



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁸ C07C 51/09; C07C 57/58; C07B 53/00; (13) B
C07B 61/00

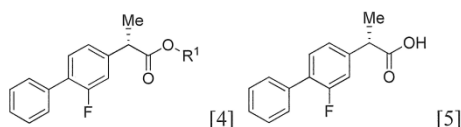
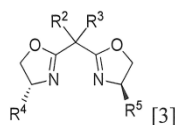
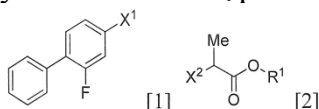


1-0033734

- (21) 1-2018-01818 (22) 29/09/2016
(86) PCT/JP2016/078939 29/09/2016 (87) WO 2017/057642 A1 06/04/2017
(30) 2015-194284 30/09/2015 JP
(45) 25/10/2022 415 (43) 25/07/2018 364A
(73) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 1708633, Japan
(72) OTAKE, Norikazu (JP); MATSUDA, Daisuke (JP); SHIMONO, Rie (JP); TABUSE, Hideaki (JP); MORIYA, Minoru (JP); KOBASHI, Yohei (JP); MATSUDA, Yohei (JP); TAMAOKI, Tomokazu (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) QUY TRÌNH SẢN XUẤT AXIT 2-(2-FLOBIPHENYL-4-YL) PROPANOIC QUANG HOẠT

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic quang hoạt. Quy trình sản xuất này khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức [1] được phản ứng với magie và v.v. để điều chế chất phản ứng hữu cơ-kim loại, mà được phản ứng với hợp chất có công thức [2] với sự có mặt của lượng xúc tác của hợp chất niken và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] để thu được hợp chất có công thức [4] mà sau đó được chuyển hóa thành hợp chất có công thức [5] hoặc muối được dụng của nó.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình mới sản xuất axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic quang hoạt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Biết rằng axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic hoặc các muối được dụng của nó mà có tác dụng kháng viêm, tác dụng giảm đau và v.v. được sử dụng rộng rãi làm thuốc. Các quy trình cho đến nay được báo cáo để sản xuất axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic bao gồm, chẳng hạn, phương pháp thu được axit này bằng cách sử dụng 2-(2-flobiphenyl-4-yl)magie bromua và muối kim loại của axit 2-bromopropionic (tài liệu sáng chế 1) và phương pháp thu được axit này từ hợp chất trung gian của este được điều chế bằng cách sử dụng 2-(2-flobiphenyl-4-yl)magie bromua, este của axit 2-bromopropionic, và chất xúc tác niken (tài liệu sáng chế 2). Tuy nhiên, mỗi phương pháp trong số này kết thúc với sự tổng hợp raxemat và để thu được axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic quang hoạt, ngoài ra còn đòi hỏi thực hiện sự phân giải quang học tiếp theo. Phương pháp cho đến nay được báo cáo đối với sự phân giải quang học là bằng cách tạo ra muối với, chẳng hạn, amin quang hoạt để muối của một trong hai chất đồng phân quang học được phép kết tinh một cách ưu tiên nhưng để thu được axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic có độ tinh khiết quang học cao, cần nhiều hơn một bước tái kết tinh, với sự thu hồi thấp khoảng 60% (tài liệu sáng chế 3). Ngoài ra, phương pháp cho đến nay được báo cáo đối với sự tổng hợp không đối xứng là bằng cách hydro hóa không đối xứng axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)acrylic (tài liệu phi sáng chế 1) nhưng đây không phải là phương pháp thực tế bởi vì không chỉ thực hiện phương pháp này qua nhiều bước mà còn ở cùng thời điểm chất xúc tác rodi độc hại được sử dụng ở bước cuối cùng.

Đối với các kỹ thuật xây dựng liên kết cacbon-cacbon lập thể đặc thù ở vị trí α của carbonyl, tài liệu phi sáng chế 2 báo cáo phản ứng Kumada không đối xứng mà sử dụng chất xúc tác niken và phối tử bisoxazolin quang hoạt trên chất nền α -haloketon trong khi tài liệu phi sáng chế 3 và tài liệu phi sáng chế 4 báo cáo phản ứng Negishi không đối xứng trong đó α -haloamit và α -haloketon lần lượt được sử dụng làm chất nền. Tuy nhiên, phản ứng Kumada không đối xứng đòi hỏi nhiệt độ phản ứng thấp nằm trong khoảng từ -60 đến -40°C ; ngoài ra, cả phản ứng không đối xứng Kumada và phản ứng Negishi đều không thích hợp để sử dụng trong sản xuất ở quy mô công nghiệp do cả hai phản ứng sử dụng từ 6,5 đến 13% phối tử bisoxazolin quang hoạt thu được bằng cách tổng hợp nhiều giai đoạn, và không có báo cáo nào về sự tổng hợp các profen, cũng như sự tổng hợp bằng cách sử dụng làm chất nền, các α -haloeste mà có thể dễ dàng chuyển hóa thành profen. Đối với sự xây dựng các cấu trúc profen, phản ứng Kumada không đối xứng mà sử dụng chất xúc tác coban và phối tử bisoxazolin quang hoạt đã được báo cáo trong tài liệu sáng chế 4, tài liệu sáng chế 5 và tài liệu phi sáng chế 5, và phản ứng Kumada không đối xứng sử dụng chất xúc tác sắt và phối tử bisoxazolin quang hoạt đã được báo cáo trong tài liệu phi sáng chế 6. Tuy nhiên, không phương pháp nào trong các phương pháp này thích hợp sử dụng trong sản xuất ở quy mô công nghiệp do phản ứng Kumada không đối xứng sử dụng chất xúc tác coban có điều kiện nhiệt độ phản ứng rất thấp là -80°C và, ngoài ra, mỗi phản ứng nêu trên sử dụng 6 đến 12% phối tử bisoxazolin quang hoạt.

Do đó, có mong muốn phát triển quy trình thích hợp để sản xuất axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic quang hoạt ở quy mô công nghiệp.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: US3959364A

Tài liệu sáng chế 2: JP 2004-339085A

Tài liệu sáng chế 3: JP 2000-143580A

Tài liệu sáng chế 4: CN103755554

Tài liệu sáng chế 5: CN103755566

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Org. Chem. Front., 2014, 1, 155.

Tài liệu phi sáng chế 2: J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 1264.

Tài liệu phi sáng chế 3: J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 4594.

Tài liệu phi sáng chế 4: Angew. Chem. Int. Ed., 2009, 48, 154.

Tài liệu phi sáng chế 5: J. Am. Chem. Soc., 2014, 136, 17662.

Tài liệu phi sáng chế 6: J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 7128.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

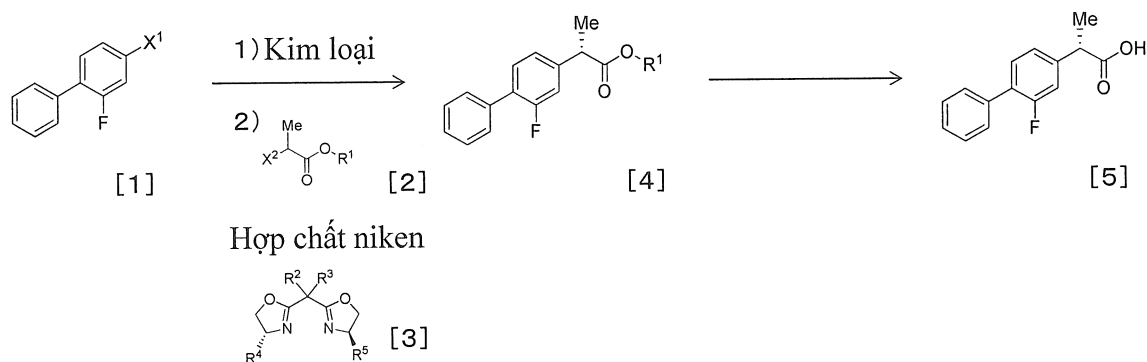
Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình mới sản xuất axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic quang hoạt.

Phương pháp giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã lặp lại các nghiên cứu chuyên sâu với ý định đạt được mục đích nói trên và kết quả là họ nhận thấy như sau: khi hợp chất có công thức [1] (dưới đây đôi khi được gọi là hợp chất [1]) được phản ứng với magie, ngoài ra còn phản ứng với hợp chất kẽm một cách tùy ý, để điều chế chất phản ứng hữu cơ-kim loại, mà được phản ứng với hợp chất có công thức [2] (dưới đây đôi khi được gọi là hợp chất [2]) với sự có mặt của lượng xúc tác của hợp chất

niken và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] (dưới đây đôi khi được gọi là hợp chất [3]) để thu được hợp chất có công thức [4] (dưới đây đôi khi được gọi là hợp chất [4]) mà sau đó được chuyển hóa thành hợp chất có công thức [5] (dưới đây đôi khi được gọi là hợp chất [5]) hoặc muối được dụng của nó, bằng cách đó axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic quang hoạt có thể được sản xuất.

Sơ đồ 1



Các tác giả sáng chế cũng nhận thấy là theo quy trình sản xuất mô tả ở trên, hợp chất có công thức [4] có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất có công thức [2] phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-kim loại được điều chế với sự có mặt của lượng xúc tác nhỏ hơn của hợp chất niken và lượng xúc tác nhỏ hơn của hợp chất quang hoạt có công thức [3] so với các phương pháp thông thường.

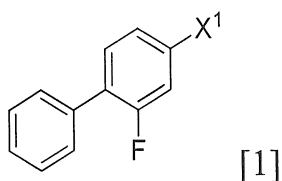
Các tác giả sáng chế còn nhận thấy là theo quy trình sản xuất mô tả ở trên, hợp chất có công thức [4] có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất có công thức [2] phản ứng với chất xúc tác hữu cơ-kim loại được điều chế tại nhiệt độ phản ứng cao hơn với sự có mặt của lượng xúc tác của hợp chất niken và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] so với các phương pháp thông thường.

Nói một cách ngắn gọn, sáng chế đề cập đến các khía cạnh dưới đây.

(1) Quy trình sản xuất axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic quang hoạt hoặc muối được dụng của nó, trong đó quy trình này bao gồm các bước (a)-(c) dưới

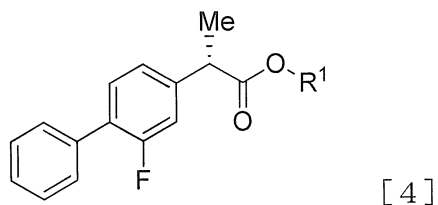
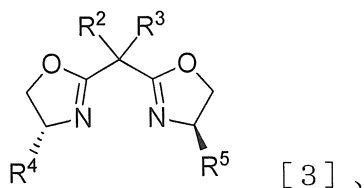
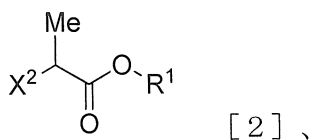
đây:

(a) bước điều chế chất phản ứng hữu cơ-kim loại mà bao gồm cho hợp chất có công thức [1] phản ứng với magie;



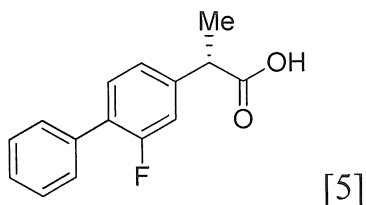
(b) bước cho hợp chất có công thức [2] phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-kim loại được điều chế ở bước (a) với sự có mặt của lượng xúc tác của hợp chất niken và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] để thu được hợp chất có công thức [4]; và

[Công thức 3]



(c) bước chuyển hóa hợp chất thu được có công thức [4] thành hợp chất có công thức [5] hoặc muối được dùng của nó;

[Công thức 4]



với điều kiện là trong các hợp chất có các công thức [1] đến [5] ở các bước (a)-(c) nói trên:

X^1 là nguyên tử halogen;

X^2 là nguyên tử halogen;

R^1 là tert-butyldiphenylsilyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-8} xycloalkyl, phenyl, hoặc benzyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm A1 của các phần tử thế;

R^2 và R^3 độc lập là C_{1-6} alkyl, hoặc R^2 , R^3 và nguyên tử cacbon liên kề với các phần tử thế nêu trên có thể cùng tạo ra C_{3-6} xycloalkan;

R^4 và R^5 độc lập là C_{1-6} alkyl, benzyl, phenetyl, hoặc phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm A2 của các phần tử thế, trong đó nhóm A1 của các phần tử thế là nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và phenyl, và nhóm A2 của các phần tử thế là nhóm bao gồm nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, halo- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo- C_{1-6} alkoxy, và phenyl.

(2) Quy trình như nêu ở mục (1), trong đó ở bước (a), hợp chất có công thức [1], sau khi phản ứng với magie, còn phản ứng với kẽm clorua hoặc kẽm bromua để điều chế chất phản ứng hữu cơ-kim loại.

(3) Quy trình như nêu ở mục (1) hoặc (2), trong đó hợp chất có công thức [2] ở bước (b) là sao cho R^1 là C_{1-6} alkyl.

(4) Quy trình như nêu ở mục (3), trong đó hợp chất có công thức [2] ở bước (b) là sao cho R^1 là tert-butyl.

(5) Quy trình như nêu ở mục bất kỳ trong số các mục từ (2) đến (4), trong đó đối

với hợp chất có công thức [2], lượng xúc tác của hợp chất niken được sử dụng ở bước (b) là từ 0,03 đến 1,00 %mol và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] mà được sử dụng ở bước (b) là từ 0,036 đến 1,20 %mol.

(6) Quy trình như nêu ở mục (1), (3) hoặc (4), trong đó đối với hợp chất có công thức [2], lượng xúc tác của hợp chất niken được sử dụng ở bước (b) là từ 0,50 đến 1,00 %mol và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] mà được sử dụng ở bước (b) là từ 0,60 đến 1,20 %mol.

(7) Quy trình như nêu ở mục bất kỳ trong số các mục từ (2) đến (5), trong đó nhiệt độ phản ứng là từ 0 đến 25°C ở bước (b).

(8) Quy trình như nêu ở mục (1), (3), (4) hoặc (6), trong đó nhiệt độ phản ứng là từ -20 đến 0°C ở bước (b).

(9) Quy trình như nêu ở mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8), trong đó bước chuyển hóa hợp chất có công thức [4] thành hợp chất có công thức [5] ở bước (c) là do chuyển hóa trong các điều kiện axit.

(10) Quy trình như nêu ở mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (9), trong đó hợp chất quang hoạt có công thức [3] ở bước (b) là sao cho R^2 và R^3 đều là metyl, và R^4 và R^5 đều là phenyl.

(11) Quy trình như nêu ở mục bất kỳ trong số các mục từ (2) đến (5) và (7) đến (9), trong đó ở bước (a), tỷ lệ mol giữa chất phản ứng hữu cơ-magie được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức [1] phản ứng với magie và kẽm clorua hoặc kẽm bromua mà còn được phản ứng với chất phản ứng là từ 2:1 đến 3:1.

(12) Quy trình như nêu ở mục (2), trong đó đối với hợp chất có công thức [2], lượng xúc tác của hợp chất niken được sử dụng ở bước (b) là 0,10 %mol hoặc nhỏ hơn, và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] mà được sử dụng ở bước (b) là 0,12 %mol hoặc nhỏ hơn.

(13) Quy trình như nêu ở mục (1), trong đó đối với hợp chất có công thức [2],

lượng xúc tác của hợp chất niken được sử dụng ở bước (b) là 1,00 %mol hoặc nhỏ hơn, và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt công thức [3] mà được sử dụng ở bước (b) là 1,20 %mol hoặc nhỏ hơn.

