 4,6mm, chiều dài 100mm, đường kính hạt 3 μ m

Nhiệt độ cột: 40°C

Tốc độ dòng chảy: 1,0mL/phút

Chiều dài bước sóng UV: 250nm

Thể tích tiêm: 10 μ l

Chất nội chuẩn: axetanilit

Chương trình thời gian:

Thời gian (phút)	Nồng độ dung dịch B (%)
0	10
40	90
50	90
50,1	10
60	10

Điều kiện đo máy phân tích khối phổ phép sắc ký khí

Thiết bị: Được sản xuất bởi Agilent MSD HP5973

Cột: DB-1, chiều dài 30m, đường kính trong 250 μ m, độ dày màng 0,25 μ m

Nhiệt độ cột: gia nhiệt từ 50°C đến 300°C với tốc độ 10°C/phút, sau đó giữ tại 300°C trong vòng 5 phút

Tốc độ dòng chảy khí heli: 1,0mL/phút

Thể tích tiêm: 1 μ l

Ví dụ 1

50mg 3-ethylsulfonyl-N-[2-hydroxy-5-(flosulfonyl)phenyl]picolinamit, 40mg monohydrat axit para-toluensulfonic, và 5g clobenzen được trộn và khuấy ở 150°C dưới bầu khí quyển nitơ trong khoảng 5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, được bổ sung 3g nước, và hỗn hợp được khuấy và được tách bằng phễu chiết. Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên magie sulfat và lọc. Phần lọc được cô đặc đến khô để thu được 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(flosulfonyl)benzoxazol làm dung dịch màu vàng nhạt với hiệu suất 50mg (độ tinh khiết 90%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8,99(1H, d), 8,52(1H, dd), 8,50(1H, dd), 8,18(1H, dd), 7,41(1H, d), 7,29(1H, dd), 3,92(2H, q), 1,38(3H, t)

Ví dụ 2

2,0g 3-ethylsulfonyl-N-[2-hydroxy-5-(flosulfonyl)phenyl]picolinamit, 1,0g monohydrat axit para-toluensulfonic, và 10g xylen được trộn, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 160°C dưới bầu khí quyển nitơ, và sau đó được khuấy tại hồi lưu trong vòng 5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, được bổ sung 10g nước, và hỗn hợp được khuấy và tách bằng phễu chiết. Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên magie sulfat và lọc. Phần lọc được cô đặc đến khô để thu được 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(flosulfonyl)benzoxazol.

Ví dụ 3

Dưới bầu khí quyển nitơ, 100mg 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(flosulfonyl)benzoxazol, 20mg kali florua, 120g trimetylsilyl triflometan, và 2g tetrahydrofuran được thêm vào bình tăng áp bằng thủy tinh, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong vòng 5 giờ.

Khi hỗn hợp phản ứng được phân tích sử dụng phép sắc ký lỏng tính năng cao với phương pháp tham chiếu nội, có thể thấy rằng hiệu suất của 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(triflometylsulfonyl)benzoxazol là 60%.

Ví dụ 4

Dưới bầu khí quyển nitơ, 50mg 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(flosulfonyl)benzoxazol, 10mg kali florua, 60mg trimetylsilyl triflometan, và 1g tetrahydrofuran được thêm vào bình, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong vòng 30 phút.

Khi hỗn hợp phản ứng được phân tích bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng tính năng cao với phương pháp tham chiếu nội, có thể thấy rằng hiệu suất của 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(triflometylsulfonyl)benzoxazol là 39%.

Ví dụ 5

Dưới bầu khí quyển nitơ, 50mg 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(flosulfonyl)benzoxazol, 3mg xesi florua, 39mg trimetylsilyl triflometan, và 1g tetrahydrofuran được thêm vào bình, và hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong vòng 2 giờ.

Khi hỗn hợp phản ứng được phân tích bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng tính năng cao với phương pháp tham chiếu nội, có thể thấy rằng hiệu suất 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(triflometylsulfonyl)benzoxazol là 79%.

Ví dụ so sánh 1

Dưới bầu khí quyển nitơ, 50mg 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(flosulfonyl)benzoxazol, 4mg tris(dimethylamin)sulfonyl diflotrimetylsilan, 40mg trimetylsilyl triflometan, và 1g tetrahydrofuran được thêm vào bình, và hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong vòng 2 giờ.

