



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

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

(11)



1-0035247

(51)⁸ C07D 213/26

(13) B

(21) 1-2018-00825

(22) 04/08/2016

(86) PCT/US2016/045624 04/08/2016

(87) WO2017/024167 09/02/2017

(30) 62/200,983 04/08/2015 US

(45) 25/04/2023 421

(43) 25/05/2018 362A

(73) 1. DOW AGROSCIENCES LLC (US)

9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268, United States of America

2. THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (US)

1600 Huron Parkway, 2nd Floor, Ann Arbor, MI 48109-2590, United States of America

(72) SANFORD, Melanie (US); RYAN, Sarah (US); SCHIMLER, Sydonie (US);
CHENG, Yang (US); BLAND, Douglas (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHẤT NỀN HETEROARYL ĐƯỢC FLO HÓA

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chất nền heteroaryl được flo hóa. Cụ thể, sáng chế đề cập đến sự flo hóa S_NAr ở nhiệt độ trung bình (ví dụ, nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C) của loại halogenua và sulfonat được thế chất nền aryl và heteroaryl sử dụng NMe_4F .

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chất nền heteroaryl được flo hóa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các phân tử hữu cơ được flo hóa được sử dụng tăng lên trong công nghiệp khoa học cuộc sống. Sự có mặt của nhóm thế flo có thể có tác dụng tích cực về các đặc tính sinh học của các hợp chất. Việc thế nguyên tử hydro bằng nguyên tử flo trong phân tử có hoạt tính sinh học thường làm tăng tính sinh khả dụng và/hoặc tính ổn định chuyển hóa. Tuy nhiên, mặc dù sự quan trọng về việc đưa flo vào các phân tử hữu cơ, có các phương pháp tổng hợp nhẹ và chọn lọc tương đối đối với việc hình thành liên kết C-F, cụ thể ở phạm vi xử lý. Do đó, kỹ thuật tổng hợp để flo hóa các hợp chất là lĩnh vực quan tâm đáng kể.

Một phương pháp dùng cho việc điều chế công nghiệp aryl và heteroaryl florua là sự flo hóa thiom ura nhân (S_NAr) hoặc sự flo hóa halax (Adams, D.J.; và cộng sự, *Chem. Soc. Rev.* 1999;28:225; Langlois, B.; và cộng sự, In *Industrial Chemistry Library*; Jean-Roger, D.; Serge, R., Eds.; Elsevier: 1996; pp 244-292). Việc này bao gồm phản ứng của (hetero)aryl clorua thiếu hụt điện tử hoặc nitroaren có nguồn florua ura nhân để tạo ra aryl florua tương ứng (*Id.*; Kuduk, S.D.; và cộng sự, *Org. Lett.* 2005;7:577). Florua của kim loại kiềm khan (MF) hầu hết thường được dùng làm nguồn florua. Tuy nhiên, muối này là có thể hòa tan kém trong dung môi hữu cơ; kết quả là, nhiệt độ cao và thời gian phản ứng dài cần thiết để thu được năng suất sản phẩm flo hóa cao. Các điều kiện bắt buộc có thể giới hạn hệ dung sai nhóm chức của các phản ứng này và dẫn đến sự hình thành sản phẩm phụ không mong muốn (*Id.*).

Tetrabutylammoni florua (TBAF) đã được sử dụng làm nguồn ion florua ura nhân cao để flo hóa các nền. Chất phản ứng này được điều chế bằng cách xử lý tetrabutylamoni xyanua với hexaflobenzen trong dung môi và dưới các điều kiện khan. TBAF thu được (có nghĩa là, TBAF_{anh} hoặc TBAF*) sau đó có thể cần được sử dụng để flo hóa nền nhất định. Xem DiMagno, và cộng sự, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2050–2051; DiMagno và cộng sự. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2720–2725;

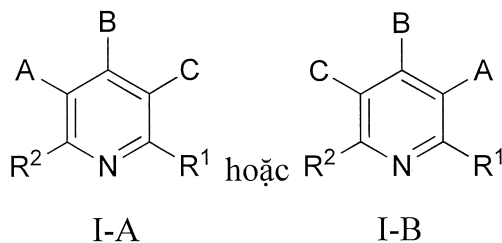
Allen, L.; và cộng sự, *Org. Quy trình xử lý. Res. Dev.* 2014, 18(8):1045-1055; Allen, L.; và cộng sự, *J. Org. Chem.* 2014, 79(12):5827-5833. Tương tự, tổ hợp axit florua và *N*-heterocyclic carben (NHCs) tạo ra chất phản ứng florua azoli axyl khan mà tham gia trong quá trình flo hóa S_NAr ở nhiệt độ trong phòng (Ryan, S.J.; và cộng sự, *Org. Lett.* 2015;17:1866; Tang, P.; và cộng sự, *J. Am. Chem. Soc.* 2011;133:11482; Fujimoto, T.; và cộng sự, *Org. Process Res. Dev.* 2014;18:1041; Fujimoto, T.; và cộng sự *Org. Lett.* 2015;17:544).

Trong các phương pháp này đã thành công ở các hệ thống nhất định, chúng có giới hạn, như chọn lọc kém và phản ứng đối với nền nhất định. Các phương pháp này cần việc sử dụng các chất phản ứng hệ số tỷ lệ giá thành cao (C_6F_6 , NHCs) mà ngăn việc thực hiện trên phạm vi công nghiệp. Làm gì để có phương pháp mới flo hóa các hợp chất, đặc biệt nhiều loại hợp chất được flo hóa, và các phương pháp và các hợp chất được bộc lộ ở đây giải quyết các vấn đề cần thiết này và các vấn đề cần thiết khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất ở đây đến phương pháp điều chế chất nền heteroaryl được flo hóa. Cụ thể, sáng chế thường đề xuất các phương pháp flo hóa các hợp chất và các hợp chất được flo hóa. Theo một số khía cạnh cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp flo hóa aryl hoặc heteroaryl các hợp chất và các hợp chất được flo hóa. Theo một số khía cạnh cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế nền aryl và heteroaryl được flo hóa mà bao gồm: bước kết hợp tetrametylamoni florua và nền aryl hoặc heteroaryl được thế bởi ít nhất một trong clo, brom, iodo, nitro, hoặc sulfonat, nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C. Các quy trình đã nêu có thể thực hiện trong bể hoặc là quy trình liên tục. Một trong các ưu điểm của các phương pháp được đề xuất đó là một hoặc nhiều bước có thể được thực hiện ở hoặc trong khoảng nhiệt độ trong phòng và tính chọn lọc phản ứng là tương đối cao.

Các ví dụ về nền heteroaryl mà có thể được sử dụng có Công thức I-A hoặc I-B:



trong đó:

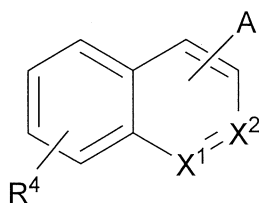
A là Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

B là H, Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

C là H, Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

R¹ là H, CN, hoặc CO₂R³, trong đó mỗi R³ độc lập với nhau là C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl được thế tùy ý; và

R² là H, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế. Hơn nữa, các ví dụ về nền heteroaryl mà có thể được sử dụng có Công thức III-A:



III-A

trong đó:

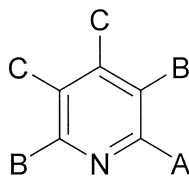
một trong số X¹ và X² là N và nhóm còn lại là C;

A là Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

R³ độc lập với nhau là C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl được thế tùy ý; và

R⁴ là H, CN, C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkynyl được thế hoặc không được thế, OR³, CO₂R³, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Hơn nữa, các ví dụ về nền heteroaryl mà có thể được sử dụng có Công thức IV-A:



IV-A

trong đó:

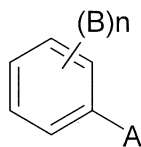
A là Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

mỗi B, độc lập với nguyên tử khác, H, Cl, Br, I, NO₂, SO₃R³, SO₂R³, CN, R³, COR³, hoặc CO₂R³;

mỗi C là, độc lập với nguyên tử khác, H, Cl, Br, I, NO₂, SO₃R³, SO₂R³, CN, R³, COR³, hoặc CO₂R³; và

R³ độc lập với nhau là C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl được thể tùy ý.