(14) Quy trình như nêu ở mục (9), trong đó axit được sử dụng ở bước (c) để chuyển hóa thành hợp chất có công thức [5] trong các điều kiện axit là axit được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit formic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, và axit p-toluensulfonic.

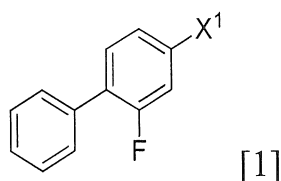
(15) Quy trình như nêu ở mục (2), trong đó đối với hợp chất có công thức [2], lượng xúc tác của hợp chất niken được sử dụng ở bước (b) là 1,00 %mol hoặc nhỏ hơn, và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt công thức [3] mà được sử dụng ở bước (b) là 1,20 %mol hoặc nhỏ hơn.

(16) Quy trình như nêu ở mục (15), trong đó nhiệt độ phản ứng là 0°C hoặc cao hơn ở bước (b).

(17) Quy trình sản xuất axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic quang hoạt hoặc muối được dụng của nó, trong đó quy trình này bao gồm các bước (a) đến (c) dưới đây:

(a) bước điều chế chất phản ứng hữu cơ-kim loại mà bao gồm cho hợp chất có công thức [1] phản ứng với magie và tùy ý còn phản ứng với kẽm clorua hoặc kẽm bromua;

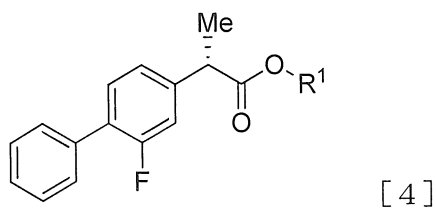
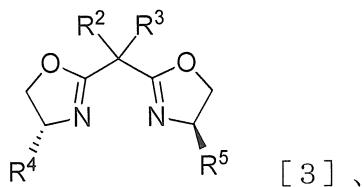
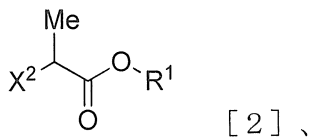
[Công thức 5]



(b) bước cho hợp chất có công thức [2] phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-kim loại được điều chế ở bước (a) với sự có mặt của lượng xúc tác của hợp chất niken và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] để thu được

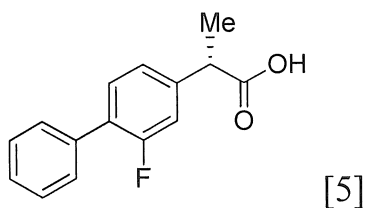
hợp chất có công thức [4]; và

[Công thức 6]



(c) bước chuyển hóa hợp chất thu được có công thức [4] thành hợp chất có công thức [5] hoặc muối được dụng của nó;

[Công thức 7]



trong đó trong các công thức [1] đến [5] ở trên:

X¹ là nguyên tử halogen;

X² là nguyên tử halogen;

R¹ là tert-butyldiphenylsilyl, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₃₋₈ xycloalkyl, phenyl, hoặc benzyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm A1 của các phần tử thế;

R² và R³ độc lập là C₁₋₆ alkyl, hoặc R², R³ và nguyên tử cacbon liền kề với các

phần tử thế này có thể cùng tạo ra C_{3-6} xycloalkan;

R^4 và R^5 độc lập là C_{1-6} alkyl, benzyl, phenetyl, hoặc phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm A2 của các phần tử thế, trong đó nhóm A1 của các phần tử thế là nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và phenyl, và nhóm A2 của các phần tử thế là nhóm bao gồm nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, halo- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo- C_{1-6} alkoxy, và phenyl.

(18) Quy trình như nêu ở mục (17), trong đó ở bước (a), hợp chất có công thức [1], sau khi phản ứng với magie, còn phản ứng với kẽm clorua hoặc kẽm bromua.

(19) Quy trình như nêu ở mục (17), trong đó ở bước (a), hợp chất có công thức [1], sau khi phản ứng với magie, không phản ứng với kẽm clorua hoặc kẽm bromua.

(20) Quy trình như nêu ở mục (17), trong đó hợp chất có công thức [2] ở bước (b) là sao cho R^1 là C_{1-6} alkyl.

(21) Quy trình như nêu ở mục (17), trong đó đối với hợp chất có công thức [2], lượng xúc tác của hợp chất niken được sử dụng ở bước (b) là 1,00 %mol hoặc nhỏ hơn và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] mà được sử dụng ở bước (b) là 1,20 %mol hoặc nhỏ hơn.

(22) Quy trình như nêu ở mục (21), trong đó nhiệt độ phản ứng là 0°C hoặc cao hơn ở bước (b).

(23) Quy trình như nêu ở mục (17), trong đó bước chuyển hóa hợp chất có công thức [4] thành hợp chất có công thức [5] ở bước (c) là do chuyển hóa trong các điều kiện axit.

(24) Quy trình như nêu ở mục (17), trong đó hợp chất quang hoạt có công thức [3] ở bước (b) là sao cho R^2 và R^3 đều là metyl, và R^4 và R^5 đều là phenyl.

(25) Quy trình như nêu ở mục (20), trong đó hợp chất có công thức [2] ở bước

(b) là sao cho R^1 là tert-butyl.

(26) Quy trình như nêu ở mục (18), trong đó ở bước (a), tỷ lệ mol giữa chất phản ứng hữu cơ-magie được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức [1] phản ứng với magie và kẽm clorua hoặc kẽm bromua mà còn phản ứng với chất phản ứng là từ 2:1 đến 3:1.

(27) Quy trình như nêu ở mục (18), trong đó đối với hợp chất có công thức [2], lượng xúc tác của hợp chất niken được sử dụng ở bước (b) là 0,10 %mol hoặc nhỏ hơn, và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] mà được sử dụng ở bước (b) là 0,12 %mol hoặc nhỏ hơn.

(28) Quy trình như nêu ở mục (27), trong đó đối với hợp chất có công thức [2], lượng xúc tác của hợp chất niken được sử dụng ở bước (b) là từ 0,03 đến 0,10 %mol và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt công thức [3] mà được sử dụng ở bước (b) là từ 0,036 đến 0,12 %mol.

(29) Quy trình như nêu ở mục (19), trong đó đối với hợp chất có công thức [2], lượng xúc tác của hợp chất niken được sử dụng ở bước (b) là 1,00 %mol hoặc nhỏ hơn, và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt công thức [3] mà được sử dụng ở bước (b) là 1,20 %mol hoặc nhỏ hơn.

(30) Quy trình như nêu ở mục (29), trong đó đối với hợp chất có công thức [2], lượng xúc tác của hợp chất niken được sử dụng ở bước (b) là từ 0,50 đến 1,00 %mol và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt công thức [3] mà được sử dụng ở bước (b) là từ 0,60 đến 1,20 %mol.

(31) Quy trình như nêu ở mục (22), trong đó nhiệt độ phản ứng là từ 0 đến 25°C ở bước (b).

(32) Quy trình như nêu ở mục (23), trong đó axit được sử dụng ở bước (c) để chuyển hóa thành hợp chất có công thức [5] trong các điều kiện axit là axit được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit formic, axit trifloaxetic,

axit metansulfonic, và axit p-toluensulfonic.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic có thể được sản xuất với độ tinh khiết quang học cao. Ngoài ra, theo sáng chế, hợp chất có công thức [4] có thể được sản xuất sử dụng lượng xúc tác nhỏ hơn của hợp chất niken và lượng xúc tác nhỏ hơn của hợp chất quang hoạt có công thức [3] so với trong các phương pháp thông thường. Ngoài ra, theo sáng chế, hợp chất có công thức [4] có thể được sản xuất ở nhiệt độ phản ứng cao hơn trong các phương pháp thông thường.

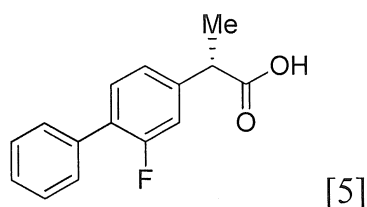
Theo sáng chế, các phương pháp hữu dụng là các quy trình sản xuất công nghiệp axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic quang hoạt được đề xuất trong đó hợp chất này là thuốc có tác dụng kháng viêm và giảm đau.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trên các trang tiếp theo, sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết.

Axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic quang hoạt mà có thể được sản xuất bởi sáng chế có cấu trúc được mô tả dưới đây:

[Công thức 8]



Dưới đây, trừ khi có quy định khác, “hợp chất quang hoạt” có công thức [4] và [5] là dạng (S) hoặc dạng (R) về cấu hình tuyệt đối.

Trong sáng chế, “n” có nghĩa là thường, “i” iso, “s” và “sec” bậc hai, “t” và “tert” bậc ba, “c” xyclo, “o” ortho, “m” meta, và “p” para.

“Nguyên tử halogen” là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot.

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl” là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, 2-metylbutyl, tert-amyl, n-hexyl, isohexyl, v.v..

Thuật ngữ “halo-C₁₋₆ alkyl” là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon như được thế bởi (các) nguyên tử halogen. Số lần thế halogen ưu tiên là từ một đến năm, và nguyên tử halogen ưu tiên là nguyên tử flo. Các ví dụ bao gồm monoflometyl, diflometyl, triflometyl, 1-floetyl, 1,1-difloetyl, 1,1,2,2,2-pentafloetyl, 2-floetyl, 2-flo-2-metylpropyl, 2,2-diflopropyl, 1-flo-2-metylpropan-2-yl, 1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl, 1-flopentyl, 1-flohexyl, v.v..

Thuật ngữ “C₂₋₆ alkenyl” là alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm etenyl, (E)-prop-1-en-1-yl, (Z)-prop-1-en-1-yl, prop-2-en-1-yl, but-3-en-1-yl, pent-4-en-1-yl, hex-5-en-1-yl, v.v..

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkoxy” là alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, 2-metylbutoxy, n-hexyloxy, isohexyloxy, v.v..

Thuật ngữ “halo-C₁₋₆ alkoxy” là alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon như được thế bởi (các) nguyên tử halogen. Số lần thế halogen ưu tiên là từ một đến năm, và nguyên tử halogen được ưu tiên là nguyên tử flo. Các ví dụ bao gồm monoflometoxy, diflometoxy, triflometoxy, 1-floetoxi, 1,1-difloetoxi, 1,1,2,2-tetrafloetoxi, 2-floetoxi, 2,2,2-trifloetoxi, 3,3,3-triflopropoxy, 1,3-diflopropan-2-yloxy, 2-flo-2-metylpropoxy, 2,2-diflopropoxy, 1-flo-2-metylpropan-2-yloxy, 1,1-diflo-2-metylpropan-2-yloxy,

4,4,4-triflobutoxy, v.v..

Thuật ngữ “C₃₋₆ xycloalkan” có nghĩa là xycloalkan có 3 đến 6 nguyên tử cacbon được chọn từ nhóm bao gồm xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, và xyclohexan.

Thuật ngữ “C₃₋₈ xycloalkyl” có nghĩa là xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon được chọn từ nhóm bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl.

“Chất phản ứng hữu cơ-kim loại” là chất phản ứng được điều chế bằng cách cho (các) hợp chất hữu cơ phản ứng với (các) chất phản ứng kim loại và chất phản ứng hữu cơ-kim loại như vậy bao gồm chất phản ứng được điều chế bằng cách cho chất phản ứng hữu cơ-kim loại thu được phản ứng với một chất phản ứng kim loại khác. Theo sáng chế, chất phản ứng hữu cơ-kim loại là chất phản ứng hữu cơ-magie được điều chế bằng cách cho hợp chất hữu cơ phản ứng với magie (chất phản ứng này dưới đây đôi khi được gọi là chất phản ứng Grignard), cũng như là hữu cơ-kẽm bao gồm chất phản ứng được điều chế bằng cách cho phản ứng với hợp chất kẽm (chất phản ứng dưới đây được gọi là chất phản ứng hữu cơ-kẽm).

“Hợp chất kẽm” có thể là loại bất kỳ mà, khi phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-magie, có thể được điều chế như chất phản ứng hữu cơ-kẽm và có thể được lấy làm ví dụ bởi kẽm halogenua, cụ thể bởi kẽm clorua, kẽm bromua, hoặc kẽm iodua.

Thuật ngữ “hợp chất niken” là hợp chất niken chứa halogen hoặc phức chất niken và các ví dụ bao gồm niken(II) clorua, niken(II) bromua, niken(II) iodua, phức chất niken(II) clorua/DME (DME: 1,2-dimetoxyetan), niken(II) axetylaxetonat, và niken(II) bis(triphenylphosphin) clorua.

“Dung môi gốc ete” có thể được lấy làm ví dụ bởi tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, metyltetrahydrofuran, dietyl ete, dimetoxyetan, và xyclopentyl metyl ete.

“Dung môi gốc benzen” có thể được lấy làm ví dụ bởi benzen, toluen, và xylen.

“Dung môi gốc hydrocacbon” có thể được lấy làm ví dụ bởi toluen, xylen, benzen, heptan, và hexan.

“Dung môi rượu” có thể được lấy làm ví dụ bởi metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, và tert-butyl alcohol.

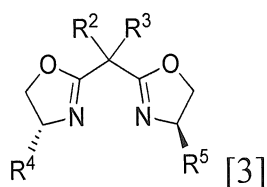
“Dung môi gốc este” có thể được lấy làm ví dụ bởi etyl axetat.

“Muối được dụng” có thể được lấy làm ví dụ bởi các muối của axit amin như muối glyxin, muối lysin, muối arginin, muối histidin, muối ornithin, muối axit glutamic, và muối axit aspartic; muối vô cơ như muối lithi, muối natri, muối kali, muối canxi, và muối magie; hoặc các muối với các bazơ hữu cơ như muối amoni, muối triethylamin, muối diisopropylamin, và muối xyclohexylamin.

Lưu ý là các muối bao gồm các muối ngậm nước.

Hợp chất quang hoạt có công thức [3] sẽ được mô tả dưới đây.

[Công thức 9]



Theo quy trình sản xuất của sáng chế, hợp chất có công thức [2] được phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-kim loại được điều chế ở bước (a) sử dụng lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] với sự có mặt của lượng xúc tác của hợp chất niken, bằng cách đó hợp chất quang hoạt có công thức [4] có thể được sản xuất.

Trong quy trình này, nếu hợp chất quang hoạt có công thức [3] có cấu hình tuyệt đối là (R,R) được sử dụng, hợp chất có công thức [4] có cấu hình

tuyệt đối là (S) có thể được sản xuất. Ngược lại, nếu hợp chất quang hoạt có công thức [3] có cấu hình tuyệt đối là (S,S) được sử dụng, hợp chất có công thức [4] có cấu hình tuyệt đối là (R) có thể được sản xuất.

Các hợp chất quang hoạt có công thức [3] hoặc có thể mua được trên thị trường hoặc có thể thu được bằng các phương pháp đã biết được mô tả trong tài liệu (chẳng hạn, J. Am. Chem. Soc., 2014, 136, 17662).

Các ký hiệu (R) và (S) được sử dụng ở đây để chỉ rõ các cấu hình của phân tử đối ảnh có sự đối ảnh trung tâm. Các ký hiệu (Z) và (E) được sử dụng ở đây để mô tả hóa học lập thể của phân tử có liên kết đôi: các nhóm phân tử thế gắn vào mỗi nguyên tử cacbon của liên kết đôi theo mặt phẳng của phân tử được xem xét và nếu nhóm ưu tiên hơn theo quy tắc trình tự ở phía đối diện của liên kết đôi, phân tử này được chỉ định (E) và nếu nhóm ưu tiên hơn ở cùng một phía, phân tử được chỉ định (Z).

