



(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)



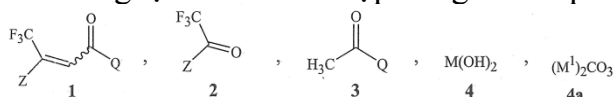
1-0030032

(51)⁷ C07C 45/68; C07D 261/04; C07C 49/80; (13) B
C07C 25/13; C07C 45/74

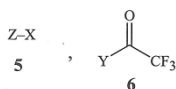
- (21) 1-2017-00092 (22) 08/04/2009
(62) 1-2010-02739
(86) PCT/US2009/039832 08/04/2009 (87) WO2009/126668 15/10/2009
(30) 61/043,452 09/04/2008 US; 61/080,437 14/07/2008 US
(45) 25/11/2021 404 (43) 27/03/2017 348A
(73) E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY (US)
1007 Market Street, Wilmington, DE 19898, United States of America
(72) ANNIS Gary David (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT 3-TRIFLOMETYL CHALCON

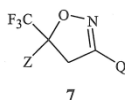
(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, trong đó Q và Z là như được xác định trong phần mô tả bao gồm bước chung cất nước từ hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 2, hợp chất có công thức 3, bazơ gồm ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hydroxit của kim loại kiềm thổ có công thức 4, trong đó M là Ca, Sr hoặc Ba, các cacbonat của kim loại kiềm có công thức 4a, trong đó M¹ là Li, Na hoặc K, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, và dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước.



Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức 2 bao gồm (1) tạo hỗn hợp phản ứng gồm chất phản ứng Grignard thu được từ việc cho hợp chất có công thức 5, trong đó X là Cl, Br hoặc I tiếp xúc với kim loại magie hoặc alkylmagie halogenua với sự có mặt của dung môi ete, và sau đó (2) cho hỗn hợp phản ứng này tiếp xúc với hợp chất có công thức 6, trong đó Y là OR¹¹ hoặc NR¹²R¹³, và R¹¹, R¹² và R¹³ là như được xác định trong phần mô tả.



Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức 7, trong đó Q và Z là như được xác định trong phần mô tả, sử dụng hợp chất có công thức 1 được đặc trưng ở chỗ điều chế hợp chất có công thức 1 bằng phương pháp được nêu trên hoặc sử dụng hợp chất có công thức 1 được điều chế bằng phương pháp được nêu trên.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất 3-triflometyl chalcon và các chất trung gian trifloaxetyl. Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trifloaxetyl và halo hữu dụng làm các nguyên liệu đầu và chất trung gian trong phương pháp theo sáng chế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

WO 2007/074789 đề cập đến hợp chất 1,3-bis(phenyl được thế)-3-hydroxypropan-1-on hoặc 2-propen-1-on và muối của chúng. Các hợp chất này đã được biết là sản phẩm trung gian của quy trình điều chế mới.

Carey, F. và Sundberg, R trong tài liệu "Advanced Organic Chemistry, Second Edition; Part B: Reactions and Synthesis" 1983, Plenum press, New York, các trang từ 43 đến 47 (XP 002542013) mô tả các phản ứng giữa ái nhân cacbon với nhóm carbonyl. Các phản ứng ngưng tụ aldol được mô tả bao gồm các phản ứng sử dụng cơ chế xúc tác bằng bazơ và các phản ứng sử dụng cơ chế xúc tác bằng axit. Phản ứng ngưng tụ chính aldehyt và keton cũng được mô tả.

WO 2007/123855 mô tả hợp chất pyrazolin để phòng trừ loài gây hại động vật không xương sống.

Sosnovskikh, V, YA và các đồng tác giả trong tài liệu "Ketone-ketone condensation with partic pation of polyhaloalkyl phenyl keton." Journal of Organic Chemistry of the USSR (Zhurnal Oiganicheskoi Khimii) 28(3.1), 420-426, ISSN: 0514-7492, 1992, (XP002542012) mô tả phản ứng ngưng tụ ngang của polyhaloalkyl phenyl keton với metyl keton với sự có mặt của (etylphenylamino) magie hoặc (dietylamin) magie bromua hoặc lithi hydrua để tạo thành β -hydroxy keton. Sự khử nước các nhóm này dưới tác động của thionyl clorua hoặc metyl closulfua xảy ra theo kiểu đặc hiệu lập thể và dẫn đến việc tạo thành keton chưa bão hòa β -(polyhaloalkyl) α,β có cấu trúc (E)-s-cis.

Konno, T.; Takehana, T. và các đồng tác giả trong tài liệu "Palladium-catalyzed region- and sterdoselective formate reduction of fluorine-containing allylic mesylates. A new entry for the construction of tertiary carbon attached with a fluoralkyl Group,

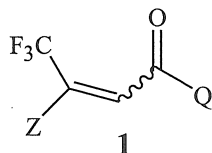
Journal of Organic Chemistry. vol.71, 1 Januaryl 2006, pages 2525-3550 (XP 00256850)” mô tả sự khử format được xúc tác bằng paladi chọn lọc vùng của allylic este được floalkylat hóa γ . Tốt hơn, nếu sự khử allylic este dưới tác động của paladi với phối tử monodentat phosphin xảy ra ở vị trí γ , các sản phẩm khử tương ứng với nhóm floalkyl ở cacbon thứ ba được tạo thành với hiệu suất cao. Khi allylic este bất đối xứng được sử dụng, quan sát được sự dịch chuyển bất đối xứng hoàn chỉnh, dẫn đến tạo thành nguyên liệu quang hoạt với hiệu suất cao.

WO 2009/035004 A1 mô tả hợp chất isoxazolin được thể và chất phòng trừ loài sinh vật gây hại. Hợp chất isoxazolin được thể này hữu ích trong việc phòng trừ loài sinh vật gây hại, ví dụ, thuốc trừ sâu hoặc thuốc diệt ve bét.

WO 2009/025983 A1 mô tả phương pháp điều chế dẫn xuất 5-haloalkyl-4,5-dihydroisoxazol.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1:

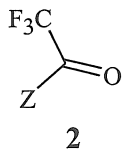


trong đó:

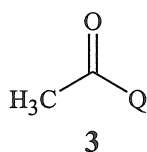
Z là phenyl tùy ý được thể; và

Q là phenyl hoặc 1-naphtalenyl, mỗi nhóm tùy ý được thể;

bao gồm chưng cất nước từ hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức 2:



hợp chất có công thức 3:



bazơ bao gồm ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

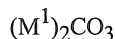
các hydroxit của kim loại kiềm thổ có công thức 4:



4

trong đó M là Ca, Sr hoặc Ba,

các cacbonat của kim loại kiềm có công thức 4a:



4a

trong đó M^1 là Li, Na hoặc K,

1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en và 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en,
và dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 2 trong đó Z là phenyl tùy ý được thế, bao gồm:

(1) tạo hỗn hợp phản ứng bao gồm chất phản ứng Grignard có nguồn gốc từ hợp chất có công thức 5:



5

trong đó X là Cl, Br hoặc I,

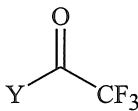
bằng cách cho hợp chất có công thức 5 tiếp xúc với:

(a) kim loại magie, hoặc

(b) alkylmagie halogenua

với sự có mặt của dung môi ete; và sau đó

(2) cho hỗn hợp phản ứng này tiếp xúc với hợp chất có công thức 6:



6

trong đó:

Y là hoặc OR^{11} hoặc $NR^{12}R^{13}$;

R^{11} là C_1-C_5 alkyl; và

R^{12} và R^{13} độc lập là C_1-C_2 alkyl; hoặc R^{12} và R^{13} được kết hợp làm $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 2 trong đó Z là phenyl tùy ý được thế bằng đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^2 ; và mỗi R^2

độc lập là F, Cl, Br, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ floalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ floalkoxy, C₁-C₆ alkylthio hoặc C₁-C₆ floalkylthio, bao gồm:

(1) tạo hỗn hợp phản ứng bao gồm chất phản ứng Grignard có nguồn gốc từ hợp chất có công thức 5:



5

trong đó X là I,

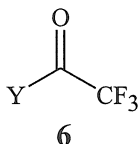
bằng cách cho hợp chất có công thức 5 tiếp xúc với

(a) kim loại magie, hoặc

(b) alkylmagie halogenua

với sự có mặt của dung môi ete; và sau đó

(2) cho hỗn hợp phản ứng này tiếp xúc với hợp chất có công thức 6:



6

trong đó:

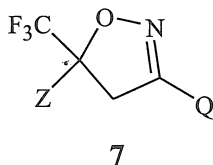
Y là hoặc OR¹¹ hoặc NR¹²R¹³;

R¹¹ là C₁-C₅ alkyl; và

R¹² và R¹³ độc lập là C₁-C₂ alkyl; hoặc R¹² và R¹³ được kết hợp làm -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp được nêu trên để điều chế hợp chất có công thức 1 từ hợp chất có công thức 2 và hợp chất có công thức 3, trong đó phương pháp này còn được đặc trưng bởi việc điều chế hợp chất có công thức 2 từ các hợp chất có các công thức 5 và 6 bằng phương pháp được nêu trên.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức 7:



7

trong đó:

Z là phenyl tùy ý được thế; và

Q là phenyl hoặc 1-naphtalenyl, mỗi nhóm tùy ý được thế;

sử dụng hợp chất có công thức 1. Phương pháp này được đặc trưng bởi (a) điều chế hợp chất có công thức 1 bằng phương pháp được nêu trên, hoặc (b) sử dụng như hợp chất có công thức 1 hợp chất có công thức 1 được điều chế bằng phương pháp được nêu trên.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất mới có các công thức 2 và 5, hữu dụng làm các nguyên liệu đầu cho các phương pháp được mô tả trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “bao gồm”, “có” hoặc “chứa” hoặc các dạng bất kỳ khác của chúng, là nhằm bao trùm toàn bộ các trường hợp đang đề cập không có loại trừ. Ví dụ, chế phẩm, hỗn hợp, quy trình, phương pháp, chất, hoặc thiết bị bao gồm một danh sách các thành phần thì không nhất thiết bị giới hạn chỉ ở các thành phần này mà có thể bao gồm cả các thành phần khác không được đề cập đến trong danh sách hoặc là hiển nhiên đối với chế phẩm, hỗn hợp, quy trình, phương pháp, chất, hoặc thiết bị như vậy. Ngoài ra, trừ khi được nêu khác, “hoặc” để chỉ bao gồm cả trường hợp hoặc và không ngoại trừ trường hợp hoặc. Ví dụ như, điều kiện phản ứng A hoặc B được thỏa mãn bởi bất kỳ trường hợp nào trong các trường hợp sau: A là đúng (tức là có) và B là sai (tức là không có), A là sai (tức là không có) và B là đúng (tức là có), và cả A và B là đúng (tức là có).

Ngoài ra, các mạo từ không xác định đứng trước các danh từ chỉ thành phần hoặc hợp phần theo sáng chế là nhằm đề cập không giới hạn số lượng các trường hợp của thành phần hoặc hợp phần theo sáng chế. Do đó, các trường hợp này nên được đọc bao gồm cả một hoặc ít nhất một, và dạng từ số ít chỉ thành phần hoặc hợp phần cũng bao gồm cả nghĩa là số nhiều, trừ khi số lượng có nghĩa rõ ràng là số ít.

Trong các phần nêu trên, thuật ngữ “alkyl”, được sử dụng riêng hoặc trong các từ ghép chẳng hạn như “alkylthio” hoặc “haloalkyl” bao gồm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chẳng hạn như, metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, hoặc các chất đồng phân butyl, pentyl hoặc hexyl khác.

“Alkoxy” bao gồm, ví dụ, metoxy, etoxy, *n*-propyloxy, isopropyloxy và các chất đồng phân butoxy, pentoxy và hexyloxy khác. “Alkylthio” bao gồm các phần alkylthio mạch nhánh hoặc mạch thẳng- chẳng hạn như metylthio, etylthio, và các chất đồng phân propylthio, butylthio, pentylthio và hexylthio khác. “Alkylsulfinyl” bao gồm cả hai chất đồng phân đối ảnh có nhóm alkylsulfinyl. Các ví dụ về “alkylsulfinyl” bao gồm $\text{CH}_3\text{S(O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S(O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS(O)-}$ và các chất đồng

phân butylsulfinyl, pentylsulfinyl và hexylsulfinyl khác. Các ví dụ về “alkylsulfonyl” bao gồm $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2-$, và các chất đồng phân butylsulfonyl, pentylsulfonyl và hexylsulfonyl khác. “Alkylamino”, “đialkylamino” và các nhóm tương tự, được xác định tương tự như các ví dụ trên.

“Xycloalkyl” bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Thuật ngữ “alkylxycloalkyl” có nghĩa là phần thế alkyl lên phần xycloalkyl và bao gồm, ví dụ, etylxyclopropyl, *i*-propylxyclobutyl, 3-metyl xyclopentyl và 4-metyl xyclohexyl. Thuật ngữ “xycloalkylalkyl” có nghĩa là phần thế xycloalkyl lên phần alkyl. Ví dụ về “xycloalkylalkyl” bao gồm xyclopropylmetyl, xyclopentyletyl, và các phần xycloalkyl khác được gắn vào các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc nhánh.

Thuật ngữ “halogen”, riêng hoặc trong các từ ghép chẳng hạn như “haloalkyl”, hoặc khi được sử dụng các phần mô tả chẳng hạn như “alkyl được thế bởi halogen” bao gồm flo, clo, brom hoặc iot. Ngoài ra, khi được sử dụng trong các từ ghép chẳng hạn như “haloalkyl”, hoặc khi được sử dụng các phần mô tả chẳng hạn như “alkyl được thế bởi halogen” thì alkyl này có thể được thế một phần hay hoàn toàn bởi các nguyên tử halogen có thể giống hoặc khác nhau. Tương tự, “floalkyl” có nghĩa là alkyl này có thể được thế một phần hay hoàn toàn bởi các nguyên tử flo. Các ví dụ về “haloalkyl” hoặc “alkyl được thế bởi halogen” bao gồm $\text{F}_3\text{C}-$, ClCH_2- , CF_3CH_2- và CF_3CCl_2- . Các thuật ngữ “haloxycloalkyl”, “haloalkoxy”, “haloalkylthio”, “haloalkylsulfinyl”, “haloalkylsulfonyl”, và các thuật ngữ tương tự, được xác định tương tự như thuật ngữ “haloalkyl”. Các ví dụ về “haloalkoxy” bao gồm $\text{CF}_3\text{O}-$, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ và $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-$. Các ví dụ về “haloalkylthio” bao gồm $\text{CCl}_3\text{S}-$, $\text{CF}_3\text{S}-$, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{S}-$ và $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$. Các ví dụ về “haloalkylsulfinyl” bao gồm $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})-$, $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})-$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ và $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})-$. Các ví dụ về “haloalkylsulfonyl” bao gồm $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ và $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})_2-$. Thuật ngữ “halođialkylamino” có nghĩa là đialkylamino trong đó ít nhất một thành phần amin được thế bởi ít nhất một halogen. Các ví dụ về “halođialkylamino” bao gồm $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ và $(\text{CF}_3\text{CH}_2)_2\text{N}-$.

“Alkylcarbonyl” có nghĩa là các phần alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được gắn vào phần $\text{C}(\text{=O})$. Các ví dụ về “alkylcarbonyl” bao gồm $\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})-$ và $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{=O})-$. Các ví dụ về “alkoxycarbonyl” bao gồm $\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{=O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{=O})-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(\text{=O})-$ và các chất đồng phân butoxy- hoặc pentoxycarbonyl khác.

Trong phần mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ, các gốc “SO₂” và S(O)₂” có nghĩa là sulfonyl, “-CN” là xyano, “-NO₂” là nitro, và “-OH” là hydroxy.

Tổng các nguyên tử cacbon trong một phần tử thế được chỉ ra bởi tiếp đầu ngữ “C_i-C_j”, trong đó i và j là các số từ 1 đến 9. Ví dụ, C₁-C₄ alkylsulfonyl để chỉ từ methylsulfonyl đến butylsulfonyl, bao gồm cả các chất đồng phân có thể có. C₂ alkoxy carbonyl để chỉ CH₃OC(O)-; C₃ alkoxy carbonyl để chỉ CH₃CH₂C(O)-; và C₄ alkoxy carbonyl bao gồm (CH₃)₂CHC(O)- và CH₃CH₂CH₂C(O)-.

Nếu hợp chất được thế bởi một phần tử thế mang chỉ số dưới chỉ số lượng các phần tử thế có thể nhiều hơn 1, thì các phần tử thế này (nếu chúng nhiều hơn 1) độc lập được chọn từ nhóm gồm các phần tử thế được xác định, ví dụ đối với (R^v)_r trong U-1 trong bảng công thức cấu tạo 1, r là 1, 2, 3, 4 hoặc 5. Khi một nhóm chứa một phần tử thế mà có thể là hydro (ví dụ, -NR⁴R⁵ trong định nghĩa của R³, trong đó R⁴ hoặc R⁵ có thể là nguyên tử hydro trong phương án 2), thì khi phần tử thế là hydro, nó sẽ được coi là tương đương với nhóm không được thế. Nếu nhóm biến đổi được chỉ ra là có thể gắn tùy ý vào một vị trí, ví dụ (R^v)_r trong U-41 trong bảng công thức cấu tạo 1, trong đó r có thể là 0, thì hydro có thể ở vị trí thậm chí không được nhắc đến trong định nghĩa của nhóm biến đổi. Khi một hoặc nhiều vị trí trên một nhóm được nói là “không được thế”, thì các nguyên tử hydro được gắn vào để nhóm biến đổi này có hoá trị tự do bất kỳ.

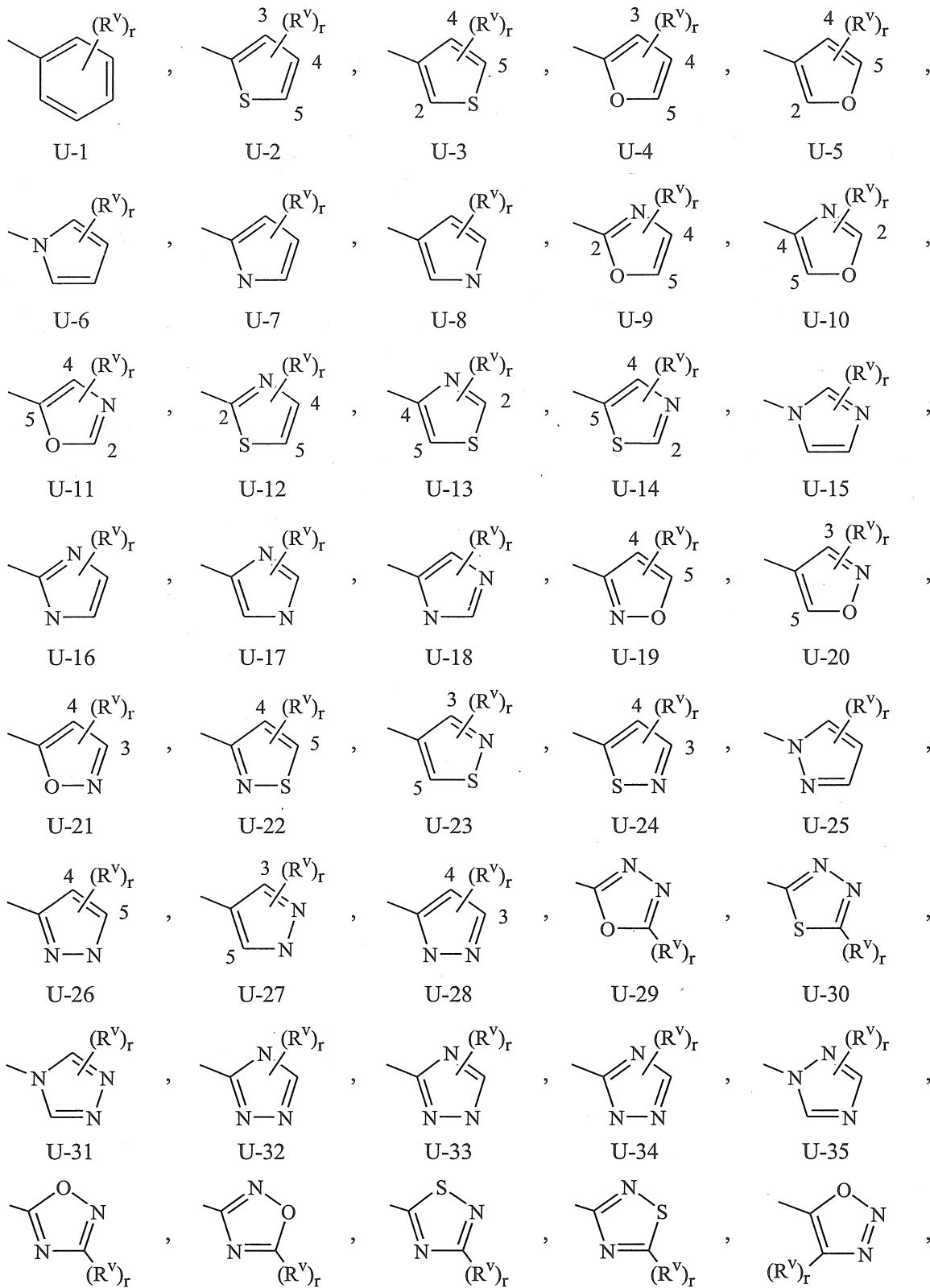
Các thuật ngữ “nhân dị vòng” hoặc “dị vòng” để chỉ vòng hoặc vòng mà, trong đó ít nhất một nguyên tử tạo thành mạch chính của vòng không phải là cacbon, ví dụ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Tốt hơn là, nhân dị vòng chứa không nhiều hơn 4 nitơ, không nhiều hơn 2 oxy và không nhiều hơn 2 lưu huỳnh. Thuật ngữ “cạnh vòng” để chỉ một nguyên tử hoặc một phần khác (ví dụ, C(=O), C(=S), S(O) hoặc S(O)₂) tạo thành mạch chính của vòng. Trừ khi có chỉ định khác, nhân dị vòng có thể là vòng no, không no một phần hoặc không no hoàn toàn, và hơn nữa, một nhân dị vòng không no có thể không no một phần hoặc không no hoàn toàn. Do đó, khi nói “nhân dị vòng” mà không chỉ rõ là no hay không no đồng nghĩa với việc nói “nhân dị vòng no hoặc không no”. Nếu một nhân dị vòng không no hoàn toàn thoả mãn quy tắc Hückel, thì vòng này cũng được gọi là “dị vòng thơm” hoặc “nhân dị vòng thơm”. Tính từ “thơm” chỉ rằng mỗi nguyên tử vòng cơ bản nằm trên cùng mặt phẳng và có quỹ đạo *p* vuông góc với mặt phẳng vòng, và các điện tử (4n + 2) π, trong đó n là số nguyên dương, được liên kết với vòng tuân theo quy tắc Hückel. Trừ khi có chỉ định khác, các nhân dị vòng và các hệ vòng có thể được gắn thông qua bất kỳ cacbon hoặc nitơ nào sẵn có bằng cách thay thế hydro trên cacbon hoặc nitơ.

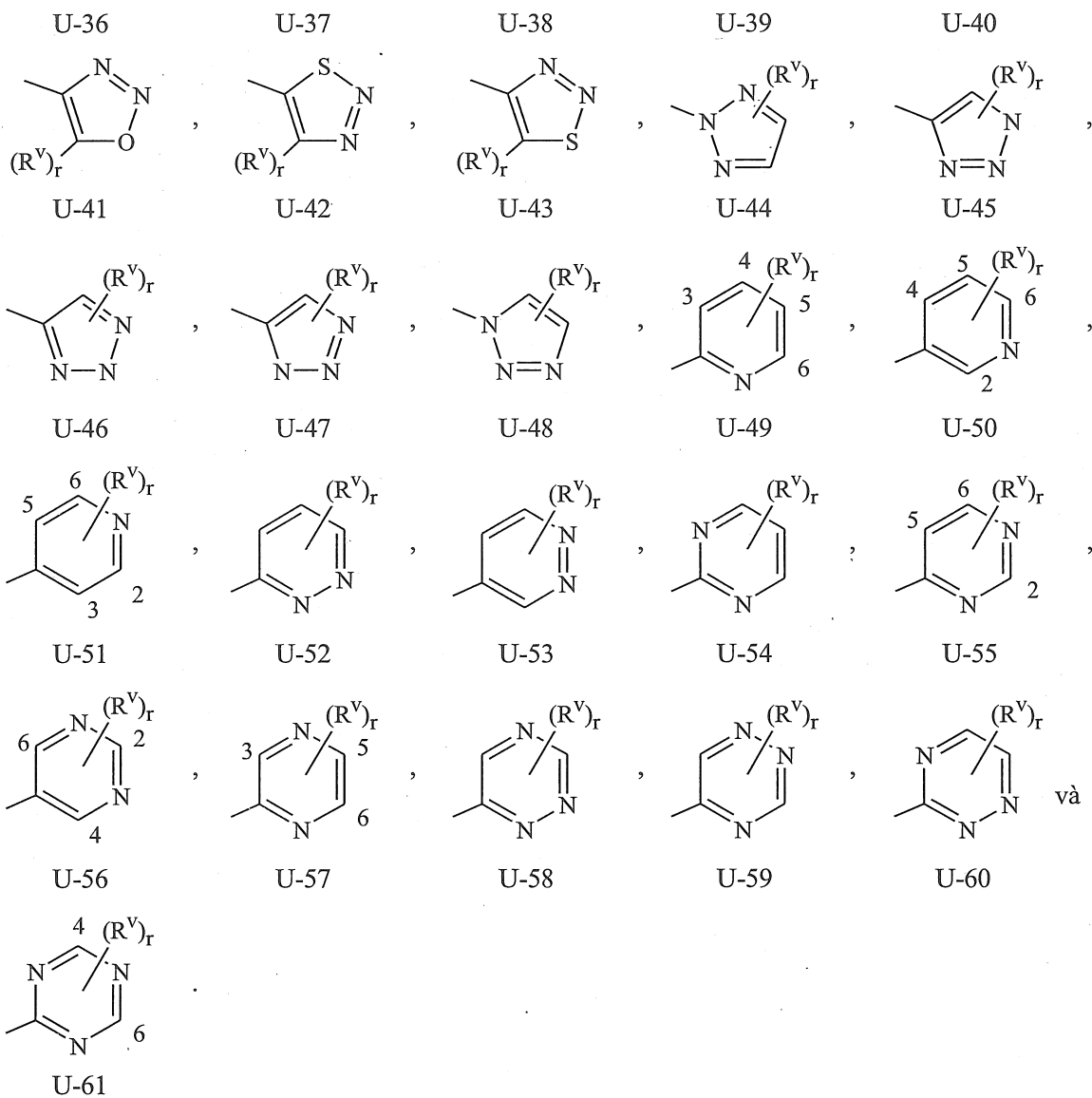
Thuật ngữ “tùy ý được thế” liên quan đến phenyl hoặc 1-naphtalenyl trong các định nghĩa về Z và Q để chỉ các nhóm không được thế hoặc có ít nhất một phần tử thế không hydro. Vì Z và Q là phần phụ so với các phần phân tử tham gia vào phản ứng trong các phương pháp của sáng chế, nhiều dạng phần tử thế có thể tương thích với các phương pháp của sáng chế. Như được sử dụng ở đây, các định nghĩa sau sẽ được áp dụng trừ khi có chỉ định khác. Thuật ngữ “tùy ý được thế” có thể được sử dụng thay đổi với cụm từ “được thế hoặc không được thế” hoặc với thuật ngữ “(không)được thế.” Trừ khi có chỉ định khác, một nhóm tùy ý được thế có thể có một phần tử thế ở mỗi vị trí có thể thế được của nhóm, và mỗi phần thế là độc lập với nhau.

Nếu R^3 hoặc Q^1 là nhân dị vòng chứa nitơ 5 hoặc 6 cạnh, nó có thể được gắn vào phần còn lại có công thức 1 qua nguyên tử vòng cacbon hoặc nitơ bất kỳ, trừ khi có chỉ định khác. Như được lưu ý trong phương án 1B, R^3 hoặc Q^1 có thể là (trong số những nhóm khác) phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm các phần tử thế như được xác định trong phương án 1B. Ví dụ về phenyl tùy ý được thế bằng từ một đến năm phần tử thế là vòng được minh họa là U-1 trong bảng công thức cấu tạo 1, trong đó R^v là như được xác định trong phương án 1B cho R^3 hoặc Q^1 và r là một số nguyên từ 0 đến 5.

Như được lưu ý ở trên, R^3 hoặc Q^1 có thể là (trong số những nhóm khác) nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, có thể no hoặc không no, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ một nhóm gồm các phần tử thế như được xác định trong phương án 2. Các ví dụ về nhân dị vòng thơm không no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ một hoặc nhiều phần tử thế bao gồm các vòng từ U-2 đến U-61 được minh họa trong bảng công thức cấu tạo 1, trong đó R^v là phần tử thế bất kỳ như được xác định trong phương án 2 cho R^3 hoặc Q^1 và r là một số nguyên từ 0 đến 4, được giới hạn bởi số lượng các vị trí sẵn có trên mỗi nhóm U. Vì U-29, U-30, U-36, U-37, U-38, U-39, U-40, U-41, U-42 và U-43 chỉ có một vị trí sẵn có, do đó đối với các nhóm U này r được giới hạn ở các số nguyên 0 hoặc 1, và r là 0 có nghĩa là nhóm U không được thế và hydro có mặt ở vị trí được chỉ ra bởi $(R^v)_r$.