Hơn nữa, các ví dụ về nền aryl mà có thể được sử dụng có Công thức V-A:



V-A

trong đó:

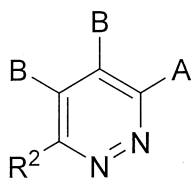
A là Cl, Br, I, hoặc SO₃R³;

n là 0-5;

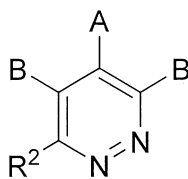
mỗi B, độc lập với nhau, Cl, Br, I, CN, SO₂R³, R³, COR³, hoặc CO₂R³;

R³ độc lập với nhau là C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl được thể tùy ý.

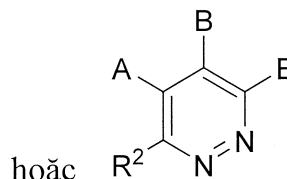
Hơn nữa, các ví dụ về nền heteroaryl mà có thể được sử dụng có thể có Công thức VI-A, VI-B, hoặc VI-C:



VI-A



VI-B



VI-C

trong đó:

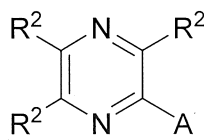
A là Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

mỗi B độc lập với nguyên tử khác là H, Cl, Br, I, CN, NO₂, SO₂R³, SO₂R³, R³, COR³, hoặc CO₂R³;

R² là H, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế;

R³ độc lập với nhau là C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl được thế tùy ý.

Hơn nữa, các ví dụ về nền heteroaryl mà có thể được sử dụng có thể có Công thức VII-A:



VII-A

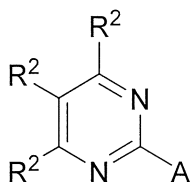
trong đó:

A là Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

mỗi R² được chọn độc lập với nhau H, các halogenua, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

R³ độc lập với nhau là C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl được thế tùy ý.

Hơn nữa, các ví dụ về nền heteroaryl mà có thể được sử dụng có Công thức VIII-A



VIII-A

A là Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

mỗi R² độc lập với nhau là H, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

R³ độc lập với nhau là C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl được thế tùy ý.

Cũng theo các khía cạnh khác, đối tượng chính được đề xuất ở đây liên quan đến các sản phẩm được điều chế bằng các phương pháp được bộc lộ ở đây. Cũng theo các khía cạnh khác, đối tượng chính được đề xuất ở đây liên quan đến các hợp chất được flo hóa, như các hợp chất được điều chế bằng các phương pháp đã đề xuất.

Ưu điểm thêm của đối tượng chính đã nêu sẽ được thiết lập trước trong một phần của phần mô tả sau đây và các hình vẽ, và một phần sẽ được làm rõ từ phần mô tả, hoặc có thể được nghiên cứu bằng cách thực hiện các khía cạnh được nêu dưới. Các ưu điểm được mô tả dưới đây sẽ được nhận thấy và đạt được bằng các phương án của các nguyên tố và các tổ hợp được chỉ ra cụ thể trong các yêu cầu bảo hộ thêm vào. Cần được hiểu là cả phần mô tả tổng quát nêu trên và phần mô tả chi tiết sau đây là ví dụ và chỉ là giải thích và không giới hạn sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình vẽ đi kèm, mà được kết hợp và tạo thành một phần của sáng chế này, minh họa các khía cạnh khác nhau được nêu dưới đây.

Fig.1 là sơ đồ thể hiện sơ lược phản ứng cho các phản ứng **3a-e** với NMe_4F khan để tạo ra **4**. Các điều kiện: nền **3** (0,1 mmol, 1 đương lượng) và NMe_4F khan (0,2 mmol, 2 đương lượng) được khuấy trong DMF (0,2 M) ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian nhất định. Hiệu suất được xác định bằng quang phổ ^{19}F NMR sử dụng 1,3,5-triflobenzen làm tiêu chuẩn.

Fig.2 là sơ đồ thể hiện sơ lược phản ứng cho các phản ứng **5a-e** với NMe_4F khan để tạo ra **6**. Các điều kiện chung: Nền (0,1 mmol, 1 đương lượng) và NMe_4F khan (0,2 mmol, 2 đương lượng) được khuấy trong DMF (0,2 M) ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian nhất định. Hiệu suất được xác định bằng quang phổ ^{19}F NMR sử dụng 1,3,5-triflobenzen làm tiêu chuẩn.

Fig.3 chứa nhóm cấu tạo nền làm ví dụ các phương pháp flo hóa đã nêu sử dụng NMe_4F khan. (a) NMe_4F khan (2 đương lượng) và nền (1 đương lượng) được khuấy trong DMF ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 h (b) với 3 equiv NMe_4F khan. (c) Nitroaren được sử dụng làm nền. (d) Hiệu suất được xác định bằng quang phổ ^{19}F NMR sử dụng 1,3,5-triflobenzen làm tiêu chuẩn. (e) Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 24 h.

Mô tả chi tiết sáng chế

Vật liệu, các hợp chất, chế phẩm, vật dụng, và các phương pháp được mô tả ở đây có thể được hiểu rõ ràng hơn bằng cách viện dẫn đến phần mô tả chi tiết sau đây của các khía cạnh cụ thể của đối tượng chính được bộc lộ và các Ví dụ và hình vẽ bao gồm trong đó.

Trước các vật liệu theo sáng chế, các hợp chất, chế phẩm, và các phương pháp được bộc lộ và được mô tả, cần được hiểu là các khía cạnh được mô tả dưới đây không bị giới hạn đối với các phương pháp tổng hợp cụ thể hoặc các chất cụ thể, như có thể, tất nhiên, khác nhau. Cũng cần được hiểu là thuật ngữ được sử dụng ở đây là nhằm mục đích chỉ mô tả các khía cạnh cụ thể và không nhằm giới hạn sáng chế.

Ngoài ra, trong toàn bộ phần mô tả này, các công bố khác nhau được viện dẫn. Sự bộc lộ của các công bố này trong toàn bộ phần mô tả do đó kết hợp bằng cách viện dẫn vào sáng chế để mô tả đầy đủ hơn tình trạng kỹ thuật mà các vấn đề liên quan được bộc lộ. Các viện dẫn được nêu cũng được kết hợp riêng và cụ thể bằng cách viện dẫn ở đây dùng cho vật liệu được chứa trong chúng mà được tham khảo trong các tài liệu mà trong đó viện dẫn được trích dẫn.

Các định nghĩa chung

Theo sáng chế và theo các yêu cầu bảo hộ, sau đây viện dẫn sẽ được để thành số của thuật ngữ, mà sẽ được xác định để có nghĩa sau đây:

Trong toàn bộ phần mô tả và các yêu cầu bảo hộ của sáng chế, từ “bao gồm” và các dạng từ khác, như “bao gồm” và “bao gồm,” có nghĩa là bao gồm nhưng không bị giới hạn, và không nhằm loại trừ, ví dụ, các bổ sung khác, thành phần, số nguyên, hoặc các bước.

Như được sử dụng trong phần mô tả và các yêu cầu bảo hộ đi kèm, mạo từ số ít bao gồm các viện dẫn số nhiều trừ khi được chỉ ra rõ ràng khác. Do đó, ví dụ, viện dẫn đến “chế phẩm” bao gồm hỗn hợp hai hoặc nhiều chế phẩm này, viện dẫn đến “hợp chất” bao gồm các hỗn hợp hai hoặc nhiều các hợp chất này, viện dẫn đến “chất” bao gồm hỗn hợp hai hoặc nhiều chất, và tương tự.

“Tùy ý” hoặc “tùy ý” có nghĩa là khả năng được mô tả sau đó hoặc trường hợp có thể hoặc không thể xảy ra, và phần mô tả bao gồm ví dụ mà là khả năng hoặc trường hợp xảy ra và các ví dụ mà không xảy ra.

Phạm vi có thể được thể hiện ở đây là từ “khoảng” một trị số cụ thể, và/hoặc đến “khoảng” trị số cụ thể khác. Khi phạm vi này được thể hiện, khía cạnh khác bao gồm từ trị số cụ thể này và/hoặc đến trị số cụ thể khác. Tương tự, khi các trị số được thể hiện là gần đúng, bằng cách sử dụng từ đứng trước “khoảng,” sẽ được hiểu là trị số cụ thể tạo ra khía cạnh khác.