“Chất xúc tác” là chất mà không tự thay đổi nhưng đóng vai trò hoạt động như chất trung gian cho chất khác để tham gia phản ứng hóa học để tốc độ phản ứng tăng hay giảm. Nhìn chung, chất xúc tác có thể được sử dụng theo lượng nhỏ hơn hoặc bằng lượng chất khác (hoặc chất nền) mà tham gia phản ứng. Theo sáng chế, “lượng xúc tác” có nghĩa là như dưới đây: đưa ra, chẳng hạn, trường hợp mà hợp chất có công thức [2] được phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-magie và trong trường hợp này, đối với hợp chất có công thức [2], hợp chất niken được sử dụng theo lượng là 10 %mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nếu 1,00 %mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,50 đến 1,00 %mol, ngược lại hợp chất quang hoạt có công thức [3] là 12 %mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nếu 1,20 %mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,60 đến 1,20 %mol; đưa ra, chẳng hạn, trường hợp mà hợp chất có công thức [2] được phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-kẽm và trong trường hợp này, đối với hợp chất có công thức [2], hợp chất niken được sử dụng theo lượng là 10 %mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nếu 1,00 %mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn

nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,03 đến 1,00 %mol, còn tốt hơn nữa nếu 0,10 %mol hoặc nhỏ hơn, và tốt nhất nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,10 %mol, ngược lại hợp chất quang hoạt có công thức [3] được sử dụng theo lượng là 12 %mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,036 đến 1,20 %mol, tốt hơn nữa nếu 0,12 %mol hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,036 đến 0,12 %mol.

Không có giới hạn trên cụ thể về lượng trong đó hợp chất [3] được sử dụng nhưng nếu được sử dụng với lượng vượt quá đối với hợp chất niken, phản ứng có thể diễn ra hiệu quả.

Trong trường hợp mà hợp chất [3] được sử dụng làm chất xúc tác, lượng chất này là 12 %mol hoặc nhỏ hơn đối với hợp chất [2] và trong trường hợp mà hợp chất có công thức [2] được phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-magie, tốt hơn nữa nếu được sử dụng theo lượng là 1,20 %mol hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 0,60 đến 1,20 %mol; trong trường hợp mà hợp chất có công thức [2] được phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-kẽm, tốt hơn nữa nếu được sử dụng theo lượng là 0,12 %mol hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 0,036 đến 0,12 %mol.

Không có giới hạn trên cụ thể về lượng hợp chất niken.

Trong trường hợp mà hợp chất niken được sử dụng làm chất xúc tác, lượng chất này là 10 %mol hoặc nhỏ hơn đối với hợp chất [2] và trong trường hợp mà hợp chất có công thức [2] được phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-magie, tốt hơn nữa nếu được sử dụng theo lượng là 1,00 %mol hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 0,50 đến 1,00 %mol; trong trường hợp mà hợp chất có công thức [2] được phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-kẽm, tốt hơn nữa nếu được sử dụng theo lượng là 0,10 %mol hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa nếu theo lượng nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,10 %mol.

Các phương án ưu tiên của sáng chế là như dưới đây.

X^1 được ưu tiên là nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nguyên tử iot;
 X^1 được ưu tiên hơn là nguyên tử brom.

X^2 được ưu tiên là nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nguyên tử iot;
 X^2 được ưu tiên hơn là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom.

R^1 được ưu tiên là tert-butyldiphenylsilyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-8} xycloalkyl, phenyl, hoặc benzyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm A1 của các phần tử thế; R^1 được ưu tiên hơn là tert-butyldiphenylsilyl, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, hoặc benzyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm A1 của các phần tử thế; R^1 còn được ưu tiên hơn nữa là tert-butyldiphenylsilyl, tert-butyl, neopentyl, tert-amyl, xyclohexyl, 1-metyl-1-phenyletyl, hoặc benzhydryl; R^1 được ưu tiên nhất là tert-butyl.

R^2 được ưu tiên là C_{1-6} alkyl; R^2 được ưu tiên hơn nữa là metyl hoặc etyl;
 R^2 còn được ưu tiên hơn nữa là metyl.

R^3 được ưu tiên là C_{1-6} alkyl; R^3 được ưu tiên hơn nữa là metyl hoặc etyl;
 R^3 còn được ưu tiên hơn nữa là metyl.

C_{3-6} xycloalkan được ưu tiên trong đó R^2 , R^3 và nguyên tử cacbon liền kề với các phần tử thế này cùng tạo ra là xyclopropan.

R^4 ưu tiên là C_{1-6} alkyl hoặc phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm A2 của các phần tử thế, và R^4 được ưu tiên hơn nữa là phenyl.

R^5 được ưu tiên là C_{1-6} alkyl hoặc phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm A2 của các phần tử thế, và R^5 được ưu tiên hơn nữa là phenyl.

Hợp chất kẽm được ưu tiên mà chất phản ứng hữu cơ-magie (chất phản ứng Grignard) thu được bằng cách cho hợp chất có công thức [1] phản ứng với

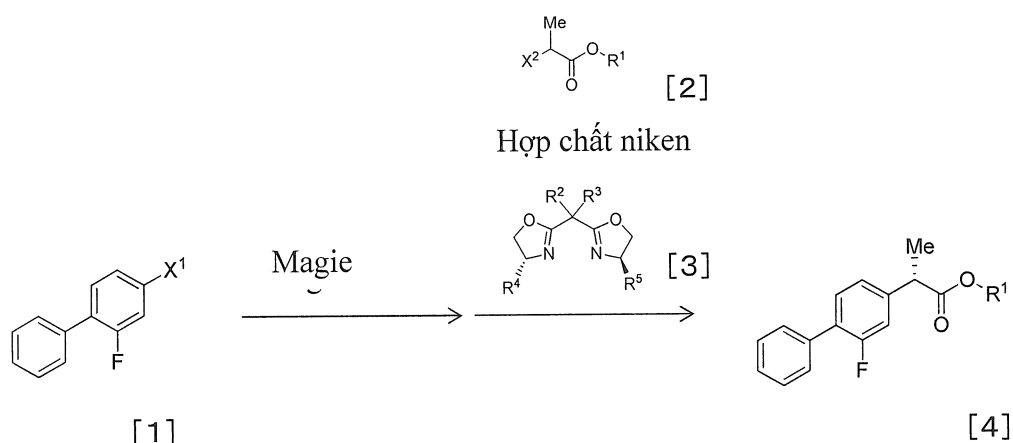
magie tùy ý được phản ứng thêm nữa là kẽm clorua hoặc kẽm bromua.

Hợp chất niken được ưu tiên là niken(II) clorua, niken(II) iodua, phức chất niken(II) clorua/DME, niken(II) axetylaxetonat, hoặc niken(II) bis(triphenylphosphin) clorua.

Phương án ưu tiên để sản xuất hợp chất có công thức [4] theo sáng chế là phương pháp sản xuất được mô tả bởi sơ đồ 2 dưới đây.

Sơ đồ 2

[Công thức 10]



trong đó các phương án ưu tiên của X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được mô tả ở trên.

Trong trường hợp này, phương án ưu tiên hơn nữa là trong đó:

X^1 là nguyên tử brom;

X^2 là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom;

R^1 là tert-butyl;

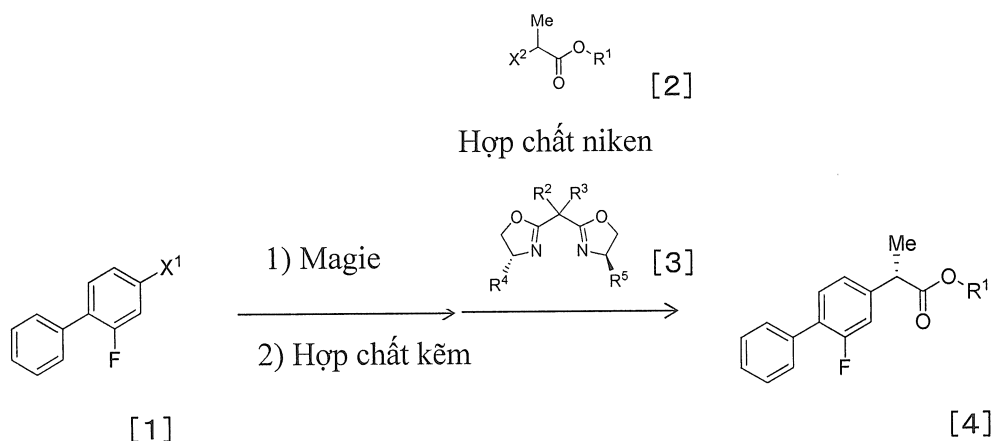
R^2 và R^3 đều là metyl; và

R^4 và R^5 đều là phenyl.

Phương án ưu tiên khác để sản xuất hợp chất có công thức [4] trong sáng chế là phương pháp sản xuất được mô tả bởi sơ đồ 3 dưới đây.

Sơ đồ 3

[Công thức 11]



trong đó các phương án ưu tiên của X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được mô tả ở trên. Hợp chất kẽm là kẽm clorua hoặc kẽm bromua.

Trong trường hợp này, phương án ưu tiên hơn nữa là trong đó:

X^1 là nguyên tử brom;

X^2 là nguyên tử brom;

R^1 là tert-butyldiphenylsilyl, tert-butyl, neopentyl, tert-amyl, xyclohexyl, 1-metyl-1-phenyletyl, hoặc benzhydryl;

R^2 và R^3 đều là metyl hoặc etyl;

hoặc C_{3-6} xycloalkan trong đó R^2 , R^3 và nguyên tử cacbon liền kề với các phần tử thế này cùng tạo ra là xyclopropan;

R^4 và R^5 đều là phenyl; và

hợp chất kẽm là kẽm bromua.

Trong trường hợp này, phương án còn ưu tiên hơn nữa là trong đó:

R^2 và R^3 đều là metyl.

Trong trường hợp này, phương án ưu còn tiên hơn nữa là trong đó:

R^1 là tert-butyl.

Một phương án ưu tiên hơn nữa là trường hợp dưới đây:

X^1 là nguyên tử brom;

X^2 là nguyên tử brom;

R^1 là tert-butyl, tert-amyl, 1-metyl-1-phenyletyl, hoặc benzhydryl;

R^2 và R^3 đều là metyl hoặc etyl;

hoặc C_{3-6} xycloalkan trong đó R^2 , R^3 và nguyên tử cacbon liền kề với các phần tử thế này cùng tạo ra là xyclopropan;

R^4 và R^5 đều là phenyl; và

hợp chất kẽm là kẽm bromua.

Trong trường hợp này, phương án còn ưu tiên hơn nữa là trong đó:

R^2 và R^3 đều là metyl.

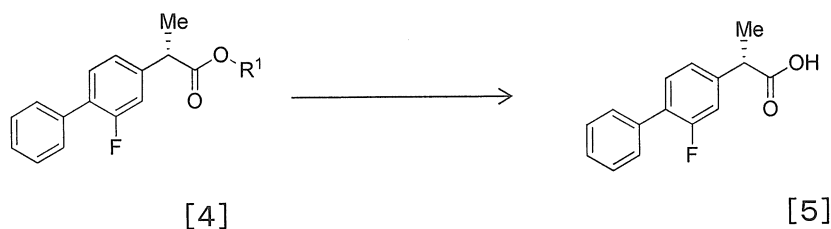
Trong trường hợp này, vẫn còn một phương án ưu tiên hơn nữa là trong đó:

R^1 là tert-butyl.

Theo phương pháp sản xuất được mô tả bởi sơ đồ 4 dưới đây để chuyển hóa hợp chất thu được có công thức [4] thành hợp chất có công thức [5], phương án ưu tiên là chuyển hóa trong các điều kiện axit.

Sơ đồ 4

[Công thức 12]



trong đó phương án được ưu tiên của R^1 là như được mô tả ở trên.

Trong trường hợp này, phương án ưu tiên hơn nữa là trong đó:

R^1 là tert-butyl.

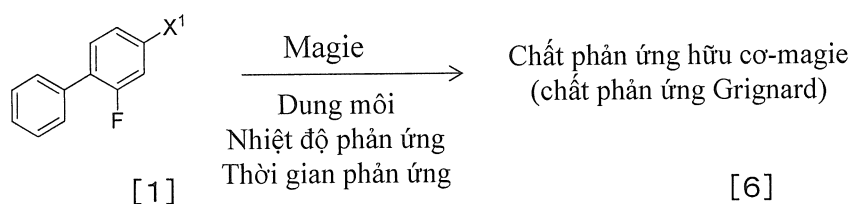
Trong trường hợp này, axit được ưu tiên sử dụng khi chuyển hóa thành hợp chất có công thức [5] là axit được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit formic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, và axit p-toluensulfonic, và axit được ưu tiên hơn nữa là axit formic.

Tiếp theo, các bước lần lượt trong phương pháp sản xuất của sáng chế được mô tả một cách chi tiết.

1. Bước (a), phương pháp điều chế chất phản ứng hữu cơ-magie [6]

Sơ đồ 5

[Công thức 13]



trong đó X^1 là như được xác định ở trên.

Hợp chất [1] được sử dụng ở bước này có thể là hợp chất trong đó X^1 là

nguyên tử halogen. Trong trường hợp này, sử dụng hợp chất [1] trong đó X^1 là nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot được ưu tiên, và sử dụng hợp chất [1] trong đó X^1 là nguyên tử brom được ưu tiên hơn.

Magie về mặt lý thuyết đủ để sử dụng lượng tương đương đối với hợp chất [1] nhưng sử dụng lượng có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,3 đương lượng.

Dung môi bất kỳ có thể được sử dụng ở bước này với điều kiện là không tự ức chế quy trình phản ứng của nó. Các dung môi được ưu tiên là gốc ete; các dung môi được ưu tiên hơn là tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, metyltetrahydrofuran, và diethyl ete; dung môi được ưu tiên hơn là tetrahydrofuran.

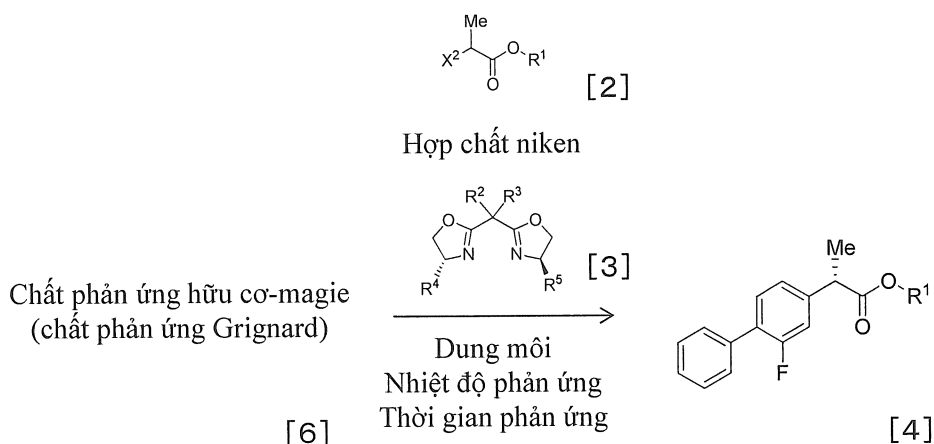
Nhiệt độ phản ứng tốt hơn nếu được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 0 đến 60°C và nếu cần, có thể tiến hành làm mát hoặc gia nhiệt. Trong điều chế chất phản ứng Grignard, chất phụ gia như iot và 1,2-dibromoetan có thể được sử dụng.