Phụ mục 1





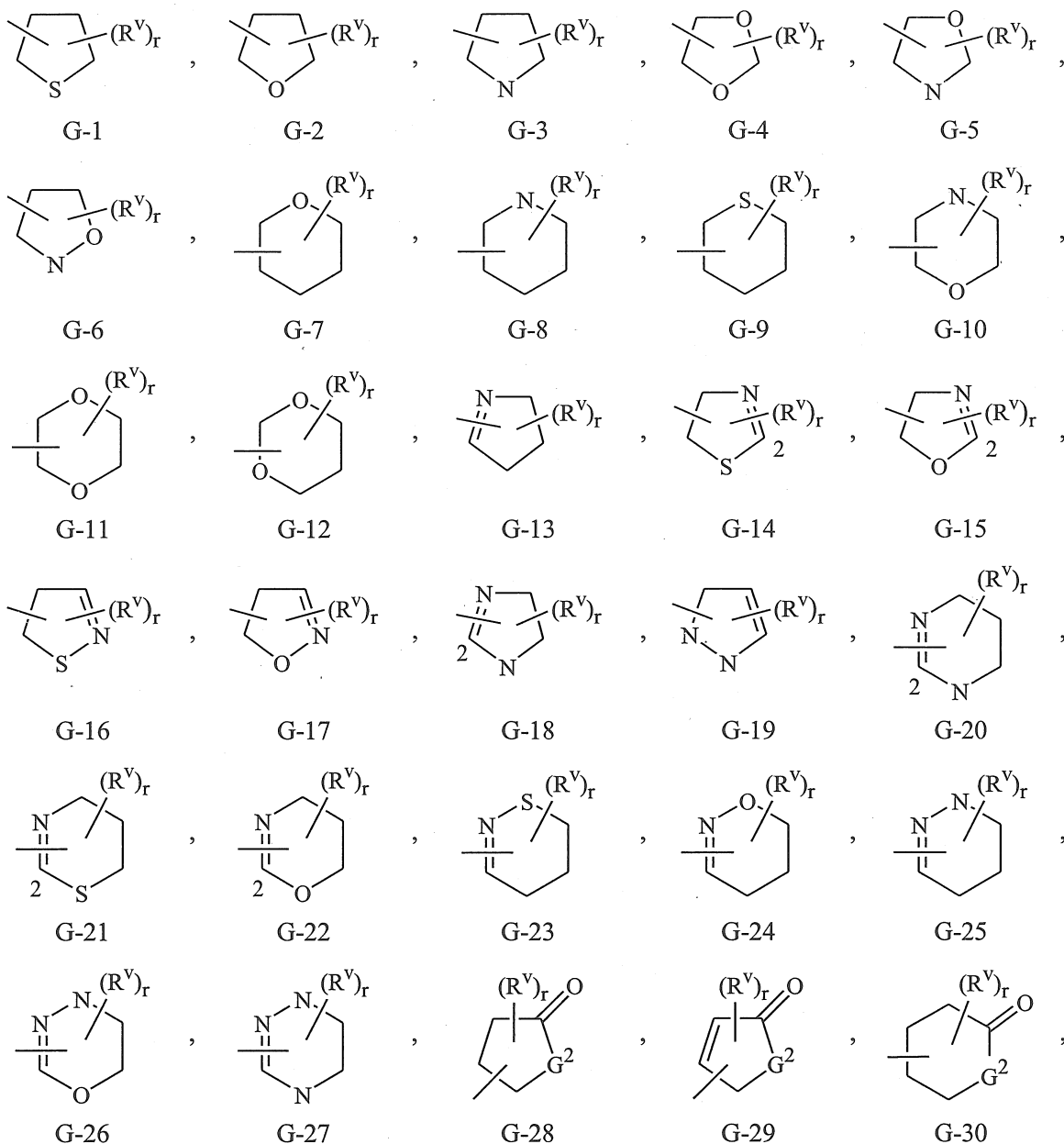
Lưu ý rằng nếu R^3 hoặc Q^1 là nhân dị vòng không thơm no hoặc không no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm các phần tử thế như được xác định trong phương án 2 cho R^3 hoặc Q^1 , thì một hoặc hai cạnh vòng cacbon của dị vòng này tùy ý có thể ở dạng oxy hoá phân carbonyl.

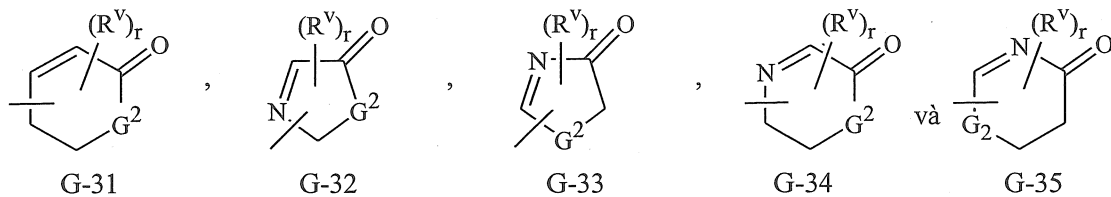
Các ví dụ về nhân dị vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh no hoặc không no bao gồm các vòng từ G-1 đến G-35 như được minh họa trong bảng công thức cấu tạo 2. Lưu ý rằng nếu điểm gắn trên nhóm G nhóm được minh họa là nổi, thì nhóm G có thể được gắn vào phần còn lại có công thức 1 qua cacbon hoặc nitơ sẵn có bất kỳ của nhóm G bằng cách thay thế nguyên tử hydro. Các phần tử thế tùy ý tương ứng với R^v có thể được gắn vào cacbon hoặc nitơ sẵn có bất kỳ bằng cách thay thế nguyên tử

hydro. Đối với các nhóm G này, r ưu tiên là một số nguyên từ 0 đến 4, được giới hạn ở số lượng các vị trí sẵn có trên mỗi nhóm G.

Lưu ý rằng nếu R^3 hoặc Q^1 chứa vòng được chọn từ G-28 đến G-35, thì G^2 được chọn từ O, S hoặc N. Lưu ý rằng nếu G^2 là N, thì nguyên tử nitơ có thể làm đầy hoá trị của nó bằng cách thế bằng H hoặc bằng các phân tử thế tương ứng với R^v như được xác định trong phương án 1B.

Phụ mục 2





Lưu ý rằng nếu R^v là H khi được gắn vào một nguyên tử, thì nó sẽ giống như khi nguyên tử này không được thế. Các nguyên tử nitơ cần phần thế để làm đầy hoá trị của chúng được thế bằng H hoặc R^v . Lưu ý rằng nếu điểm gắn giữa $(R^v)_r$ và nhóm U được minh hoạ là nối, thì $(R^v)_r$ có thể được gắn vào nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ sẵn có bất kỳ nhóm U. Lưu ý rằng nếu điểm gắn trên nhóm U được minh hoạ là nối, thì nhóm U có thể được gắn vào phần còn lại có công thức 1 qua cacbon hoặc nitơ sẵn có bất kỳ của nhóm U bằng cách thay thế một nguyên tử hydro. Lưu ý rằng một số nhóm U chỉ có thể được thế bởi ít hơn 4 nhóm R^v (ví dụ, từ U-2 đến U-5, từ U-7 đến U-48, và từ U-52 đến U-61).

Nhiều phương pháp tổng hợp là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng cho phép điều chế được các nhân dị vòng thơm và không thơm; để tham khảo thêm xem bộ tám tập *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky và C. W. Rees editors-in-chief, Pergamon Press, Oxford, 1984 và bộ mười hai tập *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees và E. F. V. Scriven editors-in-chief, Pergamon Press, Oxford, 1996.

Trong một số ví dụ trong bản mô tả này các tỷ lệ được viết ở dạng các số đơn so với số 1; ví dụ, một tỷ lệ là 4 có nghĩa là 4: 1. 1.

Trong phần mô tả sáng chế, “dụng cụ lắng gạn” để chỉ một thiết bị có khả năng loại bỏ pha lỏng trên (nghĩa là trọng lượng riêng nhẹ hơn) và/hoặc pha lỏng dưới (nghĩa là trọng lượng riêng lớn hơn) từ một chất lỏng (ví dụ, phần ngưng tụ đồng sôi) bao gồm hai pha lỏng. Bình Dean-Stark là ví dụ về một dạng của dụng cụ lắng gạn.

Các phương án của sáng chế bao gồm:

Phương án 1. Phương pháp được mô tả trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 1 bao gồm chưng cất nước từ hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức 2, hợp chất có công thức 3, bazơ, và dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước.

Phương án 1A. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bazơ là hydroxit của kim loại kiềm thổ có công thức 4 và hỗn hợp còn bao gồm dung môi không proton phân cực.

Phương án 1B. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bazơ bao gồm cacbonat của kim loại kiềm có công thức 4a.

Phương án 1C. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bazơ bao gồm 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương án 1D. Phương pháp được mô tả trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 7 sử dụng hợp chất có công thức 1, phương pháp được đặc trưng ở chỗ điều chế hợp chất có công thức 1 bằng phương pháp theo phương án 1.

Phương án 1E. Phương pháp được mô tả trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 7 sử dụng hợp chất có công thức 1, phương pháp được đặc trưng ở chỗ điều chế hợp chất có công thức 1 bằng phương pháp theo phương án 1A.

Phương án 1F. Phương pháp được mô tả trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 7 sử dụng hợp chất có công thức 1, phương pháp được đặc trưng ở chỗ điều chế hợp chất có công thức 1 bằng phương pháp theo phương án 1B.

Phương án 1G. Phương pháp được mô tả trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 7 sử dụng hợp chất có công thức 1, phương pháp được đặc trưng ở chỗ điều chế hợp chất có công thức 1 bằng phương pháp theo phương án 1C.

Phương án 2. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 1 đến 1G, trong đó:

Q là phenyl hoặc 1-naphtalenyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng đến bốn phần tử thế độc lập được chọn từ R^3 ;

mỗi R^3 độc lập là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 haloalkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_3-C_6 haloxycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_2-C_7 alkylcarbonyl, C_2-C_7 haloalkylcarbonyl, C_1-C_6 haloalkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 haloalkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 haloalkylsulfonyl, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, $-CN$, $-OR^{11}$

hoặc $-\text{NO}_2$; hoặc vòng phenyl hoặc nhân dị vòng no hoặc không no 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ haloalkyl, $\text{C}_3\text{--C}_6$ xycloalkyl, $\text{C}_3\text{--C}_6$ haloxycloalkyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{--C}_6$ haloalkoxy, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylthio, $\text{C}_1\text{--C}_6$ haloalkylthio, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylsulfinyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ haloalkylsulfinyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylsulfonyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ haloalkylsulfonyl, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{W})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ và R^7 ;

mỗi R^4 độc lập là H, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{--C}_6$ alkenyl, $\text{C}_2\text{--C}_6$ alkynyl, $\text{C}_3\text{--C}_6$ xycloalkyl, $\text{C}_4\text{--C}_7$ alkylxycloalkyl, $\text{C}_4\text{--C}_7$ xycloalkylalkyl, $\text{C}_2\text{--C}_7$ alkylcarbonyl hoặc $\text{C}_2\text{--C}_7$ alkoxycarbonyl;

mỗi R^5 độc lập là H; hoặc $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{--C}_6$ alkenyl, $\text{C}_2\text{--C}_6$ alkynyl, $\text{C}_3\text{--C}_6$ xycloalkyl, $\text{C}_4\text{--C}_7$ alkylxycloalkyl hoặc $\text{C}_4\text{--C}_7$ xycloalkylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^6 ;

mỗi R^6 độc lập là halogen, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylthio, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylsulfinyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylsulfonyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylamino, $\text{C}_2\text{--C}_8$ đialkylamino, $\text{C}_3\text{--C}_6$ xycloalkylamino, $\text{C}_2\text{--C}_7$ alkylcarbonyl, $\text{C}_2\text{--C}_7$ alkoxycarbonyl, $\text{C}_2\text{--C}_7$ alkylaminocarbonyl, $\text{C}_3\text{--C}_9$ đialkylaminocarbonyl, $\text{C}_2\text{--C}_7$ haloalkylcarbonyl, $\text{C}_2\text{--C}_7$ haloalkoxycarbonyl, $\text{C}_2\text{--C}_7$ haloalkylaminocarbonyl, $\text{C}_3\text{--C}_9$ halođialkylaminocarbonyl, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ hoặc $-\text{NO}_2$; hoặc Q^1 ;

mỗi R^7 độc lập là vòng phenyl hoặc vòng pyridinyl, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^8 ;

mỗi R^8 độc lập là halogen, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ haloalkyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{--C}_6$ haloalkoxy, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylthio, $\text{C}_1\text{--C}_6$ haloalkylthio, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylsulfinyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ haloalkylsulfinyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylsulfonyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ haloalkylsulfonyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylamino, $\text{C}_2\text{--C}_6$ đialkylamino, $\text{C}_2\text{--C}_4$ alkylcarbonyl, $\text{C}_2\text{--C}_4$ alkoxycarbonyl, $\text{C}_2\text{--C}_7$ alkylaminocarbonyl, $\text{C}_3\text{--C}_7$ đialkylaminocarbonyl, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{CN}$ hoặc $-\text{NO}_2$;

mỗi Q^1 độc lập là vòng phenyl hoặc nhân dị vòng no hoặc không no 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ haloalkyl, $\text{C}_3\text{--C}_6$ xycloalkyl, $\text{C}_3\text{--C}_6$ haloxycloalkyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{--C}_6$ haloalkoxy, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylthio, $\text{C}_1\text{--C}_6$ haloalkylthio, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylsulfinyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ haloalkylsulfinyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$

alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₆ dialkylamino, -CN, -NO₂, -C(=W)N(R⁹)R¹⁰ và -C(=O)OR¹⁰;

mỗi R⁹ độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₄-C₇ alkylxycloalkyl, C₄-C₇ xycloalkylalkyl, C₂-C₇ alkylcarbonyl hoặc C₂-C₇ alkoxycarbonyl;

mỗi R¹⁰ độc lập là H; hoặc C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₄-C₇ alkylxycloalkyl hoặc C₄-C₇ xycloalkylalkyl;

mỗi R¹¹ độc lập là H; hoặc C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₄-C₇ alkylxycloalkyl, C₄-C₇ xycloalkylalkyl, C₂-C₇ alkylcarbonyl, C₂-C₇ alkoxycarbonyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl hoặc C₁-C₆ haloalkylsulfonyl; và

mỗi W độc lập là O hoặc S.

Phương án 2A. Phương pháp theo phương án 2, trong đó Q là phenyl tùy ý được thế bởi đến bốn phần tử thế độc lập được chọn từ R³.

Phương án 2B. Phương pháp theo phương án 2, trong đó Q là 1-naphtalenyl tùy ý được thế bởi đến bốn các phần tử thế độc lập được chọn từ R³.

Phương án 2C. Phương pháp theo phương án 2, trong đó mỗi R³ độc lập là halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, -C(W)N(R⁴)R⁵, -C(W)OR⁵ hoặc -CN; hoặc vòng phenyl hoặc nhân dị vòng no hoặc không no 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng các phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, -CN, -C(W)N(R⁴)R⁵ và -C(O)OR⁵.

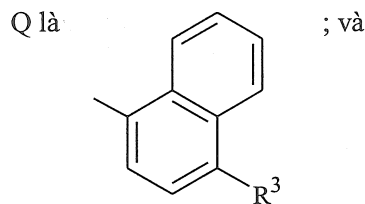
Phương án 2D. Phương pháp theo phương án 2, trong đó mỗi R⁴ độc lập là H hoặc C₁-C₆ alkyl.

Phương án 2E. Phương pháp theo phương án 2, trong đó mỗi R⁵ độc lập là H; hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng các phần tử thế độc lập được chọn từ R⁶.

Phương án 2F. Phương pháp theo phương án 2, trong đó mỗi R⁶ độc lập là halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₂-C₇ alkoxycarbonyl, C₂-C₇ alkylaminocarbonyl, C₃-C₉ dialkylaminocarbonyl, C₂-C₇ haloalkylaminocarbonyl, C₃-C₉ haloalkylaminocarbonyl hoặc -CN; hoặc Q¹.

Phương án 2G. Phương pháp theo phương án 2, trong đó mỗi Q¹ độc lập là vòng pyridinyl tùy ý được thế bởi đến bốn halogen.

Phương án 2H. Phương pháp theo phương án 2B, trong đó



R^3 là $C(O)N(R^4)R^5$ hoặc $C(O)OR^5$.

Phương án 2I. Phương pháp theo phương án 2H, trong đó

R^4 là H, C_2-C_7 alkylcarbonyl hoặc C_2-C_7 alkoxy carbonyl.

Phương án 2J. Phương pháp theo phương án 2I, trong đó R^4 là H.

Phương án 2K. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 2H đến 2J, trong đó

R^3 là $C(O)N(R^4)R^5$ hoặc $C(O)OR^{5a}$;

R^5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl, mỗi nhóm được thế bởi một phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_9 dialkylaminocarbonyl, C_2-C_7 haloalkylaminocarbonyl và C_3-C_9 haloalkylaminocarbonyl; và

R^{5a} là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl hoặc C_2-C_6 alkynyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_1-C_2 alkoxy và phenyl tùy ý được thế bằng đến 5 phần tử thế được chọn từ halogen và C_1-C_3 alkyl.

Phương án 2L. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 2H đến 2K, trong đó

R^{5a} là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng phenyl.

Phương án 2M. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 2H đến 2L, trong đó

R^3 là $C(O)N(R^4)R^5$.

Phương án 2N. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 2H đến 2J, trong đó

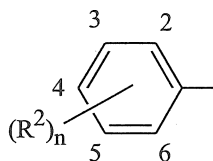
R^3 là $C(O)OR^5$.

Phương án 2O. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 2K đến 2L, trong đó

R^3 là $C(O)OR^{5a}$.

Phương án 3. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 1 đến 2O, trong đó

Z là phenyl tùy ý được thế bằng đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^2 (nghĩa là



trong đó n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5); và
mỗi R^2 độc lập là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 haloalkylthio, C_1-C_6 alkylamino, C_2-C_6 dialkylamino, -CN hoặc $-NO_2$.

Phương án 3A. Phương pháp theo phương án 3, trong đó Z là vòng phenyl được thế bởi đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^2 , các phần tử thế này được gắn ở vị trí 3, 4 hoặc 5 của vòng phenyl.

Phương án 3B. Phương pháp theo phương án 3 hoặc 3A, trong đó mỗi R^2 độc lập là F, Cl, Br, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 floalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 floalkoxy, C_1-C_6 alkylthio hoặc C_1-C_6 floalkylthio.

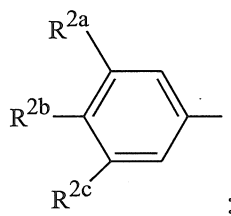
Phương án 3C. Phương pháp theo phương án 3 hoặc 3A, trong đó mỗi R^2 độc lập là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl hoặc -CN.

Phương án 3D. Phương pháp theo phương án 3C, trong đó mỗi R^2 độc lập là halogen hoặc C_1-C_6 haloalkyl.

Phương án 3E. Phương pháp theo phương án 3D, trong đó mỗi R^2 độc lập là halogen hoặc CF_3 .

Phương án 3F. Phương pháp theo phương án 3E, trong đó mỗi R^2 độc lập là F, Cl hoặc CF_3 .

Phương án 3G. Phương pháp theo phương án 3A, trong đó Z là



R^{2a} là halogen, C_1-C_2 haloalkyl hoặc C_1-C_2 haloalkoxy; R^{2b} là H, halogen hoặc xiano; và R^{2c} là H, halogen hoặc CF_3 .

Phương án 3H. Phương pháp theo phương án 3G, trong đó R^{2a} là CF_3 hoặc halogen; và R^{2c} là H, CF_3 hoặc halogen.

Phương án 3I. Phương pháp theo phương án 3H, trong đó R^{2a} là CF_3 .

Phương án 3J. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 3G đến 3I, trong đó R^{2b} là H.

Phương án 3K. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 3G đến 3J, trong đó R^{2c} là CF_3 hoặc halogen.

Phương án 3L. Phương pháp theo phương án 3K, trong đó R^{2c} là CF_3 , F, Cl hoặc Br.

Phương án 3M. Phương pháp theo phương án 3L, trong đó R^{2c} là F, Cl hoặc Br.

Phương án 3N. Phương pháp theo phương án 3L, trong đó R^{2c} là CF_3 , Cl hoặc Br.

Phương án 3O. Phương pháp theo phương án 3N, trong đó R^{2c} là Cl hoặc Br.

Phương án 3P. Phương pháp theo phương án 3O, trong đó R^{2b} là H và R^{2c} là Cl.

Phương án 3Q. Phương pháp theo phương án 3O, trong đó R^{2b} là H và R^{2c} là Br.

Phương án 4. Phương pháp được mô tả trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 2, bao gồm (1) tạo hỗn hợp phản ứng bao gồm chất phản ứng Grignard có nguồn gốc từ hợp chất có công thức 5 bằng cách cho hợp chất có công thức 5 tiếp xúc với (a) kim loại magie, hoặc (b) alkylmagie halogenua với sự có mặt của dung môi ete; và sau đó (2) cho hỗn hợp phản ứng này tiếp xúc với hợp chất có công thức 6.

Phương án 4A. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 1 đến 2O và 3 đến 3Q còn được đặc trưng ở chỗ điều chế hợp chất có công thức 2 bằng phương pháp theo phương án 4.

Phương án 4B. Phương pháp theo phương án 4 hoặc 4A, trong đó X là Cl hoặc I.

Phương án 4C. Phương pháp theo phương án 4 hoặc 4A, trong đó X là Br hoặc I.

Phương án 4D. Phương pháp theo phương án 4 hoặc 4A, trong đó X là Cl hoặc Br.

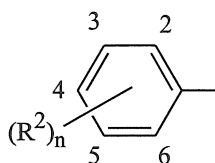
Phương án 4E. Phương pháp theo phương án 4 hoặc 4A, trong đó X là Cl.

Phương án 4F. Phương pháp theo phương án 4 hoặc 4A, trong đó X là Br.

Phương án 4G. Phương pháp theo phương án 4 hoặc 4A, trong đó X là I.

Phương án 4H. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 4 đến 4G, trong đó

Z là phenyl tùy ý được thế bằng đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^2 (nghĩa là



trong đó n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5); và

mỗi R^2 độc lập là F, Cl, Br, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 floalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 floalkoxy, C_1-C_6 alkylthio hoặc C_1-C_6 floalkylthio;

với điều kiện nếu X là Cl thì mỗi R^2 độc lập là F, Cl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 floalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 floalkoxy, C_1-C_6 alkylthio hoặc C_1-C_6 floalkylthio.

Phương án 4I. Phương pháp theo phương án 4H, trong đó nếu X là Br thì mỗi R^2 độc lập là F, Cl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 floalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 floalkoxy, C_1-C_6 alkylthio hoặc C_1-C_6 floalkylthio; và nếu X là Cl thì mỗi R^2 độc lập là F, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 floalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 floalkoxy, C_1-C_6 alkylthio hoặc C_1-C_6 floalkylthio.

Phương án 4J. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 3, 4H và 4I, trong đó Z là vòng phenyl được thế bởi đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R^2 , các phần tử thế này được gắn ở vị trí 3, 4 hoặc 5 của vòng phenyl.

Phương án 4K. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 4H, 4I và 4J, trong đó mỗi R^2 độc lập là F, Cl, Br, C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 floalkyl.

Phương án 4L. Phương pháp theo phương án 4K, trong đó mỗi R^2 độc lập là F, Cl, Br hoặc C_1-C_6 floalkyl.

Phương án 4M. Phương pháp theo phương án 4L, trong đó mỗi R^2 độc lập là F, Cl, Br hoặc CF_3 .

Phương án 4N. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 4H đến 4M, trong đó Z là vòng phenyl được thế bởi 2 phần tử thế độc lập được chọn từ R^2 , các phần tử thế này được gắn ở vị trí 3 và 5 của vòng phenyl.

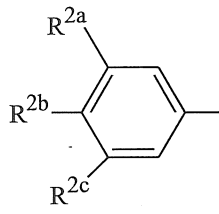
Phương án 4O. Phương pháp theo phương án 4N, trong đó mỗi R^2 độc lập là F, Cl, Br hoặc CF_3 .

Phương án 4P. Phương pháp theo phương án 4O, trong đó ít nhất một R^2 là CF_3 .

Phương án 4Q. Phương pháp theo phương án 4P, trong đó một R^2 là CF_3 và R^2 còn lại là Cl hoặc Br.

Phương án 4R. Phương pháp theo phương án 4Q, trong đó một R^2 là CF_3 và R^2 còn lại là Cl.

Phương án 4S. Phương pháp theo phương án 3A hoặc 3H, trong đó Z là



R^{2a} là F, Cl, Br, C_1 – C_2 floalkyl hoặc C_1 – C_2 floalkoxy; R^{2b} là H, F, Cl hoặc Br; và R^{2c} là H, F, Cl, Br hoặc CF_3 .

Phương án 4T. Phương pháp theo phương án 4S, trong đó R^{2a} là CF_3 , F, Cl hoặc Br; và R^{2c} là H, CF_3 , F, Cl hoặc Br.

Phương án 4U. Phương pháp theo phương án 4T, trong đó R^{2a} là CF_3 .

Phương án 4V. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 4S đến 4U, trong đó R^{2b} là H.

Phương án 4W. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 4S đến 4V, trong đó R^{2c} là CF_3 , F, Cl hoặc Br.

Phương án 4X. Phương pháp theo phương án 4W, trong đó R^{2c} là F, Cl hoặc Br.

Phương án 4Y. Phương pháp theo phương án 4W, trong đó R^{2c} là CF_3 , Cl hoặc Br.

Phương án 4Z. Phương pháp theo phương án 4Y, trong đó R^{2c} là Cl hoặc Br.

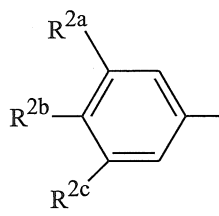
Phương án 4ZA. Phương pháp theo phương án 4Z, trong đó R^{2b} là H và R^{2c} là Cl.

Phương án 4ZB. Phương pháp theo phương án 4Z, trong đó R^{2b} là H và R^{2c} là Br.

Phương án 4ZC. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 4S đến 4ZB, trong đó X là I.

Phương án 5. Hợp chất có công thức 2 như được mô tả trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế, trong đó

Z là



R^{2a} là CF_3 ; R^{2b} là H hoặc halogen; và R^{2c} là halogen.

Phương án 5A. Hợp chất của phương án 5, trong đó R^{2b} là H.

Phương án 5B. Hợp chất của phương án 5 hoặc 5A, trong đó R^{2c} là F, Cl hoặc Br.

Phương án 5C. Hợp chất của phương án 5B, trong đó R^{2c} là Cl hoặc Br.

Phương án 5D. Hợp chất của phương án 5C được chọn từ nhóm bao gồm:

1-[3-clo-5-(triflometyl)]-2,2,2-trifloetanon; và

1-[3-bromo-5-(triflometyl)]-2,2,2-trifloetanon.

- Phương án 5E. Hợp chất có công thức 5 như được mô tả trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế, là 1-clo-3-iodo-5-(triflometyl)benzen.
- Phương án 6. Phương pháp theo phương án 1A hoặc 1E, trong đó M là Ca (nghĩa là hydroxit của kim loại kiềm thổ là canxi hydroxit).
- Phương án 6A. Phương pháp theo phương án 1A, 1E hoặc 6, trong đó tỷ lệ mol của hydroxit của kim loại kiềm thổ so với hợp chất có công thức 2 ít nhất là khoảng 0,1.
- Phương án 6A1. Phương pháp theo phương án 6A, trong đó tỷ lệ mol của hydroxit của kim loại kiềm thổ so với hợp chất có công thức 2 ít nhất là khoảng 0,5.
- Phương án 6B. Phương pháp theo phương án 6A1, trong đó tỷ lệ mol của hydroxit của kim loại kiềm thổ so với hợp chất có công thức 2 ít nhất là khoảng 0,8.
- Phương án 6C. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 1A, 1E hoặc 6 đến 6B, trong đó tỷ lệ mol của hydroxit của kim loại kiềm thổ so với hợp chất có công thức 2 không nhiều hơn khoảng 1.
- Phương án 6D. Phương pháp theo phương án 1B hoặc 1F, trong đó M¹ là K (nghĩa là cacbonat của kim loại kiềm là kali cacbonat).
- Phương án 6E. Phương pháp theo phương án 1B, 1F hoặc 6D, trong đó tỷ lệ mol của cacbonat kim loại kiềm so với hợp chất có công thức 2 ít nhất là khoảng 0,01.
- Phương án 6F. Phương pháp theo phương án 6E, trong đó tỷ lệ mol của cacbonat kim loại kiềm so với hợp chất có công thức 2 ít nhất là khoảng 0,03.
- Phương án 6G. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 1B, 1F hoặc 6D đến 6F, trong đó tỷ lệ mol của cacbonat kim loại kiềm so với hợp chất có công thức 2 không nhiều hơn khoảng 0,2.
- Phương án 6H. Phương pháp theo phương án 1C hoặc 1G, trong đó tỷ lệ mol của 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en hoặc hỗn hợp của chúng so với hợp chất có công thức 2 ít nhất là khoảng 0,01.
- Phương án 6I. Phương pháp theo phương án 6H, trong đó tỷ lệ mol của 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en hoặc hỗn hợp của chúng so với hợp chất có công thức 2 ít nhất là khoảng 0,03.
- Phương án 6J. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 1C, 1G, 6H hoặc 6I, trong đó tỷ lệ mol của 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en hoặc hỗn hợp của chúng so với hợp chất có công thức 2 không nhiều hơn khoảng 0,2.

