



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ**

(11)



2-0003055

(51) **C07D 249/00**
2020.01

(13) **Y**

(21) 2-2021-00210

(22) 20/05/2021

(45) 27/03/2023 420

(43) 26/07/2021 400

(73) Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh (VN)

244 Điện Biên Phủ, phường Võ Thị Sáu, quận 3, thành phố Hồ Chí Minh

(72) Hoàng Đức Quang (VN); Nguyễn Trọng Dân (VN).

(54) **PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP HỢP CHẤT 4-((BENZOTRIAZOL-1-
YL)(PHENYL)METHYL)MORPHOLIN**

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất ức chế ăn mòn kim loại 4-((benzotriazol-1-yl)(phenyl)methyl)morpholin được cải tiến. Phương pháp được đề xuất không sử dụng dung môi trong quá trình tổng hợp, không gia nhiệt, giảm tỉ lệ tác nhân phản ứng và không làm giảm độ tinh khiết và hiệu suất của sản phẩm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

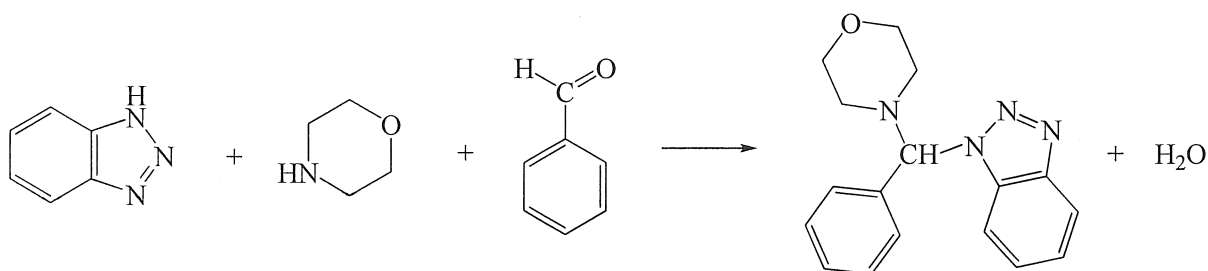
Giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất 4-((benzotriazol-1-yl)(phenyl)methyl)morpholin ứng dụng làm chất ức chế ăn mòn kim loại.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Hợp chất 4-((benzotriazol-1-yl)(phenyl)methyl)morpholin là một bazo Mannich, được tổng hợp bởi Katritzky A. R. và các đồng tác giả (xem tài liệu Katritzky A. R., Yannakopoulou K., Lue P., Rasala, D., Urogdi, L. The Chemistry of N-Substituted Benzotriazoles. Part 14.' Novel Routes to Secondary and Tertiary Amines and to N,N-Disubstituted Hydroxylamines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*. 1989. P. 225-233), thông qua phản ứng ngưng tụ của benzotriazol, morpholin và benzaldehyt trong dung môi benzen khan, với tỷ lệ mol của các tác nhân phản ứng benzotriazol : morpholin : benzaldehyt = 1 : 1 : 1, phản ứng được đun hồi lưu sử dụng thiết bị tách loại nước trong suốt quá trình phản ứng cho đến khi lượng nước tách ra hoàn toàn. Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn có nhiệt độ nóng chảy 104-105°C, với hiệu suất 87% (xem Sơ đồ 1 dưới đây). Phương pháp theo tài liệu này cần gia nhiệt liên tục với sự hỗ trợ của thiết bị tách nước. Do đó, phương pháp này có nhược điểm là tương đối phức tạp và sử dụng dung môi benzen, dung môi rất độc với con người và môi trường.