Trong khi thời gian phản ứng có thể được xác định bằng cách kiểm tra lượng hợp chất [1] làm nguyên liệu còn lại là bao nhiêu, thì nó thường có thể được điều chỉnh nằm trong khoảng từ nửa giờ đến không lớn hơn 10 giờ sau khi bổ sung hợp chất [1]. Tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 2 đến 3 giờ.

2. Bước (b), phương pháp sản xuất hợp chất có công thức [4] từ chất phản ứng hữu cơ-magie [6]

Sơ đồ 6

[Công thức 14]



trong đó X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được xác định ở trên.

Hợp chất [2] được sử dụng ở bước này có thể là hợp chất trong đó X^2 là nguyên tử halogen. Trong trường hợp này, sử dụng hợp chất [2] trong đó X^2 là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom được ưu tiên, và sử dụng hợp chất [2] trong đó X^2 là nguyên tử brom được ưu tiên hơn. Cũng có thể sử dụng hợp chất [2] trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl. Trong trường hợp này, sử dụng hợp chất [2] trong đó R^1 là tert-butyl được ưu tiên.

Chất phản ứng Grignard được làm cho phản ứng với hợp chất [2] được sử dụng theo cách mà hợp chất [1] làm nguyên liệu được sử dụng theo lượng tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng đối với hợp chất [2].

Hợp chất [3] được sử dụng ở bước này có thể là hợp chất trong đó R^2 và R^3 độc lập là C_{1-6} alkyl. Trong trường hợp này, sử dụng hợp chất [3] trong đó R^2 và R^3 đều là methyl được ưu tiên.

Cũng có thể sử dụng hợp chất [3] trong đó R^4 và R^5 độc lập là C_{1-6} alkyl, benzyl, phenetyl, hoặc phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm A2 của các phần tử thế. Trong trường hợp này, sử dụng hợp chất [3] trong đó R^4 và R^5 đều là phenyl được ưu tiên.

Không có giới hạn trên cụ thể về lượng trong đó hợp chất [3] được sử

dụng nhưng nếu nó được sử dụng với lượng vượt quá đối với hợp chất niken, phản ứng có thể diễn ra hiệu quả.

Trong trường hợp mà hợp chất [3] được sử dụng làm chất xúc tác, lượng chất này là 12 %mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa nếu là 1,20 %mol hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa nếu là từ 0,60 đến 1,20 %mol, đối với hợp chất [2].

Không có giới hạn trên cụ thể về lượng hợp chất niken nhưng nếu nó là 0,5 %mol hoặc lớn hơn đối với hợp chất [2], phản ứng có thể diễn ra hiệu quả.

Trong trường hợp mà hợp chất niken được sử dụng làm chất xúc tác, lượng chất này là 10 %mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa nếu 1,00 %mol hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa nếu từ 0,50 đến 1,00 %mol, đối với hợp chất [2].

Đối với các hợp chất niken được sử dụng, các chất xúc tác niken đã biết thường được đề cập, bao gồm phức chất niken(II) clorua/DME, niken(II) clorua, niken(II) bis(triphenylphosphin) clorua, niken(II) iodua, niken(II) axetylaxetonat, v.v.; phức chất niken(II) clorua/DME và niken(II) axetylaxetonat được ưu tiên hơn, với niken(II) axetylaxetonat được ưu tiên hơn nữa.

Dung môi bất kỳ có thể được sử dụng ở bước này với điều kiện là nó không tự ngăn chặn quá trình phản ứng của nó. Các dung môi được ưu tiên là gốc ete và gốc benzen; dung môi ưu tiên hơn là tetrahydrofuran.

Các dung môi có thể được sử dụng riêng biệt hoặc trong hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều loại. Lượng sử dụng thường bị ảnh hưởng bởi các hợp chất được sử dụng trong các phản ứng cũng như là bởi các đặc tính của các chất phản ứng, vì thế nó có thể thiết lập tại giá trị bất kỳ phụ thuộc vào các loại hợp chất. Tốt hơn nếu, nồng độ của hợp chất [2] nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1M, tốt hơn nữa nếu từ 0,1 đến 0,5M.

Nhiệt độ phản ứng có thể ở nhiệt độ bất kỳ giữa -78°C và điểm sôi của dung môi phản ứng nhưng tốt hơn nếu được chọn ở giữa -20°C đến nhiệt độ

phòng, tốt hơn nữa nếu giữa -20°C đến 0°C , và còn tốt hơn nữa nếu ở 0°C .

Trong khi thời gian phản ứng có thể được xác định bằng cách kiểm tra lượng hợp chất [2] còn lại là bao nhiêu, nó thường có thể được điều chỉnh để nằm trong khoảng từ nửa giờ đến không lớn hơn 24 giờ sau khi bổ sung chất phản ứng hữu cơ-magie [6].

Hợp chất [4] thu được bởi phản ứng liên hợp giữa chất phản ứng hữu cơ-magie [6] và hợp chất [2] là dạng (S) trong hỗn hợp với dạng (R).

Sau khi hòa tan hợp chất [4] trong dung môi hữu cơ cụ thể trong điều kiện gia nhiệt, dung dịch được để nguội cho đến khi hợp chất đã tan kết tinh; tinh thể sau đó được lọc, được ly tâm hoặc được tách từ dung môi; sau đó, tinh thể được làm khô để thu được hợp chất [4] ở dạng tinh thể. Mặc dù quy trình tái kết tinh có thể tiến hành hai lần hoặc nhiều hơn hai lần, nó thường được tiến hành chỉ một lần.

Thời gian làm mát không không bị giới hạn cụ thể nhưng nó thường nằm trong khoảng từ 10 phút đến 24 giờ, tốt hơn nếu từ 1 đến 5 giờ.

Các dung môi mà có thể được sử dụng để tái kết tinh hợp chất [4] là các dung môi rượu và nước; các dung môi được ưu tiên là metanol, etanol, 2-propanol, và nước, với etanol và nước là được ưu tiên hơn.

Để kết tinh, tinh thể mầm của hợp chất [4] có thể được sử dụng phụ thuộc vào nhu cầu.

Tinh thể mầm có thể thu được bằng phương pháp đã được biết rõ đối với người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, như, chẳng hạn, cạo xát thành bên của vật chứa của dung dịch kết tinh với dao trộn.

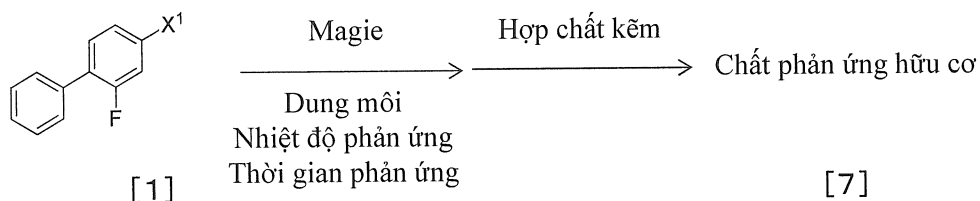
Trừ khi có quy định khác, quy trình kết tinh được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20° đến to 60°C .

Bằng cách tiến hành tái kết tinh ở bước này, hợp chất [4] dưới dạng (S) có thể thu được với độ tinh khiết quang học cao. Theo cách khác, tái kết tinh không được tiến hành ở bước này nhưng chuyển hóa thành hợp chất [5] hoặc muối được dùng của nó được tiến hành trước, sau đó được tái kết tinh; quy trình này còn cho phép sản xuất hợp chất [5] dưới dạng (S) với độ tinh khiết quang học cao.

3. Bước (a), phương pháp điều chế chất phản ứng hữu cơ-kẽm [7]

Sơ đồ 7

[Công thức 15]



trong đó X^1 và hợp chất kẽm là như được xác định ở trên.

Hợp chất [1] được sử dụng ở bước này có thể là hợp chất trong đó X^1 là nguyên tử halogen. Trong trường hợp này, sử dụng hợp chất [1] trong đó X^1 là nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot được ưu tiên, và sử dụng hợp chất [1] trong đó X^1 là nguyên tử brom được ưu tiên hơn.

Magie về lý thuyết đủ để được sử dụng lượng tương đương nhưng sử dụng lượng có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,3 đương lượng đối với hợp chất [1]. Trong khi kẽm bromua và kẽm clorua có thể được sử dụng làm hợp chất kẽm, kẽm bromua được ưu tiên. Trong khi hợp chất kẽm có thể được sử dụng từ 0,3 đương lượng đến 1,0 đương lượng đối với hợp chất [1], tốt hơn nếu được sử dụng từ 0,3 đương lượng đến 0,5 đương lượng, tốt hơn nữa nếu là 0,5 đương lượng.

Dung môi bất kỳ có thể được sử dụng ở bước này với điều kiện là không

tự ngăn chặn quá trình phản ứng của nó. Các dung môi được ưu tiên là gốc ete; các dung môi được ưu tiên hơn là tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 2-metyltetrahydrofuran, và dietyl ete; dung môi được ưu tiên hơn là tetrahydrofuran.

Các dung môi có thể được sử dụng riêng hoặc trong hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều loại. Lượng sử dụng thường bị ảnh hưởng bởi các đặc tính của các hợp chất và các chất phản ứng được sử dụng trong các phản ứng, vì thế có thể thiết lập tại giá trị bất kỳ phụ thuộc vào các loại các hợp chất. Tốt hơn nếu, nồng độ của hợp chất [2] nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1M, tốt hơn nữa nếu từ 0,1 đến 0,5M.

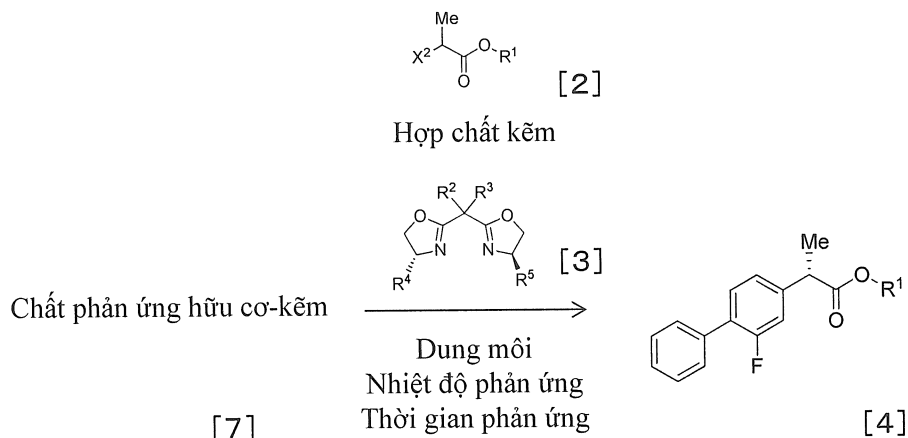
Nhiệt độ phản ứng tốt hơn nếu so được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 0 đến 60°C và nếu cần, có thể tiến hành làm mát hoặc gia nhiệt. Khi điều chế chất phản ứng Grignard, chất phụ gia như iot và 1,2-dibromoetan có thể được sử dụng.

Để điều chế chất phản ứng Grignard, thời gian phản ứng có thể được xác định bằng cách kiểm tra lượng hợp chất [1] làm nguyên liệu còn lại và nó có thể thường được điều chỉnh để nằm trong khoảng từ nửa giờ đến không lớn hơn 10 giờ sau khi bổ sung hợp chất [1]. Tốt hơn nếu, thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 2 đến 3 giờ. Để điều chế chất phản ứng hữu cơ-kẽm, thời gian phản ứng tốt hơn nếu từ 10 phút đến một giờ sau khi bổ sung kẽm bromua hoặc kẽm clorua vào chất phản ứng Grignard.

4. Bước (b), phương pháp sản xuất hợp chất [4] từ chất phản ứng hữu cơ-kẽm [7]

Sơ đồ 8

[Công thức 16]



trong đó X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là như được xác định ở trên.

Hợp chất [2] được sử dụng ở bước này có thể là hợp chất trong đó X^2 là nguyên tử halogen. Trong trường hợp này, sử dụng hợp chất [2] trong đó X^2 là nguyên tử brom được ưu tiên. Cũng có thể sử dụng hợp chất [2] trong đó R^1 là tert-butyldiphenylsilyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-8} xycloalkyl, phenyl, hoặc benzyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm A1 của các phần tử thế. Trong trường hợp này, sử dụng hợp chất [2] trong đó R^1 là tert-butyldiphenylsilyl, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, hoặc benzyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm A1 của các phần tử thế được ưu tiên; sử dụng hợp chất [2] trong đó R^1 là tert-butyldiphenylsilyl, tert-butyl, neopentyl, tert-amyl, xyclohexyl, 1-metyl-1-phenyletyl, hoặc benzhydryl được ưu tiên hơn; và sử dụng hợp chất [2] trong đó R^1 là tert-butyl còn được ưu tiên hơn nữa.

Chất phản ứng hữu cơ-kẽm mà được làm cho phản ứng với hợp chất [2] được sử dụng theo cách mà hợp chất làm nguyên liệu [1] tốt hơn nếu được sử dụng theo lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng đối với hợp chất [2].

Hợp chất [3] được sử dụng ở bước này có thể là hợp chất trong đó R^2 và R^3 độc lập là C_{1-6} alkyl. Trong trường hợp này, sử dụng hợp chất [3] trong đó R^2 và R^3 đều là metyl hoặc etyl được ưu tiên, và sử dụng hợp chất [3] trong đó R^2 và R^3 đều là metyl được ưu tiên hơn.

Cũng có thể sử dụng hợp chất [3] trong đó R^2 , R^3 , và nguyên tử cacbon liền kề với nó cùng tạo ra C_{3-6} xycloalkan. Trong trường hợp này, sử dụng hợp chất [3] trong đó R^2 , R^3 , và nguyên tử cacbon liền kề với nó cùng tạo ra xyclopropan được ưu tiên.

Cũng có thể sử dụng hợp chất [3] trong đó R^4 và R^5 độc lập là C_{1-6} alkyl, benzyl, phenetyl, hoặc phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm A2 của các phần tử thế. Trong trường hợp này, sử dụng hợp chất [3] trong đó R^4 và R^5 đều là phenyl được ưu tiên.

Không có giới hạn trên cụ thể về lượng trong đó hợp chất [3] được sử dụng nhưng nếu nó được sử dụng với lượng vượt quá đối với hợp chất niken, phản ứng có thể diễn ra hiệu quả.

Trong trường hợp mà hợp chất [3] được sử dụng làm chất xúc tác, lượng chất này là 12 %mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,036 đến 1,20 %mol, tốt hơn nữa nếu 0,12 %mol hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa nếu từ 0,036 đến 0,12 %mol, đối với hợp chất [2].

Không có giới hạn trên cụ thể về lượng hợp chất niken.

Trong trường hợp mà hợp chất niken được sử dụng làm chất xúc tác, lượng chất này là 10 %mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,03 đến 1,00 %mol, tốt hơn nữa nếu 0,10 %mol hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa nếu từ 0,03 đến 0,10 %mol, đối với hợp chất [2].