Phương án 7. Phương pháp theo phương án 1A hoặc 1E, trong đó dung môi không proton phân cực bao gồm amit hoặc sulfoxit (bao gồm cả các hỗn hợp của chúng).

Phương án 7A. Phương pháp theo phương án 7, trong đó dung môi không proton phân cực bao gồm một hoặc nhiều *N,N*-đimetylformamit, *N,N*-đimetylaxetamit, *N*-metylpyrrolidinon và metyl sulfoxit.

Phương án 7B. Phương pháp theo phương án 7, trong đó dung môi không proton phân cực là amit.

Phương án 7C. Phương pháp theo phương án 7B, trong đó dung môi không proton phân cực bao gồm một hoặc nhiều *N,N*-đimetylformamit, *N,N*-đimetylaxetamit, *N*-metylpyrrolidinon.

Phương án 7d. Phương pháp theo phương án 7C, trong đó dung môi không proton phân cực là *N,N*-đimetylformamit.

Phương án 8. Phương pháp theo phương án 1A hoặc 1E, trong đó dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước là ete.

Phương án 8A. Phương pháp theo phương án 8, trong đó dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước là *tert*-butyl metyl ete.

Phương án 8B. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 1B, 1C, 1F, 1G hoặc 6D đến 6J, trong đó dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước là axetonitril.

Phương án 8C. Phương pháp theo phương án 8A, trong đó dung môi không proton phân cực là *N,N*-đimetylformamit.

Phương án 8D. Phương pháp theo phương án 8C, trong đó *tert*-butyl metyl ete và *N,N*-đimetylformamit có tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 2.

Phương án 9. Phương pháp theo phương án 1A hoặc 1E, trong đó hỗn hợp có nhiệt độ ít nhất là khoảng 65°C.

Phương án 9A. Phương pháp theo phương án 9, trong đó hỗn hợp có nhiệt độ ít nhất là khoảng 70°C.

Phương án 9B. Phương pháp theo phương án 9A, trong đó hỗn hợp có nhiệt độ ít nhất là khoảng 75°C.

- Phương án 9C. Phương pháp theo phương án 1B, 1C, 1F hoặc 1G, trong đó hỗn hợp có nhiệt độ ít nhất là khoảng 65°C.
- Phương án 9D. Phương pháp theo phương án 9C, trong đó hỗn hợp có nhiệt độ ít nhất là khoảng 80°C.
- Phương án 9E. Phương pháp theo phương án 9D, trong đó hỗn hợp có nhiệt độ ít nhất là khoảng 85°C.
- Phương án 9F. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 9 đến 9E, trong đó hỗn hợp có nhiệt độ không cao hơn khoảng 110°C.
- Phương án 9G. Phương pháp theo phương án 9F, trong đó hỗn hợp có nhiệt độ không cao hơn khoảng 100°C.
- Phương án 9H. Phương pháp theo phương án 9G, trong đó hỗn hợp có nhiệt độ không cao hơn khoảng 90°C.
- Phương án 10. Phương pháp theo phương án 4 hoặc 4A, trong đó hợp chất có công thức 5 được cho tiếp xúc với kim loại magie.
- Phương án 10A. Phương pháp theo phương án 10, trong đó tỷ lệ mol của kim loại magie so với hợp chất có công thức 5 ít nhất là khoảng 1.
- Phương án 10B. Phương pháp theo phương án 10A, trong đó tỷ lệ mol của kim loại magie so với hợp chất có công thức 5 ít nhất là khoảng 1,02.
- Phương án 10C. Phương pháp theo phương án 10B, trong đó tỷ lệ mol của kim loại magie so với hợp chất có công thức 5 ít nhất là khoảng 1,05.
- Phương án 10D. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 10 đến 10C, trong đó tỷ lệ mol của kim loại magie so với hợp chất có công thức 5 không lớn hơn khoảng 1,2.
- Phương án 10E. Phương pháp theo phương án 10D, trong đó tỷ lệ mol của kim loại magie so với hợp chất có công thức 5 không lớn hơn khoảng 1,1.
- Phương án 10F. Phương pháp theo phương án 4 hoặc 4A, trong đó hợp chất có công thức 5 được cho tiếp xúc với alkylmagie halogenua.
- Phương án 10G. Phương pháp theo phương án 10F, trong đó alkylmagie halogenua là C₁–C₄ alkylmagie halogenua.
- Phương án 10H. Phương pháp theo phương án 10F hoặc 10G, trong đó alkylmagie halogenua là alkylmagie halogenua bậc hai.
- Phương án 10I. Phương pháp theo phương án 10H, trong đó alkylmagie halogenua là isopropylmagie halogenua.

Phương án 10J. Phương pháp theo phương án 10I, trong đó alkylmagie halogenua là isopropylmagie clorua.

Phương án 10K. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 10F đến 10J, trong đó tỷ lệ mol của alkylmagie halogenua so với hợp chất có công thức 5 ít nhất là khoảng 1.

Phương án 10L. Phương pháp theo phương án 10K, trong đó tỷ lệ mol của alkylmagie halogenua so với hợp chất có công thức 5 ít nhất là khoảng 1,05.

Phương án 10M. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 10F đến 10L, trong đó tỷ lệ mol của alkylmagie halogenua so với hợp chất có công thức 5 không lớn hơn khoảng 1,2.

Phương án 10N. Phương pháp theo phương án 10M, trong đó tỷ lệ mol của alkylmagie halogenua so với hợp chất có công thức 5 không lớn hơn khoảng 1,15.

Phương án 10O. Phương pháp theo phương án 4 hoặc 4A, trong đó hợp chất có công thức 6 là metyl trifloaxetat hoặc etyl trifloaxetat.

Phương án 11. Phương pháp theo phương án 4 hoặc 4A, trong đó dung môi ete bao gồm một hoặc nhiều etyl ete, 1,4-đioxan, tetrahydrofuran và 1,2-dimetoxyetan.

Phương án 11A. Phương pháp theo phương án 11, trong đó dung môi ete bao gồm etyl ete hoặc tetrahydrofuran.

Phương án 11B. Phương pháp theo phương án 11A, trong đó dung môi ete là tetrahydrofuran.

Phương án 11C. Phương pháp theo phương án bất kỳ từ 4, 4A hoặc 11 đến 11B, trong đó hợp chất có công thức 5 được cho tiếp xúc với (a) kim loại magie, hoặc (b) alkylmagie halogenua với sự có mặt của dung môi hydrocacbon thơm ngoài dung môi ete.

Phương án 11D. Phương pháp theo phương án 11C, trong đó dung môi hydrocacbon thơm bao gồm một hoặc nhiều benzen, toluen và xylen.

Phương án 11E. Phương pháp theo phương án 11D, trong đó dung môi hydrocacbon thơm là toluen.

Các phương án theo sáng chế, bao gồm các phương án 1–11E trên cũng như các phương án bất kỳ khác được mô tả trong bản mô tả này, có thể được kết hợp theo cách bất kỳ, và mô tả về các biến đổi khác nhau trong các phương án không chỉ đề cập tới các phương pháp được mô tả trên để điều chế các hợp chất có các công thức 1,

2 và 7 mà còn đề cập tới các hợp chất ban đầu và các hợp chất trung gian hữu dụng để điều chế các hợp chất có các công thức 1, 2 và 7 bằng các phương pháp này.

Tổ hợp các phương án 1–11E được minh hoạ bằng:

Phương án A. Phương pháp được mô tả trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế để

điều chế hợp chất có công thức 1 bao gồm chung cất nước từ hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức 2, hợp chất có công thức 3, bazơ, và dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước, trong đó

Z là phenyl tùy ý được thế bằng đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R²;

Q là phenyl hoặc 1-naphtalenyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng đến bốn phần tử thế độc lập được chọn từ R³;

mỗi R² độc lập là halogen, C₁–C₆ alkyl, C₁–C₆ haloalkyl, C₁–C₆ alkoxy, C₁–C₆ haloalkoxy, C₁–C₆ alkylthio, C₁–C₆ haloalkylthio, C₁–C₆ alkylamino, C₂–C₆ dialkylamino, -CN hoặc -NO₂;

mỗi R³ độc lập là halogen, C₁–C₆ alkyl, C₁–C₆ haloalkyl, C₂–C₆ alkenyl, C₂–C₆ haloalkenyl, C₂–C₆ alkynyl, C₃–C₆ haloalkynyl, C₃–C₆ xycloalkyl, C₃–C₆ haloxycloalkyl, C₁–C₆ alkoxy, C₁–C₆ haloalkoxy, C₁–C₆ alkylthio, C₂–C₇ alkylcarbonyl, C₂–C₇ haloalkylcarbonyl, C₁–C₆ haloalkylthio, C₁–C₆ alkylsulfinyl, C₁–C₆ haloalkylsulfinyl, C₁–C₆ alkylsulfonyl, C₁–C₆ haloalkylsulfonyl, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN, -OR¹¹ hoặc -NO₂; hoặc vòng phenyl hoặc nhân dị vòng no hoặc không no 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁–C₆ alkyl, C₁–C₆ haloalkyl, C₃–C₆ xycloalkyl, C₃–C₆ haloxycloalkyl, C₁–C₆ alkoxy, C₁–C₆ haloalkoxy, C₁–C₆ alkylthio, C₁–C₆ haloalkylthio, C₁–C₆ alkylsulfinyl, C₁–C₆ haloalkylsulfinyl, C₁–C₆ alkylsulfonyl, C₁–C₆ haloalkylsulfonyl, -CN, -NO₂, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=O)OR⁵ và R⁷;

mỗi R⁴ độc lập là H, C₁–C₆ alkyl, C₂–C₆ alkenyl, C₂–C₆ alkynyl, C₃–C₆ xycloalkyl, C₄–C₇ alkylxycloalkyl, C₄–C₇ xycloalkylalkyl, C₂–C₇ alkylcarbonyl hoặc C₂–C₇ alkoxy carbonyl;

mỗi R⁵ độc lập là H; hoặc C₁–C₆ alkyl, C₂–C₆ alkenyl, C₂–C₆ alkynyl, C₃–C₆ xycloalkyl, C₄–C₇ alkylxycloalkyl hoặc C₄–C₇ xycloalkylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R⁶;

mỗi R^6 độc lập là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 alkylamino, C_2-C_8 dialkylamino, C_3-C_6 xycloalkylamino, C_2-C_7 alkylcarbonyl, C_2-C_7 alkoxy carbonyl, C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_9 dialkylaminocarbonyl, C_2-C_7 haloalkylcarbonyl, C_2-C_7 haloalkoxy carbonyl, C_2-C_7 haloalkylaminocarbonyl, C_3-C_9 halo dialkylaminocarbonyl, -OH, -NH₂, -CN hoặc -NO₂; hoặc Q¹;

mỗi R^7 độc lập là vòng phenyl hoặc vòng pyridinyl, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^8 ;

mỗi R^8 độc lập là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 haloalkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 haloalkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 haloalkylsulfonyl, C_1-C_6 alkylamino, C_2-C_6 dialkylamino, C_2-C_4 alkylcarbonyl, C_2-C_4 alkoxy carbonyl, C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_7 dialkylaminocarbonyl, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -CN hoặc -NO₂;

mỗi Q¹ độc lập là vòng phenyl hoặc nhân dị vòng no hoặc không no 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_3-C_6 halo xycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 haloalkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 haloalkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 haloalkylsulfonyl, C_1-C_6 alkylamino, C_2-C_6 dialkylamino, -CN, -NO₂, -C(=W)N(R⁹)R¹⁰ và -C(=O)OR¹⁰;

mỗi R^9 độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_4-C_7 alkylxycloalkyl, C_4-C_7 xycloalkylalkyl, C_2-C_7 alkylcarbonyl hoặc C_2-C_7 alkoxy carbonyl;

mỗi R^{10} độc lập là H; hoặc C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_4-C_7 alkylxycloalkyl hoặc C_4-C_7 xycloalkylalkyl;

mỗi R^{11} độc lập là H; hoặc C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_4-C_7 alkylxycloalkyl, C_4-C_7 xycloalkylalkyl, C_2-C_7 alkylcarbonyl, C_2-C_7 alkoxy carbonyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl hoặc C_1-C_6 haloalkylsulfonyl; và

mỗi W độc lập là O hoặc S.

Phương án A1. Phương pháp theo phương án A, trong đó bazơ là hydroxit của kim loại kiềm thổ có công thức 4 và hỗn hợp còn bao gồm dung môi không proton phân cực.

Phương án A2. Phương pháp theo phương án A hoặc A1, trong đó Q là phenyl tùy ý được thế bởi đến bốn các phần tử thế độc lập được chọn từ R^3 .

Phương án A3. Phương pháp theo phương án A hoặc A1, trong đó Q là 1-naphtalenyl tùy ý được thế bởi đến bốn các phần tử thế độc lập được chọn từ R^3 .

Phương án A4. Phương pháp theo phương án A, A1 hoặc A2, trong đó

mỗi R^2 độc lập là halogen hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

mỗi R^3 độc lập là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, $-C(W)N(R^4)R^5$, $-C(W)OR^5$ hoặc $-CN$; hoặc vòng phenyl hoặc nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, $-CN$, $-C(W)N(R^4)R^5$ và $-C(O)OR^5$;

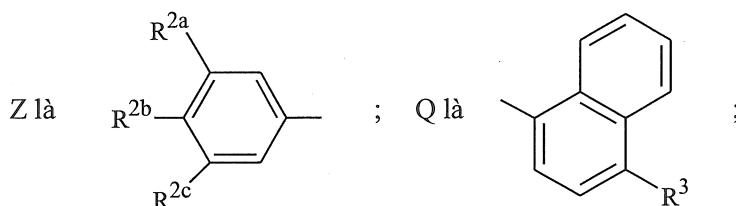
mỗi R^4 độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

mỗi R^5 độc lập là H; hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^6 ;

mỗi R^6 độc lập là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_2-C_7 alkoxycarbonyl, C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_9 dialkylaminocarbonyl, C_2-C_7 haloalkylaminocarbonyl, C_3-C_9 halo-dialkylaminocarbonyl hoặc $-CN$; hoặc Q^1 ; và

mỗi Q^1 độc lập là vòng pyridinyl tùy ý được thế bởi đến 4 halogen.

Phương án A5. Phương pháp theo phương án A3, trong đó



R^{2a} là halogen, C_1-C_2 haloalkyl hoặc C_1-C_2 haloalkoxy;

R^{2b} là H, halogen hoặc xyano;

R^{2c} là H, halogen hoặc CF_3 ;

R^3 là $C(O)N(R^4)R^5$ hoặc $C(O)OR^{5a}$;

R^4 là H, C_2-C_7 alkylcarbonyl hoặc C_2-C_7 alkoxycarbonyl; và

R^5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl, mỗi nhóm được thế bởi một phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_9

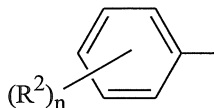
đialkylaminocarbonyl, C_2-C_7 haloalkylaminocarbonyl và C_3-C_9 halođialkylaminocarbonyl; và

R^{5a} là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl hoặc C_2-C_6 alkynyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_1-C_2 alkoxy và phenyl tùy ý được thế bằng đến 5 phần tử thế được chọn từ halogen và C_1-C_3 alkyl.

Phương án A6. Phương pháp theo phương án A5, trong đó R^3 là $C(O)N(R^4)R^5$.

Phương án A7. Phương pháp theo phương án A5, trong đó R^3 là $C(O)OR^{5a}$.

Phương án B. Phương pháp được mô tả trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 1 bao gồm chung cất nước từ hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức 2, hợp chất có công thức 3, bazơ, và dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước, trong đó Z là phenyl tùy ý được thế bằng đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^2 (nghĩa là



trong đó n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5); và

mỗi R^2 độc lập là F, Cl, Br, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 floalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 floalkoxy, C_1-C_6 alkylthio hoặc C_1-C_6 floalkylthio;

còn bao gồm điều chế hợp chất có công thức 2 bằng

(1) tạo hỗn hợp phản ứng bao gồm chất phản ứng Grignard có nguồn gốc từ hợp chất có công thức 5



5

trong đó X là Cl, Br hoặc I,

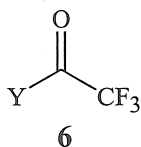
bằng cách cho hợp chất có công thức 5 tiếp xúc với

(a) kim loại magie, hoặc

(b) alkylmagie halogenua

với sự có mặt của dung môi ete; và sau đó

(2) cho hỗn hợp phản ứng này tiếp xúc với hợp chất có công thức 6



trong đó

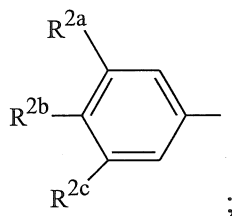
Y là OR^{11} hoặc $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

R^{11} là $\text{C}_1\text{--C}_5$ alkyl; và

R^{12} và R^{13} độc lập là $\text{C}_1\text{--C}_2$ alkyl; hoặc R^{12} và R^{13} được kết hợp làm $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

Phương án B1. Phương pháp theo phương án B, trong đó bazơ là hydroxit của kim loại kiềm thổ có công thức 4 và hỗn hợp còn bao gồm dung môi không proton phân cực.

Phương án B2. Phương pháp theo phương án B hoặc B1, trong đó Z là



R^{2a} là F, Cl, Br, $\text{C}_1\text{--C}_2$ floalkyl hoặc $\text{C}_1\text{--C}_2$ floalkoxy;

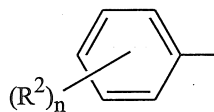
R^{2b} là H, F, Cl hoặc Br; và

R^{2c} là H, F, Cl, Br hoặc CF_3 .

Phương án C. Phương pháp được mô tả trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 2, bao gồm (1) tạo hỗn hợp phản ứng bao gồm chất phản ứng Grignard có nguồn gốc từ hợp chất có công thức 5 bằng cách cho hợp chất có công thức 5 tiếp xúc với (a) kim loại magie, hoặc (b) alkylmagie halogenua với sự có mặt của dung môi ete; và sau đó (2) cho hỗn hợp phản ứng này tiếp xúc với hợp chất có công thức 6, trong đó

X là I;

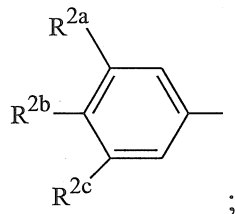
Z là phenyl tùy ý được thế bằng đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ R^2 (nghĩa là



trong đó n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5); và

mỗi R^2 độc lập là F, Cl, Br, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 floalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 floalkoxy, C_1-C_6 alkylthio hoặc C_1-C_6 floalkylthio.

Phương án C1. Phương pháp theo phương án C, trong đó Z là

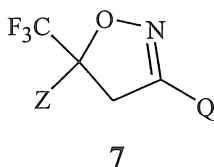


R^{2a} là F, Cl, Br, C_1-C_2 floalkyl hoặc C_1-C_2 floalkoxy;

R^{2b} là H, F, Cl hoặc Br; và

R^{2c} là H, F, Cl, Br hoặc CF_3 .

Phương án D. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 7

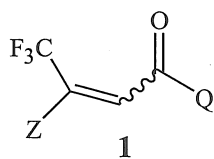


trong đó

Z là phenyl tùy ý được thế; và

Q là phenyl hoặc 1-naphtalenyl, mỗi nhóm tùy ý được thế;

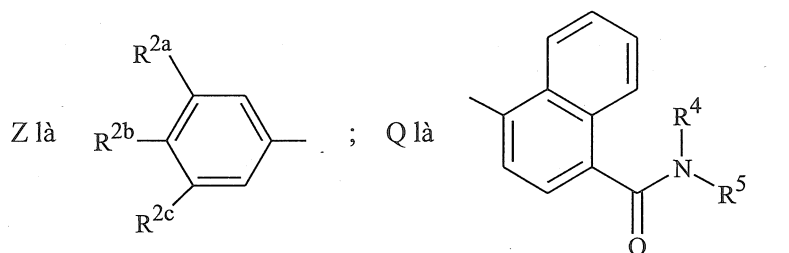
sử dụng hợp chất có công thức 1



được đặc trưng bởi: điều chế hợp chất có công thức 1 bằng phương pháp được mô tả trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 1 bao gồm chưng cất nước từ hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức 2, hợp chất có công thức 3, bazơ, và dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước.

Phương án D1. Phương pháp theo phương án D, trong đó bazơ là hydroxit của kim loại kiềm thổ có công thức 4 và hỗn hợp còn bao gồm dung môi không proton phân cực.

Phương án D2. Phương pháp theo phương án D hoặc D1, trong đó



R^{2a} là halogen, C_1-C_2 haloalkyl hoặc C_1-C_2 haloalkoxy;

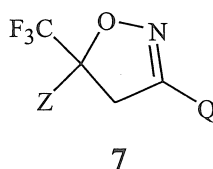
R^{2b} là H, halogen hoặc xyano;

R^{2c} là H, halogen hoặc CF_3 ;

R^4 là H, C_2-C_7 alkylcarbonyl hoặc C_2-C_7 alkoxy carbonyl; và

R^5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl, mỗi nhóm được thế bởi một phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_9 dialkylaminocarbonyl, C_2-C_7 haloalkylaminocarbonyl và C_3-C_9 haloalkylaminocarbonyl.

Phương án E. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 7

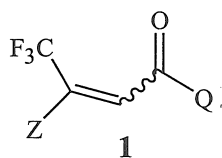


trong đó

Z là phenyl tùy ý được thế; và

Q là phenyl hoặc 1-naphtalenyl, mỗi nhóm tùy ý được thế;

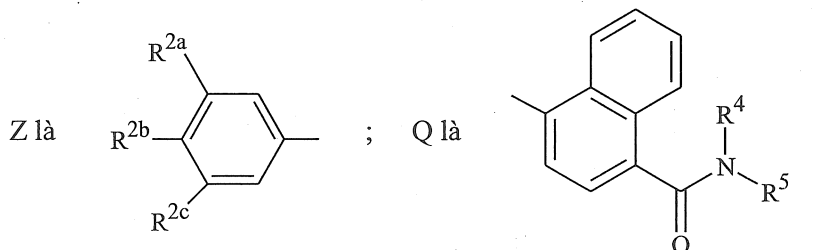
sử dụng hợp chất có công thức 1



được đặc trưng bởi: sử dụng làm hợp chất có công thức 1 hợp chất có công thức 1 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 1 bao gồm chưng cất nước từ hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức 2, hợp chất có công thức 3, bazơ, và dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước.

Phương án E1. Phương pháp theo phương án E, trong đó bazơ là hydroxit của kim loại kiềm thổ có công thức 4 và hỗn hợp còn bao gồm dung môi không proton phân cực.

Phương án E2. Phương pháp theo phương án E hoặc E1, trong đó



R^{2a} là halogen, C_1 – C_2 haloalkyl hoặc C_1 – C_2 haloalkoxy;

R^{2b} là H, halogen hoặc xyano;

R^{2c} là H, halogen hoặc CF_3 ;

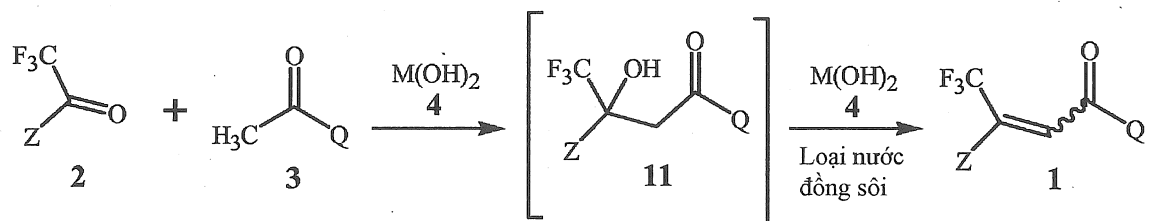
R^4 là H, C_2 – C_7 alkylcarbonyl hoặc C_2 – C_7 alkoxy carbonyl; và

R^5 là C_1 – C_6 alkyl hoặc C_1 – C_6 haloalkyl, mỗi nhóm được thế bởi một phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1 – C_6 alkoxy, C_1 – C_6 alkylthio, C_1 – C_6 alkylsulfinyl, C_1 – C_6 alkylsulfonyl, C_2 – C_7 alkylaminocarbonyl, C_3 – C_9 dialkylaminocarbonyl, C_2 – C_7 haloalkylaminocarbonyl và C_3 – C_9 halo dialkylaminocarbonyl.

Trong các các Sơ đồ 1–10 sau các định nghĩa của Z, Q, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} và W trong các hợp chất có các công thức từ 1 đến 7 và từ 11 đến 15 là như được xác định trên trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế và phần mô tả các phương án trừ khi có chỉ định khác. Công thức 1a là tập hợp con của công thức 1. công thức 5a là tập hợp con của công thức 5. Các công thức 7a, 7b, 7c, 7d, 7e và 7f là các tập hợp con của công thức 7. Công thức 13a là tập hợp con của công thức 13.

Theo phương pháp của sáng chế được minh họa trong sơ đồ 1, hợp chất có công thức 1 được điều chế bằng cách chưng cất nước từ hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức 2, hợp chất có công thức 3, hydroxit của kim loại kiềm thổ bazơ có công thức 4, dung môi không proton phân cực, và dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước.

Sơ đồ 1



trong đó M là Ca, Sr hoặc Ba.

Bước đầu tiên của phản ứng này là làm ngưng tụ aldol để tạo thành hợp chất có công thức 11. Hợp chất có công thức 11 không được tách ra, mà ở các điều kiện phản ứng được biến đổi thành hợp chất có công thức 1.

Phép tính hệ số tỷ lượng của phản ứng này gồm các lượng đẳng phân tử của các hợp chất có công thức 2 và công thức 3, và sử dụng các lượng đẳng phân tử thường là có lợi về chi phí nhất. Tuy nhiên, lượng dư nhỏ của một trong số các chất phản ứng không ảnh hưởng đến phản ứng, và nếu một trong số các chất phản ứng là không đắt lắm hoặc sẵn có thì việc sử dụng chất phản ứng này ở lượng hơi dư (ví dụ, 1,05 đương lượng mol) có thể là tốt để đảm bảo việc phản ứng hoàn toàn của các chất phản ứng đắt hiếm hơn.

Các hydroxit của kim loại kiềm thổ có công thức 4 và các hợp chất có khả năng tạo thành các hydroxit của kim loại kiềm thổ khi tiếp xúc với nước được thấy là có hiệu quả để có hiệu suất thu các hợp chất có công thức 1 cao. Các bazơ hydroxit của kim loại kiềm thổ bao gồm các hydroxit canxi, stronti hoặc bari, trong đó ưu tiên canxi hydroxit vì có giá thấp. Các hydroxit của kim loại kiềm thổ có công thức 4 có thể được tạo ra tại chỗ từ các hợp chất có khả năng tạo thành các hydroxit của kim loại kiềm thổ khi tiếp xúc với nước (được xác định ở đây là “các tiền chất hydroxit của kim loại kiềm thổ”) chẳng hạn như các hydrua của kim loại kiềm thổ. Các tiền chất hydroxit của kim loại kiềm thổ có thể phản ứng với nước có trong hỗn hợp phản ứng, gồm nước được tạo ra bằng phản ứng, để tạo thành các hydroxit của kim loại kiềm thổ tương ứng. Các hydrua của kim loại kiềm thổ ưu tiên là các tiền chất, vì phản ứng để tạo thành các hydroxit của kim loại kiềm thổ sẽ loại nước tạo thành từ phản ứng mà không cần chưng cất. Canxi hydrua đặc biệt ưu tiên là tiền chất hydroxit của kim loại kiềm thổ vì nó sẵn có trên thị trường và giá tương đối thấp. Mặc dù canxi hydrua có ưu điểm là loại nước trực tiếp, việc bổ sung canxi hydroxit để tạo thành hỗn hợp phản ứng được ưu tiên cho phương pháp của Sơ đồ 1, trong đó nước được loại bằng cách chưng cất đồng sôi, vì canxi hydroxit không tạo ra khí hydro và dễ cân đong, và an toàn trong sử dụng hơn so với hydrua kim loại ở quy mô lớn.

Hydroxit của kim loại kiềm thổ được bổ sung để tạo thành hỗn hợp phản ứng sao cho tỷ lệ mol của hydroxit của kim loại kiềm thổ so với hợp chất có công thức 3 tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 1. Thông thường, tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 1 sẽ cho tốc độ phản ứng nhanh và hiệu suất thu sản phẩm cao.