Các định nghĩa hóa học

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được thể” được dự định để bao gồm tất cả các nhóm thể có thể dùng được của các hợp chất hữu cơ. Theo khía cạnh rộng, các nhóm thể có thể dùng được bao gồm các nhóm thể không vòng và có vòng, có nhánh và không nhánh, vòng cacbon và dị vòng, và thơm và không thơm của các hợp chất hữu cơ. Các nhóm thể minh họa bao gồm, ví dụ, các nhóm được mô tả dưới đây. Các nhóm thể có thể dùng được có thể là một hoặc nhiều nhóm và nhóm giống nhau hoặc khác nhau dùng cho các hợp chất hữu cơ thích hợp. Nhằm mục đích sáng chế này, các nguyên tử khác loại, như nitrogen, có thể có các nhóm thể hydro và/hoặc các nhóm thể có thể dùng được bất kỳ của các hợp chất hữu cơ được mô tả ở đây mà đáp ứng các hóa trị của các nguyên tử khác loại. Sáng chế không nhằm giới hạn theo cách bất kỳ bằng các nhóm thể có thể dùng được của các hợp chất hữu cơ. Ngoài ra, các thuật ngữ “sự thể” hoặc “được thể bởi” bao gồm quy định ngầm là việc thể này theo hóa trị được cho phép của nguyên tử được thể và nhóm thể, và việc thể dẫn đến hợp chất ổn định, *ví dụ*, hợp chất mà không trải qua quá trình chuyển đổi tự phát như bằng sự sắp xếp lại, tạo vòng, khử, v.v...

“Z¹,” “Z²,” “Z³,” và “Z⁴” được sử dụng ở đây là các ký hiệu chung biểu diễn các nhóm thể cụ thể khác nhau. Các ký hiệu này có thể là nhóm thể bất kỳ, không bị giới hạn đối với các nhóm thể được nêu ở đây, và khi chúng được định ra là các nhóm thể nhất định theo trường hợp này, chúng có thể, theo trường hợp khác, được định là các nhóm thể khác.

Thuật ngữ “alkyl” được sử dụng ở đây là nhóm hydrocacbon có nhánh hoặc

không có nhánh có từ 1 đến 24 nguyên tử cacbon, như metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *t*-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, dextryl, dodexyl, tetradexyl, hexadexyl, eicosyl, tetracosyl, và tương tự. Nhóm alkyl còn có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm alkyl có thể được thế bởi một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không bị giới hạn, alkyl, alkyl được halogen hóa, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyt, amin, axit carboxylic, este, ete, các halogenua, hydroxy, keton, nitro, silyl, sulfo-oxo, sulfonyl, sulfon, sulfonat, sulfoxit, hoặc thiol, như được mô tả dưới đây.

Trong toàn bộ phần mô tả “alkyl” thường được sử dụng để viện dẫn đến cả hai nhóm alkyl không được thế và được thế; tuy nhiên, các nhóm alkyl được thế còn được viện dẫn cụ thể ở đây bằng cách nhận biết (các) nhóm thế cụ thể trên nhóm alkyl. Ví dụ, thuật ngữ “alkyl được halogen hóa” viện dẫn cụ thể đến nhóm alkyl mà được thế bởi một hoặc nhiều halogenua, *ví dụ*, florin, clorin, bromin, hoặc iodin. Thuật ngữ “alkoxyalkyl” viện dẫn cụ thể đến nhóm alkyl mà được thế bởi một hoặc nhiều nhóm alkoxy, như được mô tả dưới đây. Thuật ngữ “alkylamin” viện dẫn cụ thể đến nhóm alkyl mà được thế bởi một hoặc nhiều nhóm amin, như được mô tả dưới đây, và tương tự. Khi “alkyl” được sử dụng trong trường hợp này và thuật ngữ cụ thể như “alkylalcohol” được sử dụng trong trường hợp khác, không có nghĩa là để bao hàm là thuật ngữ “alkyl” cũng không viện dẫn đến các thuật ngữ cụ thể như “alkylalcohol” và tương tự.

Việc thực hiện này cũng được sử dụng đối với các nhóm khác được mô tả ở đây. Có nghĩa là, trong khi thuật ngữ như “xycloalkyl” viện dẫn đến cả hai gốc xycloalkyl không được thế và được thế, gốc được thế có thể, ngoài ra, được nhận biết cụ thể ở đây; *ví dụ*, xycloalkyl được thế một phần có thể được gọi là, *ví dụ*, “alkylxycloalkyl.” Tương tự, alkoxy được thế có thể được gọi cụ thể là, *ví dụ*, “alkoxy được halogen hóa,” alkenyl được thế một phần có thể là, *ví dụ*, “rượu alkenyl,” và tương tự. Ngược lại, việc thực hiện khi sử dụng thuật ngữ chung, như “xycloalkyl,” và thuật ngữ cụ thể, như “alkylxycloalkyl,” không có nghĩa là bao hàm là thuật ngữ chung cũng không bao gồm thuật ngữ cụ thể.

Thuật ngữ “alkoxy” được sử dụng ở đây là nhóm alkyl liên kết qua liên kết ete đầu cuối đơn; có nghĩa là, nhóm “alkoxy” có thể được định ra là —OZ^1 trong đó Z^1 là

alkyl được định ra như trên.

Thuật ngữ “alkenyl” được sử dụng ở đây là nhóm hydrocarbon có từ 2 đến 24 nguyên tử cacbon có công thức cấu tạo chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Cấu tạo bất đối xứng như $(Z^1Z^2)C=C(Z^3Z^4)$ nhằm bao gồm cả hai đồng phân *E*- và *Z*-. Việc này có thể được giả định trong công thức cấu tạo ở đây trong đó có alken bất đối xứng, hoặc có thể được chỉ ra rõ ràng bằng ký hiệu liên kết C=C. Nhóm alkyl có thể được thế bởi một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không bị giới hạn, alkyl, alkyl được halogen hóa, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyt, amin, axit carboxylic, este, ete, các halogenua, hydroxy, keton, nitro, silyl, sulfo-oxo, sulfonyl, sulfon, sulfonat, sulfoxit, hoặc thiol, như được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ “alkynyl” được sử dụng ở đây là nhóm hydrocarbon có từ 2 đến 24 nguyên tử cacbon có công thức cấu tạo chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm alkynyl có thể được thế bởi một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không bị giới hạn, alkyl, alkyl được halogen hóa, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyt, amin, axit carboxylic, este, ete, các halogenua, hydroxy, keton, nitro, silyl, sulfo-oxo, sulfonyl, sulfon, sulfonat, sulfoxit, hoặc thiol, như được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ “aryl” được sử dụng ở đây là nhóm mà chứa nhóm thơm gốc cacbon bất kỳ bao gồm, nhưng không bị giới hạn, benzen, naphtalen, phenyl, biphenyl, phenoxybenzen, và tương tự. Thuật ngữ “heteroaryl” được định ra là nhóm mà chứa nhóm thơm mà có ít nhất một nguyên tử khác loại kết hợp trong vòng thơm. Các ví dụ về các nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không bị giới hạn đối với, nitơ, oxy, lưu huỳnh, và phospho. Thuật ngữ “không heteroaryl,” mà bao gồm thuật ngữ “aryl,” là nhóm mà chứa nhóm thơm mà không chứa nguyên tử khác loại. Nhóm aryl hoặc heteroaryl có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không bị giới hạn, alkyl, alkyl được halogen hóa, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyt, amin, axit carboxylic, este, ete, các halogenua, hydroxy, keton, nitro, silyl, sulfo-oxo, sulfonyl, sulfon, sulfonat, sulfoxit, hoặc thiol như được mô tả ở đây. Thuật ngữ “biaryl” là kiểu đặc biệt của nhóm aryl và bao gồm trong định nghĩa aryl. Biaryl viện dẫn đến hai nhóm aryl mà được liên kết cùng nhau *qua* kết cấu vòng ngưng tụ, như trong naphtalen, hoặc được gắn *qua* một hoặc nhiều liên kết cacbon-cacbon, như trong

biphenyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được sử dụng ở đây là vòng gốc cacbon không thơm bao gồm ít nhất ba nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, v.v... Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” là nhóm xycloalkyl như được định ra trên trong đó ít nhất một trong các nguyên tử cacbon của vòng được thế bởi nguyên tử khác loại như, nhưng không bị giới hạn, nitơ, oxy, lưu huỳnh, hoặc phospho. Nhóm xycloalkyl và heteroxycloalkyl có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm xycloalkyl và heteroxycloalkyl có thể được thế bởi một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không bị giới hạn, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyt, amin, carboxylic acid, este, ete, các halogenua, hydroxy, keton, nitro, silyl, sulfo-oxo, sulfonyl, sulfon, sulfonat, sulfoxit, hoặc thiol như được mô tả ở đây. Trong các ví dụ cụ thể nhất định xycloalkyl là C₃₋₈ xycloalkyl.