Các chất xúc tác niken đã biết nói trên, bao gồm phức chất niken(II) clorua/DME, niken(II) clorua, niken(II) bis(triphenylphosphin) clorua, niken(II) iodua, niken(II) axetylaxetonat, v.v. làm các hợp chất niken được sử dụng,

Dung môi bất kỳ có thể được sử dụng ở bước này với điều kiện là nó không tự ngăn chặn phản ứng diễn ra. Các dung môi được ưu tiên là gốc ete, gốc benzen, và gốc este; các dung môi được ưu tiên hơn là tetrahydrofuran, 1,4-

dioxan, 2-metyltetrahydrofuran, toluen, và etyl axetat; dung môi được ưu tiên hơn là tetrahydrofuran.

Các dung môi có thể được sử dụng riêng hoặc trong hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều loại. Lượng sử dụng thường bị ảnh hưởng bởi các đặc tính của các hợp chất và các chất phản ứng được sử dụng trong các phản ứng, vì thế có thể thiết lập tại giá trị bất kỳ phụ thuộc vào các loại hợp chất. Tốt hơn nếu, nồng độ của hợp chất [2] nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1M, tốt hơn nữa nếu từ 0,1 đến 0,5M.

Trong trường hợp sử dụng chất phụ gia, chúng có thể được sử dụng riêng hoặc trong hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều loại. Lượng chất phụ gia, nếu được sử dụng chút nào, có thể thiết lập giá trị bất kỳ phụ thuộc vào các loại các hợp chất được sử dụng trong các phản ứng và nó từ 0,1 đến 50 đương lượng, tốt hơn nếu từ 0,5 đến 20 đương lượng, và tốt hơn nữa nếu từ 1 đến 5 đương lượng, đối với hợp chất [1].

Nhiệt độ phản ứng có thể ở bất kỳ nhiệt độ nào giữa -78°C và điểm sôi của dung môi phản ứng nhưng tốt hơn nếu được chọn ở giữa -20 đến 25°C , tốt hơn nữa nếu giữa 0 đến 25°C .

Trong khi thời gian phản ứng có thể được xác định bằng cách kiểm tra lượng hợp chất làm nguyên liệu còn lại, nó có thể thường xuyên được điều chỉnh để nằm trong khoảng từ nửa giờ đến không lớn hơn 24 giờ sau khi bổ sung chất phản ứng hữu cơ-kẽm [7].

Hợp chất [4] thu được bởi phản ứng liên hợp giữa chất phản ứng hữu cơ-kẽm [7] và hợp chất [2] là ở dạng (S) trong hỗn hợp với dạng (R).

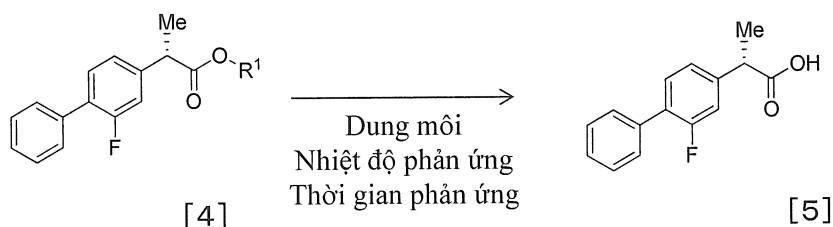
Như đã đề cập ở trên, bằng cách tiến hành tái kết tinh ở bước này, hợp chất [4] dưới dạng (S) có thể thu được với độ tinh khiết quang học cao. Theo cách khác, tái kết tinh không được tiến hành ở bước này nhưng bước chuyển hóa thành hợp chất [5] hoặc muối được dùng của nó được tiến hành trước, sau đó

được tái kết tinh; quy trình này còn cho phép sản xuất hợp chất [5] dưới dạng (S) với độ tinh khiết quang học cao.

5. Bước (c), phương pháp sản xuất hợp chất có công thức [5]

Sơ đồ 9

[Công thức 17]



trong đó R^1 là như được xác định ở trên.

Trong khi R^1 được ưu tiên là như đã đề cập ở trên, R^1 được ưu tiên hơn là tert-butyl.

Đối với bước khử bảo vệ này, các điều kiện đã biết thông thường có thể được sử dụng (xem Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts; Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley-Interscience).

Ở bước này, chuyển hóa thành hợp chất [5] có thể được tiến hành trong các điều kiện axit.

Axit có thể được sử dụng là axit clohydric, axit sulfuric, axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit phosphoric, axit metansulfonic, hoặc axit p-toluensulfonic. Sử dụng axit clohydric, axit sulfuric, axit formic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, hoặc axit p-toluensulfonic được ưu tiên, và sử dụng axit formic được ưu tiên hơn.

Dung môi bất kỳ có thể được sử dụng ở bước này với điều kiện là nó không ngăn chặn phản ứng diễn ra. Các dung môi được ưu tiên là heptan, toluen, axit axetic, và 1,4-dioxan.

Nhiệt độ phản ứng có thể là nhiệt độ bất kỳ giữa nhiệt độ phòng và điểm sôi của dung môi phản ứng nhưng tốt hơn nếu được chọn ở giữa nhiệt độ phòng và 80°C.

Trong khi thời gian phản ứng có thể được xác định bằng cách kiểm tra lượng hợp chất [4] làm nguyên liệu còn lại là bao nhiêu, nó có thể thường được điều chỉnh để nằm trong khoảng từ nửa giờ đến không lớn hơn 40 giờ.

Sau khi hòa tan hợp chất [5] trong dung môi hữu cơ cụ thể trong điều kiện gia nhiệt, dung dịch được để nguội cho đến khi hợp chất đã tan kết tinh; tinh thể này sau đó được lọc, được ly tâm hoặc được tách theo cách khác khỏi dung môi; sau đó, tinh thể được làm khô để thu được hợp chất [5] ở dạng tinh thể. Mặc dù quy trình tái kết tinh có thể được tiến hành hai lần hoặc nhiều hơn, nhưng nó thường được tiến hành chỉ một lần.

Thời gian làm mát không bị giới hạn cụ thể nhưng nó thường nằm trong khoảng từ 10 phút đến 24 giờ, tốt hơn nếu từ 1 đến 5 giờ.

Các dung môi có thể được sử dụng để tái kết tinh hợp chất [5] là các dung môi gốc benzen, các dung môi gốc hydrocacbon, các dung môi rượu, và nước; các dung môi được ưu tiên là toluen, heptan, metanol, etanol, 2-propanol, và nước, với toluen và heptan là được ưu tiên hơn.

Trong quy trình tái kết tinh này, các dung môi có thể được sử dụng riêng hoặc trong hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều loại.

Để kết tinh, tinh thể mầm của hợp chất [5] có thể được sử dụng phụ thuộc vào nhu cầu.

Tinh thể mầm có thể thu được bằng phương pháp đã được biết rõ đối với người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, như, chẳng hạn, cọ xát thành bên của vật chứa của dung dịch kết tinh bằng dao trộn.

Tinh thể mầm của hợp chất [5] cũng có thể thu được bằng phương pháp

được mô tả ở ví dụ 9-1 được trình bày dưới đây.

Trừ khi có quy định khác, sự kết tinh được thực hiện tại nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 80°C .

Các hợp chất thu được bằng các phương pháp sản xuất được mô tả ở trên có thể được tinh sạch bằng các phương pháp đã biết như, chẳng hạn, tái kết tinh và các kỹ thuật sắc ký khác nhau, lúc đó sản phẩm cuối có thể thu được.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn bởi các ví dụ dưới đây không có nghĩa là nhằm giới hạn sáng chế và có thể được cải biến mà không trệch khỏi phạm vi của sáng chế.

Trong các ví dụ dưới đây, phép sắc ký cột silicagel được tiến hành sử dụng tháp đệm (Reveleris (nhãn hiệu đăng ký) Flash Cartridges Silica do Grace sản xuất, và Biotage (nhãn hiệu đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere do Biotage sản xuất).

Thiết bị tách pha được sử dụng ở các ví dụ dưới đây là thiết bị tách pha ISOLUTE (nhãn hiệu đăng ký) do Biotage sản xuất.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear magnetic resonance-NMR) được đo ở 600 MHz (JNM-ECA 600, JEOL) và 400 MHz (AVANCE III-HD400, BRUKER) ở nhiệt độ phòng. Dữ liệu thay đổi hóa học được trình bày ở đây được biểu thị theo phần triệu (δ) đối với tetrametylsilan làm chất nền nội chuẩn.

Phổ khối được đo bằng phổ kế khối, LCMS-IT-TOF của Shimadzu (ESI/APCI dual type: ESI = ion hóa tia điện; APCI = sự ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển).

Độ tinh khiết quang học được đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (high-performance liquid chromatography-HPLC) sử dụng Agilent 1100 do Agilent

Technology sản xuất, và sắc ký lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid chromatography-SFC) sử dụng Acquity UPC2 do Waters sản xuất.

Chuyển động quay quang học được tiến hành bằng phân cực kế, AUTOPOL V do Rudolph Research Analytical sản xuất.

Các chữ viết tắt được sử dụng ở đây có nghĩa sau.

s: vạch đơn

d: vạch đôi

t: vạch ba

q: vạch bốn

m: nhiều vạch

J: hằng số ghép

Hz: Hertz

CHLOROFORM-d, CDCl_3 : cloroform đơteri hóa

NMR: cộng hưởng từ hạt nhân

MS: phổ khối

ee: độ đôi quang học

HPLC: sắc ký lỏng hiệu năng cao

Et: etyl

Me: metyl

Ph: phenyl

MsOH: axit mesylic, axit metansulfonic

TsOH: axit tosylic, axit p-toluensulfonic

TFA: axit trifloaxetic

acac: axetylaxetonat

PPh₃: triphenylphosphin

TBDPS: tert-butyldiphenylsilyl

THF: tetrahydrofuran

DME: 1,2-dimetoxyetan

MgSO₄: magie sulfat ngậm nước

rt: nhiệt độ phòng

Về danh pháp của các hợp chất, phần mềm như ACD/Name (ACD/Labs 12,01, Advanced Chemistry Development Inc.) đôi khi được sử dụng.

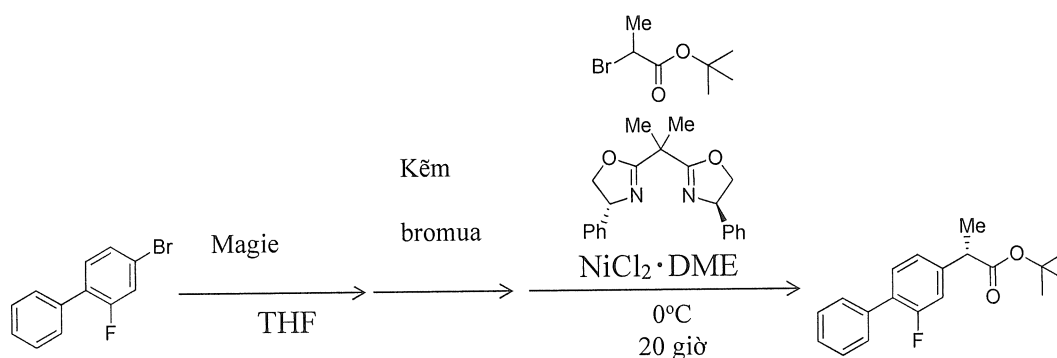
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “nhiệt độ phòng” là nhiệt độ giữa 20 và 30°C.

Thuật ngữ “làm mát bằng nước đá” là giữa 0 và 5°C.

Ví dụ 1-1

Phương pháp sản xuất tert-butyl (S)-2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoat

[Công thức 18]



(1) Trong khí quyển argon, dung dịch chứa 4-bromo-2-flobiphenyl (1,00g, 3,98mmol) trong THF (1,99ml) được bổ sung vào các mảnh magie kim loại (116mg, 4,78mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ để điều chế chất phản ứng Grignard. Dung dịch chứa kẽm bromua (448mg, 1,99mmol) trong THF (3,98ml) được bổ sung vào chất phản ứng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút để điều chế chất phản ứng hữu cơ-kẽm.

(2) Trong khí quyển argon, dung dịch chứa phức chất niken(II) clorua/DME (11mg, 0,0501mmol) và (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) (20mg, 0,0598mmol) trong THF (5ml) được điều chế và 0,306ml dung dịch (0,0031mmol phức chất niken(II) clorua/DME và 0,0037mmol (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin; 0,1 %mol phức chất niken(II) clorua/DME và 0,12 %mol (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) đối với tert-butyl 2-bromopropanoat) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 2-bromopropanoat (640mg, 3,06mmol) trong THF (3,92ml) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 phút. Ngoài ra, toàn bộ lượng chất phản ứng hữu cơ-kẽm được điều chế trong (1) ở trên được bổ sung từng giọt ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 giờ. Sau khi bổ sung dung dịch bão hòa trong nước chứa amoni clorua, tiến hành chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được tách bằng thiết bị tách pha và dung môi được chưng cất ra trong điều kiện áp suất giảm. Metanol được bổ sung vào phần cặn và sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, chất không tan được lọc ra và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh sạch bằng phép sắc ký cột silicagel (hexan/ethyl axetat = 98:2 đến 85:15) và các phần chiết chứa hợp chất cuối nêu ở đề mục này được kết hợp; dung môi được chưng cất ra trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (770mg) dưới dạng chất rắn không màu.

Hiệu suất của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Hiệu suất hóa học: 84%

Số liệu ^1H NMR và MS đối với hợp chất thu được được đưa ra dưới đây.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,43 (s, 9 H), 1,48 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,64 (q, $J=7,0$ Hz, 1 H), 7,08 - 7,16 (m, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 7,43 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 7,54 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 323 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được và các điều kiện của phép phân tích HPLC sử dụng cột phi đối xứng được nêu dưới đây.

Tên cột: DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4,6 mm Φ x 250 mml)

Dung dịch rửa giải: hexan/etanol = 84:16

Tốc độ chảy: 1,0ml/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thời gian duy trì: dạng R = 4,19 phút; dạng S = 4,60 phút

Độ tinh khiết quang học: 93% ee (S)

Về cấu hình tuyệt đối của nó, hợp chất thu được được chuyển hóa thành axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic bằng phương pháp của ví dụ 9-6 được mô tả dưới đây và sự xác định được thực hiện từ kết quả của phép đo chuyển động quay cụ thể được tiến hành với sự tham khảo số liệu trong tài liệu sáng chế, CN1356304 ($[\alpha]_D^{20} = +45,1$ ($c=1$, EtOH)).

Axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic thu được được đưa vào ^1H NMR, MS và các phép đo chuyển động quay cụ thể để thu được các kết quả dưới đây.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,52 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,75 (q, $J=7,0$ Hz, 1 H), 7,08 - 7,16 (m, 2 H), 7,29 - 7,43 (m, 4 H), 7,45 - 7,51 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 243 [M-H]⁻

$[\alpha]_D^{20} = +44,9 \pm 0,05$ (c=1,01, EtOH)

Hợp chất thu được được cho phân tích HPLC sử dụng cột phi đối xứng trong các điều kiện dưới đây.