Theo phương pháp của sáng chế, hỗn hợp phản ứng bao gồm cả dung môi không proton phân cực và dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước. Dung môi không proton phân cực có thể gồm hỗn hợp các hợp chất dung môi không proton phân cực, nhưng thường là riêng một hợp chất dung môi không proton phân cực. Như thường được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, dung môi không proton nghĩa là một hợp chất dạng lỏng không có các phần -OH hoặc -NH trong cấu trúc phân tử của nó. Cũng thường được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, dung môi phân cực nghĩa là một hợp chất dạng lỏng có hằng số điện môi lớn hơn 15. Đối với phương pháp của sáng chế, các dung môi không proton phân cực được đặc biệt ưu tiên là đủ phân cực để có thể trộn lẫn với nước với tất cả các tỷ lệ ở nhiệt độ trong phòng (ví dụ, khoảng từ 20 đến 25°C). Dung môi không proton phân cực được ưu tiên nhất có nhiệt độ sôi cao hơn nhiệt độ sôi của đồng sôi nhiệt độ thấp, sao cho dung môi không proton phân cực không bị loại khỏi hỗn hợp phản ứng. Các tính chất này có tốt nhất ở các dung môi amit và sulfoxit, sẵn có trên thị trường với giá tương đối thấp. Các dung môi amit là các hợp chất dung môi chứa phần phân tử carboxamit. Các ví dụ thông thường về các dung môi amit là *N,N*-đimetylformamit, *N,N*-đimetylaxetamit và *N*-metylpyrrolidinon. Các dung môi sulfoxit gồm phần phân tử sulfoxit; các ví dụ thông thường bao gồm đimetyl sulfoxit (cũng được biết đến là metyl sulfoxit) và sulfolan. *N,N*-đimetylformamit được ưu tiên nhất, vì nó cho các kết quả tốt, có nhiệt độ sôi cơ bản lớn hơn nước nhưng vẫn có thể loại dễ dàng bằng chưng cất, và sẵn có trên thị trường với giá tương đối thấp.

Theo phương pháp của sáng chế, việc đưa thêm vào dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước tạo thuận lợi cho việc loại bằng chưng cất nước được tạo thành như một sản phẩm phụ. Dung môi không proton thường là một hợp chất dung môi đơn, nhưng cũng có thể là hỗn hợp các hợp chất dung môi (ví dụ, các chất đồng phân xylen). Đồng sôi nhiệt độ thấp có nghĩa là hỗn hợp đồng sôi có nhiệt độ sôi ít hơn cả nhiệt độ sôi của nước và nhiệt độ sôi của dung môi không proton. Theo định nghĩa, các đồng sôi nhiệt độ thấp chứa nước có nhiệt độ sôi bình thường thấp hơn 100°C (nghĩa là nhiệt độ sôi bình thường của nước). Do đó, nhiệt độ sôi của đồng sôi nhiệt độ

thấp cơ bản sẽ thấp hơn nhiệt độ sôi của các hợp chất có các công thức 1, 2 và 3, và các hợp chất này sẽ duy trì trong hỗn hợp phản ứng trong quá trình chưng cất. Như đã được đề cập, ưu tiên dung môi không proton phân cực và dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp được chọn sao cho dung môi không proton phân cực có nhiệt độ sôi cao hơn của đồng sôi-sao cho dung môi không proton phân cực không bị loại trong quá trình chưng cất. Các dung môi không proton tạo thành các đồng sôi với nước đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, và trong tài liệu liệt kê các điểm sôi đã được công bố (tham khảo, ví dụ, *Azeotropic Data*, Số 6 trong *Advances in Chemistry Series*, American Chemical Society, Washington, D.C., 1952, cụ thể trang 6–12). Các ví dụ về các dung môi không proton tạo thành các đồng sôi nhiệt độ thấp với nước bao gồm các este chẳng hạn như ethyl axetat, các hydrocarbon thơm chẳng hạn như benzen và toluen, và các ete chẳng hạn như *tert*-butyl methyl ete, tetrahydrofuran và 1,4-dioxan. Tốt hơn là, đồng sôi được tạo thành bằng dung môi không proton và nước chứa phần trăm nước cao hơn có thể hoà tan trong dung môi không proton ở nhiệt độ trong phòng (ví dụ, 15–35°C), nhờ đó tạo thuận lợi cho việc tách nước ở quy mô lớn từ đồng sôi được ngưng tụ trong bình lắng gạn, và đưa dung môi không proton đã tách nước trở lại giữa cột chưng cất. Do đó, các dung môi không proton không trộn nước chẳng hạn như ethyl axetat, benzen, toluen và *tert*-butyl methyl ete được ưu tiên hơn tetrahydrofuran và 1,4-dioxan, là các dung môi có thể trộn với nước.

Tert-butyl methyl ete đã được phát hiện là đặc biệt hữu dụng làm dung môi không proton trong phương pháp của sáng chế. *Tert*-butyl methyl ete tạo thành đồng sôi nước sôi ở 52,6°C và chứa 4 % nước và 96 % *tert*-butyl methyl ete, và do đó có thể nhanh chóng chuyển nước bằng chưng cất từ hỗn hợp phản ứng. Hơn nữa, nước có thể hoà tan trong *tert*-butyl methyl ete chỉ ở khoảng 1 %. Do đó trong sản xuất ở quy mô lớn, trong đó lượng *tert*-butyl methyl ete trong bình lắng gạn là không đủ để hoà tan tất cả nước được tạo thành bằng phản ứng, phần ngưng tụ trong bình sẽ tách thành lớp trên bao gồm *tert*-butyl methyl ete chỉ chứa khoảng 1 % nước, là phần có thể được đưa trở lại giữa cột chưng cất, và lớp dưới bao gồm phần lớn là nước, là phần có thể được loại ra. Ngoài ra, các nhiệt độ sôi tương đối thấp của *tert*-butyl methyl ete và đồng sôi với nước của nó giúp lựa chọn được khoảng rộng các nhiệt độ phản ứng bằng cách điều chỉnh tỷ lệ của *tert*-butyl methyl ete được kết hợp với dung môi không proton phân cực có nhiệt độ sôi trên 100°C, đặc biệt là trên 120°C (ví dụ, *N,N*-đimetylformamit). Ví dụ, các hỗn hợp phản ứng có nhiều *tert*-butyl methyl ete hơn *N,N*-đimetylformamit (DMF) có thể sôi ở các nhiệt

độ không cao hơn 55°C, trong khi đó các hỗn hợp phản ứng có ít *tert*-butyl metyl ete hơn so với DMF có thể sôi ở các nhiệt độ trên 100°C. Ưu tiên *tert*-butyl metyl ete và *N,N*-đimetylformamit có tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 2.

Phản ứng theo phương pháp theo sơ đồ 1 có thể được thực hiện ở một khoảng rộng các nhiệt độ. Ưu tiên nhiệt độ phản ứng ít nhất là khoảng 65°C. Mặc dù phản ứng diễn ra ở các nhiệt độ thấp hơn, tốc độ là chậm hơn, và các đồng sôi dung môi không proton–nước sôi ở nhiệt độ dưới 50°C thường chứa tương đối ít nước (ví dụ, điclotetan tạo ra đồng sôi chứa 1,5 % nước), làm chậm quá trình loại nước. Ưu tiên hơn, nhiệt độ phản ứng ít nhất là khoảng 70°C và ưu tiên nhất ít nhất là khoảng 75°C. Mặc dù các nhiệt độ cao làm tăng tốc độ phản ứng, chúng cũng có thể gây ra các phản ứng phụ làm giảm độ sạch của sản phẩm và giảm hiệu suất. Do đó, ưu tiên nhiệt độ phản ứng không quá khoảng 110°C, ưu tiên hơn không quá khoảng 100°C, và ưu tiên nhất không quá khoảng 90°C.

Các hợp chất có các công thức 2 và 3, hydroxit của kim loại kiềm thổ có công thức 4 (hoặc tiền chất chẳng hạn như hydrua của kim loại kiềm thổ), dung môi không proton phân cực và dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp có thể được kết hợp theo thứ tự thuận tiện bất kỳ để tạo thành hỗn hợp phản ứng.

Quá trình phản ứng có thể được theo dõi bằng các phương pháp chẳng hạn như các phân tích vi lượng sắc ký lớp mỏng, HPLC và ¹H NMR. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sản phẩm được tách bằng các phương pháp thông thường, chẳng hạn như lọc, chiết, chưng cất và kết tinh. Ví dụ, các hydroxit của kim loại kiềm và các chất rắn khác hầu như có thể được loại bằng cách lọc. Nước có thể được bổ sung vào dịch lọc, tiếp theo bổ sung axit mạnh (chẳng hạn như axit clohydric) để trung hoà bazơ còn lại và giúp loại các dung môi phân cực, chẳng hạn như DMF. Việc tách pha hữu cơ, rửa tiếp với nước để loại các dung môi phân cực chẳng hạn như DMF, làm khô trên các chất làm khô chẳng hạn như magie sulfat hoặc lưới phân tử, và sau đó làm bay hơi dung môi để còn lại sản phẩm, thường là chất rắn dạng tinh thể, mà có thể được kết tinh lại từ các dung môi chẳng hạn như các hexan.

Để sản xuất ở quy mô lớn trong đó làm khô bằng các chất làm khô là không thực tế, pha hữu cơ được tách ra có thể được làm khô và cô đặc bằng cách loại bằng chưng cất cả nước và dung môi không proton có khả năng tạo thành đồng sôi với nước (sau đây được gọi là “Dung môi đồng sôi của phản ứng”). Phần còn lại sau đó có thể được pha loãng với một dung môi không phân cực có nhiệt độ sôi cao hơn dung môi đồng sôi của phản ứng (ví dụ, các phần hexan có nhiệt độ sôi thông thường 65–70°C khi

Dung môi đồng sôi của phản ứng là *tert*-butyl methyl ete) và chúng cất được tiếp tục để loại dung môi đồng sôi của phản ứng dư và tùy chọn một số dung môi không phân cực. Thường thì quá trình làm nguội hỗn hợp có sản phẩm và dung môi không phân cực sẽ gây nên sự kết tinh sản phẩm. Theo cách khác, dung môi không phân cực có thể được loại bằng cách chưng cất tiếp hoặc làm bay hơi để thu sản phẩm.

Thay vì tách sản phẩm, việc chuyển sản phẩm vào một dung môi hữu dụng cho phản ứng tiếp theo (ví dụ., phương pháp theo sơ đồ 6) có thể thuận tiện hơn. Sau khi loại bằng chưng cất cả nước và dung môi đồng sôi của phản ứng, phần còn lại có thể được pha loãng với một dung môi hữu dụng trong phản ứng tiếp theo (sau đây gọi là “Dung môi Phản ứng Thay thế”). Các lượng dư nhỏ của dung môi đồng sôi của phản ứng có thể chấp nhận được trong phản ứng tiếp theo. Theo cách khác, nếu dung môi phản ứng thay thế có nhiệt độ sôi cao hơn dung môi đồng sôi của phản ứng (ví dụ, tetrahydrofuran là dung môi Phản ứng Thay thế khi dung môi đồng sôi của phản ứng là *tert*-butyl methyl ete), thì dung môi đồng sôi của phản ứng dư có thể dễ dàng được loại bằng chưng cất.

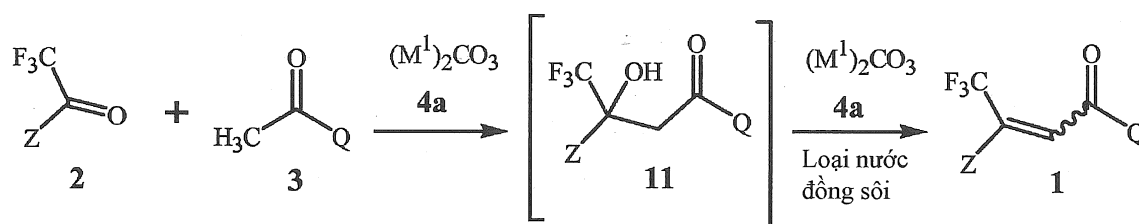
Phương pháp theo sơ đồ 1 cho hợp chất có công thức 1 là hỗn hợp gồm *E* và *Z* các chất đồng phân dị hình (được biểu thị bằng đường lượn sóng trong hợp chất có công thức 1), trong đó một chất đồng phân có thể chiếm ưu thế. Các phương pháp làm sạch chẳng hạn như kết tinh lại thường cho các sản phẩm sạch gồm hầu hết hoặc chỉ toàn chất đồng phân dị hình.

Theo một phương pháp điều chế thay thế khác, các hợp chất có công thức 1, các hợp chất có các công thức 2 và 3 được cho tiếp xúc với một hydrua của kim loại kiềm thổ chẳng hạn như canxi hydrua với sự có mặt của dung môi không proton phân cực chẳng hạn như DMF mà không cần có dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước hoặc chưng cất nước từ hỗn hợp. Theo phương pháp này, hydrua của kim loại kiềm thổ vừa đóng vai trò là nguồn tạo bazơ để xúc tác quá trình ngưng tụ vừa đóng vai trò là chất làm khô để loại nước được tạo thành như một sản phẩm phụ. Vì hydrua của kim loại kiềm đóng vai trò làm chất làm khô chính, phép tính hệ số tỷ lệ yêu cầu tỷ lệ mol của ít nhất 0,5 so với các hợp chất có các công thức 2 và 3. Tốt hơn là, tỷ lệ khoảng 1,3 cho tốc độ phản ứng nhanh và hiệu suất thu sản phẩm cao. Các hydrua của kim loại kiềm thổ thường có tính hoà tan thấp trong các dung môi trơ đối với chúng, do đó kích thước hạt nhỏ sẽ làm tăng lượng đưa vào và tăng khả năng tham gia phản ứng của các chất phản ứng (ví dụ., với nước). Mặc dù ưu tiên tỷ lệ mol của hydrua của kim loại kiềm so với hợp chất có công thức 3 không quá khoảng 2 là cần thiết

để có được các kết quả tốt nhất (nghĩa là sự chuyển hoá và hiệu suất sản phẩm cao), các hydrua của kim loại kiềm thổ có kích thước lớn có thể cần tỷ lệ mol của hydrua so với hợp chất có công thức 3 là lớn hơn 2 để cho các kết quả tốt nhất. Phương pháp này tốt hơn được thực hiện ở nhiệt độ ít nhất là khoảng 45°C, ưu tiên hơn ít nhất là khoảng 55°C, và thường không quá khoảng 100°C, ưu tiên hơn không quá khoảng 80°C:

Theo phương pháp của sáng chế được minh hoạ trong sơ đồ 1a, hợp chất có công thức 1 được điều chế bằng cách chưng cất nước từ hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức 2, hợp chất có công thức 3, bazơ cacbonat kim loại kiềm có công thức 4a, và dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước.

Sơ đồ 1a



trong đó M^1 là Li, Na hoặc K.

Bước đầu tiên của phản ứng này là làm ngưng tụ aldol để tạo thành hợp chất có công thức 11. Hợp chất có công thức 11 không được tách ra, mà ở các điều kiện phản ứng được biến đổi thành hợp chất có công thức 1.

Phép tính hệ số tỷ lượng của phản ứng này liên quan đến các lượng đẳng phân tử của các hợp chất có công thức 2 và hợp chất có công thức 3 như được mô tả cho Sơ đồ 1.

Các cacbonat của kim loại kiềm có công thức 4a đã được phát hiện là đặc biệt có hiệu quả để cho hiệu suất cao của các hợp chất có công thức 1. Các bazơ cacbonat của kim loại kiềm bao gồm lithi, natri hoặc kali cacbonat, với kali cacbonat được ưu tiên vì có giá thấp.

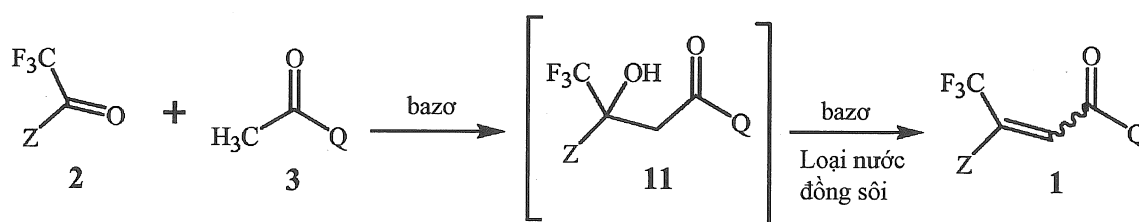
Cacbonat của kim loại kiềm được thêm vào để tạo thành hỗn hợp phản ứng sao cho tỷ lệ mol của cacbonat kim loại kiềm so với hợp chất có công thức 3 tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 0,2. Tốt hơn là, tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,03 đến khoảng 0,05 cho phép biến đổi hoàn toàn các hợp chất có công thức 3 thành các hợp chất có công thức 1. Cacbonat của kim loại kiềm có thể được thêm vào hỗn hợp phản ứng với các lượng nhỏ sao cho tốc độ phản ứng có thể kiểm soát được, và tốc độ tạo nước trong bình phản ứng có thể khớp với tốc độ loại nước bằng chưng cất dung môi/đồng sôi nước.

Theo phương pháp theo sơ đồ 1a, axetonitril đã được phát hiện là đặc biệt hữu dụng làm dung môi không proton theo phương pháp của sáng chế. Axetonitril tạo ra đồng sôi nước sôi ở 76,5°C và chứa khoảng 16,3 % nước và khoảng 83,7 % axetonitril theo trọng lượng, và do đó có thể chuyển nước nhanh bằng cách chưng cất từ hỗn hợp phản ứng.

Phản ứng của phương pháp theo sơ đồ 1a có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ rộng. Ưu tiên nhiệt độ phản ứng ít nhất là khoảng 65°C. Mặc dù phản ứng diễn ra ở các nhiệt độ thấp hơn, tốc độ là chậm hơn, và các đồng sôi dung môi không proton–nước sôi ở nhiệt độ dưới 50°C thường chứa tương đối ít nước (ví dụ, diclometan tạo ra đồng sôi chứa 1,5 % nước), làm chậm quá trình loại nước. Ưu tiên hơn, nhiệt độ phản ứng ít nhất là khoảng 80°C và ưu tiên nhất ít nhất là khoảng 85°C. Mặc dù các nhiệt độ cao làm tăng tốc độ phản ứng, chúng cũng có thể gây ra các phản ứng phụ làm giảm độ sạch của sản phẩm và giảm hiệu suất. Do đó, ưu tiên nhiệt độ phản ứng không quá khoảng 110°C, ưu tiên hơn không quá khoảng 100°C, và ưu tiên nhất không quá khoảng 90°C.

Theo phương pháp của sáng chế được minh họa trong sơ đồ 1b, hợp chất có công thức 1 được điều chế bằng cách chưng cất nước từ hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức 2, hợp chất có công thức 3, bazơ được chọn từ 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en, và các hỗn hợp của chúng, và dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước.

Sơ đồ 1b



trong đó bazơ là 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en hoặc hỗn hợp của chúng.

Bước đầu tiên của phản ứng này là làm ngưng tụ aldol để tạo thành hợp chất có công thức 11. Hợp chất có công thức 11 không được tách ra, mà ở các điều kiện phản ứng được biến đổi thành hợp chất có công thức 1.

Phép tính hệ số tỷ lượng của phản ứng này liên quan đến các lượng đẳng phân tử của các hợp chất có công thức 2 và công thức 3 như được mô tả cho sơ đồ 1.

1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en hoặc các hỗn hợp của chúng đã được phát hiện là đặc biệt có hiệu quả cho hiệu suất thu các hợp chất có

công thức 1 cao. Cả 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en và 1,8-điazabixyclo-[5.4.0]undec-7-en là các chất lỏng ở 25°C. Ở quy mô lớn (nghĩa là thương mại), các chất lỏng có thể được thêm vào hỗn hợp phản ứng cẩn thận hơn và mất ít hơn so với các chất rắn.

1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en hoặc hỗn hợp của chúng được thêm vào để tạo thành hỗn hợp phản ứng sao cho tỷ lệ mol của 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en hoặc hỗn hợp của chúng so với hợp chất có công thức 3 tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 0,2. Tốt hơn là, tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,03 đến khoảng 0,05 cho tốc độ phản ứng nhanh và hiệu suất thu sản phẩm cao. 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en hoặc hỗn hợp của chúng có thể được thêm vào hỗn hợp phản ứng với các lượng nhỏ sao cho tốc độ phản ứng có thể kiểm soát được, và tốc độ tạo nước trong bình phản ứng có thể khớp với tốc độ loại nước bằng cách chưng cất dung môi/đồng sôi nước.

Theo phương pháp theo sơ đồ 1b, axetonitril đã được phát hiện là đặc biệt hữu dụng làm dung môi không proton theo phương pháp của sáng chế. Axetonitril tạo thành đồng sôi nước sôi ở 76,5°C và chứa 16,3 % nước và 83,7 % axetonitril theo trọng lượng, và do đó có thể chuyển nước nhanh bằng cách chưng cất từ hỗn hợp phản ứng.

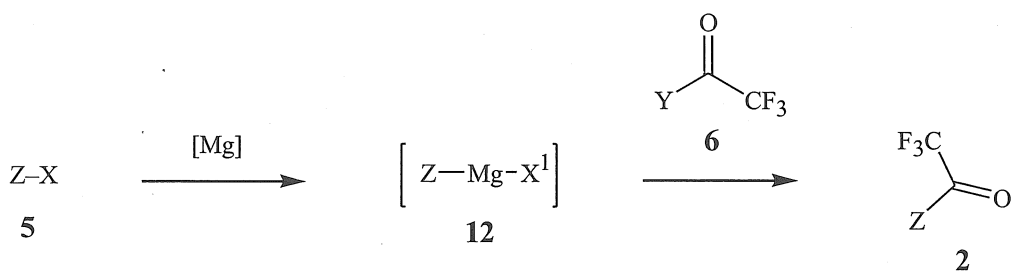
Phản ứng của phương pháp theo sơ đồ 1b có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ rộng. Ưu tiên nhiệt độ phản ứng ít nhất là khoảng 65°C. Mặc dù phản ứng diễn ra ở các nhiệt độ thấp hơn, tốc độ là chậm hơn, và các đồng sôi dung môi không proton–nước sôi ở nhiệt độ dưới 50°C thường chứa tương đối ít nước (ví dụ, điclotetan tạo ra đồng sôi chứa 1,5 % nước), làm chậm quá trình loại nước. Ưu tiên hơn, nhiệt độ phản ứng ít nhất là khoảng 80°C và ưu tiên nhất ít nhất là khoảng 85°C. Mặc dù các nhiệt độ cao làm tăng tốc độ phản ứng, chúng cũng có thể gây ra các phản ứng phụ làm giảm độ sạch của sản phẩm và giảm hiệu suất. Do đó, ưu tiên nhiệt độ phản ứng không quá khoảng 110°C, ưu tiên hơn không quá khoảng 100°C, và ưu tiên nhất không quá khoảng 90°C.

Về các phương pháp theo các Sơ đồ 1, 1a và 1b, và phương pháp thay thế được nêu trên để điều chế các hợp chất có công thức 1, với các định nghĩa rộng nhất Z trong các công thức 1 và 2 là phenyl tùy ý được thế, và Q trong các công thức 1 và 3 là phenyl hoặc 1-naphthalenyl, mỗi nhóm tùy ý được thế. Q và Z là các nhóm phụ không trực tiếp tham gia vào quá trình ngưng tụ aldol và loại nước để thu các hợp chất có công thức 1. Các điều kiện phản ứng cho các phương pháp theo sáng chế là tương đối không khắt khe và do đó cho phép có được khoảng rộng tùy chọn các phần

tử thế lên phenyl và 1-naphtalenyl. Chỉ các chức hoạt hoá nhất đối với các bazơ hydroxit là dễ bị ảnh hưởng. Do đó, các phân tử thế cụ thể lên các phân phenyl và 1-naphtalenyl có Q và Z được mô tả trong các phương án (ví dụ, 1 đến 1G, 2 đến 2O, A đến A7) và ở một vài chỗ trong bản mô tả này cần được hiểu chỉ mang tính minh hoạ, vì phạm vi hữu dụng của các phương pháp theo sáng chế có tính tổng quát hơn.

Theo phương pháp của sáng chế được minh hoạ trong sơ đồ 2, hợp chất có công thức 2 được điều chế từ một hợp chất có công thức 5 tương ứng bằng cách tạo thành chất phản ứng trung gian Grignard (được mô tả là công thức 12), và sau đó cho chất phản ứng Grignard phản ứng với hợp chất có công thức 6.

Sơ đồ 2



Theo một phương án của phương pháp này, hợp chất có công thức 5 được cho tiếp xúc với kim loại magie với sự có mặt của dung môi ete để tạo thành chất phản ứng Grignard. Trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ, dung môi ete chứa một hoặc nhiều hợp chất hữu cơ chứa các nguyên tử được chọn từ hydro, cacbon và oxy và có ít nhất một liên kết ete (nghĩa là C-O-C) mà không phải là chức khác. Các ví dụ thông thường về ete bao gồm dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan và 1,2-dimethoxyetan, nhưng các ete khác chẳng hạn như butyl diglyme (1,1'-[oxybis(2,1-ethandiyl oxy)]bisbutan) cũng được sử dụng để điều chế và sử dụng các chất phản ứng Grignard. Tốt hơn là, trong phương án này dung môi ete là dietyl ete hoặc tetrahydrofuran. Ưu tiên hơn dung môi ete là tetrahydrofuran. Khi chất phản ứng Grignard được điều chế sử dụng kim loại magie, X¹ trong sơ đồ 2 là giống X nếu không có anion khác được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Để điều chế các chất phản ứng Grignard từ kim loại magie, tốt hơn kim loại ở dạng phoi, vò bào hoặc bột để có diện tích bề mặt lớn cho phản ứng. Tốt hơn là, kim loại magie được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 5 ở nhiệt độ ít nhất là khoảng 0°C, ưu tiên hơn ít nhất là khoảng 20°C, và ưu tiên nhất ít nhất là khoảng 25°C. Tốt hơn là, nhiệt độ không cao hơn khoảng 65°C, ưu tiên hơn không cao hơn khoảng 40°C, và ưu tiên nhất không cao hơn khoảng 35°C. Vì phép tính hệ số tỷ lệ yêu cầu ít nhất là các lượng đẳng phân

tử của kim loại magie so với hợp chất có công thức 5 cho biến đổi hoàn toàn, tỷ lệ mol của kim loại magie so với hợp chất có công thức 5 tốt hơn ít nhất là khoảng 1, ưu tiên hơn ít nhất là khoảng 1,02 và ưu tiên nhất ít nhất là khoảng 1,05. Mặc dù lượng dư lớn của kim loại magie có thể được sử dụng, việc này không được thêm lợi ích và còn làm tăng các phần rắn còn lại. Tốt hơn là, tỷ lệ mol của kim loại magie so với hợp chất có công thức 5 không nhiều hơn khoảng 1,2, và ưu tiên hơn không nhiều hơn khoảng 1,1.

Theo cách khác, trong một phương án khác của phương pháp này chất phản ứng Grignard được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức 5 tiếp xúc với alkylmagie halogenua. Ví dụ về phương pháp chung tạo ra các chất phản ứng Grignard, tham khảo J. L. Leazer và R. Cvetovich, hoặc: *Syn.* 2005, 82, 115–119. Alkylmagie halogenua tốt hơn là alkylmagie halogenua bậc hai, là chất hoạt động hơn alkylmagie halogenua bậc một. Tốt hơn là, alkylmagie halogenua là C_1 – C_4 alkylmagie halogenua. Ưu tiên alkylmagie halogenua là isopropylmagie halogenua, đặc biệt là isopropylmagie clorua. Theo phương án này của phương pháp theo sáng chế, X^1 trong sơ đồ 2 đại diện cho hỗn hợp gồm các anion được tạo thành cả từ X trong hợp chất có công thức 5 và halogenua của alkylmagie halogenua. Ví dụ, nếu X là I và alkylmagie halogenua là isopropylmagie clorua, thì X^1 đại diện cho hỗn hợp gồm Cl và I (biểu hiện như các anion). Theo phương án này, hợp chất có công thức 5 được cho tiếp xúc với alkylmagie halogenua với sự có mặt của dung môi ete. Tốt hơn là, hợp chất có công thức 5 được cho tiếp xúc với alkylmagie halogenua ở nhiệt độ ít nhất là -30°C , ưu tiên hơn ít nhất là -20°C và ưu tiên nhất ít nhất là khoảng -10°C . Tốt hơn là, nhiệt độ không cao hơn khoảng 40°C , ưu tiên hơn không cao hơn khoảng 20°C , và ưu tiên nhất không cao hơn khoảng 10°C . Tốt hơn là, theo phương án này, dung môi ete là dietyl ete, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp của chúng, và ưu tiên hơn dung môi ete là tetrahydrofuran. Vì phép tính hệ số tỷ lượng yêu cầu ít nhất là các lượng đẳng phân tử của alkylmagie halogenua so với hợp chất có công thức 5 cho biến đổi hoàn toàn, tỷ lệ mol của alkyl magie halogenua so với hợp chất có công thức 5 tốt hơn ít nhất là khoảng 1, và ưu tiên hơn ít nhất là khoảng 1,05. Mặc dù lượng dư lớn của alkylmagie halogenua có thể được sử dụng, chúng có thể phản ứng tiếp với hợp chất có công thức 6, khiến cần nhiều hơn hợp chất có công thức 6, và do đó tạo ra nhiều sản phẩm phụ hơn. Tốt hơn là, tỷ lệ mol của alkyl magie halogenua so với hợp chất có công thức 5 không nhiều hơn khoảng 1,2, và ưu tiên hơn không nhiều hơn khoảng 1,15. Tuy nhiên, có thể cần lượng alkylmagie halogenua lớn để bù cho các tạp chất trong nước trong dung môi phản ứng.

Như đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, các chất phản ứng Grignard phản ứng rất nhanh với các dung môi chứa các nhóm hydroxy, bao gồm cả nước, và do đó các dung môi để điều chế và sử dụng các chất phản ứng Grignard nên có càng ít tạp chất càng tốt, nghĩa là khan. Ngoài ra, vì các chất phản ứng Grignard phản ứng với oxy, các hỗn hợp phản ứng tốt hơn cần được bảo vệ khỏi oxy, ví dụ bằng cách phủ khí nitơ hoặc argon.