Thuật ngữ “xycloalkenyl” được sử dụng ở đây là vòng gốc cacbon không thơm bao gồm ít nhất ba nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết đôi, *có nghĩa là*, C=C. Các ví dụ về các nhóm xycloalkenyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclopentadienyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, và tương tự. Thuật ngữ “heteroxycloalkenyl” là kiểu nhóm xycloalkenyl như được định ra trên, và bao gồm trong nghĩa của thuật ngữ “xycloalkenyl,” trong đó ít nhất một trong nguyên tử cacbon của vòng được thế bởi nguyên tử khác loại như, nhưng không bị giới hạn, nitơ, oxy, lưu huỳnh, hoặc phospho. Nhóm xycloalkenyl và heteroxycloalkenyl có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm xycloalkenyl và heteroxycloalkenyl có thể được thế bởi một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không bị giới hạn, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyt, amin, carboxylic acid, este, ete, các halogenua, hydroxy, keton, nitro, silyl, sulfo-oxo, sulfonyl, sulfon, sulfonat, sulfoxit, hoặc thiol như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “nhóm có vòng” được sử dụng ở đây viện dẫn đến hoặc là các nhóm aryl, các nhóm không aryl (*có nghĩa là*, các nhóm xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, và heteroxycloalkenyl), hoặc cả hai. Các nhóm có vòng có một hoặc nhiều hệ vòng mà có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm có vòng có thể chứa

một hoặc nhiều nhóm aryl, một hoặc nhiều nhóm không aryl, hoặc một hoặc nhiều nhóm aryl và một hoặc nhiều nhóm không aryl.

Thuật ngữ “aldehyt” được sử dụng ở đây được biểu diễn bằng công thức —C(O)H . Trong toàn bộ phần mô tả “C(O)” hoặc “CO” là ký hiệu viết tắt dùng cho C=O , mà còn được gọi là “carbonyl.”

Thuật ngữ “amin” hoặc “amin” được sử dụng ở đây được biểu diễn bằng công thức $\text{—NZ}^1\text{Z}^2$, trong đó mỗi Z^1 và Z^2 có thể nhóm thế như được mô tả ở đây, như nhóm hydrogen, alkyl, alkyl được halogen hóa, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl được nêu trên.
 “Amido” là
 $\text{—C(O)NZ}^1\text{Z}^2$.

Thuật ngữ “axit carboxylic” được sử dụng ở đây được biểu diễn bằng công thức —C(O)OH . Nhóm “carboxylat” hoặc “carboxyl” được sử dụng ở đây được biểu diễn bằng công thức
 —C(O)O^- .

Thuật ngữ “este” được sử dụng ở đây được biểu diễn bằng công thức —OC(O)Z^1 hoặc
 —C(O)OZ^1 , trong đó Z^1 có thể là nhóm alkyl, alkyl được halogen hóa, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl nêu trên.

Thuật ngữ “ete” được sử dụng ở đây được biểu diễn bằng công thức Z^1OZ^2 , trong đó Z^1 và Z^2 có thể là, độc lập, nhóm alkyl, alkyl được halogen hóa, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl nêu trên.

Thuật ngữ “keton” được sử dụng ở đây được biểu diễn bằng công thức $\text{Z}^1\text{C(O)Z}^2$, trong đó Z^1 và Z^2 có thể là, độc lập, nhóm alkyl, alkyl được halogen hóa, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl nêu trên.

Thuật ngữ “các halogenua” hoặc “halogen” được sử dụng ở đây viện dẫn đến florin, clorin, bromin, và iodin. Thuật ngữ tương ứng “halo”, ví dụ, flo, clo, brom, và iodo được sử dụng ở đây viện dẫn đến gốc hoặc ion tương ứng.

Thuật ngữ “hydroxyl” được sử dụng ở đây được biểu diễn bằng công thức —OH.

Thuật ngữ “xyano” được sử dụng ở đây được biểu diễn bằng công thức —CN. Xyanua được sử dụng việ̣n dẫn đến ion xyanua CN⁻.

Thuật ngữ “nitro” được sử dụng ở đây được biểu diễn bằng công thức —NO₂.

Thuật ngữ “silyl” được sử dụng ở đây được biểu diễn bằng công thức —SiZ¹Z²Z³, trong đó Z¹, Z², và Z³ có thể là, độc lập, nhóm hydrogen, alkyl, alkyl được halogen hóa, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl được nêu trên.

Thuật ngữ “sulfonyl” được sử dụng ở đây việ̣n dẫn đến nhóm sulfo-oxo được biểu diễn bằng công thức —S(O)₂Z¹, trong đó Z¹ có thể là nhóm hydrogen, alkyl, alkyl được halogen hóa, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl được nêu trên.

Thuật ngữ “sulfonat” được sử dụng ở đây việ̣n dẫn đến nhóm sulfo-oxo được biểu diễn bởi công thức —OSO₂Z¹, trong đó Z¹ có thể là nhóm hydrogen, alkyl, alkyl được halogen hóa, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl nêu trên.

Thuật ngữ “sulfonylamin” hoặc “sulfonamit” được sử dụng ở đây được biểu diễn bằng công thức —S(O)₂NH—.

Thuật ngữ “thiol” được sử dụng ở đây được biểu diễn bằng công thức —SH.

Thuật ngữ “thio” được sử dụng ở đây được biểu diễn bằng công thức —S—.

“R¹,” “R²,” “R³,” “Rⁿ,” v.v..., trong đó n là một số nguyên, được sử dụng ở đây có thể, độc lập, có một hoặc nhiều nhóm được liệt kê nêu trên. Ví dụ, nếu R¹ là nhóm alkyl mạch thẳng, một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl có thể được thế tùy ý bởi nhóm hydroxyl, nhóm alkoxy, nhóm amin, nhóm alkyl, các halogenua, và tương tự. Phụ thuộc vào các nhóm mà được chọn, nhóm thứ nhất có thể là được kết hợp trong nhóm thứ hai hoặc, ngoài ra, nhóm thứ nhất có thể đối xứng (có nghĩa là, được gắn) với nhóm thứ hai. Ví dụ, với cụm từ “nhóm alkyl bao gồm nhóm amin,” nhóm amin có thể được kết hợp với mạch chính của nhóm alkyl. Ngoài ra, nhóm amin có thể được gắn với mạch chính của nhóm alkyl. Bản chất của (các) nhóm có nghĩa là được chọn sẽ xác định nếu nhóm thứ nhất được đặt hoặc được gắn vào nhóm thứ hai.

Trừ khi được quy định ngược lại, công thức có các liên kết hóa học chỉ được thể hiện là các đường nét liền và không là hình nêm hoặc đường nét gạch dự định mỗi đồng phân có thể có, ví dụ, mỗi each đồng phân đối hình, đồng phân không đối quang, và hợp chất *trung gian*, và hỗn hợp các đồng phân, như hỗn hợp triệt quang hoặc scalemic.

Hiện tại các viện dẫn sẽ được thực hiện chi tiết theo các khía cạnh cụ thể của các vật liệu đã nêu, các hợp chất, chế phẩm, vật dụng, và các phương pháp, ví dụ mà được minh họa trong các Ví dụ và hình vẽ đi kèm.