Tên cột: DAICEL CHIRALPAK AY-H/SFC (4,6 mmΦ x 250 mm)

Dung dịch rửa giải: metanol/cacbon dioxid = 10:90

Tốc độ chảy: 3,0ml/phút

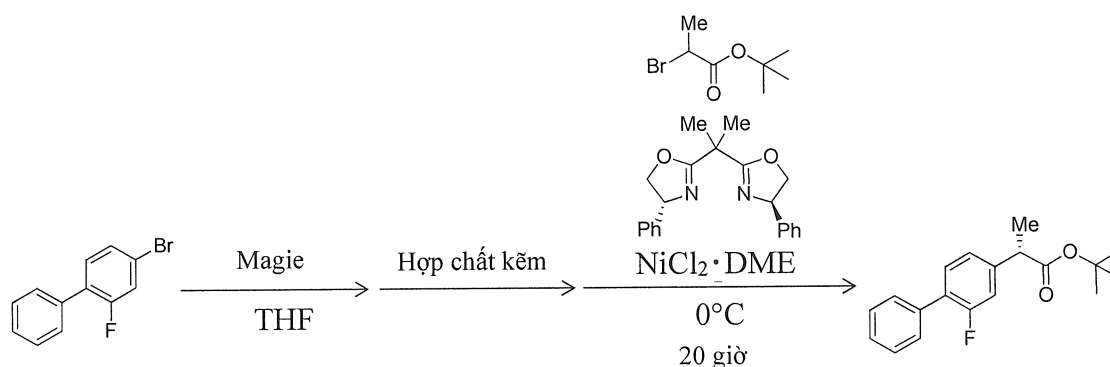
Nhiệt độ cột: 40°C

Thời gian duy trì: dạng R = 2,37 phút; dạng S = 3,13 phút

Độ tinh khiết quang học: 97% ee (S)

Ví dụ 2-1

[Công thức 19]



Sử dụng tert-butyl 2-bromopropanoat (640mg, 3,06mmol), phức chất niken(II) clorua/DME (0,0031mmol, 0,1 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), và (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) (0,0037mmol, 0,12 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), phản ứng được tiến hành trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1, với kẽm bromua được thay bằng kẽm clorua. Các hợp chất được sử dụng và lượng sử dụng, cũng như là

hiệu suất và dữ liệu độ tinh khiết quang học được thể hiện trong bảng 1-1.

Ví dụ 2-2

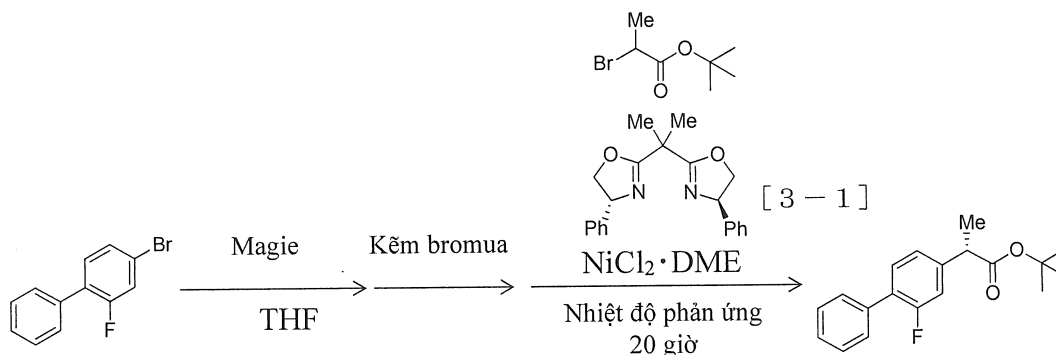
Sử dụng tert-butyl 2-bromopropanoat (641mg, 3,07mmol), phức chất niken(II) clorua/DME (0,031mmol, 1,0 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), và (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) (0,037mmol, 1,2 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), phản ứng được tiến hành trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1 ngoại trừ mảnh magie kim loại (116mg, 4,78mmol) được thay thế bằng mảnh magie kim loại (101mg, 4,14mmol), với lượng kẽm bromua thay đổi. Các hợp chất được sử dụng và lượng sử dụng, hiệu suất và độ tinh sạch quang học được thể hiện trong bảng 1-1.

Bảng 1-1

Ví dụ	Hợp chất Zn	Lượng hợp chất Zn [mmol]	Lượng chất phản ứng Grignard [mmol]	Hiệu suất [%]	Độ tinh khiết quang học [%ee] / abs. config.
2-1	ZnCl	1,99	3,98	76	92 / (S)
2-2	ZnBr	1,34	3,99	56	94 / (S)

Ví dụ 3-1 và ví dụ 3-2

[Công thức 20]



Sử dụng 4-bromo-2-flobiphenyl (1,007g, 3,99mmol), tert-butyl 2-bromopropanoat (641mg, 3,07mmol), và kẽm bromua (1,99mmol), phản ứng được tiến hành trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1, với nhiệt độ phản ứng thay đổi. Các hợp chất được sử dụng và lượng sử dụng, hiệu suất, và độ tinh

sạch quang học được thể hiện trong bảng 2-1.

Ví dụ 3-3 và ví dụ 3-4

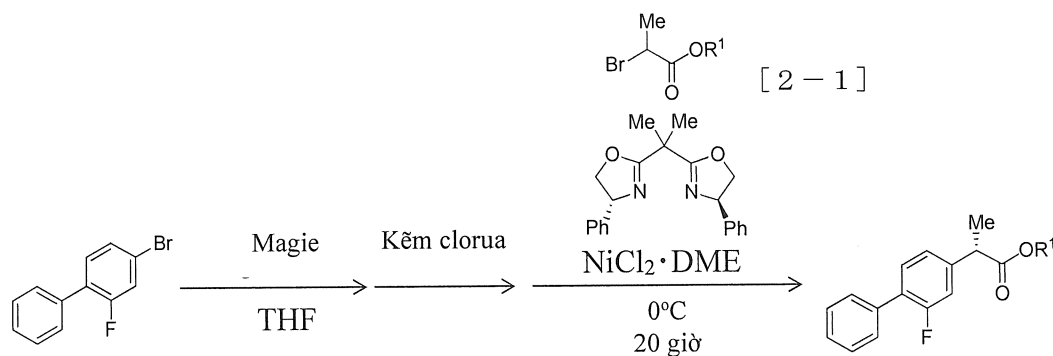
Sử dụng 4-bromo-2-flobiphenyl (1,007g, 3,99mmol), tert-butyl 2-bromopropanoat (641mg, 3,07mmol), và kẽm bromua (1,99mmol), phản ứng được tiến hành trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1, với lượng sử dụng phức chất niken(II) clorua/DME và (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) (được biểu thị là hợp chất [3-1] trong bảng 2-1) thay đổi (mỗi lượng được biểu thị dưới dạng %mol đối với t-butyl 2-bromopropanoat). Các hợp chất được sử dụng và lượng sử dụng, hiệu suất, và độ tinh sạch quang học được thể hiện trong bảng 2-1.

Bảng 2-1

Ví dụ	NiCl ₂ ·DME [%mol]	Hợp chất [3-1] [%mol]	Nhiệt độ phản ứng [°C]	Hiệu suất [%]	Độ tinh khiết quang học [%ee] / abs. config.
3-1	0,1	0,12	25	56	90 / (S)
3-2	0,1	0,12	15	65	93 / (S)
3-3	0,05	0,06	0	55	92 / (S)
3-4	0,03	0,036	0	54	91 / (S)

Ví dụ 4-1 đến ví dụ 4-10

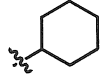
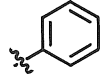
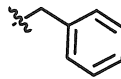
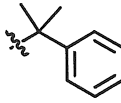
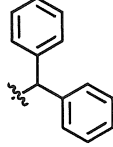
[Công thức 21]



Trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1, phản ứng được tiến hành sử dụng các hợp chất khác tert-butyl 2-bromopropanoat (0,1 %mol phức chất niken(II) clorua/DME và 0,12 %mol (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-

oxazolin) đối với 2-bromopropanoat (được biểu thị là hợp chất [2-1] trong bảng 3-1)). Các hợp chất được sử dụng và lượng sử dụng, hiệu suất, và độ tinh sạch quang học được thể hiện trong bảng 3-1.

Bảng 3-1

Ví dụ số	Cấu trúc của hợp chất [2-1] R ¹	Hiệu suất [%]	Độ tinh khiết quang học [%ee] / abs. config.
4-1		64	84 / (S)
4-2		83	88 / (S)
4-3		53	96 / (S)
4-4		51	86 / (S)
4-5		75	89 / (S)
4-6		61	84 / (S)
4-7		62	85 / (S)
4-8		66	94 / (S)
4-9		69	88 / (S)
4-10		79	91 / (S)

Số liệu ¹H NMR và MS đối với hợp chất thu được ở ví dụ 4-1 được nêu dưới đây. ¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,53 (d, J=7,2 Hz, 3 H), 3,74 (q, J=7,2 Hz, 1 H), 4,11 - 4,24 (m, 2 H), 7,09 - 7,18 (m, 2 H), 7,35 - 7,47 (m, 4 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 273 [M+H]⁺

Hợp chất thu được ở ví dụ 4-1 được cho phân tích HPLC trong các điều

kiện dưới đây sử dụng cột phi đối xứng.

Tên cột: DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4,6 mmΦ x 250 mm)

Dung dịch rửa giải: hexan/etanol = 84:16

Tốc độ chảy: 1,0ml/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thời gian duy trì: dạng R = 5,50 phút; dạng S = 6,18 phút

Số liệu ¹H NMR và MS đối với hợp chất thu được ở ví dụ 4-2 được nêu dưới đây.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,88 (s, 9 H), 1,56 (d, J=7,4 Hz, 3 H), 3,73 - 3,85 (m, 3 H), 7,10 - 7,19 (m, 2 H), 7,34 - 7,47 (m, 4 H), 7,49 - 7,58 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 337 [M+Na]⁺

Hợp chất thu được ở ví dụ 4-2 được cho phân tích HPLC trong các điều kiện dưới đây sử dụng cột phi đối xứng.

Tên cột: DAICEL CHIRALPAK AD-3 x 2 (4,6 mmΦ x 150 mm x 2)

Dung dịch rửa giải: hexan:etanol = 96:4

Tốc độ chảy: 1,0ml/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thời gian duy trì: dạng R = 4,44 phút; dạng S = 5,54 phút

Số liệu ¹H NMR và MS đối với hợp chất thu được ở ví dụ 4-3 được nêu dưới đây.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,80 (t, J=7,6 Hz, 3 H), 1,36 -

1,43 (m, 6 H), 1,49 (d, $J=7,2$ Hz, 3 H), 1,70 - 1,83 (m, 2 H), 3,66 (q, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,09 - 7,17 (m, 2 H), 7,34 - 7,47 (m, 4 H), 7,49 - 7,59 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 315 $[M+H]^+$

Hợp chất thu được ở ví dụ 4-3 được cho phân tích HPLC trong các điều kiện dưới đây sử dụng cột phi đối xứng.

Tên cột: DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4,6 mm Φ x 250 mm)

Dung dịch rửa giải: hexan:etanol = 84:16

Tốc độ chảy: 1,0 ml/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thời gian duy trì: dạng R = 4,02 phút; dạng S = 4,31 phút

Số liệu ^1H NMR và MS đối với hợp chất thu được ở ví dụ 4-4 được nêu dưới đây.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,55 (d, $J=7,2$ Hz, 3 H), 3,79 (q, $J=7,2$ Hz, 1 H), 4,55 - 4,68 (m, 2 H), 5,19 - 5,30 (m, 2 H), 5,82 - 5,95 (m, 1 H), 7,11 - 7,19 (m, 2 H), 7,34 - 7,47 (m, 4 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 285 $[M+H]^+$

Hợp chất thu được ở ví dụ 4-4 được cho phân tích HPLC trong các điều kiện dưới đây sử dụng cột phi đối xứng.

Tên cột: DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4,6 mm Φ x 250 mm)

Dung dịch rửa giải: hexan:etanol = 84:16

Tốc độ chảy: 1,0 ml/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thời gian duy trì: dạng R = 6,18 phút; dạng S = 6,91 phút

Số liệu ^1H NMR và MS đối với hợp chất thu được ở ví dụ 4-5 được nêu dưới đây.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,14 - 1,90 (m, 10 H), 1,50 - 1,55 (m, 3 H), 3,72 (q, $J=7,3$ Hz, 1 H), 4,74 - 4,87 (m, 1 H), 7,10 - 7,18 (m, 2 H), 7,27 - 7,47 (m, 4 H), 7,49 - 7,59 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất thu được ở ví dụ 4-5 được cho phân tích HPLC trong các điều kiện dưới đây sử dụng cột phi đối xứng.

Tên cột: DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4,6 mm Φ x 250 mml)

Dung dịch rửa giải: hexan:etanol = 84:16

Tốc độ chảy: 1,0ml/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thời gian duy trì: dạng R = 4,61 phút; dạng S = 5,15 phút

Số liệu ^1H NMR và MS đối với hợp chất thu được ở ví dụ 4-6 được nêu dưới đây.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,66 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 4,00 (q, $J=7,0$ Hz, 1 H), 7,01 - 7,06 (m, 2 H), 7,19 - 7,28 (m, 3 H), 7,33 - 7,48 (m, 6 H), 7,54 - 7,58 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 343 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Hợp chất thu được ở ví dụ 4-6 được cho phân tích HPLC trong các điều kiện dưới đây sử dụng cột phi đối xứng.

Tên cột: DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4,6 mm Φ x 250 mml)

Dung dịch rửa giải: hexan:etanol = 84:16

Tốc độ chảy: 1,0ml/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thời gian duy trì: dạng R = 22,7 phút; dạng S = 26,9 phút

Số liệu ^1H NMR và MS đối với hợp chất thu được ở ví dụ 4-7 được nêu dưới đây.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,54 - 1,57 (m, 3 H), 3,81 (q, $J=7,3$ Hz, 1 H), 5,05 - 5,21 (m, 2 H), 7,09 - 7,16 (m, 2 H), 7,26 - 7,39 (m, 7 H), 7,42 - 7,47 (m, 2 H), 7,51 - 7,56 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 357 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Hợp chất thu được ở ví dụ 4-7 được cho phân tích HPLC trong các điều kiện dưới đây sử dụng cột phi đối xứng.

Tên cột: DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4,6 mm Φ x 250 mml)

Dung dịch rửa giải: hexan:etanol = 84:16

Tốc độ chảy: 1,0ml/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thời gian duy trì: dạng S = 10,5 phút; dạng R = 12,4 phút

Số liệu ^1H NMR và MS đối với hợp chất thu được ở ví dụ 4-8 được nêu dưới đây.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,49 (d, $J=7,2$ Hz, 3 H), 1,71 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 3,73 (q, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 2 H), 7,16 - 7,29 (m, 5 H), 7,32 - 7,49 (m, 4 H), 7,53 - 7,60 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 385 [M+Na]⁺

Hợp chất thu được ở ví dụ 4-8 được cho phân tích HPLC trong các điều kiện dưới đây sử dụng cột phi đối xứng.

Tên cột: DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4,6 mmΦ x 250 mm)

Dung dịch rửa giải: hexan:etanol = 84:16

Tốc độ chảy: 1,0 ml/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thời gian duy trì: dạng S = 8,23 phút; dạng R = 9,19 phút

Số liệu ¹H NMR và MS đối với hợp chất thu được ở ví dụ 4-9 được nêu dưới đây.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,56 (d, J=7,2 Hz, 3 H), 3,87 (q, J=7,2 Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 7,06 - 7,17 (m, 4 H), 7,20 - 7,40 (m, 10 H), 7,42 - 7,48 (m, 2 H), 7,51 - 7,57 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 433 [M+Na]⁺

Hợp chất thu được ở ví dụ 4-9 được cho phân tích HPLC trong các điều kiện dưới đây sử dụng cột phi đối xứng.