Đối với cả phương án của phương pháp này, và đặc biệt là phương án tạo thành chất phản ứng Grignard sử dụng alkylmagie halogenua, phương pháp này có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi hydrocacbon thơm ngoài dung môi ete. Thuật ngữ “dung môi hydrocacbon thơm” trong phương pháp này có nghĩa là dung môi bao gồm một hoặc nhiều hợp chất hydrocacbon thơm. Các hợp chất hydrocacbon thơm chỉ có các nguyên tử cacbon và hydro và để tạo độ thơm có ít nhất một vòng benzen, mà vòng này có thể được thế bởi các phần hydrocacbon chẳng hạn như các nhóm alkyl. Các dung môi hydrocacbon thơm thường chứa một hoặc nhiều benzen, toluen và xylen (mà tốt hơn là ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân). Vì các dung môi hydrocacbon thơm có nhiệt độ sôi cao hơn so với các dung môi ete thông thường, chẳng hạn như diethyl ete và tetrahydrofuran, bao gồm cả các dung môi hydrocacbon thơm trong hỗn hợp phản ứng tạo thành chất phản ứng Grignard đã làm tăng độ an toàn trong sản xuất quy mô lớn. Quá trình tạo thành các chất phản ứng Grignard thường sinh nhiệt, và trong trường hợp mất lạnh và do đó mất dung môi ete có nhiệt độ sôi thấp thì sự có mặt của dung môi hydrocacbon thơm có nhiệt độ sôi cao sẽ cản trở phản ứng. Đối với phương pháp của sáng chế, toluen được đặc biệt ưu tiên là dung môi hydrocacbon thơm, vì có giá thấp, độ độc tương đối thấp, nhiệt độ đóng băng thấp và nhiệt độ sôi không cao lắm.

Theo phương pháp này, hỗn hợp phản ứng chứa chất phản ứng Grignard được tạo ra từ hợp chất có công thức 5 sau đó được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 6 để thu hợp chất có công thức 2. Hợp chất có công thức 6 tốt hơn được cho tiếp xúc với hỗn hợp phản ứng chứa chất phản ứng Grignard ở nhiệt độ ít nhất là khoảng -80°C , ưu tiên hơn ít nhất là khoảng -25°C , và ưu tiên nhất ít nhất là khoảng -5°C . nhiệt độ tốt hơn không cao hơn khoảng 0°C . Tốt hơn là, hợp chất có công thức 6 được thêm vào hỗn hợp phản ứng chứa chất phản ứng Grignard trong dung dịch, và sử dụng lượng dư tương đối của hợp chất có công thức 6 so với chất phản ứng Grignard được tạo ra từ hợp chất có công thức 5. Theo cách khác, hỗn hợp phản ứng chứa chất phản ứng Grignard được tạo ra từ hợp chất có công thức 5 có thể được thêm vào lượng dư hợp

chất có công thức 6. Khi chất phản ứng Grignard được điều chế từ kim loại magie, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức 6 so với hợp chất có công thức 5 tốt hơn ít nhất là khoảng 1,05 và ưu tiên hơn ít nhất là khoảng 1,1, và tốt hơn, không nhiều hơn khoảng 1,3 và ưu tiên hơn không nhiều hơn khoảng 1,2. Khi chất phản ứng Grignard được điều chế từ alkylmagie halogenua, lượng alkylmagie halogenua được sử dụng là nhiều hơn lượng hợp chất có công thức 5 so với hợp chất có công thức 6, vì alkylmagie halogenua dư cũng có thể phản ứng với hợp chất có công thức 6. Theo phương án này, tỷ lệ của hợp chất có công thức 6 so với alkylmagie halogenua được sử dụng tốt hơn ít nhất bằng khoảng 1,05 và ưu tiên hơn ít nhất bằng khoảng 1,1, và tốt hơn, không nhiều hơn khoảng 1,3 và ưu tiên hơn không nhiều hơn khoảng 1,2.

Hỗn hợp phản ứng tốt hơn được chuẩn bị bằng cách bổ sung một axit khoáng trong nước chẳng hạn như axit clohydric, và chiết tách sản phẩm vào một dung môi hữu cơ không trộn nước ít cực, chẳng hạn như dietyl ete, điclotetan hoặc toluen. Thông thường, hợp chất có công thức 2 thu được trong hỗn hợp với dẫn xuất hydrat của nó và dẫn xuất alkyl hemi-ketal của nó (từ sản phẩm phụ alkanol được tạo ra từ hợp chất có công thức 6 khi Y là hoặc¹¹). Một hoặc cả hai dẫn xuất của hợp chất có công thức 2 có thể được biến đổi dễ dàng so với hợp chất có công thức 2 bằng cách xử lý (nghĩa là cho tiếp xúc) với một axit mạnh chẳng hạn như axit sulfonic hữu cơ, ví dụ axit *p*-toluen-sulfonic, với sự có mặt của một dung môi hữu cơ không proton, và loại nước và/hoặc alkanol được tạo thành bằng chưng cất. Tốt hơn là, dung môi hữu cơ không proton không trộn nước. Tốt hơn là, dung môi hữu cơ không proton bao gồm một hoặc nhiều dung môi được chọn từ các hydrocacbon chẳng hạn như heptan hoặc toluen và các hydrocacbon halogen hoá, chẳng hạn như 1,2-đicloetan. Trong quá trình chưng cất, hỗn hợp phản ứng trong bình tốt hơn được làm nóng đến ít nhất là khoảng 45°C, ưu tiên hơn ít nhất là khoảng 80°C, tốt hơn không cao hơn khoảng 120°C, ưu tiên hơn không cao hơn khoảng 110°C, và ưu tiên nhất không cao hơn khoảng 100°C. Các dung môi chẳng hạn như heptan, toluen và 1,2-đicloetan và các đồng sôi của chúng với nước và các alkanol có các nhiệt độ sôi bình thường điều tiết các nhiệt độ sôi của phản ứng. Ưu tiên các dung môi chẳng hạn như toluen tạo ra các đồng sôi nhiệt độ thấp với nước và các alkanol. Sau khi loại nước và các alkanol, có thể tiếp tục chưng cất để loại dung môi, và tiếp tục chưng cất ở áp suất giảm để tách sản phẩm hợp chất có công thức 2.

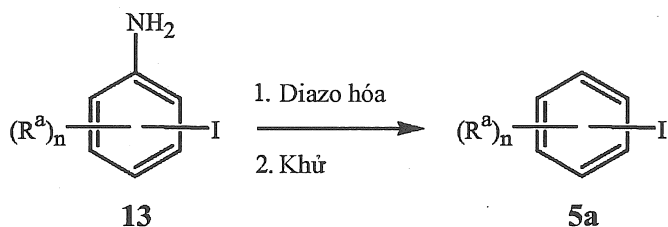
Phương pháp theo sơ đồ 2 là đặc biệt là hữu dụng khi X là I (nghĩa là iodo), vì điều này tạo thuận lợi cho việc điều chế các hợp chất có công thức 2, trong đó Z là

vòng phenyl tùy ý được thế bằng đến 5 phần tử thế được chọn từ không chỉ F, alkyl, floalkyl, alkoxy, floalkoxy, alkylthio và floalkylthio, mà còn Cl và Br, là các nhóm dễ phản ứng với kim loại magie hoặc các alkylmagie halogenua nếu X là Cl hoặc Br. Mặc dù các chất phản ứng Grignard thường được điều chế từ các hợp chất clo- hoặc bromophenyl, các hợp chất iodophenyl (nghĩa là X là I) được thấy là tốt để tạo các chất phản ứng Grignard, và hơn nữa khi X là I thì vòng phenyl có thể được thế bởi các halogen ở các vị trí khác, đặc biệt là các vị trí 3 và 5 (so với X), là đặc biệt hữu dụng để tạo thành các hợp chất 4,5-dihydroisoxazol diệt côn trùng.

Lưu ý là phương pháp theo sơ đồ 2, trong đó X là I và Z là phenyl được thế ở các vị trí 3 và 5 so với X với các phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br và CF₃, đặc biệt là, trong đó một phần tử thế là CF₃ và phần tử thế còn lại là CF₃, Cl hoặc Br, đặc biệt hơn là, trong đó một phần tử thế là CF₃ và phần tử thế khác là Cl hoặc Br, và ưu tiên nhất trong đó một phần tử thế là CF₃ và phần tử thế còn lại là Cl.

Các hợp chất có các công thức 5 và 6 có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Nhiều hợp chất này là đã biết, và phần lớn sẵn có trên thị trường. Phương án nêu trên của phương pháp theo sơ đồ 2 liên quan đến các hợp chất có công thức 5, trong đó X là I (ví dụ, 1-clo-3-iodo-5-(triflometyl)benzen). Các hợp chất này có thể được điều chế bằng phương pháp được minh họa trong sơ đồ 3. Trong phương pháp này hợp chất có công thức 13 được diazo hóa để tạo thành chất trung gian là muối diazoni, chất này sau đó được khử để tạo thành hợp chất có công thức 5a (nghĩa là công thức 5, trong đó X là I).

Sơ đồ 3



trong đó R^a là các phần tử thế chẳng hạn như R² như được xác định trong phương án 3H.

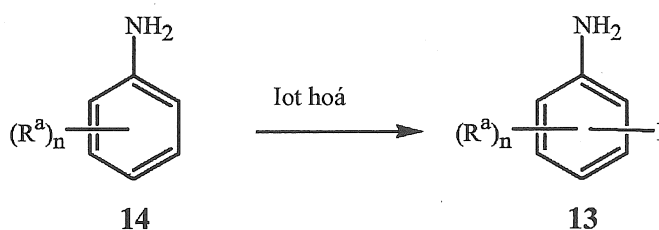
Trong phương pháp này, hợp chất có công thức 13 được cho tiếp xúc với natri nitrit với sự có mặt của một axit khoáng chẳng hạn như axit clohydric hoặc axit sulfuric. Thường để có các kết quả tốt nhất, phải cần hai hoặc nhiều đương lượng mol axit khoáng so với số lượng mol của hợp chất có công thức 5a được sử dụng trong phản ứng. Phản ứng

tốt hơn được tiến hành trong một dung môi thích hợp, chẳng hạn như axit clohydric hoặc axit axetic trong nước. Thường sử dụng nhiệt độ trong khoảng từ khoảng -5 đến khoảng 5°C cho điều chế muối diazo. Muối diazo của hợp chất có công thức 13 sau đó được cho tiếp xúc với một chất khử chẳng hạn như axit hypophosphoro hoặc etanol để thu hợp chất có công thức 5a. Phản ứng khử thường được thực hiện trong cùng dung môi như được sử dụng để tạo muối diazo ở nhiệt độ từ khoảng 5 đến khoảng 20°C . Sản phẩm có công thức 5a có thể được tách bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn chẳng hạn như kết tinh, chiết, và chưng cất. Diazo hoá và khử các anilin bằng phương pháp chung này đã được biết rõ và có thể tham khảo; ví dụ xem N. Kornblum, Org. Reactions 1944, 2, 262–340.

2-clo-6-iodo-4-(triflometyl)benzenamin, 4-clo-2-iodo-6-(triflometyl)benzenamin và 2-clo-4-iodo-6-(triflometyl)benzenamin được đặc biệt ưu tiên làm các hợp chất có công thức 13 để điều chế 1-clo-3-iodo-5-(triflometyl)benzen là hợp chất có công thức 5a bằng phương pháp này.

Các hợp chất có công thức 13 có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức 14 bằng cách iot hoá như được chỉ ra trong sơ đồ 4.

Sơ đồ 4

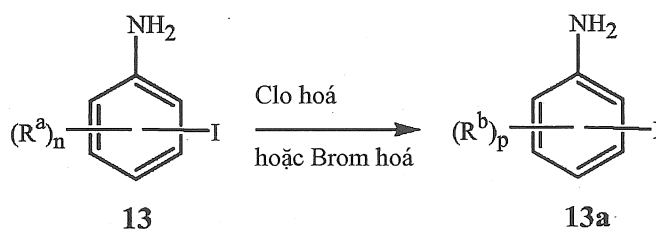


trong đó R^a là các phần tử thế chẳng hạn như R^2 như được xác định trong phương án 3H.

Trong phương pháp này, hợp chất có công thức 14 được cho tiếp xúc với một chất phản ứng iot hoá, chẳng hạn như iot monoclorua trong một dung môi thích hợp, chẳng hạn như nước hoặc axit axetic. Tùy chọn, axit clohydric có thể có trong hỗn hợp phản ứng để làm tăng tính hoà tan của hợp chất có công thức 14 và iot monoclorua trong môi trường phản ứng. Thường chỉ cần khoảng một đương lượng mol iot monoclorua để biến đổi hoàn toàn hợp chất có công thức 14 thành hợp chất có công thức 13. Có thể sử dụng lượng dư lớn iot monoclorua để rút ngắn thời gian phản ứng, nhưng lại làm tăng giá thành sản xuất. Phản ứng có thể được thực hiện ở khoảng nhiệt độ từ khoảng 0 đến khoảng 100°C , tốt hơn, ở nhiệt độ khoảng 50°C . Sản phẩm có công thức 13 có thể được tách bằng cách thông thường, chẳng hạn như lọc, chiết và chưng cất.

Như được minh hoạ trong sơ đồ 5, các hợp chất có công thức 13a chứa ít nhất một phần clo hoặc brom cũng có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức 13 tương ứng tiếp xúc với một chất clo hoá hoặc brom hoá thích hợp chẳng hạn như clo, axit clohydric/hydro peroxit, hoặc axit bromhydric/hydro peroxit.

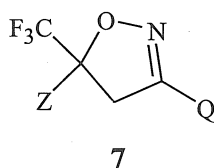
Sơ đồ 5



trong đó R^a là các phần tử thể chẳng hạn như R^2 như được xác định trong phương án 3H; ít nhất một R^b là Cl (từ quá trình clo hoá) hoặc Br (từ quá trình brom hoá) và các ví dụ khác về R^b là các phần tử thể R^a có công thức 13; và $p = n + \text{số lượng các nguyên tử clo hoặc brom từ quá trình clo hoá hoặc quá trình brom hoá, tương ứng.}$

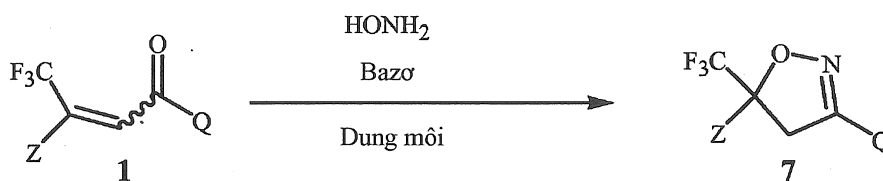
Phản ứng được thực hiện trong một dung môi chẳng hạn như nước hoặc axit axetic. Khoảng nhiệt độ có thể là từ 0 đến 100°C, ưu tiên khoảng nhiệt độ giữa 25 và 50°C.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, các hợp chất có công thức 1 được điều chế bằng phương pháp theo sơ đồ 1, là hữu dụng để điều chế các hợp chất có công thức 7.



Có nhiều cách có thể để điều chế các hợp chất có công thức 7 từ các hợp chất có công thức 1. Theo một phương pháp như được chỉ ra trong sơ đồ 6, hợp chất có công thức 1 được cho tiếp xúc với hydroxylamin và bazơ để tạo thành hợp chất 5-(trifluorometyl)-4,5-đihydroisoxazol có công thức 7.

Sơ đồ 6



Hydroxylamin có thể được tạo ra từ một muối axit khoáng chẳng hạn như hydroxylamin sulfat hoặc hydroxylamin clorua bằng cách xử lý với bazơ trong một dung

môi thích hợp, hoặc có thể thu được ở quy mô thương mại là dung dịch 50 % trong nước. Trong phương pháp này, trước khi tiếp xúc với một enon có công thức 1, hydroxylamin hoặc muối axit khoáng của nó tốt hơn được cho tiếp xúc với một bazơ. Khi muối axit khoáng của hydroxylamin được sử dụng, bazơ được cho tiếp xúc với một lượng dư cần thiết để biến đổi muối axit khoáng của hydroxylamin thành hydroxylamin. Bazơ không được dùng trong phản ứng của Sơ đồ 6, và có vẻ hoạt động như một chất xúc tác cho phản ứng đóng vòng mong muốn. Loại proton của hydroxylamin bằng bazơ trước khi cho tiếp xúc với enon có công thức 1 là cần thiết để thu được hiệu suất cao, vì khi không có bazơ phản ứng của hydroxylamin với các enon có thể tạo ra các sản phẩm khác các hợp chất có công thức 1. Do đó, mặc dù thường sử dụng khoảng một đương lượng mol bazơ (ngoài bazơ được sử dụng để biến đổi muối axit khoáng của hydroxylamin thành hydroxylamin) so với hydroxylamin, lượng ít hơn một đương lượng mol bazơ cũng có thể cho các kết quả tốt. Nhiều hơn một đương lượng mol (ví dụ, đến khoảng 5 đương lượng mol) bazơ so với hydroxylamin có thể được sử dụng, với điều kiện là bazơ dư không phản ứng với enon có công thức 1 hoặc isoxazol có công thức 7.

Có thể sử dụng lượng dư hydroxylamin là từ một đến ba đương lượng mol so với enon có công thức 1. Để đảm bảo hiệu quả kinh tế, việc biến đổi hoàn toàn và nhanh chóng enon có công thức 1 thành isoxazol có công thức 7, theo cách thích hợp cho sản xuất quy mô lớn, từ khoảng một đến khoảng hai đương lượng mol hydroxylamin so với enon có công thức 1 được thấy là thích hợp nhất.

Các bazơ thích hợp có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các alkoxit kim loại kiềm chẳng hạn như natri metoxit, các cacbonat của kim loại kiềm chẳng hạn như natri cacbonat hoặc kali cacbonat, các hydroxit của kim loại kiềm chẳng hạn như natri hydroxit và kali hydroxit, và các bazơ hữu cơ. Các bazơ hữu cơ được ưu tiên là các bazơ amin có ít nhất một cặp điện tử tự do sẵn sàng cho proton hoá chẳng hạn như pyridin, trietylamin hoặc *N,N*-điisopropyletylamin. Các bazơ yếu chẳng hạn như pyridin có thể được sử dụng, nhưng các bazơ mạnh loại hiệu quả proton của hydroxylamin, chẳng hạn như kim loại kiềm alkoxit hoặc hydroxit của kim loại kiềm, sẽ cho các kết quả tốt hơn. Vì nước là dung môi đặc biệt hữu dụng để loại proton của hydroxylamin, cũng như tạo thành hydroxylamin từ muối của nó, các bazơ tương thích với nước được đặc biệt ưu tiên. Các ví dụ về các bazơ mạnh mà có thể hoà tan và tương thích với nước là các hydroxit của kim loại kiềm. Natri hydroxit được ưu tiên, vì nó không đắt và hoạt động tốt trong phản ứng loại proton của hydroxylamin, nhờ đó tạo thành muối natri của

hydroxylamin trong dung dịch trong nước. Các alkoxit kim loại kiềm thường được sử dụng ở dạng dung dịch alkanol thấp, thường là alkanol tương ứng với alkoxit.

Phương pháp theo sơ đồ 6 được thực hiện với sự có mặt của một dung môi thích hợp. Để có các kết quả tốt nhất dung môi nên tương đối với bazơ và hydroxylamin, và nên có khả năng hoà tan enon có công thức 1. Các dung môi hữu cơ thích hợp bao gồm các rượu, ete, nitril hoặc hydrocacbon thơm. Các dung môi trộn nước chẳng hạn như các rượu (ví dụ, metanol, isopropanol), các ete (ví dụ, tetrahydrofuran) hoặc các nitril (ví dụ, axetonitril) phản ứng tốt với các bazơ hydroxit của kim loại kiềm. Các dung môi không ái nhân (ví dụ, các ete và nitril) thường cho các kết quả tốt nhất. Tốt hơn là, khi sử dụng riêng một dung môi thì các dung môi được ưu tiên nhất là tetrahydrofuran và axetonitril.

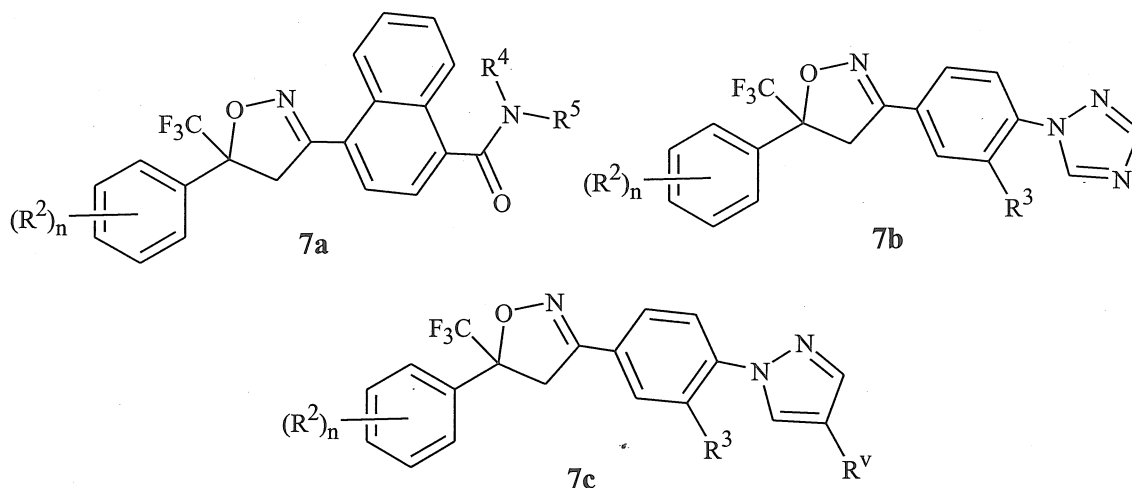
Theo cách khác, có thể có mong muốn thực hiện phản ứng sử dụng hỗn hợp gồm hai dung môi được tạo thành bằng cách cho một dung dịch chứa enon có công thức 1 trong một dung môi chẳng hạn như tetrahydrofuran hoặc axetonitril tiếp xúc với một dung dịch chứa hydroxylamin và bazơ chẳng hạn như natri hydroxit trong một dung môi thứ hai, mà dung môi này tác dụng như một đồng dung môi trong hỗn hợp dung môi. Nước đặc biệt hữu dụng làm đồng dung môi, vì các muối axit khoáng của hydroxylamin và các bazơ hydroxit của kim loại kiềm chẳng hạn như natri hydroxit có thể hoà tan rất tốt trong nước. Việc nhanh chóng tạo được hydroxylamin từ muối axit khoáng của nó và sau đó loại proton của hydroxylamin được thực hiện dễ dàng nhờ nước, và tính hoà tan và tính ổn định của các chất loại proton trong nước là đặc biệt được mong muốn. Trong sản xuất ở quy mô lớn, ưu tiên các dung dịch không phải ở dạng vữa, vì có thể sử dụng và đưa chúng vào thiết bị quy trình một cách dễ dàng. Khi nước là đồng dung môi thì dung môi còn lại tốt hơn là một dung môi có thể trộn nước, chẳng hạn như tetrahydrofuran hoặc axetonitril.

Các dung môi hydroxyl phân cực cao, chẳng hạn như các alkanol thấp (ví dụ, metanol, etanol) cũng đặc biệt là hữu dụng làm các đồng dung môi, vì giống như nước chúng hoà tan nhanh chóng các muối axit khoáng của hydroxylamin và các hydroxit của kim loại kiềm. Các alkanol thấp có thể cho các kết quả tốt hơn so với nước vì đồng dung môi khi dung môi còn lại không phải là chất có thể trộn nước, ví dụ *tert*-butyl metyl ete. Khi một alkanol thấp được sử dụng làm đồng dung môi, đặc biệt là với một dung môi khác không phải là dung môi có thể trộn nước, thì bazơ được bổ sung vào thường là một alkoxit kim loại kiềm thay vì một hydroxit của kim loại kiềm.

Miễn là bazơ có mặt loại được proton của hydroxylamin, thì có thể cho hydroxylamin, bazơ và enon có công thức 1 tiếp xúc bằng nhiều cách của phương pháp trong sơ đồ 6. Ví dụ, hỗn hợp được tạo ra từ hydroxylamin và bazơ (tốt hơn là trong một dung môi chẳng hạn như nước) có thể được thêm vào enon có công thức 1 (tốt hơn là trong một dung môi chẳng hạn như tetrahydrofuran hoặc axetonitril). Theo cách khác, hydroxylamin và bazơ có thể được bổ sung đồng thời, nhưng không cùng lúc với enon có công thức 1. Theo một phương án khác, enon có công thức 1 (tốt hơn là trong một dung môi chẳng hạn như tetrahydrofuran hoặc axetonitril) có thể được thêm vào hỗn hợp được tạo ra từ hydroxylamin và bazơ (tốt hơn là trong một dung môi chẳng hạn như nước). Trong các phương án ví dụ này những kết hợp khác của các dung môi có thể được sử dụng; ví dụ, metanol với *tert*-butyl methyl ete thay vì nước với tetrahydrofuran hoặc axetonitril.

Phương pháp theo sơ đồ 6 có thể được thực hiện ở nhiệt độ phản ứng giữa khoảng 0 và 150°C, hoặc thuận tiện hơn là giữa 20 và 40°C. Sản phẩm có công thức 7 được tách bằng các phương pháp thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng bao gồm cả chiết và kết tinh.

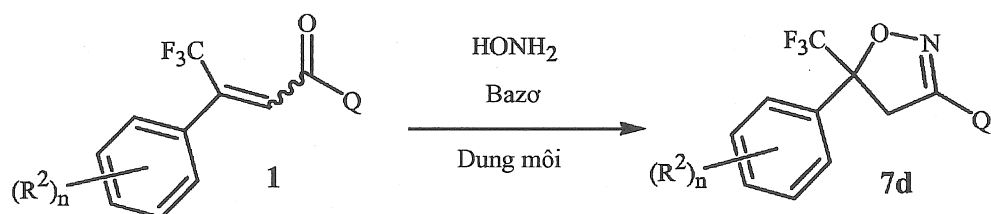
Các hợp chất có các công thức 7a, 7b và 7c là các tập hợp con của các hợp chất có công thức 7 được đặc biệt ưu tiên làm các chất diệt côn trùng.



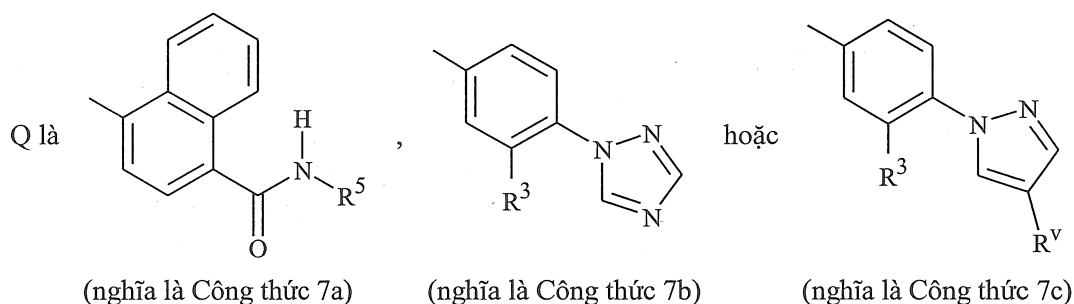
trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^5 và R^v là như được xác định trong Bản chất Kỹ thuật của Sáng chế, Bảng công thức cấu tạo 1 và các phương án, và n là một số nguyên từ 0 đến 5.

Do đó, để điều chế các hợp chất có các công thức 7a, 7b và 7c được đặc biệt ưu tiên là các phương án của phương pháp theo sơ đồ 6 được chỉ ra trong sơ đồ 7, trong đó hợp chất có công thức 1 được điều chế bằng phương pháp theo sơ đồ 1.

Sơ đồ 7

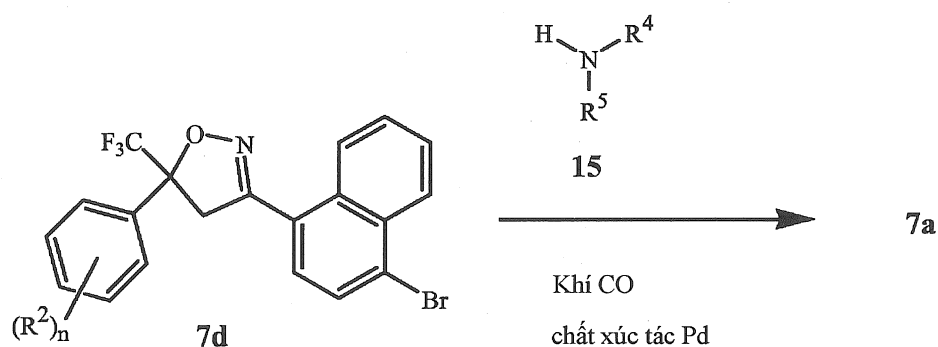


trong đó



Các hợp chất có công thức 7 thường có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức 7 khác bằng cách biến đổi các phần tử thế. Ví dụ, các hợp chất có công thức 7a có thể được điều chế bằng cách aminocarbonyl hoá các hợp chất có công thức 7d với các hợp chất có công thức 15 được thể amin thích hợp như được chỉ ra trong sơ đồ 8.