Các phương pháp thực hiện sáng chế

Sáng chế đề cập đến các phương pháp flo hóa nền nhất định mà sử dụng tetramethylamoni florua (NMe_4F) làm nguồn florua khan có thể hòa tan. NMe_4F có thể mang lại ưu điểm nhất định như: (1) có thể được điều chế từ NMe_4Cl và KF hoặc NMe_4OH và HF giá rẻ (Dermeik, S.; và cộng sự, *J. Org. Chem.* 1989;54:4827; Tunder, R.; và cộng sự, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1963;25:1097; Christe, K.O.; và cộng sự, *J. Am. Chem. Soc.* 1990;112:7619; EP 0457966 A1; DE1191813 B, mà kết hợp ở đây trong toàn bộ chúng cho việc hướng dẫn điều chế NMe_4F); và (2) có thể được làm khô chính xác ở nhiệt độ cao (không giống NBu_4F , mà có thể dễ loại bỏ khi gia nhiệt) (Sharma, R.K.; và cộng sự, *J. Org. Chem.* 1983;48:2112). Có ít tài liệu báo cáo về việc sử dụng NMe_4F khan trong phản ứng flo hóa (hetero)aren. Ví dụ, Grushin báo cáo việc flo hóa của aryl bromua chưa hoạt hóa với NMe_4F trong DMSO ở nhiệt độ 90-110°C (Grushin, V.V.; và cộng sự, *Organometallics* 2008;27:4825). Các phản ứng này cung cấp hỗn hợp sản phẩm regioisomeric với hiệu suất bình thường (10-65%), và cơ cấu aryl được đề xuất cho sự biến đổi này. Clark và cộng sự đã chứng minh nhiều ví dụ về các phản ứng flo khử nitơ $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ của nitroaren sử dụng NMe_4F khan (Boechat, N.; và cộng sự, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1993;921; Adams, D.J.; và cộng sự, *J. florin Chem.* 1998;92:127; Clark, J.H.; và cộng sự *J. florin Chem.* 1995;70:201; Clark, J.H.; và cộng sự, *Tetrahedron Lett.* 1993;34:3901; Clark, J.H.; và cộng sự, *J. Chem. Res.* 1994;478). Các phản ứng này được thực hiện điển hình ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60-100°C, và các sản phẩm phụ khác nhau (ví dụ, arylet, phenol) được tạo ra trong các hệ này (*Id.*, Adams, D.J.; và cộng sự, *Tetrahedron* 1999;55:7725; Adams,

D.J.; và cộng sự, *J. florin Chem.* 1999;94:51; Maggini, M.; và cộng sự, *J. Org. Chem.* 1991;56:6406). Trong quá trình flo khử nitơ được nghiên cứu chuyên sâu sử dụng NMe_4F , chỉ có một số ví dụ được báo cáo về việc sử dụng của chúng trong phản ứng $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, và phạm vi nền của các phản ứng này không được nghiên cứu rộng rãi (*Id.*; Filatov, A.A.; và cộng sự, *J. florin Chem.* 2012;143:123; Smyth, T.; và cộng sự, *Tetrahedron* 1995;51:8901). Thực vậy, trong nhiều báo cáo, sự chuyển đổi aryl clorua thành aryl florua được báo cáo là phản ứng phụ không mong muốn của phản ứng flo khử nitơ (Adams, D.J.; và cộng sự, *Tetrahedron* 1999;55:7725; Adams, D.J.; và cộng sự, *J. florin Chem.* 94:51, 1999). Cũng có các nghiên cứu tổng hợp tương ứng về tỷ lệ phản ứng flo hóa $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ làm chức năng của nhóm chuyển dời, và hầu hết các nghiên cứu này được thực hiện trong phạm vi của quá trình bức xạ flo hóa (Karramakam, M.; và cộng sự, *Bioorg. Med. Chem.* 2003;11:2769; Al-Labadi, A.; và cộng sự, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2006;270:313; Guo, N.; và cộng sự, *Appl. Radiat. Isot.* 2008;66:1396; Dolci, L.; và cộng sự, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 1999;42:975).

Ở đây, sáng chế đề cập đến sự flo hóa $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ở nhiệt độ trung bình (ví dụ, nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C) của loại halogenua và sulfonat được thế nền aryl và heteroaryl sử dụng NMe_4F . Được thể hiện là tốc độ phản ứng thay đổi đột ngột làm chức năng của nhóm dời chuyển, với nitroaren và aryl bromua tạo ra phản ứng nhanh nhất. Được thể hiện là NMe_4F có thể được sử dụng cho sự flo hóa sự thay đổi của clopicolinat liên quan đến công nghiệp cũng như các chất nền (hetero) thơm thiếu điện tử khác. Các phản ứng thường được thực hiện theo hiệu suất ưu việt, và nhiệt độ trung bình giới hạn sự hình thành các sản phẩm phụ được dẫn xuất từ việc hoàn thành các cách chuyển vị este và/hoặc khử proton. Các phương pháp sáng chế bao gồm bước kết hợp tetrametylamoni florua và nền aryl hoặc heteroaryl được thế bởi ít nhất một trong nhóm clo, brom, iodo, nitro, hoặc sulfonat. Các ví dụ về các nhóm sulfonat thích hợp là triflat (OTf), mesylat, esylat, besylat, và tosylat, và tương tự.

Tổ hợp của tetrametylamoni florua và nền aryl hoặc heteroaryl có thể được kết hợp bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, tetrametylamoni florua có thể được bổ sung vào nền aryl hoặc heteroaryl. Điển hình, việc bổ sung có thể được kết hợp thành hỗn hợp, khuấy, lắc hoặc dạng khuấy. Ngoài ra, chất nền aryl hoặc heteroaryl có thể được bổ sung vào tetrametylamoni florua. Ngoài ra việc bổ

sung này có thể được kết hợp thành hỗn hợp, khuấy, lắc hoặc dạng khuấy. Theo ví dụ khác, tetrametylamoni florua và aryl hoặc heteroaryl có thể được bổ sung đồng thời với nhau. Các quá trình xử lý này bất kỳ có thể được thực hiện xử lý hàng loạt hoặc chúng có thể được xử lý liên tục.

Lượng tetrametylamoni florua có thể thay ddooiro phụ thuộc vào chất nền aryl hoặc heteroaryl cụ thể. Trong các ví dụ nhất định, từ 0,5 đến 10 đương lượng tetrametylamoni florua có thể được sử dụng trên đương lượng chất nền aryl hoặc heteroaryl. Ví dụ, từ 0,5 đến 9 đương lượng, từ 0,5 đến 8 đương lượng, từ 0,5 đến 7 đương lượng, từ 0,5 đến 6 đương lượng, từ 0,5 đến 5 đương lượng, từ 0,5 đến 4 đương lượng, từ 0,5 đến 3 đương lượng, từ 0,5 đến 2 đương lượng, từ 1 đến 10 đương lượng, từ 1 đến 9 đương lượng, từ 1 đến 8 đương lượng, từ 1 đến 7 đương lượng, từ 1 đến 6 đương lượng, từ 1 đến 5 đương lượng, từ 1 đến 4 đương lượng, từ 1 đến 3 đương lượng, từ 1 đến 2 đương lượng, từ 2 đến 9 đương lượng, từ 2 đến 8 đương lượng, từ 2 đến 7 đương lượng, từ 2 đến 6 đương lượng, từ 2 đến 5 đương lượng, từ 2 đến 4 đương lượng, từ 2 đến 3 đương lượng tetrametylamoni florua có thể được sử dụng trên đương lượng chất nền aryl hoặc heteroaryl. Theo một số ví dụ cụ thể, từ 0,5 đến 5 đương lượng, từ 0,5 đến 5 đương lượng, hoặc từ 1 đến 2 đương lượng tetrametylamoni florua có thể trên đương lượng của chất nền aryl hoặc heteroaryl.