Sơ đồ 1:

Phản ứng tổng hợp 4-((benzotriazol-1-yl)(phenyl)methyl)morpholin



Patent Nga số RU2083719, công bố ngày 10/7/1997 bộc lộ phương pháp điều chế hợp chất 4-((benzotriazol-1-yl)(phenyl)methyl)morpholin bằng cách ngưng tụ benzotriazol, morpholin với benzaldehyt ở nhiệt độ 18-65°C trong dung môi isopropanol. Thời gian ngưng tụ 1-3 giờ, tỷ lệ của benzotriazol, morpholin và benzaldehyt tương ứng 1:1:1,5. Hợp chất thu được có nhiệt độ nóng chảy 99-100°C; bắt lửa 158 °C; bốc cháy 170 °C. Áp suất hơi ở nhiệt độ 20°C $0,5 \cdot 10^4$ mmHg. Hiệu suất phản ứng cũng như độ tinh khiết của sản phẩm không được đề cập trong tài liệu này. Tài liệu này cũng mô tả chế phẩm ức chế ăn mòn kim loại chứa hợp chất 4-((benzotriazol-1-yl)(phenyl)methyl)morpholin, được bổ sung 0,05 đến 0,1% khối lượng hỗn hợp của eugenol và citral theo tỷ lệ 1:1 để làm tăng cường tính chất diệt nấm. Phương pháp nêu trong tài liệu này có nhược điểm là sử dụng lượng dư benzaldehyt gấp 1,5 lần so với các tác nhân morpholin và benzotriazol được xem là không đạt được hiệu quả kinh tế, đồng thời lượng benzaldehyt dư gây độc hại khi thải ra môi trường.

Các phương pháp nêu trên có nhược điểm là diễn ra trong điều kiện phản ứng phức tạp, sử dụng dung môi độc hại với môi trường và sức khỏe con người, hoặc chi phí cao do sử dụng lượng dư chất phản ứng.

Do đó, có nhu cầu tìm ra phương pháp mới để điều chế hợp chất 4-((benzotriazol-1-yl)(phenyl)methyl)morpholin nhằm khắc phục các nhược điểm nêu trên, sản phẩm thu được đạt được độ tinh khiết và hiệu suất cao.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Giải pháp hữu ích đề xuất phương pháp mới để tổng hợp hợp chất 4-((benzotriazol-1-yl)(phenyl)methyl)morpholin làm chất ức chế ăn mòn kim loại từ phản ứng ngưng tụ của benzotriazol, morpholin, benzaldehyt theo tỷ lệ mol 1:1:1. Phương pháp này có ưu điểm là không sử dụng dung môi trong quá trình tổng hợp, không cần gia nhiệt cho phản ứng, giảm được tỉ lệ tác nhân phản ứng trong khi đảm bảo được độ tinh khiết của sản phẩm và hiệu suất cao.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Để tăng hiệu quả của quá trình tổng hợp 4-((benzotriazol-1-

yl)(phenyl)metyl)morpholin, giải pháp hữu ích sử dụng các tác nhân ngưng tụ benzotriazol : morpholin : benzaldehyt = 1 : 1 : 1, phản ứng xảy ra và tự tỏa nhiệt mà không cần thiết bị gia nhiệt, không sử dụng dung môi trong quá trình diễn ra phản ứng ngưng tụ. Dung môi có thể được bổ sung sau khi kết thúc phản ứng hoặc trong quá trình rửa sản phẩm. Quá trình phản ứng có thể bao gồm công đoạn tách nước bằng cách chưng cất chân không trong thời gian diễn ra phản ứng. Bằng phương pháp này, có thể thu được sản phẩm với hiệu suất trên 90%, độ tinh khiết của sản phẩm đạt đến 99%, nhiệt độ nóng ở 104-107°C. Khi thực hiện phản ứng ngưng tụ với tỷ lệ tác nhân benzotriazol : morpholin : benzaldehyt = 1 : 1 : 1,5 trong isopropanol chỉ thu được sản phẩm với hiệu suất 71%.

Cấu trúc của sản phẩm được chứng minh bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (1D-NMR và 2D-NMR). Kết quả cho thấy trong dung môi ghi phổ CDCl_3 khan sản phẩm tồn tại ở hai dạng đồng phân của benzotriazol-1-yl (**I**) và benzotriazol-2-yl (**II**) thông qua dạng chuyển hóa trung gian benzotriazolide-iminium (sơ đồ 2), đây là tính chất đặc trưng cho các bazơ Mannich chứa benzotriazol [Xem tài liệu Katritzky A. R., Rachwal S., Rachwal B., Steel P.J. Additions of 1-(α -Aminoalkyl)benzotriazoles to Enol Ethers. New Routes to 1,3-Amino-Ethers. *J. Org. Chem.* 1992. V. 57. P. 4932-4939]. Dữ liệu phổ ^1H -NMR và ^{13}C -NMR của các dạng đồng phân **I** và **II** được đưa ra trong bảng 1.