Sơ đồ 8



Phản ứng này tốt hơn được tiến hành với một aryl bromua có công thức 7d với sự có mặt của một chất xúc tác paladi trong môi trường CO . Các chất xúc tác paladi được sử dụng cho phương pháp này tốt hơn bao gồm paladi ở trạng thái oxy hoá hình thức 0 (nghĩa là $\text{Pd}(0)$) hoặc 2 (nghĩa là $\text{Pd}(\text{II})$). Nhiều hợp chất và phức chứa paladi hữu dụng làm chất xúc tác cho phương pháp này. Các ví dụ về các hợp chất và phức chứa paladi hữu dụng làm chất xúc tác trong phương pháp theo sơ đồ 8 bao gồm $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0)), $\text{Pd}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_2$ (paladi(II) axetylaxetonat), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (tris(đibenzyliden-

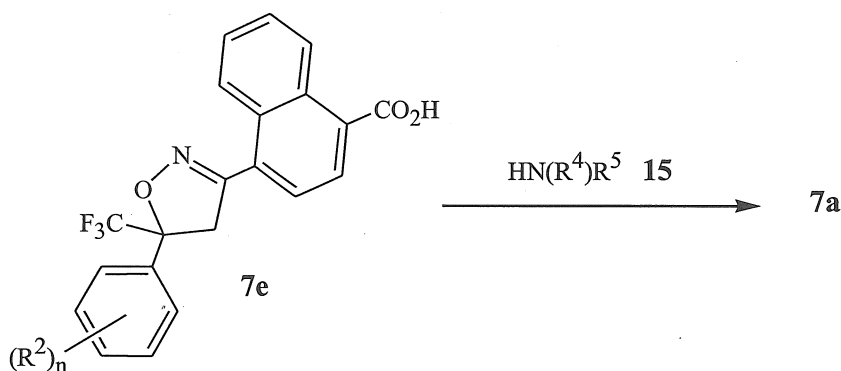
axeton)dipaladi(0)), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II). Phương pháp theo sơ đồ 8 thường được thực hiện trong một pha lỏng, và do đó để có hiệu quả nhất thì chất xúc tác paladi tốt hơn có tính hoà tan tốt trong pha lỏng. Các dung môi hữu dụng bao gồm, ví dụ, các ete chẳng hạn như 1,2-đimetoxyetan, các amit chẳng hạn như *N,N*-đimetylaxetamit, và các hydrocacbon thơm không halogen hoá chẳng hạn như toluen.

Phương pháp theo sơ đồ 8 có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ rộng từ khoảng 25 đến khoảng 150°C. Lưu ý là các nhiệt độ từ khoảng 60 đến khoảng 110°C thường cho các phản ứng có tốc độ nhanh và hiệu suất thu sản phẩm cao. Các phương pháp và quy trình chung để aminocarbonyl hoá với aryl bromua và amin đã được biết rõ trong các tài liệu chuyên ngành; tham khảo, ví dụ, H. Horino et al., *Synthesis* 1989, 715; và J. J. Li, G. W. Gribble, editors, *Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for Synthetic Chemist*, 2000.

Các hợp chất có công thức 7d có thể được điều chế bằng phương pháp theo sơ đồ 6 từ các hợp chất có công thức 1, là các hợp chất được điều chế bằng phương pháp theo sơ đồ 1 theo sáng chế.

Các hợp chất có công thức 7a cũng có thể được điều chế bằng cách cặp đôi hợp chất axit carboxylic có công thức 7e với một hợp chất amin được thể thích hợp có công thức 15 như được chỉ ra trong sơ đồ 9.

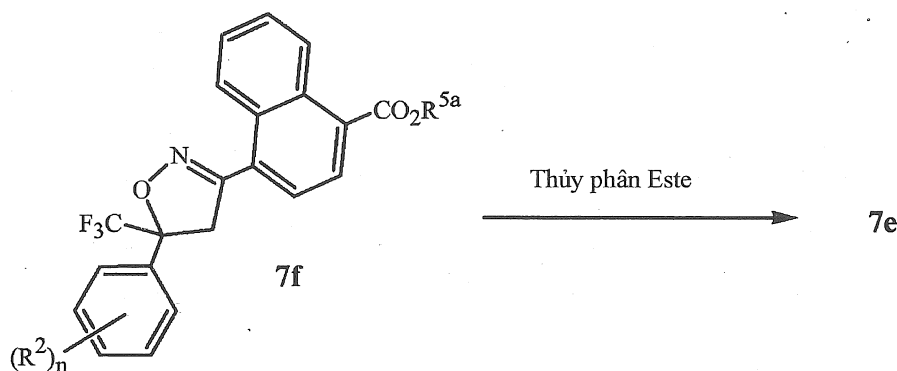
Sơ đồ 9



Phản ứng này thường được tiến hành với sự có mặt của chất phản ứng cặp đôi khử nước, chẳng hạn như dicyclohexylcarbodiimide, 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, anhydrua của axit 1-propan phosphonic vòng hoặc carbonyl diimidazol với sự có mặt của bazơ chẳng hạn như triethylamin, pyridin, 4-(đimetylamino)pyridin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin trong một dung môi khan không proton chẳng hạn như điclorometan hoặc tetrahydrofuran ở nhiệt độ tốt hơn là giữa khoảng 20 và khoảng 70°C.

Các hợp chất có công thức 7e có thể được điều chế bằng phương pháp theo sơ đồ 6 từ các hợp chất có công thức 1, là các hợp chất được điều chế bằng phương pháp theo sơ đồ 1 theo sáng chế. Theo cách khác, các hợp chất có công thức 7e có thể được điều chế bằng cách thủy phân các hợp chất este có công thức 7f như được chỉ ra trong sơ đồ 10.

Sơ đồ 10



trong đó R^{5a} là, ví dụ, methyl hoặc etyl.

Trong phương pháp này, este có công thức 7f được biến đổi thành axit carboxylic tương ứng có công thức 7e các quy trình chung đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Ví dụ, xử lý methyl hoặc etyl este có công thức 7f với lithi hydroxit trong nước trong tetrahydrofuran, sau đó axit hoá thu được axit carboxylic tương ứng có công thức 7e.

Các hợp chất có công thức 7f có thể được điều chế bằng phương pháp theo sơ đồ 6 từ các hợp chất có công thức 1, là các hợp chất được điều chế bằng phương pháp theo sơ đồ 1 theo sáng chế.

Không cần chi tiết thêm, người ta tin rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng sử dụng bản mô tả này có thể thực hiện sáng chế một cách đầy đủ nhất. Các ví dụ sau, do đó, được hiểu chỉ mang tính minh họa, và không giới hạn sự bộc lộ theo bất kỳ cách hiểu nào. Các bước trong các Ví dụ sau minh họa quy trình cho mỗi bước trong toàn bộ quá trình biến đổi tổng hợp, và nguyên liệu đầu cho mỗi bước có thể không cần thiết được điều chế bằng quy trình điều chế cụ thể được mô tả trong các Ví dụ hoặc các Bước khác. Phần trăm được tính theo khối lượng trừ đối với các hỗn hợp dung môi sắc ký hoặc trong đó có chỉ định khác. Phần và phần trăm đối với các hỗn hợp dung môi sắc ký được tính theo thể tích trừ khi có chỉ định khác. Phổ ^1H NMR được ghi theo đơn vị ppm tính từ tetrametylsilan; “s” để chỉ vạch đơn, “d” để chỉ vạch đôi, “t” để chỉ vạch ba, “q” để chỉ vạch bốn, “m” để chỉ đa vạch, “dd” để chỉ vạch cặp vạch đôi, “dt” để chỉ vạch cặp vạch ba và “br” để chỉ vạch rộng.

Ví dụ thực hiện sáng chế**Ví dụ 1**

Điều chế metyl 4-[5-(3,5-điclophenyl)-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-1-naphtalencarboxylat

Bước A: Điều chế metyl 4-[3-(3,5-điclophenyl)-4,4,4-triflo-1-oxo-2-buten-1-yl]-1-naphtalencarboxylat

Cho hỗn hợp gồm metyl 4-axetyl-1-naphtalencarboxylat (5,36 g, 23,4 mmol), 1-(3,5-điclophenyl)-2,2,2-trifloetanon (5,68 g, 23,4 mmol), canxi hydroxit (0,172 g, 2,3 mmol), *N,N*-đimetylformamit (16 ml), và *tert*-butyl metyl ete (32 ml) vào bình phản ứng có trang bị nhiệt kế. Nối bình phản ứng với cột Oldershaw mười đĩa, sản phẩm ra được cho ngưng tụ và nạp vào dụng cụ lắng gạn ban đầu được nhồi *tert*-butyl metyl ete. Duy trì môi trường nitơ trong thiết bị. Nối phần trên của dụng cụ lắng gạn để đưa phần ngưng tụ trở lại đĩa thứ năm của cột Oldershaw. Bố trí này đảm bảo rằng *tert*-butyl metyl ete ẩm (chứa hơi nước) từ dụng cụ lắng gạn không bị quay trở lại bình phản ứng. Một van tháo ở đáy dụng cụ lắng gạn cho phép loại *tert*-butyl metyl ete thêm vào nước từ dụng cụ lắng gạn. Làm nóng hỗn hợp phản ứng để chưng cất *tert*-butyl metyl ete/đồng sôi nước. Vì bình lắng gạn chứa một lượng *tert*-butyl metyl ete đủ để hoà tan tất cả nước được tạo thành từ phản ứng, phần ngưng tụ trong bình không tách thành các lớp chứa phần lớn nước và *tert*-butyl metyl ete. Vì hỗn hợp phản ứng ban đầu hầu như chứa *tert*-butyl metyl ete, hỗn hợp sôi ở nhiệt độ không quá cao so với nhiệt độ sôi thông thường của *tert*-butyl metyl ete (ví dụ, khoảng 65–70°C). Phản ứng dường như xảy ra tương đối chậm ở nhiệt độ này, do đó phần ngưng tụ được tháo từ từ ra từ bình lắng gạn để loại *tert*-butyl metyl ete. Vì nồng độ của *tert*-butyl metyl giảm trong hỗn hợp phản ứng, nhiệt độ sôi của hỗn hợp tăng lên. Loại *tert*-butyl metyl ete bằng cách xả từ dụng cụ lắng gạn cho đến khi nhiệt độ sôi của hỗn hợp phản ứng đạt đến khoảng từ 75 đến 80°C. Để duy trì khoảng nhiệt độ này, bổ sung *tert*-butyl metyl ete vào khi cần để bù phần mất của dung môi từ thiết bị. Tổng thời gian từ khi bắt đầu làm nóng hỗn hợp phản ứng đến khi ngừng chưng cất, không bao gồm thời gian nghỉ qua đêm, là khoảng 15 giờ. Trong thời gian này bổ sung thêm một phần canxi hydroxit (1,34 g, 18,1 mmol) để tăng tốc độ phản ứng.

Để tách sản phẩm, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Rửa chất rắn thu được bằng *tert*-butyl metyl ete (10 ml). Bổ sung nước (100 ml), và axit hoá lớp trong

nước bằng axit clohydric. Rửa pha hữu cơ bằng nước (100 ml), làm khô, và làm bay hơi thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng (10,1 g, hiệu suất 95 %) nóng chảy ở 91–91,5°C (sau khi kết tinh lại từ hexan). Phở sau là của sản phẩm được kết tinh lại từ hexan.

IR (nujol) 1723, 1670, 1560, 1280, 1257, 1230, 1186, 1171, 1132, 1098, 1022, 804 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) 8,78–8,76 (m, 1H), 8,32–8,30 (m, 1H) 8,02 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,65–7,62 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,07–7,06 (m, 1H), 6,94 (d, $J=1,7$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H).

Bước B: Điều chế metyl 4-[5-(3,5-điclophenyl)-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-1-naphtalencarboxylat

Bổ sung natri hydroxit (50 %, 3,50 g, 43,7 mmol) vào dung dịch chứa hydroxylamin sulfat (1,8g, 11,0mmol) trong nước (22ml). Khi hỗn hợp đã được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm nhỏ giọt một phần hỗn hợp (~50 %) trong thời gian 4 phút vào metyl 4-[3-(3,5-điclophenyl)-4,4,4-triflo-1-oxo-2-buten-1-yl]-1-naphtalen-carboxylat (nghĩa là sản phẩm của Bước A) (5,00 g, 11,0mmol) trong tetrahydrofuran (55ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, thêm một phần nữa (~10 %) hỗn hợp trong nước. Khuấy hỗn hợp thêm 15 phút. Tách phân đoạn hỗn hợp giữa axit clohydric (1N, 50ml) và *tert*-butyl metyl ete (50ml). Làm bay hơi pha hữu cơ, và khuấy chất rắn thu được trong metanol nóng. Làm nguội hỗn hợp và lọc để thu sản phẩm là chất rắn màu trắng (4,50 g, 87 %) nóng chảy ở 137,3–138°C (sau khi kết tinh lại từ metanol). Phở sau là của sản phẩm được kết tinh lại từ metanol.

IR(nujol) 1716, 1569, 1518, 1433, 1332, 1309, 1288, 1251, 1192, 1167, 1139, 1114, 1102, 1027, 1006, 910, 867, 855 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) 8,89–8,87 (m, 1H), 8,80–8,78 (m, 1H), 8,10 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,69–7,66 (m, 2H), 7,56–7,53 (m, 3H), 7,46 (t, $J=2$ Hz, 1H), 4,27 (1/2ABq, $J=17$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (1/2ABq, $J=17$ Hz, 1H).

Ví dụ 2

Điều chế metyl 4-[5-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-1-naphtalencarboxylat

Bước A: Điều chế metyl 4-[3-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-4,4,4-triflo-1-oxo-2-buten-1-yl]-1-naphtalencarboxylat

Đun sôi hỗn hợp gồm metyl 4-axetyl-1-naphtalencarboxylat (5,36g, 23,5mmol), 1-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-2,2,2-trifloetanon (7,28g, 23,5mmol), canxi hydroxit (1,40 g, 18,9 mmol), *N,N*-đimetylformamit (16ml) và *tert*-butyl metyl ete (32 ml) trong thiết bị bao gồm cột Oldershaw mười đĩa và dụng cụ lắng gạn được mô tả trong Ví dụ

1, Bước A để loại *tert*-butyl methyl ete/đồng sôi nước. Vì bình lắng gạn chứa một lượng *tert*-butyl methyl ete đủ để hoà tan tất cả nước được tạo thành từ phản ứng, phần ngưng tụ trong bình không tách thành các lớp chứa phần lớn nước và *tert*-butyl methyl ete. Loại *tert*-butyl methyl ete bằng cách xả từ từ bình lắng gạn cho đến khi nhiệt độ bình là 85°C: Để duy trì nhiệt độ này, thêm *tert*-butyl methyl ete khi cần để bù lượng mất của dung môi từ thiết bị. Tổng thời gian từ khi bắt đầu làm nóng hỗn hợp phản ứng đến khi ngừng chưng cất, không bao gồm thời gian nghỉ qua đêm, là khoảng 10 giờ. Trong thời gian này không bổ sung canxi hydroxit vào hỗn hợp phản ứng.

Để tách sản phẩm, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Rửa chất rắn bằng *tert*-butyl methyl ete và rửa dịch lọc bằng nước (30 ml), và pha loãng với *tert*-butyl ete. Làm bay hơi hỗn hợp thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng (12,1 g, 99 %) nóng chảy ở 91,5–92°C (sau khi kết tinh lại từ hexan). Phổ sau là của sản phẩm được kết tinh lại từ hexan.

IR (nujol) 1720, 1685, 1515, 1441, 1405, 1345, 1280, 1261, 1187, 1171, 1147, 1129, 1097, 1024, 899, 856 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) 8,74–8,72 (m, 1H), 8,23–8,21 (m, 1H) 7,99 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,64–7,57 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,47 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

Bước B: Điều chế methyl 4-[5-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-1-naphtalencarboxylat

Bổ sung natri hydroxit (50 %, 1,53 g, 38,2 mmol) vào hydroxylamin sulfat (1,57 g, 9,57 mmol) trong nước (18 ml). Bổ sung nhỏ giọt một phần dung dịch (~51 %, ~9,8 mmol hydroxylamin) vào methyl 4-[3-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-4,4,4-triflo-1-oxo-2-buten-1-yl]-1-naphtalencarboxylat (nghĩa là sản phẩm của Bước A) (5,00 g, 9,61 mmol) trong tetrahydrofuran (45 ml). Sau ~45 phút, rót hỗn hợp vào axit clohydric (1N, 100 ml) và chiết bằng ete (3 x 80 ml).

Rửa dịch chiết gom được bằng nước (80 ml), làm khô và làm bay hơi. Khuấy sản phẩm thu được trong metanol nóng, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, gom bằng lọc và làm khô trong chân không thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (4,14 g, hiệu suất 80 %) nóng chảy ở 130–131°C (sau khi kết tinh lại từ metanol). Phổ sau là của sản phẩm được kết tinh lại từ metanol.

IR (nujol) 1722, 1515, 1437, 1330, 1284, 1208, 1193, 1174, 1128, 1106, 1025, 1009, 916, 903, 859, 842 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) 8,89–8,87 (m, 1H), 8,82–8,79 (m, 1H), 8,14–8,09 (m, 3H), 8,0 (s, 1H), 7,70–7,67 (m, 2H), 7,56 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,39 ($\frac{1}{2}$ ABq, $J=17,3$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,96 ($\frac{1}{2}$ ABq, $J=17,6$ Hz, 1H).

Ví dụ 3

Theo cách khác, điều chế methyl 4-[3-(3,5-điclophenyl)-4,4,4-triflo-1-oxo-2-buten-1-yl]-1-naphtalencarboxylat

Bổ sung dung dịch chứa 1-(3,5-điclophenyl)-2,2,2-trifloetanon (1,42 g, 5,84 mmol) trong *N,N*-dimetyl-formamit (5,5 ml) vào canxi hydrua (0,280 g, 6,66 mmol). Bổ sung dung dịch chứa methyl 4-axetyl-1-naphtalencarboxylat (1,34 g, 5,88 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5,5 ml) vào hỗn hợp. Làm ấm hỗn hợp đến 45–50°C trong 8 giờ. Làm nguội qua đêm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Sau 4 giờ ở 60°C, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp này vào axit clohydric (1N, 100 ml). Chiết hỗn hợp với etyl axetat (2 x 100 ml), và làm khô dịch chiết gom được và làm bay hơi thu được sản phẩm (2,7 g, hiệu suất 102 %), là chất có ít *N,N*-dimetyl-formamit. Phổ ^1H NMR của phần lớn chất đồng phân được ghi lại như sau.

^1H NMR (CDCl_3) 8,78–8,75 (m, 1H), 8,33–8,30 (m, 1H), 8,02 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,66–7,61 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,07–7,04 (m, 1H), 6,94 (d, $J=2$ Hz, 2H) 4,03 (s, 3H).

Ví dụ 4

Điều chế 2-clo-6-iodo-4-(triflometyl)benzenamin

Bổ sung nhỏ giọt iot monoclorua (17,2 g, 108 mmol) trong axit clohydric (36 %, 21,4 g) và nước (35 ml) vào 2-clo-4-(triflometyl)benzenamin (20,0 g, 102 mmol) trong axit clohydric (36 %, 20,7 g) và nước (140 ml). Làm ấm hỗn hợp đến 50°C trong thời gian 8 giờ. Bổ sung natri hydroxit (50 %, 33,5 g, 419 mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Chiết hỗn hợp với điclotetan (2 x 250 ml), và làm khô dịch chiết và làm bay hơi thu được sản phẩm là một chất dầu (31,83 g, hiệu suất 97 %).

^1H NMR (CDCl_3) 7,78 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 4,87 (br s, 2H).

Ví dụ 5

Điều chế 1-clo-3-iodo-5-(triflometyl)benzen

Bổ sung 2-clo-6-iodo-4-(triflometyl)benzenamin (nghĩa là sản phẩm của Ví dụ 4) (31,8 g, 98,9 mmol) vào axit clohydric (36 %, 190 ml) và làm ấm hỗn hợp đến 55–60°C trong 20 phút. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C. Bổ sung natri nitrit (13,6 g, 197 mmol) trong nước (36 ml) vào trong hơn 30 phút. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp ở 0–5°C trong 70 phút. Bổ sung nhỏ giọt axit hypophosphoro (50 %, 36,5 ml, 351 mmol) ở 5–

10°C trong hơn 40 phút. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp tự nóng nhanh đến 35°C, và sau đó làm mát hỗn hợp đến 10–20°C. Sau khi khuấy ở 10–20°C trong 2 giờ, giữ hỗn hợp trong tủ lạnh qua đêm. Sau đó, làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp với nước (400 ml) và chiết bằng ete (2 x 250 ml). Làm khô dịch chiết gom được và làm bay hơi. Chung cất thu được sản phẩm là một chất dầu (19,93 g, hiệu suất 66 %), nhiệt độ sôi 98–112°C ở 2,0 kPa.

¹H NMR (CDCl₃) 7,89 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

Ví dụ 6

Điều chế 1-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-2,2,2-trifloetanon

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch tetrahydrofuran của isopropylmagie clorua (2M, 36,0 ml, 71,8 mmol) vào một dung dịch chứa 1-clo-3-iodo-5-(triflometyl)benzen (nghĩa là sản phẩm của Ví dụ 5) (20,0 g, 65,3 mmol) trong tetrahydrofuran (30 ml) ở –5°C. Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở 0–5°C. Bổ sung nhỏ giọt metyl trifloaxetat (10,0 g, 78,1 mmol) vào hỗn hợp đồng thời duy trì nhiệt độ 0–5°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp trong 90 phút.

Bổ sung nhỏ giọt axit clohydric (1N, 100 ml) vào hỗn hợp ở 0–5°C. Sau khi bổ sung xong, chiết hỗn hợp bằng ete (2 x 100 ml).

Làm khô dịch chiết gom được và làm bay hơi. Hoà tan dầu này trong toluen (55 ml), và bổ sung monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (0,100 g, 0,525 mmol) vào hỗn hợp. Đun sôi hỗn hợp trong 30 phút, và loại nước/toluen metanol/toluen đồng sôi bằng chung cất ở áp suất khí quyển. Tiếp tục chung cất ở áp suất giảm thu được sản phẩm là một chất dầu (12,4 g, hiệu suất 69 %), nhiệt độ sôi 93–103°C ở 6,7 kPa.

¹H NMR (CDCl₃) 8,21–8,19 (m, 2H), 7,95 (s, 1H).

Ví dụ 7

Điều chế 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit

Bước A: Điều chế 4-axetyl-1-naphtalencarbonyl clorua

Bổ sung thionyl clorua (35,00 g, 0,29 mol) vào một dung dịch chứa 4-axetyl-1-naphtalenaxit carboxylic (51,70 g, 0,24 mol) trong toluen (350 ml). Làm ấm hỗn hợp đến 90°C trong 8,5 giờ. Sau khi làm mát đến 25°C, loại dung môi ở áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục là một chất rắn trắng nhạt (55,1 g, hiệu suất 98,7 %).

IR (nujol) 1758, 1681, 1515, 1352, 1282, 1245, 1218, 1190, 1117, 1053, 923, 762 cm⁻¹.

^1H NMR (CDCl_3): 8,72–8,69 (m, 1H), 8,50 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,44–8,41 (m, 1H), 7,82 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,76–7,65 (m, 2H), 2,77 (s, 3H).

Bước B: Điều chế 4-axetyl-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit (21,90 g, 0,14 mol) trong 1,2-đicloetan (80 ml) trong 15 phút vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 7, Bước A (32,50 g, 0,14 mol) trong 1,2-đicloetan (160 ml) ở nhiệt độ từ 25 đến 30°C. Khuấy hỗn hợp thu được thêm 10 phút ở 25°C. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa trietylamin (14,20 g, 0,14 mol) trong 1,2-đicloetan (80 ml) trong 44 phút ở 25°C, và khuấy hỗn hợp thêm 20 phút ở 25°C. Loại dung môi ở áp suất giảm, và hoà tan phần còn lại trong axetonitril nóng (50 ml). Sau đó, làm mát hỗn hợp đến 25°C, và bổ sung nhỏ giọt nước (40 ml). Làm lạnh hỗn hợp xuống đến 0°C và lọc. Rửa chất rắn tách ra bằng nước (100 ml) và làm khô qua đêm trong một lò chân không (khoảng 16–33 kPa ở 50°C) cho sản phẩm nêu ở đề mục là một chất rắn trắng nhạt (37 g, hiệu suất 75 %) nóng chảy ở 169–169°C.

IR (nujol) 3303, 3233, 3072, 1698, 1683, 1636, 1572, 1548, 1447, 1279, 1241, 1186, 1159 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{S(=O)CD}_3$): 8,95 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,72 (t, $J=6,5$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J=6,5$, 2 Hz, 1H), 8,37–8,33 (m, 1H), 8,13 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,70–7,60 (m, 3H), 4,07–3,95 (m, 4H), 2,75 (s, 3H).

Bước C: Điều chế 4-[3-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,4,4-triflo-1-oxo-2-buten-1-yl]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit

Đưa hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 7, Bước B (10,00 g, 28,38 mmol), 1-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-2,2,2-trifloetanon (9,00 g, 32,5 mmol), canxi hydroxit (1,05 g, 14,2 mmol), *N,N*-đimetylformamit (20 ml) và *tert*-butyl metyl ete (32 ml) vào một bình phản ứng có trang bị nhiệt kế. Nối bình phản ứng với cột Oldershaw mười đĩa, sản phẩm ra được cho ngưng tụ và nạp vào dụng cụ lắng gạn ban đầu được nhồi *tert*-butyl metyl ete. Duy trì môi trường nitơ trong thiết bị. Nối phần trên của dụng cụ lắng gạn để đưa phần ngưng tụ trở lại đĩa thứ năm của cột Oldershaw. Bố trí này đảm bảo rằng *tert*-butyl metyl ete ẩm (chứa hơi nước) không bị quay ngược trở lại từ dụng cụ lắng gạn vào bình phản ứng. Một van tháo ở đáy dụng cụ lắng gạn cho phép loại *tert*-butyl metyl ete thêm vào nước từ dụng cụ lắng gạn. Làm nóng hỗn hợp phản ứng để chưng cất *tert*-butyl metyl ete/ đồng sôi nước. Vì bình lắng gạn chứa một lượng *tert*-butyl metyl ete đủ để hoà

tan tất cả nước được tạo thành từ phản ứng, phần ngưng tụ trong bình không tách thành các lớp chứa phần lớn nước và *tert*-butyl metyl ete. Vì hỗn hợp phản ứng ban đầu hầu như chứa *tert*-butyl metyl ete, hỗn hợp sôi ở nhiệt độ không quá cao so với nhiệt độ sôi thông thường của *tert*-butyl metyl ete (ví dụ, khoảng 65–70°C). Phản ứng xảy ra tương đối chậm ở nhiệt độ này, do đó phần ngưng tụ được xả chậm từ bình lắng gạn để loại *tert*-butyl metyl ete. Vì nồng độ *tert*-butyl metyl ete giảm trong hỗn hợp phản ứng, nhiệt độ sôi của hỗn hợp phản ứng tăng. Loại *tert*-butyl metyl ete bằng cách xả van dụng cụ lắng gạn cho đến khi nhiệt độ sôi của hỗn hợp phản ứng đạt đến khoảng 85°C. Để duy trì nhiệt độ này, bổ sung *tert*-butyl metyl ete, khi cần, để bù lượng mất của dung môi từ thiết bị. Tổng thời gian từ khi bắt đầu làm nóng hỗn hợp phản ứng đến khi ngừng chưng cất, không bao gồm thời gian nghỉ qua đêm, là khoảng 6 giờ.

Để tách sản phẩm, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và sau đó bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl metyl ete (50 ml) và axit clohydric 1 N (100 ml). Tách pha hữu cơ, và bổ sung nhỏ giọt heptan (60 ml). Lọc hỗn hợp thu được sản phẩm nêu ở đề mục là một chất rắn trắng nhạt hỗn hợp gồm các chất đồng phân (14 g, hiệu suất 81 %) nóng chảy ở 174,5–177°C.

IR (nujol) 3294, 1697, 1674, 1641, 1541, 1441, 1364, 1313, 1275, 1246, 1163, 1.104 cm⁻¹.
¹H NMR (CD₃S(=O)CD₃): (chất đồng phân chính) 8,91 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 8,73 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,44–8,30 (m, 2H), 8,18 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,97–7,61 (m, 7H), 4,06–3,95 (m, 4H).

Bước D: Điều chế 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit

Bổ sung nhỏ giọt natri hydroxit trong nước (50 %, 3,04 g, 38,0 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hydroxylamin sulfat (1,48 g, 9,02 mmol) trong nước (28 ml) ở 25°C. Sau khi bổ sung xong, thêm nhỏ giọt sản phẩm của Ví dụ 7, Bước C (10,00 g, 16,33 mmol) trong tetrahydrofuran (60 ml) trong 40 phút. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp thêm 30 phút. loại dung môi ở áp suất giảm và bổ sung axit clohydric 1N (100 ml). Chiết hỗn hợp bằng ete (2 x 100 ml), và làm khô dịch chiết gom được và làm bay hơi. Hoà tan phần còn lại trong axetonitril (30 ml), làm lạnh đến 0°C, và lọc để thu sản phẩm nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (7,84 g, hiệu suất 77 %) nóng chảy ở 107–108,5°C (sau khi kết tinh lại từ axetonitril).

IR (nujol) 3312, 1681, 1642, 1536, 1328, 1304, 1271, 1237, 1173, 1116 cm⁻¹.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{S(=O)CD}_3$): 8,98 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,82 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,74 (t, $J=6,5$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=15,3$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,75–7,04 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,07–3,96 (4H, m).