Việc bổ sung các vật liệu có thể được kết hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C. Ví dụ, tetrametylamoni florua và chất nền aryl hoặc heteroaryl có thể được kết hợp trên 0°C, trên 10°C, trên 20°C, trên 30°C, trên 40°C, trên 50°C, trên 60°C, hoặc trên 70°C. Theo các ví dụ khác, tetrametylamoni florua và chất nền aryl hoặc heteroaryl có thể được kết hợp ở dưới 80°C, dưới 75°C, dưới 65°C, dưới 55°C, dưới 45°C, dưới 35°C, dưới 25°C, hoặc dưới 15°C. Vẫn theo các ví dụ khác, tetrametylamoni florua và chất nền aryl hoặc heteroaryl có thể được kết hợp ở 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, hoặc 80°C mà bất kỳ các trị số đã biết có thể tạo ra điểm đầu trên hoặc dưới hoặc khoảng. Cũng theo các ví dụ, tetrametylamoni florua và chất nền aryl hoặc heteroaryl có thể được kết hợp ở nhiệt độ từ 10°C đến 60°C, từ 20°C đến 40°C, từ 25° đến 35 °C, từ 50°C đến 80°C, từ 55°C đến 75 °C, từ 0°C đến 40°C, từ 40°C đến 70°C, hoặc từ 15°C đến 50°C. Theo ví dụ cụ

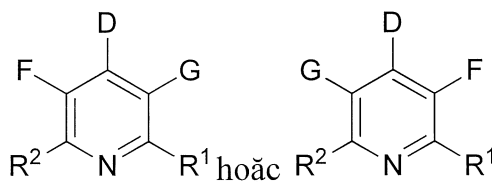
thể, tetrametylamoni florua và chất nền aryl hoặc heteroaryl có thể được kết hợp ở nhiệt độ trong phòng.

Tetrametylamoni florua và nền aryl hoặc heteroaryl có thể được kết hợp trong khoảng thời gian từ 1 phút đến 24 giờ. Ví dụ, tetrametylamoni florua và chất nền aryl hoặc heteroaryl có thể được kết hợp trong thời gian lớn hơn 1 phút, lớn hơn 15 phút, lớn hơn 30 phút, lớn hơn 1 giờ, lớn hơn 3 giờ, lớn hơn 5 giờ, lớn hơn 10 giờ, lớn hơn 15 giờ, hoặc lớn hơn 20 giờ. Trong các ví dụ khác, tetrametylamoni florua và chất nền aryl hoặc heteroaryl có thể được kết hợp trong thời gian nhỏ hơn 24 giờ, nhỏ hơn 20 giờ, nhỏ hơn 12 giờ, nhỏ hơn 8 giờ, nhỏ hơn 6 giờ, nhỏ hơn 4 giờ, nhỏ hơn 2 giờ, nhỏ hơn 45 phút, hoặc nhỏ hơn 20 phút. Vẫn theo các ví dụ khác tetrametylamoni florua và chất nền aryl hoặc heteroaryl có thể được kết hợp trong thời gian 1 phút, 5 phút, 10 phút, 20 phút, 40 phút, 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 2,5 giờ, 3 giờ, 3,5 giờ, 5 giờ, 6 giờ, 7 giờ, 8 giờ, 9 giờ, 10 giờ, 11 giờ, 12 giờ, 13 giờ, 14 giờ, 15 giờ, 16 giờ, 17 giờ, 18 giờ, 19 giờ, 20 giờ, 21 giờ, 22 giờ, 23 giờ, hoặc 24 giờ, mà bất kỳ trị số đã biết có thể tạo ra điểm đầu trên hoặc dưới hoặc trên của khoảng thời gian. Vẫn theo các ví dụ khác, tetrametylamoni florua và chất nền aryl hoặc heteroaryl có thể được kết hợp trong thời gian từ 1 phút đến 3,5 giờ, từ 10 phút đến 2 giờ, từ 1 phút đến 1 giờ, hoặc từ 1 giờ đến 3 giờ.

Các dung môi cũng có thể được sử dụng trong các phương pháp đã nêu. Ví dụ, tetrametylamoni florua và nền aryl hoặc heteroaryl có thể được kết hợp với sự có mặt của dung môi. Các dung môi có thể được bổ sung vào các chất nền hoặc tetrametylamoni florua, hoặc tổ hợp bất kỳ của các chất này. Dung môi thích hợp có thể là dung môi không proton có cực. Theo các ví dụ nhất định, dung môi có thể là một hoặc nhiều dimetylformamit (DMF), dimetylaxetamit (DMAc), sulfolan, dimetylsulfoxit (DMSO), hoặc các chất tương tự của chúng được đơteri hóa. Các ví dụ khác về các dung môi mà có thể được sử dụng là tetrahydrofuran (THF), N-metylpyrrolidon (NMP), và benzonitril. Bất kỳ trong các dung môi đơn hoặc tổ hợp này với các dung môi khác có thể được sử dụng trong các phương pháp được nêu ở đây.

Nếu được sử dụng trong các phương pháp đã nêu, lượng dung môi có thể thay đổi phụ thuộc vào chất nền aryl hoặc heteroaryl cụ thể. Theo các ví dụ nhất định, từ

khoảng 0,5 đến khoảng 5 đương lượng dung môi có thể được sử dụng trên mỗi đương lượng của chất nền aryl hoặc heteroaryl. Ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 4,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 4 đương lượng, nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 3,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 3 đương lượng, nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 2,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 2 đương lượng, nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 1,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 1 equivalent, nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 4,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 4 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 3,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 3 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 2,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 2 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 1,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1,5 đến khoảng 5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1,5 đến khoảng 4,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1,5 đến khoảng 4 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1,5 đến khoảng 3,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1,5 đến khoảng 3 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1,5 đến khoảng 2,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1,5 đến khoảng 2 đương lượng, nằm trong khoảng từ 2 đến khoảng 5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 2 đến khoảng 4,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 2 đến khoảng 4 đương lượng, nằm trong khoảng từ 2 đến khoảng 3,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 2 đến khoảng 3 đương lượng, nằm trong khoảng từ 2 đến khoảng 2,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 2,5 đến khoảng 5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 2,5 đến khoảng 4,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 2,5 đến khoảng 4 đương lượng, nằm trong khoảng từ 2,5 đến khoảng 3,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 2,5 đến khoảng 3 đương lượng, nằm trong khoảng từ 3 đến khoảng 5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 3 đến khoảng 4,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 3 đến khoảng 4 đương lượng, nằm trong khoảng từ 3 đến khoảng 3,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 3,5 đến khoảng 5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 3,5 đến khoảng 4,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 3,5 đến khoảng 4 đương lượng, nằm trong khoảng từ 4 đến khoảng 5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 4 đến khoảng 4,5 đương lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 4,5 đến khoảng 5 đương lượng dung môi có thể được sử dụng trên mỗi đương lượng của chất nền aryl hoặc heteroaryl.

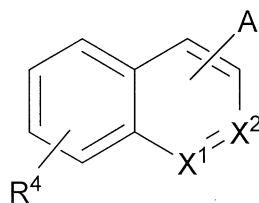


II-A

II-B

trong đó D là B hoặc F; và G là C hoặc F.

Theo các ví dụ nữa, tetrametylamoni florua có thể được kết hợp với nền heteroaryl và nền heteroaryl có Công thức III-A:



III-A

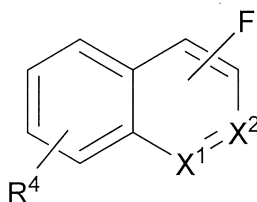
trong đó

một trong số X^1 và X^2 là N và nhóm còn lại là CH hoặc C-A;

A là Cl, Br, I, NO_2 , hoặc SO_3R^3 ;

R^3 độc lập với nhau là $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl được thế tùy ý; và

R^4 là H, được thế hoặc không được thế $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl, được thế hoặc không được thế $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkenyl, được thế hoặc không được thế $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkynyl, CN, SO_2R^3 , hoặc CO_2R^3 , aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế. Sản phẩm flo hóa thu được có thể được lưu ý trong công thức III-A mà A được thay thế bằng F hoặc như được thể hiện dưới công thức III-B



III-B.