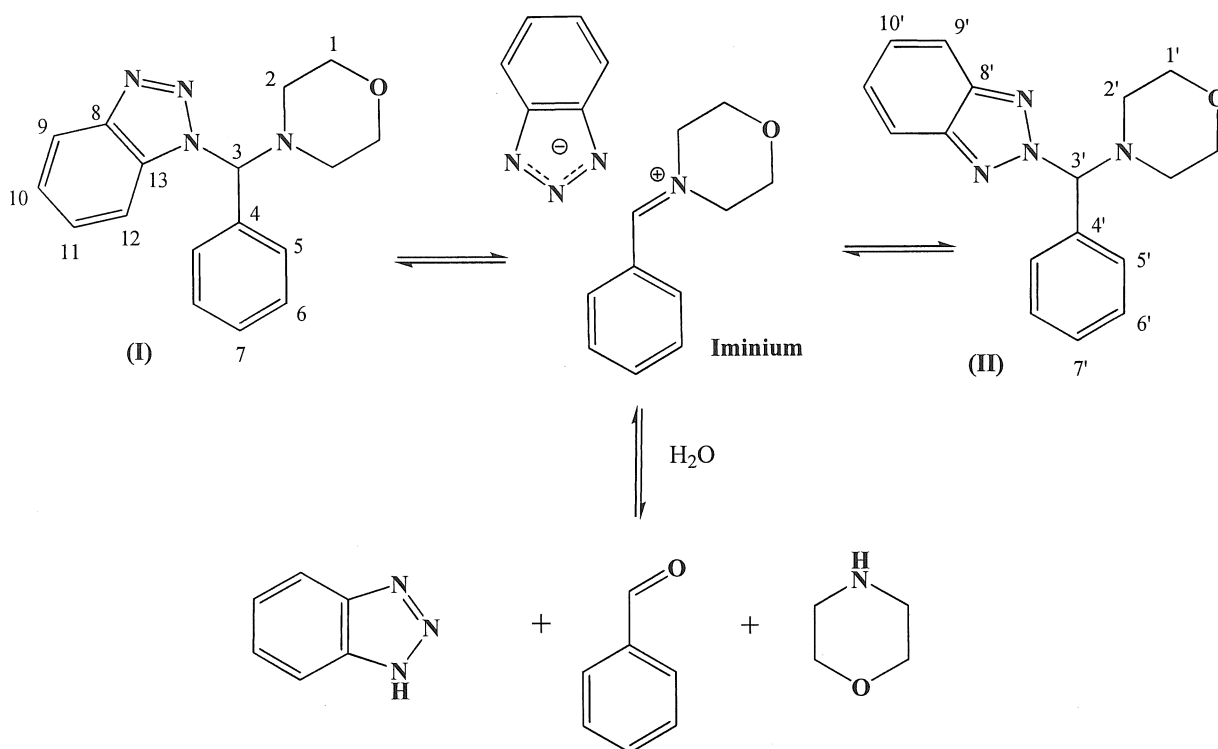
Sản phẩm 4-((benzotriazol-1-yl)(phenyl)metyl)morpholin có thể bị thủy phân trong môi trường ẩm, tạo thành các thành phần nguyên liệu ban đầu là morpholin, benzaldehyt, benzotriazol (xem sơ đồ 2). Điều này có thể được ghi nhận bằng cách ghi phổ ^1H -NMR của sản phẩm trong các dung môi chứa nước (như $\text{DMSO}-d_6$ hoặc dung môi pyridine- d_5). Khi sử dụng các phương pháp sắc ký lớp mỏng, sắc ký cột hay các phương pháp sắc ký khí, sắc ký lỏng hiệu năng cao như GC-MS, HPLC-MS, HPLC-UV đều thu được các kết quả của sự thủy phân hoàn toàn sản phẩm thành các nguyên liệu ban đầu morpholine, benzaldehyde và benzotriazole do silicagel có tính axit yếu nên đẩy nhanh quá trình thủy phân.