Ví dụ 7a

Theo cách khác, điều chế 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit

Bước A: Điều chế 4-[3-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,4,4-triflo-1-oxo-2-buten-1-yl]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit

Đưa hỗn hợp gồm 4-axetyl-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit (100,00 g, 267,23 mmol), 1-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-2,2,2-trifloetanon (86,92 g, 288,6 mmol) và axetonitril (500 ml) vào bình phản ứng được trang bị nhiệt kế. Nối bình phản ứng với cột Oldershaw mười đĩa. Duy trì môi trường nitơ trong thiết bị. Làm nóng hỗn hợp đến nhiệt độ sôi, trong thời gian này nhiệt độ của phần trên cột là 82°C . Bỏ sung nhỏ giọt kali cacbonat vào hỗn hợp phản ứng để kiểm soát tốc độ phản ứng. Ban đầu, bỏ sung 0,40 g kali cacbonat, tiếp theo thêm lần lượt các phần 0,1 g trong các khoảng thời gian 30, 60, 120 và 180 phút, và 0,40 g trong các khoảng thời gian 240 và 300 phút kể từ lần bỏ sung kali cacbonat đầu tiên. Trước khi bỏ sung vào hỗn hợp phản ứng, tạo kali cacbonat nhão bằng một lượng nhỏ axetonitril (khoảng 3 ml axetonitril được sử dụng để tạo ra 0,40 g kali cacbonat nhão, và khoảng 2 ml axetonitril được sử dụng để tạo ra 0,1 g kali cacbonat nhão). Tiếp tục loại axetonitril/đồng sôi nước (nhiệt độ sôi $76,5^\circ\text{C}$) từ phần trên cột khi nó được tạo ra. Sau lần bỏ sung kali cacbonat cuối cùng, đun sôi hỗn hợp thêm 60 phút. Sau tổng thời gian 6 giờ kể từ khi bắt đầu bỏ sung kali cacbonat, loại thêm axetonitril bằng chưng cất cho đến khi loại được 265 ml axetonitril và axetonitril/đồng sôi nước. Làm nguội hỗn hợp đến 25°C , và bỏ sung nước (48 ml) vào hỗn hợp. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C trong 30 phút, giữ ở nhiệt độ này trong 60 phút, và sau đó lọc. Rửa chất rắn tách ra bằng axetonitril: nước (96 ml, 26:5 axetonitril: nước).

Làm khô sản phẩm trong một lò chân không (khoảng 16–33 kPa ở 55°C) qua đêm thu được sản phẩm là một chất rắn trắng nhạt (150,51 g là hỗn hợp gồm các chất đồng phân, hiệu suất 92,2 %).

Phổ ^1H NMR của phần lớn chất đồng phân là giống so với phổ của chất được điều chế trong Ví dụ 7, Bước C.

Bước B: Điều chế 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit

Bổ sung đồng thời dung dịch chứa natri hydroxit (15,10 g dung dịch trong nước 50 %, 0,19 mmol) trong nước (tổng thể tích 67,5 ml) và một dung dịch chứa hydroxylamin sulfat (7,75 g, 47,3 mmol) trong nước (tổng thể tích 67,5 ml) vào sản phẩm của Ví dụ 7a, Bước A (51,90 g, 81,78 mmol) trong tetrahydrofuran (300 ml) ở 25°C trong 75 phút. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp thêm 180 phút. Axit hoá hỗn hợp đến khoảng pH 3 bằng cách bổ sung axit clohydric (đậm đặc, khoảng 11 g). Loại lớp trong nước, và làm nóng dung dịch hữu cơ còn lại đến sôi. Bổ sung axetonitril, và loại phần chưng cất axetonitril/tetrahydrofuran cho đến khi nhiệt độ chưng cất đạt 82°C, chỉ ra rằng tất cả tetrahydrofuran đã được loại hết. Để hỗn hợp nguội đến 25°C, và loại axetonitril ở áp suất giảm. Hoà tan phần còn lại trong axetonitril (200 ml), làm lạnh đến 0°C, và lọc hỗn hợp thu được để thu sản phẩm nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (43,45 g, hiệu suất 84 %).

Phổ ^1H NMR của sản phẩm là giống với phổ của chất được điều chế trong Ví dụ 7, Bước D.

Ví dụ 7b

Theo cách khác, Điều chế 4-[3-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,4,4-triflo-1-oxo-2-buten-1-yl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit

Đưa hỗn hợp gồm 4-axetyl-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit (50,00 g, 135,1 mmol), 1-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-2,2,2-trifloetanon (43,93 g, 145,8 mmol) và axetonitril (250 ml) vào bình phản ứng được trang bị nhiệt kế. Nối bình phản ứng với cột Oldershaw mười đĩa. Duy trì môi trường nito trong thiết bị. làm nóng hỗn hợp đến nhiệt độ sôi, trong thời gian này nhiệt độ của phần trên cột là 82°C. Bổ sung nhỏ giọt 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) vào hỗn hợp phản ứng để kiểm soát tốc độ phản ứng. Ban đầu, bổ sung 0,20 g DBU, tiếp theo thêm lần lượt từng phần 0,052 g trong các khoảng thời gian 30, 90, 150 và 210 phút, và từng phần 0,20 g trong các khoảng thời gian 270 và 330 phút kể từ sau lần bổ sung DBU ban đầu. Pha loãng mỗi phần DBU với axetonitril (2 ml) trước khi bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Tiếp tục loại axetonitril/đồng sôi nước (nhiệt độ sôi 76,5°C) từ phần trên cột khi nó được tạo thành. Sau lần bổ sung DBU cuối cùng, đun sôi hỗn hợp thêm 60 phút. Sau tổng thời gian 6 giờ từ khi bắt đầu bổ sung DBU, loại thêm axetonitril bằng chưng cất cho đến khi tổng 138 ml axetonitril và axetonitril/đồng sôi nước đã được loại hết. Làm nguội hỗn hợp đến 25°C, và bổ sung nước (24 ml) vào hỗn hợp. Làm lạnh hỗn hợp

đến 0°C trong 30 phút, giữ ở nhiệt độ này trong 60 phút, và sau đó lọc. Rửa chất rắn tách ra bằng axetonitril: nước (48 ml, 26:5 axetonitril: nước).

Làm khô sản phẩm trong một lò chân không (khoảng 16–33 kPa ở 55°C) qua đêm thu được sản phẩm là một chất rắn trắng nhạt (76,0 g là hỗn hợp gồm các chất đồng phân, hiệu suất 92,0 %).

Phổ ^1H NMR của phần lớn chất đồng phân là giống so với phổ của chất được điều chế trong Ví dụ 7, Bước C.

Ví dụ 8

Điều chế metyl 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-1-naphtalencarboxylat

Bước A: Điều chế metyl 4-[3-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,4,4-triflo-1-oxo-2-buten-1-yl]-1-naphtalencarboxylat

Làm nóng hỗn hợp gồm metyl 4-axetyl-1-naphtalencarboxylat (7,83 g, 34,3 mmol), 1-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-2,2,2-trifloetanon (10,43 g, 37,71 mmol), canxi hydroxit (1,25 g, 16,9 mmol), *N,N*-đimetylformamit (27 ml) và *tert*-butyl metyl ete (44 ml) đến nhiệt độ hồi lưu. Loại *tert*-butyl metyl ete/đồng sôi nước như được mô tả trong Ví dụ 7, Bước C. Vì bình lắng gạn chứa một lượng *tert*-butyl metyl ete đủ để hoà tan tất cả nước được tạo thành từ phản ứng, phần ngưng tụ trong bình không tách thành các lớp chủ yếu chứa nước và *tert*-butyl metyl ete. Loại *tert*-butyl metyl ete bằng cách xả chậm từ bình lắng gạn cho đến khi nhiệt độ phản ứng là 85°C. Để duy trì nhiệt độ này, bổ sung *tert*-butyl metyl ete khi cần để bù lượng mất của dung môi từ thiết bị. Tổng thời gian từ khi bắt đầu làm nóng hỗn hợp phản ứng đến khi ngừng chưng cất là khoảng 4,5 giờ.

Làm nguội hỗn hợp đến 25°C và rót vào một hỗn hợp gồm axit clohydric 0,5N (100 ml) và *tert*-butyl metyl ete (50 ml). Axit hoá hỗn hợp bằng axit clohydric đậm đặc và làm bay hơi, và kết tinh phần còn lại từ hexan (40 ml) thu được sản phẩm nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng (13,24 g, hiệu suất 79 %) nóng chảy ở 90–90,5°C (sau khi kết tinh lại từ hexan).

IR (nujol) 3071, 1721, 1710, 1671, 1516, 1439, 1316, 1280, 1252, 1178, 1129, 1103, 1026, 888, 861 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 8,77–8,73 (m, 1H), 8,28–8,25 (m, 1H), 8,0 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,67–7,60 (m, 3H), 7,40 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

Bước B: Điều chế metyl 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-1-naphtalencarboxylat

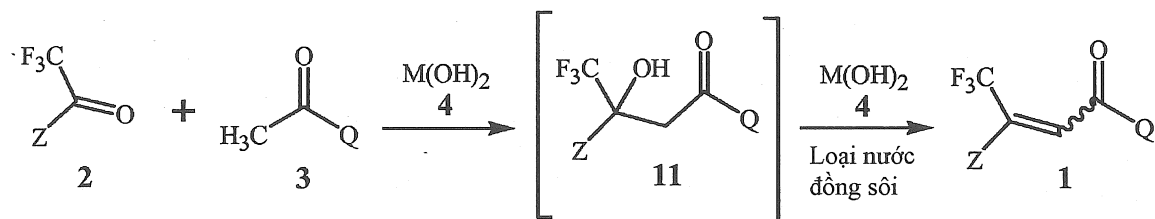
Bổ sung nhỏ giọt natri hydroxit trong nước (50 %, 2,08 g, 25,5 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hydroxylamin sulfat (1,07 g, 6,52 mmol) trong nước (20 ml) ở 25°C. Sau khi bổ sung xong, thêm nhỏ giọt sản phẩm của Ví dụ 8, Bước A (5 g, 10,27 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml) trong 40 phút. Sau bổ sung xong, khuấy hỗn hợp thêm 30 phút. Tách pha hữu cơ và bổ sung vào axit clohydric (100 ml). Chiết hỗn hợp với etyl axetat (2 x 20 ml). Làm bay hơi dung môi hữu cơ ở áp suất giảm. Hoà tan lại phần còn lại trong axit axetic (16 ml) và sau đó làm ấm đến 100°C. Bổ sung nhỏ giọt nước (2 ml), và làm nguội hỗn hợp đến 50°C. Tạo tinh thể mầm hỗn hợp bằng một lượng metyl 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-1-naphtalencarboxylat nhỏ đã được chuẩn bị trước và sau đó làm nguội đến 25°C. Bổ sung nước (2 ml) và làm lạnh hỗn hợp đến 0°C. Lọc hỗn hợp, và rửa chất rắn bằng axit axetic: nước (8 ml: 2 ml). Làm khô chất rắn trong lò chân không thu được sản phẩm nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (3,91 g, hiệu suất 76 %) nóng chảy ở 111,5–112°C (sau kết tinh lại từ axetonitril).

IR (nujol) 1716, 1328, 1306, 1287, 1253, 1242, 1197, 1173, 1137, 1114, 1028, 771 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 8,90–8,87 (m, 1H), 8,82–8,79 (m, 1H), 8,10 (d, $J=7,7$ Hz), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72–7,67 (m, 3H) 7,55 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,34 (1/2 ABq, $J=17,3$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (1/2 ABq, $J=17,3$ Hz, 1H).

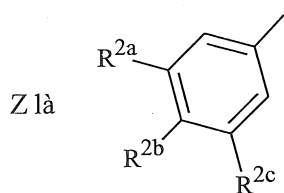
Các Bảng 1–8 sau xác định các kết hợp đặc hiệu của các chất phản ứng, các chất trung gian và các sản phẩm minh hoạ các phương pháp của sáng chế. Các bảng này đặc biệt mô tả các hợp chất cũng như các biến đổi đặc biệt. Trong các bảng này: Et nghĩa là etyl, Me nghĩa là metyl, CN nghĩa là xyano, Ph nghĩa là phenyl, Py nghĩa là pyridinyl, *c*-Pr nghĩa là xyclopropyl, *i*-Pr nghĩa là isopropyl, *n*-Pr nghĩa là propyl thông thường, *s*-Bu nghĩa là butyl bậc hai, *t*-Bu nghĩa là butyl bậc ba, SMe nghĩa là metylthio, S(O)_2 nghĩa là sulfonyl và Thz nghĩa là thiazol. Các liên kết nhóm được viết tắt như nhau; ví dụ, “ $\text{S(O)}_2\text{Me}$ ” nghĩa là metylsulfonyl.

Các bảng 1–6 đề cập đến phương pháp theo sơ đồ 1 biến đổi các hợp chất có các công thức 2 và 3 thành các hợp chất tương ứng có công thức 1. Biến đổi này được cho là xảy ra thông qua các trung gian là các hợp chất có công thức 11.

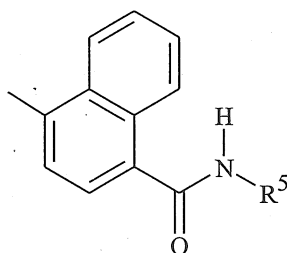


Trong các ví dụ cải biến được thể hiện trong các bảng này, M là Ca, và nước được chưng cất là đồng sôi từ hỗn hợp phản ứng bao gồm *N,N*-dimethylformamid là dung môi không proton phân cực và *tert*-butyl methyl ete là dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước.

Bảng 1



; và Q là



$\underline{\text{R}}^{2a}$	$\underline{\text{R}}^{2b}$	$\underline{\text{R}}^{2c}$	$\underline{\text{R}}^5$	$\underline{\text{R}}^{2a}$	$\underline{\text{R}}^{2b}$	$\underline{\text{R}}^{2c}$	$\underline{\text{R}}^5$
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
Cl	H	Cl	$\text{CH}_2-i\text{-Pr}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}_2-i\text{-Pr}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{OH}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{OH}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{OH}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{OH}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{OH}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{OH}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{OH}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{OH}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{Et}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{Et}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-i\text{-Pr}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-i\text{-Pr}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2-i\text{-Pr}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2-i\text{-Pr}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2-i\text{-Pr}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2-i\text{-Pr}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$
Cl	H	Cl	$\text{CH}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	CF_3	H	Cl	$\text{CH}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$
Cl	H	Cl	CH_2CF_3	CF_3	H	Cl	CH_2CF_3

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)
Cl	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Sme	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ Sme	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Sme	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH(Me)OH
Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F

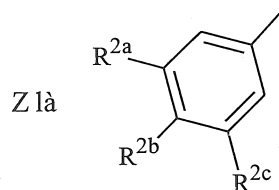
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH ₂ -(2-Py)	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -(2-Py)
Br	H	Br	CH ₂ -(4-Thz)	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -(4-Thz)
Br	H	Br	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ Sme	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ Sme	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Sme	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ -(2-Py)	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	H	CH ₂ -(4-Thz)	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Sme	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ Sme	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Sme	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ OH

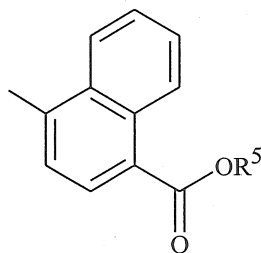
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF ₃	H	F	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ -(2-Py)	Cl	F	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	F	CH ₂ -(4-Thz)	Cl	F	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ Sme	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ Sme
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ Sme	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ Sme
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Sme	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Sme
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ -(2-Py)	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	Br	CH ₂ -(4-Thz)	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	Br	CH ₂ -c-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -c-Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ Sme	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Sme
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ Sme	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ Sme
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Sme	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Sme
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Sme	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Sme
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me

Bảng 2



; và Q là

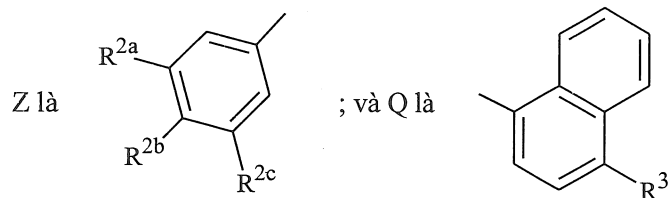


$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$
Cl	H	Cl	CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>s</i> -Bu
Cl	H	Cl	<i>t</i> -Bu
Cl	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ Ph
Br	H	Br	CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	<i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>s</i> -Bu
Br	H	Br	<i>t</i> -Bu
Br	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ Ph
CF ₃	H	H	CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	H	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃

$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$
CF ₃	H	Cl	CH ₃
CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	CF ₃	CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	CF ₃	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	CF ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Ph
Cl	Cl	Cl	CH ₃
Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr
Cl	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu
Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu
Cl	Cl	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃

$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$
CF ₃	H	H	CH ₂ Ph	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	F	CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	F	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	F	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ Ph	Cl	F	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	Br	CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph

Bảng 3



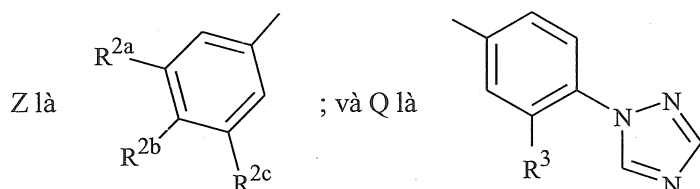
$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^3}$
Cl	H	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF ₃	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF ₃	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF ₃	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	Ome	CF ₃	H	Cl	OMe

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Cl	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	Nitro	CF ₃	H	Cl	nitro
Cl	H	Cl	NH ₂	CF ₃	H	Cl	NH ₂
Cl	H	Cl	Xyano	CF ₃	H	Cl	xyano
Cl	H	Cl	Me	CF ₃	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ Br	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
Cl	H	Cl	CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
Cl	H	Cl	CO ₂ H	CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	Cl	CF ₃	H	CF ₃	Cl
Br	H	Br	Br	CF ₃	H	CF ₃	Br
Br	H	Br	I	CF ₃	H	CF ₃	I
Br	H	Br	OH	CF ₃	H	CF ₃	OH
Br	H	Br	Ome	CF ₃	H	CF ₃	OMe
Br	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	OS(O) ₂ CF ₃
Br	H	Br	Nitro	CF ₃	H	CF ₃	nitro
Br	H	Br	NH ₂	CF ₃	H	CF ₃	NH ₂
Br	H	Br	Xyano	CF ₃	H	CF ₃	xyano
Br	H	Br	Me	CF ₃	H	CF ₃	Me
Br	H	Br	CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ Br	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Br
Br	H	Br	CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OC(O)Me
Br	H	Br	CO ₂ H	CF ₃	H	CF ₃	CO ₂ H
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
CF ₃	H	H	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CF ₃	H	H	I	Cl	Cl	Cl	I
CF ₃	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH
CF ₃	H	H	Ome	Cl	Cl	Cl	OMe
CF ₃	H	H	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	Nitro	Cl	Cl	Cl	nitro
CF ₃	H	H	NH ₂	Cl	Cl	Cl	NH ₂

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF ₃	H	H	Xyano	Cl	Cl	Cl	xyano
CF ₃	H	H	Me	Cl	Cl	Cl	Me
CF ₃	H	H	CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ Br	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	H	CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ OC(O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	H	CO ₂ H	Cl	Cl	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CF ₃	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF ₃	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF ₃	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF ₃	H	F	Ome	Cl	F	Cl	OMe
CF ₃	H	F	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	Nitro	Cl	F	Cl	nitro
CF ₃	H	F	NH ₂	Cl	F	Cl	NH ₂
CF ₃	H	F	Xyano	Cl	F	Cl	xyano
CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ Br	Cl	F	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	F	CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	F	CO ₂ H	Cl	F	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	Cl	OCF ₃	H	Cl	Cl
CF ₃	H	Br	Br	OCF ₃	H	Cl	Br
CF ₃	H	Br	I	OCF ₃	H	Cl	I
CF ₃	H	Br	OH	OCF ₃	H	Cl	OH
CF ₃	H	Br	Ome	OCF ₃	H	Cl	OMe
CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	Nitro	OCF ₃	H	Cl	nitro
CF ₃	H	Br	NH ₂	OCF ₃	H	Cl	NH ₂
CF ₃	H	Br	Xyano	OCF ₃	H	Cl	xyano
CF ₃	H	Br	Me	OCF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ Br	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	Br	CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH

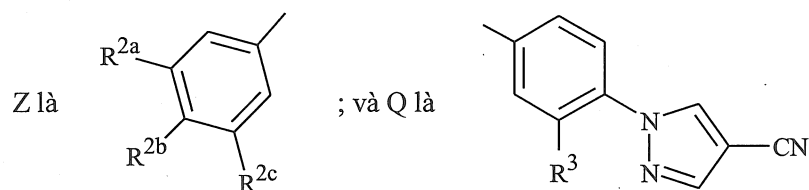
$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^3}$
CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	Br	CO ₂ H	OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr

Bảng 4



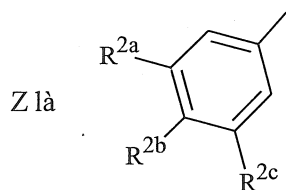
$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^3}$
Cl	H	Cl	CF ₃	H	Br	H	Br	CF ₃	H
Cl	H	Cl	CF ₃	Me	Br	H	Br	CF ₃	Me
Cl	Cl	CN	CF ₃	CN	Br	H	Br	CF ₃	CN
CF ₃	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	F	CF ₃	H
CF ₃	H	Me	CF ₃	Me	CF ₃	H	F	CF ₃	Me
CF ₃	H	H	CF ₃	CN	CF ₃	H	F	CF ₃	CN
CF ₃	H	Cl	CF ₃	H	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	H
CF ₃	H	Cl	CF ₃	Me	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	Me
CF ₃	H	Cl	CF ₃	CN	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	CN
Cl	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	F	Cl	CF ₃	H
Cl	Cl	Cl	CF ₃	CN	Cl	F	Cl	CF ₃	CN
Cl	Cl	Cl	CF ₃	Me	Cl	F	Cl	CF ₃	Me
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	H
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	CN
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	H
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	CN

Bảng 5

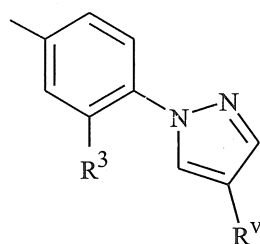


$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^3}$
Cl	H	Cl	CF ₃	H	Br	H	Br	CF ₃	H
Cl	H	Cl	CF ₃	Me	Br	H	Br	CF ₃	Me
Cl	Cl	CN	CF ₃	CN	Br	H	Br	CF ₃	CN
CF ₃	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	F	CF ₃	H
CF ₃	H	Me	CF ₃	Me	CF ₃	H	F	CF ₃	Me
CF ₃	H	H	CF ₃	CN	CF ₃	H	F	CF ₃	CN
CF ₃	H	Cl	CF ₃	H	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	H
CF ₃	H	Cl	CF ₃	Me	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	Me
CF ₃	H	Cl	CF ₃	CN	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	CN
Cl	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	F	Cl	CF ₃	H
Cl	Cl	Cl	CF ₃	CN	Cl	F	Cl	CF ₃	CN
Cl	Cl	Cl	CF ₃	Me	Cl	F	Cl	CF ₃	Me
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	H
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	CN
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	H
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	CN

Bảng 6



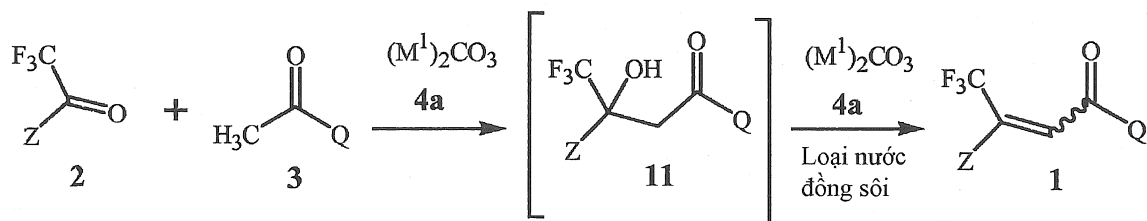
; và Q là



$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^v}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^v}$	$\underline{R^3}$
Cl	H	Cl	Br	H	Br	H	Br	Br	H
Cl	H	Cl	Br	Me	Br	H	Br	Br	Me
Cl	Cl	Cl	Br	CN	Br	H	Br	Br	CN
CF ₃	H	H	Br	H	CF ₃	H	F	Br	H
CF ₃	H	H	Br	Me	CF ₃	H	F	Br	Me
CF ₃	H	H	Br	CN	CF ₃	H	F	Br	CN
CF ₃	H	Cl	Br	H	CF ₃	H	CF ₃	Br	H
CF ₃	H	Cl	Br	Me	CF ₃	H	CF ₃	Br	Me
CF ₃	H	Cl	Br	CN	CF ₃	H	CF ₃	Br	CN

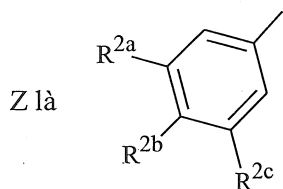
$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^v}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^v}$	$\underline{R^3}$
Cl	Cl	Cl	Br	H	Cl	F	Cl	Br	H
Cl	Cl	Cl	Br	CN	Cl	F	Cl	Br	CN
Cl	Cl	Cl	Br	Me	Cl	F	Cl	Br	Me

Các bảng 7–9 đề cập đến phương pháp theo sơ đồ 1a biến đổi các hợp chất có các công thức 2 và 3 thành các hợp chất tương ứng có công thức 1. Biến đổi này được cho là xảy ra thông qua các trung gian là các hợp chất có công thức 11.

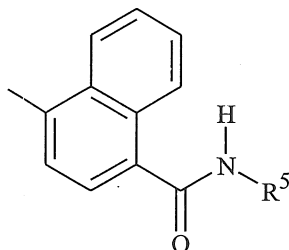


Trong các ví dụ cải biến được thể hiện trong các bảng 7–9, M^1 là K (nghĩa là bazơ là kali cacbonat), và nước được chưng cất là đồng sôi từ hỗn hợp phản ứng bao gồm axetonitril là dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước.