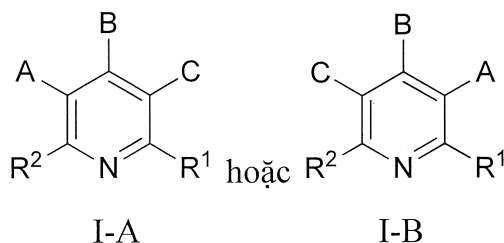
Vẫn theo các ví dụ, tetrametylamoni florua có thể được kết hợp với nền heteroaryl và nền heteroaryl có Công thức IV-A:

Theo một số ví dụ, hệ bao gồm tetrametylamoni florua, chất nền aryl hoặc heteroaryl, và dung môi (nếu có) khan. Do đó, tetrametylamoni florua có thể là khan. Chất nền aryl và heteroaryl cũng có thể là khan. Dung môi cũng có thể là khan. Các phương pháp đã nêu, tuy nhiên, đã được phát hiện để chịu sự có mặt của nước. Do đó, trong một số ví dụ ở đây, tetrametylamoni florua, chất nền aryl hoặc heteroaryl, dung môi, hoặc tổ hợp bất kỳ của hợp chất này có thể chứa nước. Ví dụ, có thể lên đến 2 đương lượng nước trên mỗi đương lượng tetrametylamoni florua. Trong các ví dụ khác, có thể lên đến 1,5 đương lượng, 1 đương lượng, 0,5 đương lượng, hoặc 0,1 đương lượng nước trên mỗi đương lượng tetrametylamoni florua.

Theo các ví dụ cụ thể của các phương pháp đã nêu, tetrametylamoni florua và nền aryl hoặc heteroaryl có thể được kết hợp ở khoảng nhiệt độ trong phòng và dung môi là dimethylformamit.

Các chất nền

Ưu điểm của các phương pháp đó là chúng có thể hữu hiệu ở quá trình flo hóa sự khác nhau lớn của các chất nền. Đặc biệt phù hợp khi flo hóa chất nền aryl và heteroaryl. Theo các ví dụ cụ thể, tetrametylamoni florua có thể được kết hợp với nền heteroaryl và nền heteroaryl có Công thức I-A hoặc I-B:



trong đó

A là Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

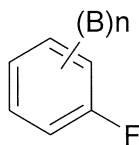
B là H, Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

C là H, Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

R¹ là H, CN, SO₂R³, hoặc CO₂R³, trong đó mỗi R³ độc lập với nhau là C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl được thế tùy ý; và

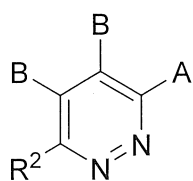
R² là H, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế. Sản phẩm flo hóa thu được có thể có công thức II-A hoặc II-B

R^3 độc lập với nhau là C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl được thể tùy ý. Sản phẩm flo hóa thu được có thể có công thức V-B

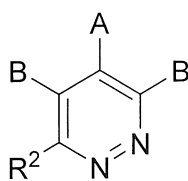


V-B.

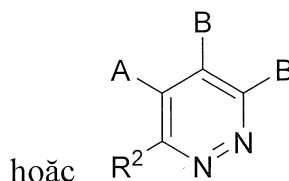
Vẫn theo các ví dụ nữa, tetrametylamoni florua có thể được kết hợp với nền heteroaryl và nền heteroaryl có thể có Công thức VI-A, VI-B, hoặc VI-C:



VI-A



VI-B



VI-C

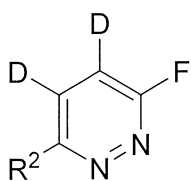
trong đó

A là Cl, Br, I, NO_2 , hoặc SO_3R^3 ;

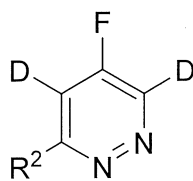
mỗi B độc lập với nguyên tử khác là H, Cl, Br, I, CN, NO_2 , SO_2R^3 , SO_2R^3 , R^3 , COR^3 , hoặc CO_2R^3 ;

R^2 là H, aryl được thể hoặc không được thể, heteroaryl được thể hoặc không được thể;

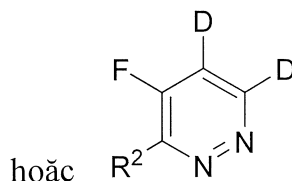
R^3 độc lập với nhau là C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl được thể tùy ý. Sản phẩm flo hóa thu được có thể có công thức VI-D, VI-E, hoặc VI-F:



VI-D



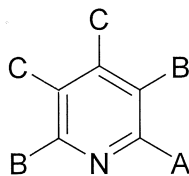
VI-E



VI-F

trong đó mỗi D được chọn độc lập từ B hoặc F.

Vẫn theo các ví dụ nữa, tetrametylamoni florua có thể được kết hợp với nền heteroaryl và nền heteroaryl có thể có Công thức VII-A:



IV-A

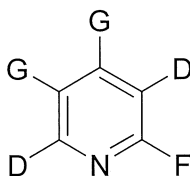
trong đó

A là Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

mỗi B độc lập với nguyên tử khác là H, Cl, Br, I, NO₂, SO₃R³, SO₂R³, CN, R³, COR³, hoặc CO₂R³;

mỗi C độc lập với nguyên tử khác là H, Cl, Br, I, NO₂, SO₃R³, SO₂R³, CN, R³, COR³, hoặc CO₂R³;

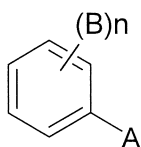
R³ độc lập với nhau là C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl được thể tùy ý. Sản phẩm flo hóa thu được có thể có công thức IV-B



IV-B

trong đó mỗi D độc lập được chọn từ B hoặc F; và mỗi G độc lập được chọn từ C hoặc F. Với các chất nền này, sự flo hóa có thể xảy ra ưu tiên ở 2 vị trí. Vì vậy khi bất kỳ trong số B và C là Cl, Br, I, NO₂, SO₃R³, nhóm D và G tương ứng trong sản phẩm không là F.

Theo các ví dụ nữa, tetrametylamoni florua có thể được kết hợp với chất nền nền aryl và chất nền aryl có Công thức V-A:



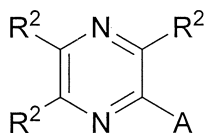
V-A

trong đó

A là Cl, Br, I, hoặc SO₃R³;

n là 0-5;

mỗi B, độc lập với nhau, Cl, Br, I, CN, SO₂R³, R³, COR³, hoặc CO₂R³;



VII-A

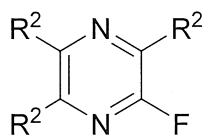
trong đó

A là Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

mỗi R² được chọn độc lập với nhau là H, các halogenua, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

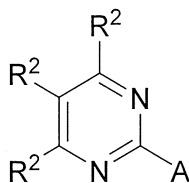
R³ độc lập với nhau là C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl được thế tùy ý.

Sản phẩm được flo hóa thu được có thể có công thức VII-B



VII-B.

Vẫn theo các ví dụ nữa, tetrametylamoni florua có thể được kết hợp với nền heteroaryl và nền heteroaryl có thể có Công thức VIII-A



VIII-A

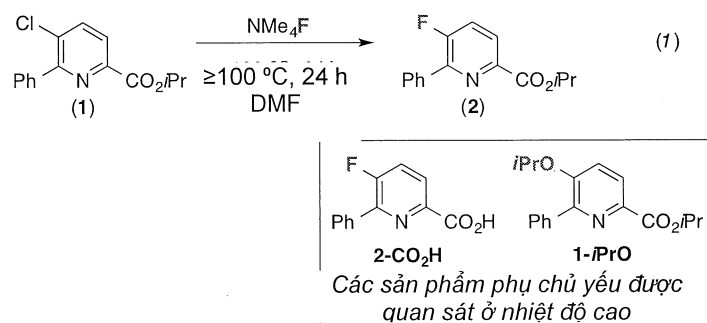
A là Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

mỗi R² độc lập với nhau là H, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

R³ độc lập với nhau là C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl được thế tùy ý.