Độ tinh khiết của sản phẩm có thể được phân tích thông qua việc xác định

hàm lượng benzotriazol trong mẫu sản phẩm thủy phân bằng phương pháp HPLC-UV hoặc xác định lượng morpholin trong cấu trúc sản phẩm bằng phương pháp chuẩn độ với dung dịch HCl 0,1M sử dụng chất chỉ thị metyl đỏ.

Sơ đồ 2:

Cơ chế chuyển hóa của 4-((benzotriazol-1-yl)(phenyl)methyl)morpholin trong dung dịch.



Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Dưới đây, giải pháp hữu ích minh họa phương pháp tổng hợp hợp chất 4-((benzotriazol-1-yl)(phenyl)methyl)morpholin dưới dạng các ví dụ điều chế, trong đó, Ví dụ 1 minh họa cho phương pháp tổng hợp đã biết, Ví dụ 2-4 minh họa phương pháp tổng hợp theo giải pháp hữu ích.

Ví dụ 1

Cho theo thứ tự 238g (2mol) benzotriazol, 200ml isopropanol, 318g (3mol) benzaldehyt, 174g (2mol) morpholin vào bình phản ứng dung tích 2 lít. Hỗn hợp sau đó được khuấy trong thời gian 1 giờ, nhiệt độ phản ứng tăng lên đến 50°C. Kết thúc phản ứng, để nguội, đậy nắp bình phản ứng bằng nút nhám và làm lạnh ở

nhệt độ 5°C. Tinh thể trắng tách ra được lọc trên phễu lọc Busner, rửa với 300ml isopropanol và sấy khô sản phẩm trong chân không ở áp suất 20-25mmHg và nhiệt độ 50°C trong thời gian 6 giờ. Thu được 518g (71%) sản phẩm. Nhiệt độ nóng chảy 104-107°C, Độ tinh khiết 99,5 % (tính theo chuẩn độ morpholin).

Ví dụ 2

Cho theo thứ tự 238g (2mol) benzotriazol, 212g (2mol) benzaldehyt và 174g (2mol) morpholin vào bình phản ứng dung tích 2 lít, sau đó khuấy hỗn hợp trong 30 phút cho đến khi hỗn hợp trở nên đồng nhất, phản ứng tự tỏa nhiệt đến 80°C, sau đó cho thêm 200ml isopropanol và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 5°C. Tinh thể trắng tách ra được lọc trên phễu lọc Busner, rửa với 300ml isopropanol và sấy khô sản phẩm trong chân không ở áp suất 20-25mmHg và nhiệt độ 50°C trong thời gian 6 giờ. Thu được 535g (91%) sản phẩm. Nhiệt độ nóng chảy 104-107°C. Độ tinh khiết 99,7 % (tính theo chuẩn độ morpholin).

Ví dụ 3

Cho theo thứ tự 238g (2mol) benzotriazol, 212g (2mol) benzaldehyt và 174g (2mol) morpholin vào bình phản ứng dung tích 2 lít, sau đó khuấy hỗn hợp trong 30 phút cho đến khi hỗn hợp trở nên đồng nhất, phản ứng tự tỏa nhiệt đến 80°C. Hỗn hợp sau đó được làm lạnh đến 5°C. Tinh thể trắng tách ra được rửa, lọc trên phễu lọc Busner với 300ml isopropanol và sấy khô sản phẩm trong chân không ở áp suất 20-25mmHg và nhiệt độ 50°C trong thời gian 6 giờ. Thu được 535g (90%) sản phẩm. Nhiệt độ nóng chảy 104-107°C. Độ tinh khiết 99,3 % (tính theo chuẩn độ morpholin).