Tên cột: DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4,6 mmΦ x 250 mm)

Dung dịch rửa giải: hexan:etanol = 84:16

Tốc độ chảy: 1,0 ml/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thời gian duy trì: dạng S = 16,2 phút; dạng R = 17,7 phút

Số liệu ¹H NMR và MS đối với hợp chất thu được ở ví dụ 4-10 được nêu

dưới đây.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,01 (s, 9 H), 1,58 (d, $J=7,2$ Hz, 3 H), 3,88 (q, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 2 H), 7,29 - 7,73 (m, 16 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 505 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Liên quan đến cấu hình tuyệt đối, các hợp chất thu được được chuyển hóa thành axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic bằng phương pháp của ví dụ 9-6 được mô tả dưới đây cho các sản phẩm của các ví dụ 4-1 đến 4-6 và bằng các phương pháp được mô tả dưới đây cho các sản phẩm của các ví dụ 4-7 đến 4-10; dẫn xuất sau đó được cho phân tích HPLC sử dụng cột phi đối xứng được mô tả ở ví dụ 1-1, kết quả là mỗi dẫn xuất được xác định là dạng S.

Hợp chất (100mg) thu được ở ví dụ 4-7 được hòa tan trong metanol (3ml) và sau khi bổ sung 10% paladi/than hoạt tính (20mg), dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ trong điều kiện khí quyển hydro. Dung dịch phản ứng được lọc qua Celite (nhãn hiệu đăng ký) để loại bỏ chất không tan và, sau đó, dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat = 90:10 đến 85:15) và các phần chiết chứa hợp chất cuối nêu ở đề mục này được thu gom; dung môi được chưng cất ra trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic (66mg) dưới dạng chất rắn không màu.

Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được được đo bằng phép phân tích HPLC sử dụng cột phi đối xứng theo phương pháp giống như ở ví dụ 1-1.

Độ tinh khiết quang học: 84% ee (S)

Hợp chất (50mg) thu được ở ví dụ 4-8 được hòa tan trong cloroform (0,3ml) và sau khi bổ sung TFA (0,106ml), dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng mà sau đó được chiết bằng cloroform hai lần. Lớp hữu cơ được tách bằng thiết bị tách

pha và dung môi được chưng cất ra trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel (hexan:ethyl axetat = 88:12 đến 10:90) và các phần chiết chứa hợp chất cuối nêu ở đề mục này được thu gom; dung môi được chưng cất ra trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic (29mg) dưới dạng chất rắn không màu.

Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được được đo bằng phép phân tích HPLC sử dụng cột phi đối xứng theo phương pháp giống như ở ví dụ 1-1.

Độ tinh khiết quang học: 95% ee (S)

Hợp chất (57mg) thu được ở ví dụ 4-9 được hòa tan trong cloroform (0,3ml) và sau khi bổ sung TFA (0,106ml), dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, sau đó ở 60°C trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng mà sau đó được chiết bằng cloroform hai lần. Lớp hữu cơ được tách bằng thiết bị tách pha và dung môi được chưng cất ra trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel (hexan:ethyl axetat = 88:12 đến 10:90) và các phần chiết chứa hợp chất cuối nêu ở đề mục này được thu gom; dung môi được chưng cất ra trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic (34mg) dưới dạng chất rắn không màu.

Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được được đo bằng phép phân tích HPLC sử dụng cột phi đối xứng theo phương pháp giống như ở ví dụ 1-1.

Độ tinh khiết quang học: 89% ee (S)

Hợp chất (30mg) thu được ở ví dụ 4-10 được hòa tan trong tetrahydrofuran và sau khi bổ sung dung dịch chứa tetra-n-butylamoni florua/tetrahydrofuran 1M (0,124ml), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ, nước và axit clohydric 1 M được bổ sung vào dung dịch phản ứng để điều chỉnh độ pH ở giữa 3 và 4, sau đó chiết hai lần bằng cloroform. Sau khi tách lớp hữu cơ bằng thiết bị tách pha, dung môi được chưng cất ra trong điều kiện áp

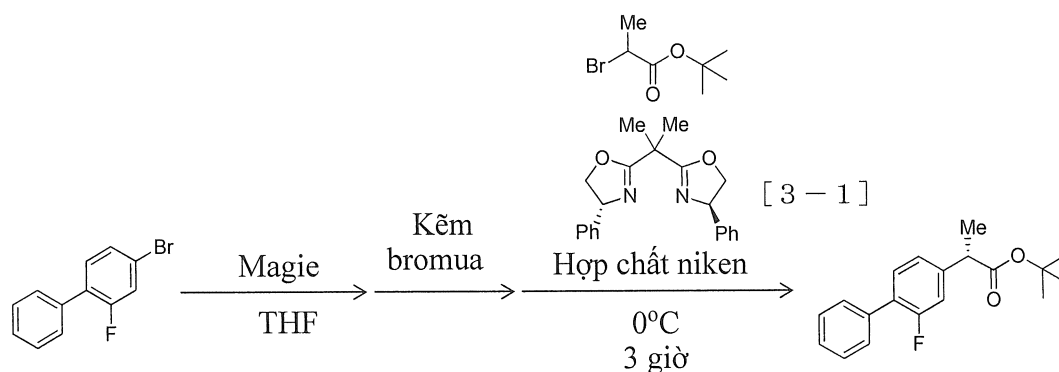
suất giảm để thu được axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic (30mg) dưới dạng chất rắn không màu.

Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được được đo bằng phép phân tích HPLC sử dụng cột phi đối xứng theo phương pháp giống như ở ví dụ 1-1.

Độ tinh khiết quang học: 91% ee (S)

Ví dụ 5-1 đến ví dụ 5-4

[Công thức 22]



Trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1, phản ứng được tiến hành sử dụng dung dịch THF chứa chất phản ứng hữu cơ-kẽm theo lượng là 6,0ml (1,36mmol, 0,90 đương lượng đối với t-butyl 2-bromopropanoat) và (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) (được trích dẫn là hợp chất [3-1] trong bảng 4-1 và lượng sử dụng cũng được trích dẫn trong bảng 4-1 xét theo %mol đối với t-butyl 2-bromopropanoat), với phức chất niken(II) clorua/DME được thay bằng các hợp chất khác được sử dụng theo lượng khác nhau (được trích dẫn xét theo %mol đối với t-butyl 2-bromopropanoat). Các hợp chất được sử dụng và lượng của các hợp chất này, cũng như là hiệu suất và dữ liệu độ tinh khiết quang học được thể hiện trong bảng 4-1.

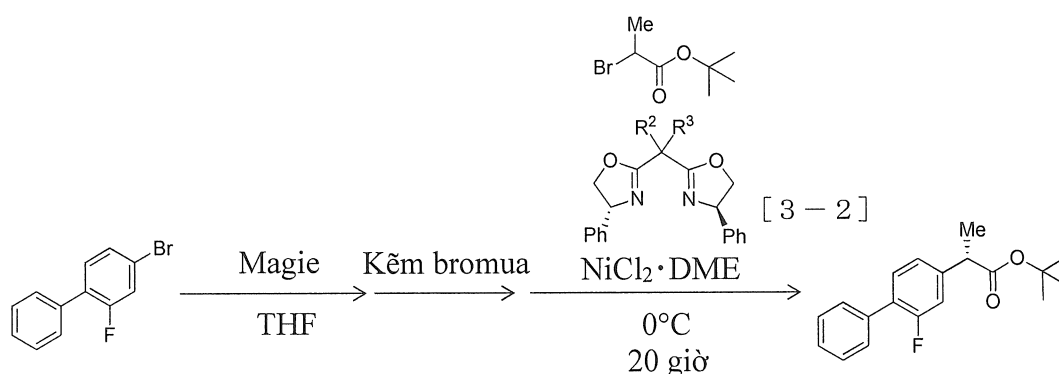
Khi xem xét các ví dụ, phức chất niken(II) clorua/DME và hợp chất [3-2] được sử dụng theo cách giống như ở ví dụ 1-1: dung dịch THF chứa các hợp chất này được làm sơ bộ và lượng cần cho phản ứng được đo để sử dụng sau đó.

Bảng 4-1

Ví dụ số	Hợp chất niken	Lượng hợp chất niken [%mol]	Hợp chất [3-1] [%mol]	Hiệu suất [%]	Độ tinh khiết quang học [%ee] / abs. config.
5-1	NiCl ₂	0,31	0,38	65	92 / (S)
5-2	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	0,10	0,12	67	94 / (S)
5-3	NiI ₂	0,30	0,38	68	93 / (S)
5-4	Ni(acac) ₂	0,10	0,12	65	93 / (S)

Ví dụ 6-1 đến ví dụ 6-2

[Công thức 23]



Trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1, phản ứng được tiến hành sử dụng 4-bromo-2-flobiphenyl (999mg, 3,98mmol), tert-butyl 2-bromopropanoat (640mg, 3,06mmol), kẽm bromua (2,9mmol), và phức chất niken(II) clorua/DME (0,0031mmol, 0,1 %mol đối với t-butyl 2-bromopropanoat), với (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) được thay bằng các hợp chất khác. Các hợp chất được sử dụng (được trích dẫn là hợp chất [3-2] trong bảng 5-1) và lượng sử dụng (được trích dẫn xét theo %mol đối với t-butyl 2-bromopropanoat) cũng như là hiệu suất và dữ liệu độ tinh khiết quang học được thể hiện trong bảng 5-1.

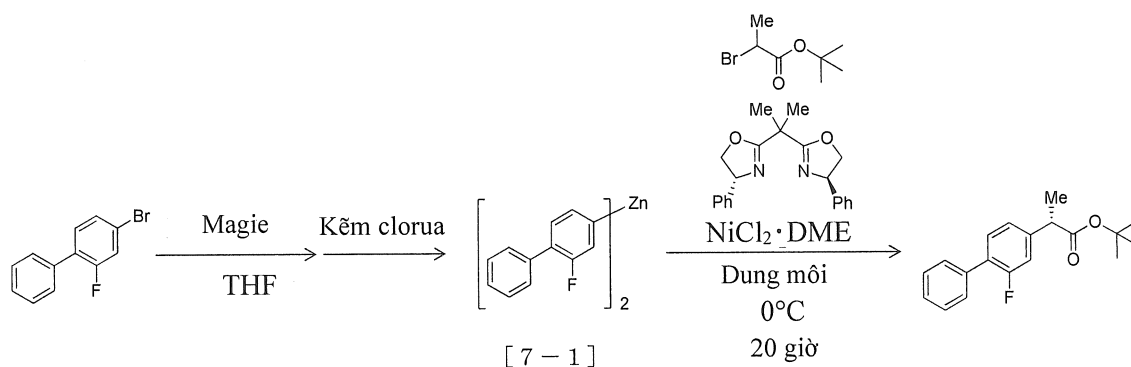
Khi xem xét các ví dụ, phức chất niken(II) clorua/DME và hợp chất [3-2] được sử dụng theo cách giống như ở ví dụ 1-1: dung dịch THF chứa các hợp chất này được làm sơ bộ và lượng cần cho phản ứng được đo để sử dụng sau đó.

Bảng 5-1

Ví dụ số	Cấu trúc của hợp chất [3-2] 	Lượng hợp chất [3-2] theo đương lượng [%mol]	Hiệu suất [%]	Độ tinh khiết quang học [%ee] / abs. config.
6-1		0,12	48	91 / (S)
6-2		0,12	64	88 / (S)

Ví dụ 7-1 đến ví dụ 7-5

[Công thức 24]



Trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1, phản ứng được tiến hành thay đổi lượng tert-butyl 2-bromopropanoat đến 209mg (1,0mmol) và sử dụng dung dịch THF của chất phản ứng hữu cơ-kẽm (hợp chất [7-1]) theo lượng là 1,5ml (0,341mmol, 0,68 đương lượng của tert-butyl 2-bromopropanoat), phức chất niken(II) clorua/DME (0,0010mmol, 0,1 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), và (R,R)-2,2'-isopropylidenebis(4-phenyl-2-oxazolin) (0,0012mmol, 0,12 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), với dung môi được thay bằng các loại khác. Các dung môi được sử dụng, hiệu suất và độ tinh sạch quang học được thể hiện trong bảng 6-1.

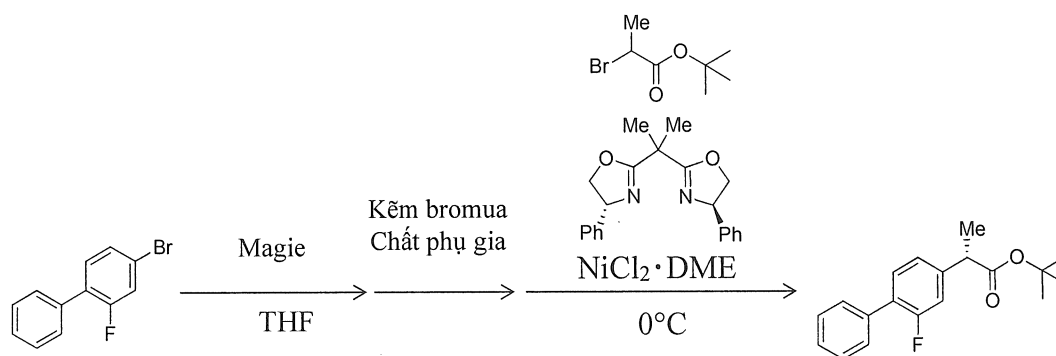
Như đã đề cập ở trên, hợp chất [7-1] được điều chế bằng cách sử dụng 0,5 đương lượng của kẽm clorua đối với chất phản ứng hữu cơ-magie được điều chế.

Bảng 6-1

Ví dụ số	Dung môi	Hiệu suất [%]	Độ tinh khiết quang học [%ee] / abs. config.
7-1	THF	62	92 / (S)
7-2	1,4-dioxan	55	93 / (S)
7-3	2-MeTHF	58	93 / (S)
7-4	Toluen	61	93 / (S)
7-5	Etyl axetat	60	92 / (S)

Ví dụ 8-1

[Công thức 25]



Trong sơ đồ trên, “chất phụ gia” là etyl axetat hoặc lithi bromua.

Trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1, chất phản ứng hữu cơ-kẽm được điều chế và, sau đó, etyl axetat (20 lần lượng 4-bromo-2-flobiphenyl) được bổ sung để làm hỗn hợp dung môi với THF và phản ứng liên hợp với tert-butyl 2-bromopropanoat được tiến hành trong 3 giờ. Sự lọc được tiến hành không phải bằng phép sắc ký cột silicagel mà bằng cách tái kết tinh sử dụng dung môi trộn etanol-nước (3:1).

Hiệu suất của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Hiệu suất hóa học: 75%

Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Độ tinh khiết quang học: 99% ee (S)

Ví dụ 8-2

Trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1, chất phản ứng hữu cơ-kẽm được điều chế và, sau đó, lithi bromua (1 đương lượng đối với tert-butyl 2-bromopropanoat) được bổ sung và phản ứng liên hợp với tert-butyl 2-bromopropanoat được tiến hành trong 2 giờ.