Bảng 7



; và Q là



$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)-i\text{-Pr}$	CF ₃	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)-i\text{-Pr}$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2-i\text{-Pr}$	CF ₃	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2-i\text{-Pr}$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2-i\text{-Pr}$	CF ₃	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2-i\text{-Pr}$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF ₃	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF ₃	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF ₃	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF ₃	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Cl	H	Cl	CH_2CF_3	CF ₃	H	Cl	CH_2CF_3
Cl	H	Cl	$CH_2-(2\text{-Py})$	CF ₃	H	Cl	$CH_2-(2\text{-Py})$
Cl	H	Cl	$CH_2-(4\text{-Thz})$	CF ₃	H	Cl	$CH_2-(4\text{-Thz})$
Cl	H	Cl	$CH_2-c\text{-Pr}$	CF ₃	H	Cl	$CH_2-c\text{-Pr}$
Cl	H	Cl	CH_2CH_2SMe	CF ₃	H	Cl	CH_2CH_2SMe
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	CF ₃	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$	CF ₃	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$	CF ₃	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	CF ₃	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	CF ₃	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF ₃	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	CF ₃	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF ₃	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF ₃	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF ₃	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	CF ₃	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF ₃	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF ₃	H	CF ₃	CH_2CH_3
Br	H	Br	$CH_2-i\text{-Pr}$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2-i\text{-Pr}$
Br	H	Br	CH_2CH_2Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH_2CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2CH_2OH	CF ₃	H	CF ₃	CH_2CH_2OH
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2OH$	CF ₃	H	CF ₃	$CH(Me)CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH(Me)OH$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2CH(Me)OH$
Br	H	Br	$CH_2C(Me)_2OH$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2C(Me)_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2OH$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2CH_2CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2CH_2CH(Me)OH$

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH ₂ -(2-Py)	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -(2-Py)
Br	H	Br	CH ₂ -(4-Thz)	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -(4-Thz)
Br	H	Br	CH ₂ -c-Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -c-Pr
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ -i-Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OH

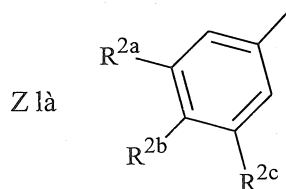
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ -(2-Py)	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	H	CH ₂ -(4-Thz)	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ -(2-Py)	Cl	F	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	F	CH ₂ -(4-Thz)	Cl	F	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me

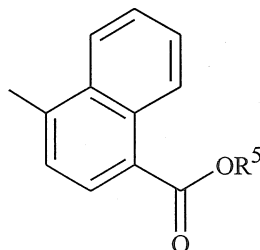
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ -(2-Py)	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	Br	CH ₂ -(4-Thz)	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me

$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me

Bảng 8



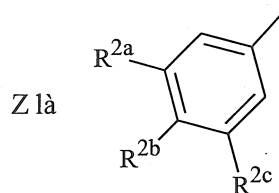
; và Q là



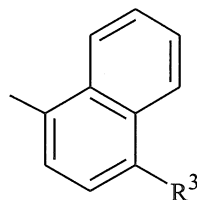
$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$
Cl	H	Cl	CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
Cl	H	Cl	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
Cl	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ Ph	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
Br	H	Br	CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>s</i> -Bu
Br	H	Br	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>t</i> -Bu
Br	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ Ph	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Ph
CF ₃	H	H	CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>s</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	H	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	Cl	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ Ph	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	F	CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	F	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	F	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ Ph	Cl	F	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	Br	CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph

Bảng 9



; và Q là

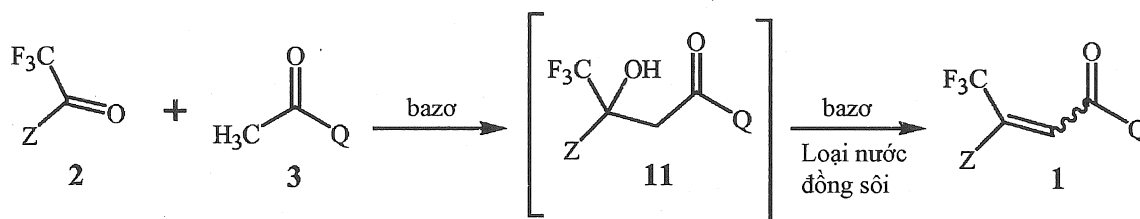


R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Cl	H	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF ₃	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF ₃	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF ₃	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF ₃	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	nitro	CF ₃	H	Cl	nitro
Cl	H	Cl	NH ₂	CF ₃	H	Cl	NH ₂
Cl	H	Cl	xyano	CF ₃	H	Cl	xyano
Cl	H	Cl	Me	CF ₃	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ Br	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
Cl	H	Cl	CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
Cl	H	Cl	CO ₂ H	CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	Cl	CF ₃	H	CF ₃	Cl
Br	H	Br	Br	CF ₃	H	CF ₃	Br
Br	H	Br	I	CF ₃	H	CF ₃	I
Br	H	Br	OH	CF ₃	H	CF ₃	OH
Br	H	Br	OMe	CF ₃	H	CF ₃	OMe
Br	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	OS(O) ₂ CF ₃
Br	H	Br	nitro	CF ₃	H	CF ₃	nitro
Br	H	Br	NH ₂	CF ₃	H	CF ₃	NH ₂
Br	H	Br	xyano	CF ₃	H	CF ₃	xyano
Br	H	Br	Me	CF ₃	H	CF ₃	Me
Br	H	Br	CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ Br	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Br
Br	H	Br	CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OC(O)Me
Br	H	Br	CO ₂ H	CF ₃	H	CF ₃	CO ₂ H
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
CF ₃	H	H	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CF ₃	H	H	I	Cl	Cl	Cl	I

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF ₃	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH
CF ₃	H	H	OMe	Cl	Cl	Cl	OMe
CF ₃	H	H	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	nitro	Cl	Cl	Cl	nitro
CF ₃	H	H	NH ₂	Cl	Cl	Cl	NH ₂
CF ₃	H	H	xyano	Cl	Cl	Cl	xyano
CF ₃	H	H	Me	Cl	Cl	Cl	Me
CF ₃	H	H	CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ Br	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	H	CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ OC(O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	H	CO ₂ H	Cl	Cl	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CF ₃	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF ₃	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF ₃	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF ₃	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF ₃	H	F	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	nitro	Cl	F	Cl	nitro
CF ₃	H	F	NH ₂	Cl	F	Cl	NH ₂
CF ₃	H	F	xyano	Cl	F	Cl	xyano
CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ Br	Cl	F	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	F	CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	F	CO ₂ H	Cl	F	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	Cl	OCF ₃	H	Cl	Cl
CF ₃	H	Br	Br	OCF ₃	H	Cl	Br
CF ₃	H	Br	I	OCF ₃	H	Cl	I
CF ₃	H	Br	OH	OCF ₃	H	Cl	OH
CF ₃	H	Br	OMe	OCF ₃	H	Cl	OMe
CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	nitro	OCF ₃	H	Cl	nitro
CF ₃	H	Br	NH ₂	OCF ₃	H	Cl	NH ₂

$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^3}$
CF ₃	H	Br	xyano	OCF ₃	H	Cl	xyano
CF ₃	H	Br	Me	OCF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ Br	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	Br	CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	Br	CO ₂ H	OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr

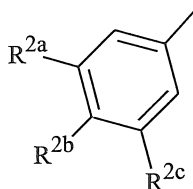
Các bảng 10–12 đề cập đến phương pháp theo sơ đồ 1b biến đổi các hợp chất có các công thức 2 và 3 thành các hợp chất tương ứng có công thức 1. Biến đổi này được cho là xảy ra thông qua các trung gian là các hợp chất có công thức 11.



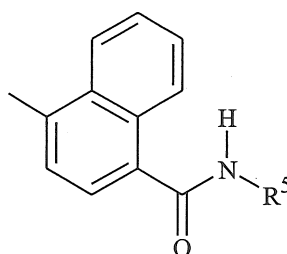
Trong các ví dụ cải biến được thể hiện trong các bảng 10–12, bazơ là 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, và nước được chưng cất là đồng sôi từ hỗn hợp phản ứng bao gồm axetonitril là dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước.

Bảng 10

Z là



; và Q là



$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	H	Cl	CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)
Cl	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH(Me)OH

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	$CH_2C(Me)_2OH$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2C(Me)_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2OH$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2CH_2CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)Et$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2C(=O)N(H)Et$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)-i-Pr$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2C(=O)N(H)-i-Pr$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2-i-Pr$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2C(=O)N(H)CH_2-i-Pr$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2-i-Pr$	CF ₃	H	CF ₃	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2-i-Pr$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF ₃	H	CF ₃	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF ₃	H	CF ₃	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Br	H	Br	CH_2CF_3	CF ₃	H	CF ₃	CH_2CF_3
Br	H	Br	$CH_2-(2-Py)$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2-(2-Py)$
Br	H	Br	$CH_2-(4-Thz)$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2-(4-Thz)$
Br	H	Br	CH_2-c-Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH_2-c-Pr
Br	H	Br	CH_2CH_2SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH_2CH_2SMe
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2SMe$	CF ₃	H	CF ₃	$CH(Me)CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2SMe$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2CH_2CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2CH_2S(=O)Me$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2CH_2S(=O)Me$
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	CF ₃	H	CF ₃	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	CF ₃	H	CF ₃	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF ₃	H	CF ₃	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF ₃	H	CF ₃	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$

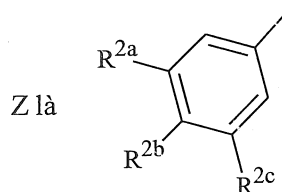
$\underline{R}^{2a}$	$\underline{R}^{2b}$	$\underline{R}^{2c}$	$\underline{R}^5$	$\underline{R}^{2a}$	$\underline{R}^{2b}$	$\underline{R}^{2c}$	$\underline{R}^5$
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ -(2-Py)	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	H	CH ₂ -(4-Thz)	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ -(2-Py)	Cl	F	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	F	CH ₂ -(4-Thz)	Cl	F	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe

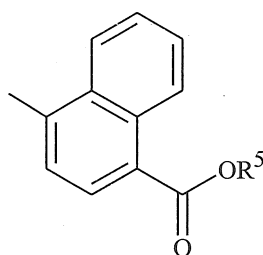
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ -(2-Py)	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	Br	CH ₂ -(4-Thz)	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe

$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me

Bảng 11



; và Q là

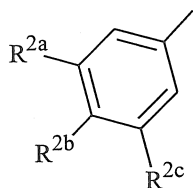


$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^{2a}}$	$\underline{R^{2b}}$	$\underline{R^{2c}}$	$\underline{R^5}$
Cl	H	Cl	CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
Cl	H	Cl	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
Cl	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ Ph	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
Br	H	Br	CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>s</i> -Bu
Br	H	Br	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>t</i> -Bu

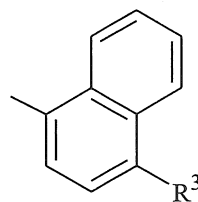
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	CF ₃	H	CF ₃	$(CH_2)_5CH_3$
Br	H	Br	CH ₂ Ph	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Ph
CF ₃	H	H	CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>s</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	H	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	H	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	Cl	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF ₃	H	H	CH ₂ Ph	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	F	CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	F	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	F	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF ₃	H	F	CH ₂ Ph	Cl	F	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	Br	CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	OCF ₃	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph

Bảng 12

Z là



; và Q là

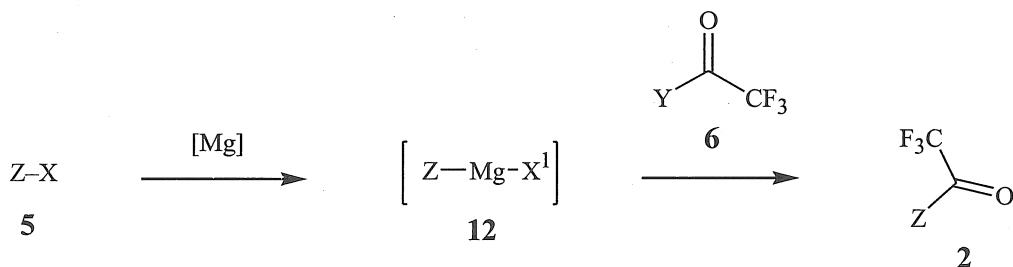


R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Cl	H	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF ₃	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF ₃	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF ₃	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF ₃	H	Cl	Ome
Cl	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	nitro	CF ₃	H	Cl	Nitro
Cl	H	Cl	NH ₂	CF ₃	H	Cl	NH ₂
Cl	H	Cl	xyano	CF ₃	H	Cl	Xyano
Cl	H	Cl	Me	CF ₃	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ Br	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
Cl	H	Cl	CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
Cl	H	Cl	CO ₂ H	CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	Cl	CF ₃	H	CF ₃	Cl
Br	H	Br	Br	CF ₃	H	CF ₃	Br
Br	H	Br	I	CF ₃	H	CF ₃	I
Br	H	Br	OH	CF ₃	H	CF ₃	OH
Br	H	Br	OMe	CF ₃	H	CF ₃	Ome
Br	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	OS(O) ₂ CF ₃
Br	H	Br	nitro	CF ₃	H	CF ₃	Nitro
Br	H	Br	NH ₂	CF ₃	H	CF ₃	NH ₂
Br	H	Br	xyano	CF ₃	H	CF ₃	Xyano
Br	H	Br	Me	CF ₃	H	CF ₃	Me
Br	H	Br	CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ Br	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Br
Br	H	Br	CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OH

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Br	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OC(O)Me
Br	H	Br	CO ₂ H	CF ₃	H	CF ₃	CO ₂ H
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
CF ₃	H	H	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CF ₃	H	H	I	Cl	Cl	Cl	I
CF ₃	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH
CF ₃	H	H	OMe	Cl	Cl	Cl	Ome
CF ₃	H	H	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	nitro	Cl	Cl	Cl	Nitro
CF ₃	H	H	NH ₂	Cl	Cl	Cl	NH ₂
CF ₃	H	H	xyano	Cl	Cl	Cl	Xyano
CF ₃	H	H	Me	Cl	Cl	Cl	Me
CF ₃	H	H	CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ Br	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	H	CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ OC(O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	H	CO ₂ H	Cl	Cl	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CF ₃	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF ₃	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF ₃	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF ₃	H	F	OMe	Cl	F	Cl	Ome
CF ₃	H	F	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	nitro	Cl	F	Cl	Nitro
CF ₃	H	F	NH ₂	Cl	F	Cl	NH ₂
CF ₃	H	F	xyano	Cl	F	Cl	Xyano
CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ Br	Cl	F	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	F	CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	F	CO ₂ H	Cl	F	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	Cl	OCF ₃	H	Cl	Cl
CF ₃	H	Br	Br	OCF ₃	H	Cl	Br

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF ₃	H	Br	I	OCF ₃	H	Cl	I
CF ₃	H	Br	OH	OCF ₃	H	Cl	OH
CF ₃	H	Br	OMe	OCF ₃	H	Cl	Ome
CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	nitro	OCF ₃	H	Cl	Nitro
CF ₃	H	Br	NH ₂	OCF ₃	H	Cl	NH ₂
CF ₃	H	Br	xyano	OCF ₃	H	Cl	Xyano
CF ₃	H	Br	Me	OCF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ Br	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	Br	CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	Br	CO ₂ H	OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr

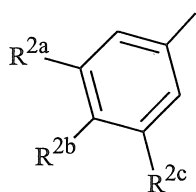
Các bảng 13–14 đề cập đến phương pháp theo sơ đồ 2 biến đổi các hợp chất có công thức 5 thành các chất phản ứng Grignard, mà các chất này được cho tiếp xúc với các hợp chất có công thức 6 để điều chế các hợp chất có công thức 2. X¹ có thể là giống hoặc khác X, như được giải thích trong phần mô tả phương pháp theo sơ đồ 2.



Trong các ví dụ cải biến được thể hiện trong các bảng này dung môi bao gồm tetrahydrofuran.

Bảng 13

Z là



; và [Mg] là kim loại magie (chẳng hạn dạng phoi).

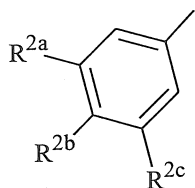
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	OMe	CF ₃	H	Cl	I	Ome
Cl	H	Cl	I	OEt	CF ₃	H	Cl	I	Oet

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃	CF ₃	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
Cl	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂	CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂
Cl	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
Cl	H	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
Cl	H	Cl	Br	OMe	CF ₃	H	Cl	Br	Ome
Cl	H	Cl	Br	OEt	CF ₃	H	Cl	Br	Oet
Cl	H	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃	CF ₃	H	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃) ₂	CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	Br	I	OMe	CF ₃	H	CF ₃	I	OMe
CF ₃	H	Br	I	OEt	CF ₃	H	CF ₃	I	OEt
CF ₃	H	Br	I	O- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃) ₂	CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	I	OMe	CF ₃	H	CF ₃	Br	OMe
CF ₃	H	H	I	OEt	CF ₃	H	CF ₃	Br	OEt
CF ₃	H	H	I	O- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	I	N(CH ₃) ₂	CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	Br	OMe	CF ₃	H	CF ₃	Cl	OMe
CF ₃	H	H	Br	OEt	CF ₃	H	CF ₃	Cl	OEt
CF ₃	H	H	Br	O- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	Cl	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃) ₂	CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)

$\underline{R}^{2a}$	$\underline{R}^{2b}$	$\underline{R}^{2c}$	$\underline{X}$	$\underline{Y}$	$\underline{R}^{2a}$	$\underline{R}^{2b}$	$\underline{R}^{2c}$	$\underline{X}$	$\underline{Y}$
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	Cl	OMe	Cl	Cl	Cl	I	OMe
CF ₃	H	H	Cl	OEt	Cl	Cl	Cl	I	OEt
CF ₃	H	H	Cl	O- <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	Cl	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	F	I	OMe	Cl	Cl	Cl	Br	OMe
CF ₃	H	F	I	OEt	Cl	Cl	Cl	Br	OEt
CF ₃	H	F	I	O- <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	Cl	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	F	I	N(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	F	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	F	Br	OMe	Cl	F	Cl	I	OMe
CF ₃	H	F	Br	OEt	Cl	F	Cl	I	OEt
CF ₃	H	F	Br	O- <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	F	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	F	Br	N(CH ₃) ₂	Cl	F	Cl	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	F	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	F	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	F	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	F	Cl	OMe	Cl	F	Cl	Br	OMe
CF ₃	H	F	Cl	OEt	Cl	F	Cl	Br	OEt
CF ₃	H	F	Cl	O- <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	F	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₃) ₂	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)

Bảng 14

Z là



; và [Mg] là isopropylmagie clorua.

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	OMe
Cl	H	Cl	I	OEt
Cl	H	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
Cl	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂
Cl	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
Cl	H	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
Cl	H	Cl	Br	OMe
Cl	H	Cl	Br	OEt
Cl	H	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	Br	I	OMe
CF ₃	H	Br	I	OEt
CF ₃	H	Br	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	I	OMe
CF ₃	H	H	I	OEt
CF ₃	H	H	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)

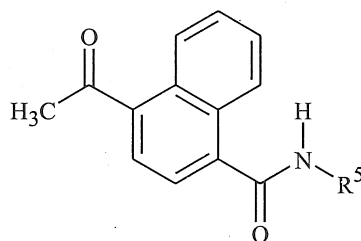
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF ₃	H	Cl	I	OMe
CF ₃	H	Cl	I	OEt
CF ₃	H	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	Cl	Br	OMe
CF ₃	H	Cl	Br	OEt
CF ₃	H	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	CF ₃	I	OMe
CF ₃	H	CF ₃	I	OEt
CF ₃	H	CF ₃	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	CF ₃	Br	OMe
CF ₃	H	CF ₃	Br	OEt
CF ₃	H	CF ₃	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF ₃	H	H	Br	OMe	CF ₃	H	CF ₃	Cl	OMe
CF ₃	H	H	Br	OE _t	CF ₃	H	CF ₃	Cl	OE _t
CF ₃	H	H	Br	O- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	Cl	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃) ₂	CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	Cl	OMe	Cl	Cl	Cl	I	OMe
CF ₃	H	H	Cl	OE _t	Cl	Cl	Cl	I	OE _t
CF ₃	H	H	Cl	O- <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	Cl	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	F	I	OMe	Cl	Cl	Cl	Br	OMe
CF ₃	H	F	I	OE _t	Cl	Cl	Cl	Br	OE _t
CF ₃	H	F	I	O- <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	Cl	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	F	I	N(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	F	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	F	Br	OMe	Cl	F	Cl	I	OMe
CF ₃	H	F	Br	OE _t	Cl	F	Cl	I	OE _t
CF ₃	H	F	Br	O- <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	F	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	F	Br	N(CH ₃) ₂	Cl	F	Cl	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	F	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	F	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	F	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	F	Cl	OMe	Cl	F	Cl	Br	OMe

$\underline{R}^{2a}$	$\underline{R}^{2b}$	$\underline{R}^{2c}$	$\underline{X}$	$\underline{Y}$	$\underline{R}^{2a}$	$\underline{R}^{2b}$	$\underline{R}^{2c}$	$\underline{X}$	$\underline{Y}$
CF ₃	H	F	Cl	OEt	Cl	F	Cl	Br	OEt
CF ₃	H	F	Cl	O- <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	F	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₃) ₂	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)

Các hợp chất sau có công thức 3 được xác định trong bảng 15 được đặc biệt ưu tiên làm các chất trung gian để điều chế các hợp chất tương ứng có công thức 1 như được chỉ ra trong các Sơ đồ 1, 1a và 1b bằng các quy trình được mô tả ở đây kết hợp với các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

Bảng 15

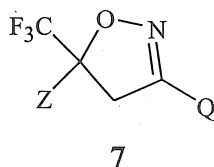


$\underline{R}^5$	$\underline{R}^5$	$\underline{R}^5$
CH ₂ CH ₃	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ CH ₂ Sme	CH ₂ CH ₂ SO ₂ (<i>n</i> -Pr)
CH ₂ CH ₂ Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CH ₂ C(O)NH(Me)
CH(Me)CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NH(<i>n</i> -Pr)
CH ₂ CH(Me)OH	CH(Me)CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NH(<i>s</i> -Bu)
CH ₂ C(Me) ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NMe ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH ₂ C(O)NMe(Et)
CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CH(Me)CH ₂ SO ₂ Me	CH(Me)C(O)NH(Me)
CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH(Me)C(O)NH(Et)
CH ₂ C(O)N(H)Et	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CF ₃	CH(Me)C(O)NH(<i>n</i> -Pr)
CH ₂ C(O)N(H)- <i>i</i> -Pr	CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CF ₃	CH(Me)C(O)NH(<i>i</i> -Pr)
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CH(Me)C(O)NH(<i>s</i> -Bu)
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CHF ₂
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl		CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₂ CF ₃
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Set	CH ₂ C(O)NHCH(Me)CF ₃

<u>R⁵</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁵</u>
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ S(<i>n</i> -Pr)	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH(Me)CF ₃
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Set	CH(Me)C(O)NHCH ₂ CHF ₂
CH ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(O)Et	CH(Me)C(O)NHCH ₂ CH ₂ CF ₃
CH ₂ -(2-Py)	CH ₂ CH ₂ S(O)(<i>n</i> -Pr)	CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF ₃
CH ₂ -(4-Thz)	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O)Et	CH(Me)C(O)NHCH ₂ CH(Me)CF ₃

YÊU CẦU BẢO HỘ

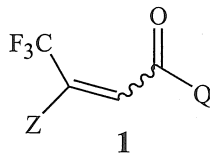
1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 7:



trong đó:

Z là phenyl tùy ý được thế; và

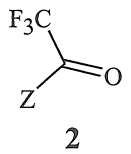
Q là phenyl hoặc 1-naphtalenyl, mỗi nhóm tùy ý được thế;
sử dụng hợp chất có công thức 1:



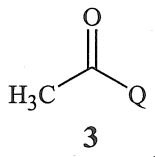
trong đó hợp chất có công thức 1 được điều chế bằng phương pháp bao gồm các bước:

chưng cất nước từ hỗn hợp bao gồm:

a) hợp chất có công thức 2:



b) hợp chất có công thức 3:



và hoặc

- c) bazơ bao gồm ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:
các hydroxit của kim loại kiềm thổ có công thức 4:

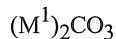


4

trong đó M là Ca, Sr hoặc Ba,
1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en; và
1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en,
và

- d) dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước;
hoặc

- c) bazơ bao gồm ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:
các cacbonat của kim loại kiềm có công thức 4a:



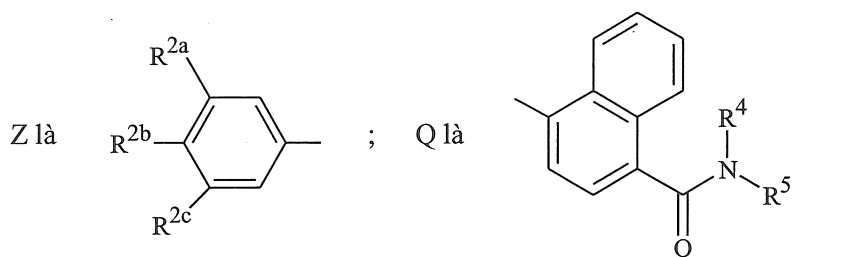
4a

trong đó M^1 là Li, Na hoặc K,

và

- d) dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước,
trong đó dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước
này là axetonitril;

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:



R^{2a} là halogen, C_1-C_2 haloalkyl hoặc C_1-C_2 haloalkoxy;

R^{2b} là H, halogen hoặc xyano;

R^{2c} là H, halogen hoặc CF_3 ;

R^4 là H, C_2-C_7 alkylcarbonyl hoặc C_2-C_7 alkoxy carbonyl; và

R^5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl, mỗi nhóm được thế bởi một nhóm thế độc
lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl,

C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_9 dialkylaminocarbonyl, C_2-C_7 haloalkylaminocarbonyl và C_3-C_9 halođialkylaminocarbonyl.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bazơ là hydroxit của kim loại kiềm thổ có công thức 4 và hỗn hợp còn chứa dung môi không proton phân cực.

4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó M là Ca.

5. Phương pháp theo điểm 3, trong đó dung môi không proton phân cực là N,N-dimetylformamatit.

6. Phương pháp theo điểm 3, trong đó dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước là tert-butyl metyl ete.

7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bazơ là 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en, hoặc hỗn hợp của chúng.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó dung môi không proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đồng sôi thấp với nước là axetonitril.

9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bazơ là cacbonat của kim loại kiềm có công thức 4a.

10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó M^1 là K.

11. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

Z là phenyl tùy ý được thế bởi đến 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^2 ;

Q là phenyl hoặc 1-naphtalenyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bởi đến bốn nhóm thế độc lập được chọn từ R^3 ;

mỗi R^2 độc lập là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 haloalkylthio, C_1-C_6 alkylamino, C_2-C_6 dialkylamino, -CN hoặc -NO₂;

mỗi R^3 độc lập là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 haloalkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_3-C_6 haloxyloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_2-C_7 alkylcarbonyl, C_2-C_7 haloalkylcarbonyl, C_1-C_6 haloalkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 haloalkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 haloalkylsulfonyl; $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, $-CN$, $-OR^{11}$ hoặc $-NO_2$; hoặc vòng phenyl hoặc vòng dị vòng no hoặc không no 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_3-C_6 haloxyloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 haloalkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 haloalkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 haloalkylsulfonyl, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ và R^7 ;

mỗi R^4 độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_4-C_7 alkylxycloalkyl, C_4-C_7 xycloalkylalkyl, C_2-C_7 alkylcarbonyl hoặc C_2-C_7 alkoxyloalkyl;

mỗi R^5 độc lập là H; hoặc C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_4-C_7 alkylxycloalkyl hoặc C_4-C_7 xycloalkylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ R^6 ;

mỗi R^6 độc lập là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 alkylamino, C_2-C_8 dialkylamino, C_3-C_6 xycloalkylamino, C_2-C_7 alkylcarbonyl, C_2-C_7 alkoxyloalkyl, C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_9 dialkylaminocarbonyl, C_2-C_7 haloalkylcarbonyl, C_2-C_7 haloalkoxyloalkyl, C_2-C_7 haloalkylaminocarbonyl, C_3-C_9 haloalkylaminocarbonyl, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$ hoặc $-NO_2$; hoặc Q^1 ;

mỗi R^7 độc lập là vòng phenyl hoặc vòng pyridinyl, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ R^8 ;

mỗi R^8 độc lập là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 haloalkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 haloalkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 haloalkylsulfonyl, C_1-C_6 alkylamino, C_2-C_6 dialkylamino, C_2-C_4 alkylcarbonyl, C_2-C_4 alkoxyloalkyl, C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_7 dialkylaminocarbonyl, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-CN$ hoặc $-NO_2$;

mỗi Q^1 độc lập là vòng phenyl hoặc vòng dị vòng no hoặc không no 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_3-C_6 haloxyccloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 haloalkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 haloalkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 haloalkylsulfonyl, C_1-C_6 alkylamino, C_2-C_6 đialkylamino, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=W)N(R^9)R^{10}$ và $-C(=O)OR^{10}$;

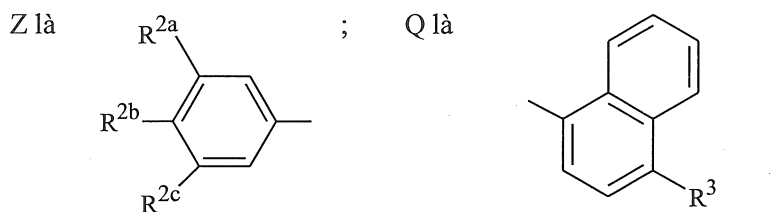
mỗi R^9 độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_4-C_7 alkylxycloalkyl, C_4-C_7 xycloalkylalkyl, C_2-C_7 alkylcarbonyl hoặc C_2-C_7 alkoxyccarbonyl;

mỗi R^{10} độc lập là H; hoặc C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_4-C_7 alkylxycloalkyl hoặc C_4-C_7 xycloalkylalkyl;

mỗi R^{11} độc lập là H; hoặc C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_4-C_7 alkylxycloalkyl, C_4-C_7 xycloalkylalkyl, C_2-C_7 alkylcarbonyl, C_2-C_7 alkoxyccarbonyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl hoặc C_1-C_6 haloalkylsulfonyl; và

mỗi W độc lập là O hoặc S.

12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó:



R^{2a} là halogen, C_1-C_2 haloalkyl hoặc C_1-C_2 haloalkoxy;

R^{2b} là H, halogen hoặc xyano;

R^{2c} là H, halogen hoặc CF_3 ;

R^3 là $C(O)N(R^4)R^5$ hoặc $C(O)OR^{5a}$;

R^4 là H, C_2-C_7 alkylcarbonyl hoặc C_2-C_7 alkoxyccarbonyl; và

R^5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl, mỗi nhóm được thế bởi một nhóm thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_9 đialkylaminocarbonyl, C_2-C_7 haloalkylaminocarbonyl và C_3-C_9 halođialkylaminocarbonyl; và

R^{5a} là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl hoặc C_2-C_6 alkynyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, C_1-C_2 alkoxy và phenyl tùy ý được thế bởi đến 5 nhóm thế được chọn từ halogen và C_1-C_3 alkyl.

13. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

Z là phenyl tùy ý được thế bởi đến 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^2 ; và mỗi R^2 độc lập là F, Cl, Br, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 floalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 floalkoxy, C_1-C_6 alkylthio hoặc C_1-C_6 floalkylthio;

còn bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức 2 bằng cách:

(1) tạo hỗn hợp phản ứng bao gồm chất phản ứng Grignard có nguồn gốc từ hợp chất có công thức 5:



5

trong đó X là Cl, Br hoặc I,

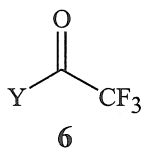
bằng cách cho hợp chất có công thức 5 tiếp xúc với

(a) kim loại magie, hoặc

(b) alkylmagie halogenua

với sự có mặt của dung môi ete; và sau đó

(2) cho hỗn hợp phản ứng tiếp xúc với hợp chất có công thức 6:



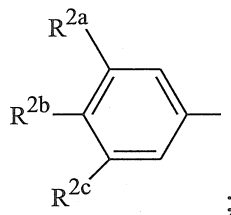
trong đó:

Y là OR^{11} hoặc $NR^{12}R^{13}$;

R^{11} là C_1-C_5 alkyl; và

R^{12} và R^{13} độc lập là C_1-C_2 alkyl; hoặc R^{12} và R^{13} được kết hợp làm $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó Z là:



R^{2a} là F, Cl, Br, C_1-C_2 floalkyl hoặc C_1-C_2 floalkoxy;

R^{2b} là H, F, Cl hoặc Br; và

R^{2c} là H, F, Cl, Br hoặc CF_3 .