Ví dụ 4

Cho theo thứ tự 238g (2mol) benzotriazol, 212g (2mol) benzaldehyt và 174g (2mol) morpholin vào bình phản ứng dung tích 2 lít, sau đó khuấy hỗn hợp trong 15 phút, nhiệt độ hỗn hợp tăng lên đến 80°C, nước tách ra từ hỗn hợp phản ứng được loại bỏ bằng thiết bị cất chân không trong thời gian 30 phút. Sau đó tắt hệ thống chân không. Thêm 200ml IPA vào hỗn hợp và làm lạnh đến 5°C. Tinh thể trắng tách ra được lọc trên phễu lọc Busner, rửa với 300ml isopropanol và sấy khô

sản phẩm trong chân không ở áp suất 20-25mmHg và nhiệt độ 50°C trong thời gian. Thu được 559g (95%) sản phẩm. Nhiệt độ nóng chảy 104-107°C. Độ tinh khiết 99,5 % (tính theo chuẩn độ morpholin).

Bảng 1. Dữ liệu phổ ^1H - và ^{13}C -NMR của các dạng đồng phân I và II trong dung môi CDCl_3 khan.

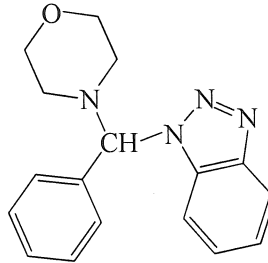
Độ chuyển dịch hóa học, δ , ppm			
Đồng phân dạng I		Đồng phân dạng II	
^1H -NMR	^{13}C -NMR	^1H -NMR	^{13}C -NMR
8,07 (d, $J=8,5$, H-9); 7,42-7,44 (m, H-5 + H-12); 7,36-7,40 (m, H-11); 7,31-7,34 (m, H-6 + H-7 + H-10); 6,68 (s, H-3); 3,73 (m, H-1); 2,60 (m, H-2).	146,32 (C-8); 135,12 (C-4); 133,10 (C-13); 128,98 (C-7); 128,90 (C-6); 127,80 (C-5); 127,40 (C-11); 124,01 (C-10); 120,19 (C-9); 111,57 (C-12); 83,09 (C-3); 66,90 (C-1); 50,18 (C-2);	7,91 (dd, $J^2=6,5$, $J^3=3$, H-9'); 7,36-7,40 (m, H-10'); 7,31-7,34 (m, H-5' + H-6' + H-7'); 6,76 (s, H-3'); 3,69 (m, H-1'); 2,85 (m, H _e -2'); 2,60 (m, H _a -2').	144,08 (C-8'); 135,52 (C-4'); 128,74 (C-7'); 128,58 (C-6'); 127,74 (C-5'); 126,44 (C-10'); 118,56 (C-9'); 88,80 (C-3'); 67,12 (C-1'); 49,20 (C-2').

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Phương pháp tổng hợp theo giải pháp hữu ích đạt được hiệu quả kinh tế cao và dễ dàng thực hiện do không cần sử dụng dung môi trong quá trình tổng hợp, không cần gia nhiệt cho phản ứng, giảm được tỉ lệ tác nhân phản ứng trong khi đảm bảo được độ tinh khiết của sản phẩm và hiệu suất cao. Việc không cần sử dụng dung môi phản ứng cũng góp phần quan trọng trong việc giảm sự phát thải hoá chất độc hại ra không khí, và góp phần giảm thiểu sự ô nhiễm môi trường.

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp tổng hợp hợp chất 4-((benzotriazol-1-yl)(phenyl)metyl)morpholin có công thức:



bao gồm các bước:

phản ứng ngưng tụ benzaldehyt, benzotriazol, morpholin theo tỷ lệ 1:1:1, trong điều kiện không sử dụng dung môi phản ứng, không cần gia nhiệt từ bên ngoài, khuấy đều hỗn hợp trong 15-30 phút, phản ứng tự tỏa nhiệt đến 80°C, thu được hỗn hợp sản phẩm phản ứng,

làm lạnh hỗn hợp sản phẩm đến 5°C, tinh thể trắng tách ra được rửa, lọc trên phễu lọc Busner bằng 300ml isopropanol và sấy khô sản phẩm trong chân không ở áp suất 20-25mmHg và nhiệt độ 50°C trong thời gian 6 giờ, thu được sản phẩm mong muốn.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó nước sinh ra từ phản ứng có thể được tách ra bằng cách chưng cất trong chân không trong 30 phút.