Hiệu suất của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Hiệu suất hóa học: 55%

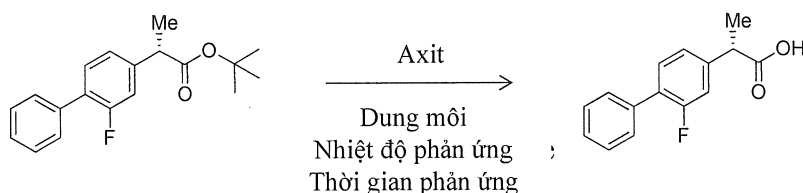
Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Độ tinh khiết quang học: 89% ee (S)

Ví dụ 9-1

Phương pháp sản xuất (S) -axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic

[Công thức 26]



Đối với tert-butyl (S)-2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoat (37,0g, 123mmol), heptan (111ml) và axit formic (111ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Sau khi bổ sung toluen (74ml) và nước (111ml), hỗn hợp được khuấy trong một giờ tại nhiệt độ bên trong là 50°C. Lớp hữu cơ được tách và được rửa với nước (111ml, 50°C). Heptan (333ml) được bổ sung cho lớp hữu cơ mà được hòa tan bằng cách gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong là 70°C. Sau khi đưa dung dịch đi làm mát bằng cách khuấy, hạt thu được bởi

phương pháp được trình bày dưới được bổ sung tại 60°C, sau đó bằng cách khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ, sau đó làm mát bằng nước đá trong một giờ. Chất rắn kết tinh được thu hồi bằng cách lọc và được rửa với heptan (148ml, 5°C). Chất rắn thu được được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25,5g) là bột không màu. Hiệu suất và độ tinh khiết quang học được thể hiện trong bảng 7-1.

Dữ liệu ^1H NMR và MS đối với hợp chất thu được được đưa ra dưới đây.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,52 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,75 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,08 – 7,16 (m, 2 H), 7,29 – 7,43 (m, 4 H), 7,45 – 7,51 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z : 243 $[\text{M-H}]^-$

Hợp chất thu được được cho phân tích HPLC sử dụng cột phi đối xứng trong các điều kiện dưới đây.

Tên cột: DAICEL CHIRALPAK AY-H/SFC (4,6 mm Φ x 250 mmL)

Dung dịch rửa giải: metanol/cacbon dioxit = 10:90

Tốc độ chảy: 3,0ml/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Tinh thể mầm được sử dụng trong ví dụ 9-1 thu được bằng phương pháp sau đây.

Sử dụng tert-butyl (S)-2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoat (4,88g, 16,2mmol), phản ứng và quy trình xử lý cuối được thực hiện bởi phương pháp giống như ở ví dụ 9-1, và lớp hữu cơ thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được hòa tan trong toluen (4,9ml) và heptan (49ml) tại nhiệt độ bên trong là 90°C và dung dịch được đưa đi làm mát bằng cách khuấy, sau đó bằng cách khuấy tại nhiệt độ trong phòng trong một giờ, sau đó làm mát bằng nước đá trong một giờ. Chất rắn tinh thể được thu hồi bằng cách lọc và được rửa

với heptan (19,5ml, 5°C). Chất rắn thu được được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit (S)- 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic (3,51g, độ tinh khiết quang học: 99% ee (S)) là bột không màu. 1g bột thu được được hòa tan trong toluen (2ml) và heptan (12ml) tại nhiệt độ bên trong là 70°C và dung dịch được đưa đi làm mát bằng cách khuấy, sau đó bằng cách khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ, sau đó được làm mát bằng nước đá trong một giờ. Chất rắn tinh thể được thu hồi bằng cách lọc và được rửa với heptan (4ml, 5°C). Chất rắn thu được được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit (S)- 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic (950mg) là bột không màu để sử dụng làm tinh thể mầm.

Ví dụ 9-2 đến ví dụ 9-9

Phản ứng được tiến hành trong các điều kiện giống như ở ví dụ 9-1, ngoại trừ nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, cũng như là các axit và các dung môi được sử dụng. Các hợp chất được sử dụng, hiệu suất và độ tinh sạch quang học được thể hiện trong bảng 7-1.

Bảng 7-1

Ví dụ số	Axit	Dung môi	Nhiệt độ phản ứng [°C]		Thời gian [giờ]	Hiệu suất [%]	Độ tinh khiết quang học [%ee] / abs. config.
9-1	Axit formic	Heptan	rt		20	85	>99 / (S)
9-2	Axit formic	Không	rt		20	90	>99 / (S)
9-3	Axit trifloaxetic	Toluen	rt		20	91	99 / (S)
9-4	Axit clohydric	1,4-dioxan	rt		40	78	99 / (S)
9-5	axit clohydric đặc	Axit axetic	rt		40	84	99 / (S)
9-6	Dung dịch 1 axit sulfuric 0% trong nước	Axit axetic	80		2	89	99 / (S)
9-7	Monohydrat axit tosylic	Toluen	80		2	93	99 / (S)
9-8	Axit mesylic	Toluen	rt		1	90	99 / (S)
9-9	Dung dịch axit formic 88% trong nước	Toluen	80		5	92	99 / (S)

Ví dụ 10-1

Trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(1) mà không bổ sung kẽm

bromua, chất phản ứng Grignard được điều chế thay thế cho chất phản ứng hữu cơ-kẽm. Sử dụng chất phản ứng Grignard được điều chế (47,8mmol), tert-butyl 2-bromopropanoat (10g, 47,8mmol), phức chất niken(II) clorua/DME (0,478mmol, 1 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), và (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) (0,574mmol, 1,2 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), phản ứng liên hợp được tiến hành trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(2) tại nhiệt độ phản ứng là -20°C trong thời gian phản ứng là 24 giờ.

Hiệu suất của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Hiệu suất hóa học: 72%

Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Độ tinh khiết quang học: 86% ee (S)

Ví dụ 10-2

Trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(1) nhưng không bổ sung kẽm bromua, chất phản ứng Grignard được điều chế thay thế cho chất phản ứng hữu cơ-kẽm. Sử dụng chất phản ứng Grignard được điều chế (12mmol), tert-butyl 2-bromopropanoat (2,09g, 10mmol), phức chất niken(II) clorua/DME (0,1mmol, 1 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), và (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) (0,12mmol, 1,2 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), phản ứng liên hợp được tiến hành trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(2) tại nhiệt độ phản ứng là -20°C trong thời gian phản ứng là 24 giờ.

Hiệu suất của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Hiệu suất hóa học: 89%

Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Độ tinh khiết quang học: 87% ee (S)

Ví dụ 10-3

Trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(1) nhưng không bổ sung kẽm bromua, chất phản ứng Grignard được điều chế thay thế cho chất phản ứng hữu cơ-kẽm. Sử dụng chất phản ứng Grignard được điều chế (10mmol), tert-butyl 2-bromopropanoat (2,09g, 10mmol), phức chất niken(II) clorua/DME (0,05mmol, 0,5 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), và (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) (0,06mmol, 0,6 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), phản ứng liên hợp được tiến hành trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(2) tại nhiệt độ phản ứng là -10°C trong thời gian phản ứng là 3 giờ.

Hiệu suất của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Hiệu suất hóa học: 72%

Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Độ tinh khiết quang học: 87% ee (S)

Ví dụ 10-4

Trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(1) nhưng không bổ sung kẽm bromua, chất phản ứng Grignard được điều chế thay thế cho chất phản ứng hữu cơ-kẽm. Sử dụng chất phản ứng Grignard được điều chế (10mmol), tert-butyl 2-bromopropanoat (2,09g, 10mmol), phức chất niken(II) clorua/DME (0,1mmol, 1 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), và (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) (0,12mmol, 1,2 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), phản ứng liên hợp được tiến hành trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(2) tại nhiệt độ phản ứng là -10°C trong thời gian phản ứng là 3 giờ.

Hiệu suất của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Hiệu suất hóa học: 73%

Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Độ tinh khiết quang học: 89% ee (S)

Ví dụ 10-5

Trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(1) nhưng không bổ sung kẽm bromua, chất phản ứng Grignard được điều chế thay thế cho chất phản ứng hữu cơ-kẽm. Sử dụng chất phản ứng Grignard được điều chế (10mmol), tert-butyl 2-bromopropanoat (2,09g, 10mmol), phức chất niken(II) clorua/DME (0,1mmol, 1 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), và (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) (0,12mmol, 1,2 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), phản ứng liên hợp được tiến hành trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(2) trong thời gian phản ứng là 3 giờ.

Hiệu suất của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Hiệu suất hóa học: 72%

Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Độ tinh khiết quang học: 86% ee (S)

Ví dụ 10-6

Trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(1) nhưng không bổ sung kẽm bromua, chất phản ứng Grignard được điều chế thay thế cho chất phản ứng hữu cơ-kẽm. Sử dụng chất phản ứng Grignard được điều chế (10mmol), phức chất niken(II) clorua/DME (0,1mmol, 1 %mol đối với tert-butyl 2-clopropanoat), và (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) (0,12mmol, 1,2 %mol đối với tert-butyl 2-clopropanoat), phản ứng liên hợp được tiến hành trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(2) trong thời gian phản ứng là 24 giờ, ngoại trừ tert-butyl 2-bromopropanoat được thay thế bởi tert-butyl 2-clopropanoat (1,65g, 10mmol).

Hiệu suất hóa học: 60%

Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Độ tinh khiết quang học: 94% ee (S)

Ví dụ 10-7

Trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(1) nhưng không bổ sung kẽm bromua, chất phản ứng Grignard được điều chế thay thế cho chất phản ứng hữu cơ-kẽm. Sử dụng chất phản ứng Grignard được điều chế (10mmol), phức chất niken(II) clorua/DME (0,1mmol, 1 %mol đối với tert-butyl 2-clopropanoat), và (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) (0,12mmol, 1,2 %mol đối với tert-butyl 2-clopropanoat), phản ứng liên hợp được tiến hành trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(2) trong thời gian phản ứng là 24 giờ, ngoại trừ tert-butyl 2-bromopropanoat được thay thế bởi etyl 2-clopropanoat (1,37g, 10mmol).

Hiệu suất của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Hiệu suất hóa học: 79%

Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Độ tinh khiết quang học: 85% ee (S)

Ví dụ 10-8

Trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(1) nhưng không bổ sung kẽm bromua, chất phản ứng Grignard được điều chế thay thế cho chất phản ứng hữu cơ-kẽm. Sử dụng chất phản ứng Grignard được điều chế (2,0mmol), tert-butyl 2-bromopropanoat (0,42g, 2,0mmol), và phức chất niken(II) clorua/DME (0,1mmol, 5 %mol đối với tert-butyl 2-bromopropanoat), phản ứng liên hợp với tert-butyl 2-bromopropanoat được tiến hành trong các điều kiện giống như ở ví dụ 1-1(2) tại nhiệt độ phản ứng là -20°C trong thời gian phản ứng là 3 giờ, ngoại trừ (R,R)-2,2'-isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin) được thay thế bởi (R,R)-2,2'-(pentan-3,3-diyl)bis(4-phenyl-2-oxazolin) (0,12mmol, 6 %mol đối với tert-

butyl 2-bromopropanoat).

Hiệu suất của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

Hiệu suất hóa học: 53%

Độ tinh khiết quang học của hợp chất thu được được nêu dưới đây.

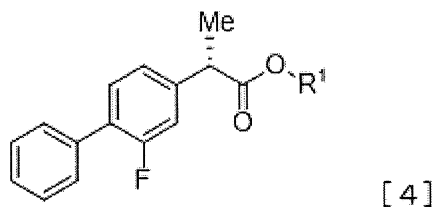
Độ tinh khiết quang học: 90% ee (S)

Khả năng áp dụng công nghiệp

Theo sáng chế, axit 2-(2-flobiphenyl-4-yl)propanoic quang hoạt mà hữu ích làm dược phẩm có thể được sản xuất với độ tinh khiết quang học cao.

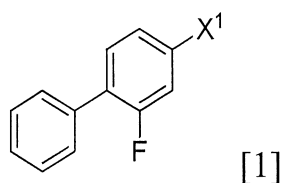
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình sản xuất hợp chất có công thức [4]



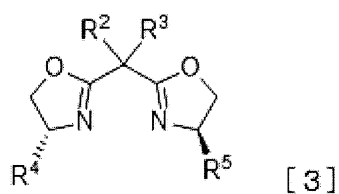
bao gồm:

(a) bước điều chế chất phản ứng hữu cơ-kim loại bằng cách cho hợp chất có công thức [1]



phản ứng với magie; và

(b) bước cho hợp chất có công thức [2] phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-kim loại được điều chế trong bước (a) với sự có mặt của lượng xúc tác của hợp chất niken và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] để thu được hợp chất có công thức [4];



trong đó

X^1 là nguyên tử halogen;

X^2 là nguyên tử halogen;

R^1 là tert-butyl, diphenylsilyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-8} xycloalkyl, phenyl, hoặc benzyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được lựa chọn từ nhóm A1 của các phần tử thế;

R^2 và R^3 độc lập là C_{1-6} alkyl, hoặc R^2 , R^3 và nguyên tử cacbon liên kề với các phần tử thế nêu trên có thể cùng tạo ra C_{3-6} xycloalkan;

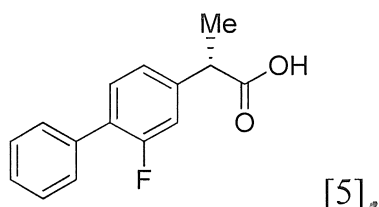
R^4 và R^5 độc lập là C_{1-6} alkyl, benzyl, phenethyl, hoặc phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được lựa chọn từ nhóm A2 của các phần tử thế, trong đó

nhóm A1 của các phần tử thế là nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và phenyl, và

nhóm A2 của các phần tử thế là nhóm bao gồm nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, halo- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo- C_{1-6} alkoxy, và phenyl.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm:

(c) bước chuyển hóa hợp chất thu được có công thức [4] thành hợp chất có công thức [5] hoặc muối được dụng của nó.



3. Quy trình theo điểm 2, trong đó bước chuyển hóa hợp chất có công thức [4] thành hợp chất có công thức [5] trong bước (c) là bằng cách chuyển hóa dưới các điều kiện axit.

4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất có

công thức [2] trong bước (b) là sao cho R^1 là C_{1-6} alkyl.

5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất có công thức [2] trong bước (b) là sao cho R^1 là tert-butyl.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó đối với hợp chất có công thức [2], lượng xúc tác của hợp chất niken được sử dụng trong bước (b) là không lớn hơn 10 %mol.

7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó đối với hợp chất có công thức [2], lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] được sử dụng trong bước (b) là không lớn hơn 12 %mol.

8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó nhiệt độ phản ứng là từ -78°C đến điểm sôi của dung môi phản ứng trong bước (b).

9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó nhiệt độ phản ứng là từ -20 đến 25°C trong bước (b).

10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó đối với hợp chất có công thức [2], lượng xúc tác của hợp chất niken được sử dụng trong bước (b) là từ 0,50 đến 1,00 %mol và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] được sử dụng trong bước (b) là từ 0,60 đến 1,20 %mol.

11. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó nhiệt độ phản ứng là từ -20 đến 0°C trong bước (b).

12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó trong bước (a), hợp chất có công thức [1], sau khi phản ứng với magie, còn phản ứng với kẽm clorua hoặc kẽm bromua để điều chế chất phản ứng hữu cơ-kim loại.

13. Quy trình theo điểm 12, trong đó đối với hợp chất có công thức [2], lượng xúc tác của hợp chất niken được sử dụng trong bước (b) là từ 0,03 đến 1,00 %mol và lượng xúc tác của hợp chất quang hoạt có công thức [3] được sử

dụng trong bước (b) là từ 0,036 đến 1,20 mol%.

14. Quy trình theo điểm 12 hoặc 13, trong đó nhiệt độ phản ứng là từ 0 đến 25°C trong bước (b).