Khi hỗn hợp phản ứng được phân tích bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng tính năng cao với phương pháp tham chiếu nội, có thể thấy rằng hiệu suất của 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(triflometylsulfonyl)benzoxazol là 5%.

Ví dụ điều chế đối chứng 1

Dưới bầu khí quyển nitơ, 500mg 3-amin-4-hydroxybenzensulfonyl florua, 615mg 3-ethylsulfonyl-2-pyridin carbonyl clorua, và 5g tetrahydrofuran được thêm vào bình, và hỗn hợp được khuấy tại 60°C trong vòng 2 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, thêm 10g nước và 10g etyl axetat vào

dung dịch phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy và tách bằng phễu chiết. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng 10g nước và sau đó làm khô trên magie sulfat và lọc. Lớp hữu cơ được cô đặc để thu được sản phẩm thô, và sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký cột silica gel để thu được 3-ethylsulfonyl-N-[2-hydroxy-5-(flosulfonyl)phenyl]picolinamit.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10,00(1H, s), 8,82(1H, s), 8,71(1H, d), 7,99(1H, d), 7,55(1H, dd), 7,49(1H, d), 6,99(1H, d), 3,90(2H, q), 1,20(3H, t)

Ví dụ điều chế đối chứng 2

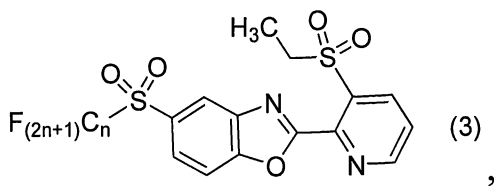
Dưới bầu khí quyển nitơ, 1,2g 3-amin-4-hydroxybenzensulfonyl florua, 3,0g dung dịch xylen chứa 3-ethylsulfonyl-2-pyridin carbonyl clorua 50%, và 5g tetrahydrofuran được thêm vào bình, và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong vòng 2 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, bổ sung 10g nước và 30g etyl axetat vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy và tách bằng phễu chiết. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng 10g nước và sau đó được làm khô trên magie sulfat và lọc. Lớp hữu cơ được cô đặc để thu 2,0g 3-ethylsulfonyl-N-[2-hydroxy-5-(flosulfonyl)phenyl]picolinamit làm sản phẩm thô.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Theo sáng chế, hợp chất 2-(3-ethylsulfonylpyridin-2-yl)-5-(perfloalkansulfonyl) benzoxazol có thể được điều chế.

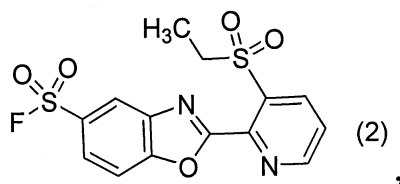
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (3):



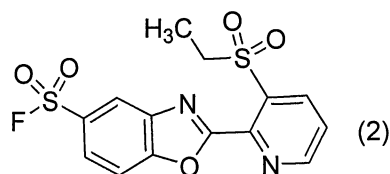
trong đó n là 1, 2, 3, hoặc 4,

mà có bước trộn hợp chất có công thức (2):

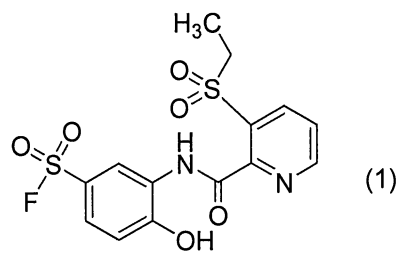


tri(C₁-C₃ alkyl)silyl(C₁-C₄ perfluoroalkyl), và kim loại kiềm florua hoặc amoni florua bậc bốn.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (2):

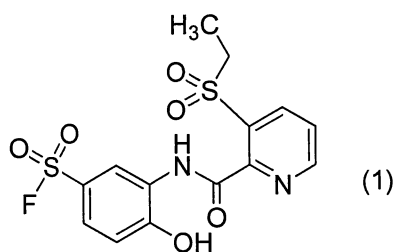


bằng sự ngưng tụ loại nước nội phân tử hợp chất có công thức (1):



và bước trộn hợp chất có công thức (2), tri(C₁-C₃ alkyl)silyl(C₁-C₄ perfluoroalkyl), và kim loại kiềm florua hoặc amoni florua bậc bốn.

3. Hợp chất có công thức (1):



4. Hợp chất có công thức (2):