Trong các ví dụ cụ thể của các phương pháp đã nêu, NMe₄F được sử dụng cho quá trình flo hóa S_NAr của 5-clopicolinat **1** (kết cấu motif được phát hiện trong US 2012-0190548; US 2012-0190860; US 2015-0025238; US 2012-0190549; US 2009-0088322; US 2007-0220629). Sự chuyển hóa này được xem xét sơ bộ ở nhiệt độ ≥100 °C, mà là các điều kiện được dùng thông thường dùng cho sự flo hóa S_NAr (Adams,

D.J.; và cộng sự, *Chem. Soc. Rev.* 1999;28:225; Langlois, B.; và cộng sự, In *Industrial Chemistry Library*; Jean-Roger, D.; Serge, R., Eds.; Elsevier: 1996; pp 244-292; Allen, L.J.; và cộng sự, *Org. Process Res. Dev.* 2014;18:1045). Như được thể hiện trên Bảng 1, phản ứng **1** có 2 equiv NMe₄F khan ở nhiệt độ 140°C có thể chuyển đổi hoàn toàn **1** nhưng chỉ 66% hiệu suất sản phẩm flopicolinat **2** (lần 1). Tương tự ở nhiệt độ 100°C, sự chuyển đổi **1** là định lượng, nhưng hiệu suất **2** chỉ là 74%. Các sản phẩm phụ chủ yếu được quan sát trong sự chuyển hóa này là axit carboxylic **2-CO₂H** và *iso*-propyl ete **1-*i*PrO** (Sơ đồ 1).



Khi nhiệt độ phản ứng thấp hơn, ví dụ, đến nhiệt độ trong phòng, chuyển đổi hoàn toàn **1**, cùng với hiệu suất định lượng **2** (lần 5), được quan sát. Hơn nữa, với chỉ 1 equiv NMe₄F khan, sự flo hóa S_NAr là **1** được xử lý đến đến 80% hiệu suất ở nhiệt độ trong phòng (lần 7). Các kết quả này chứng minh là NMe₄F khan có phản ứng tương đương đối với NMe₄F khan được báo cáo trước (Allen, L.J.; và cộng sự, *J. Org. Chem.* 2014;79:5827) và các chất phản ứng axyl azolium florua (Ryan, S.J.; và cộng sự *Org. Lett.* 2015;17:1866).

Bảng 1. Sự flo hóa S_NAr của **1** với NMe₄F khan

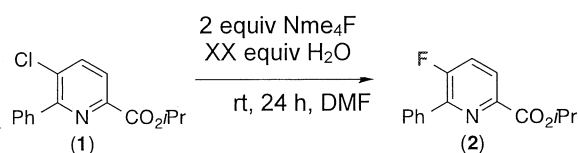
Lần ^a	equiv NMe ₄ F	nhiệt độ (°C)	Sự chuyển đổi	hiệu suất ^b
1	2	140°C	100%	66%
2	2	100°C	100%	73%
3	2	60°C	100%	85%
4	2	40°C	100%	95%

5	2	Rt	100%	99%
6	2 ^c	Rt	0%	<1%
7	1	Rt	80%	80%

^a Các điều kiện: Chất nền **1** (0,1 mmol) và NMe₄F khan được khuấy trong DMF trong thời gian 24 h. ^b Hiệu suất được xác định bằng quang phổ ¹⁹F NMR sử dụng 1,3,5-triflobenzen làm tiêu chuẩn. ^c NMe₄F•4H₂O được sử dụng thay cho NMe₄F khan.

Việc sử dụng NMe₄F•4H₂O dưới các điều kiện khác tương tự không có sản phẩm được flo hóa (Bảng 1, lần 6). Dựa vào kết quả này, tác dụng của H₂O ở phản ứng nhiệt độ trong phòng là **1** với 2 equiv NMe₄F khan được nêu. Theo nghiên cứu này, định lượng khác nhau của nước được bổ sung vào phản ứng mà được thiết lập dưới các điều kiện khan (Bảng 2). Việc bổ sung 1 equiv nước thu được trong việc khử gần 25% theo hiệu suất phản ứng (từ 99% đến 76%; tương ứng các lần 1 và 2). Tuy nhiên, việc bổ sung ≥2 equiv nước làm dừng phản ứng, và <1% hiệu suất của **2** được quan sát dưới các điều kiện này (toàn bộ 3 và 4). Biflorua (HF₂⁻) là hợp chất chính được phát hiện bằng phân tích quang phổ ¹⁹F NMR ở đầu phản ứng (¹⁹F NMR tương ứng ở -152,0 ppm trong CH₂Cl₂).

Bảng 2. Tác dụng của nước trong phản ứng **1** với NMe₄F



lần ^a	equiv H ₂ O	hiệu suất ^b
1	0	99%
2	1	76%
3	2	1%
4	5	<1%

^aCác điều kiện: Chất nền **1** (0,1 mmol) và NMe₄F khan (0,2 mmol) được kết hợp vào lọ 4 mL. DMF (0,2 M) và nước được kết hợp và được bổ sung làm dung dịch vào chất rắn. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 h. ^bHiệu suất

được xác định bằng quang phổ ^{19}F NMR sử dụng 1,3,5-triflobenzen làm tiêu chuẩn bên trong.

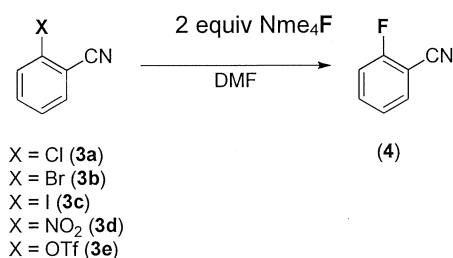
Phạm vi các chất nền aryl-X ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}, \text{NO}_2$) dùng cho sự flo hóa $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ với NMe_4F khan cũng được xem xét. Chuỗi chất nền benzonitril được thể 2 có sẵn trên thị trường **3a-e** được sử dụng. Các hợp chất **3a-e** phản ứng chậm với 2 equiv NMe_4F khan ở nhiệt độ trong phòng, tạo ra hiệu suất **4** nằm trong khoảng từ 2 đến 98% sau thời gian 48 h (Bảng 2). Trong hầu hết các trường hợp, tốc độ nhanh hơn đáng kể được quan sát ở nhiệt độ 80°C , và **3a-d** tạo ra **4** ở hiệu suất 88-99% sau thời gian 3h ở nhiệt độ 80°C (Bảng 2, các lần 1-4). Ngược lại, aryl triflat **3e** được thể hiện tương đối nhỏ ở nhiệt độ 80°C , ngay ở thời gian phản ứng lên đến 48h (lần 5). Các nghiên cứu về thời gian được thực hiện để thu được hiểu biết chi tiết hơn về tốc độ tương ứng của sự flo hóa của các chất nền **3a-e**. Như được thể hiện trên Fig ,1, tốc độ tương đối là $\text{NO}_2 \gg \text{Br} > \text{Cl} > \text{I} \gg \text{OTf}$. 2-Nitrobenzonitril **3d** được phản ứng để tạo ra hiệu suất định lượng gần **4** ngay trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ 80°C , trong khi tất cả ba chất nền halogenua được tạo ra chuyển đổi định lượng trong thời gian 3h dưới các điều kiện khác tương tự.

Các phản ứng **3a-e** với NMe_4F khan được so với các phản ứng với CsF, chất phản ứng thông thường hơn dùng cho sự flo hóa $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. Ở nhiệt độ 80°C , CsF được tạo ra hiệu suất $<5\%$ là **4** trong tất cả các trường hợp. Ở nhiệt độ 140°C (các điều kiện đáng kể hơn dùng cho phản ứng CsF halex) (JP 2011153115 A; WO 2010018857; WO 2009014100; Hyohdoh, I.; và cộng sự, *ACS Med. Chem. Lett.* 2013;4:1059; Finger, G.C.; và cộng sự, *J. Am. Chem. Soc.* 1956;78:6034), aryl halogenua **3a-c** được phản ứng với CsF để tạo ra **4** theo hiệu suất moderat 22-52% (các lần 1-3). Trong tất cả các trường hợp này, vật liệu đầu không phản ứng còn lại sau thời gian 24h ở nhiệt độ 140°C .

2-Nitrobenzonitril **3d** tạo ra **4** ở hiệu suất 73% ở nhiệt độ 140°C , mà thấp hơn đáng kể so với thu được với NMe_4F . Các sản phẩm phụ khác nhau (hầu hết là dẫn xuất ete đáng kể) được loại bỏ bằng GCMS. ờng ở các phản ứng flo hóa như ion nitrit được dịch chuyển có thể tác động làm nucleophil (Boechat, N.; và cộng sự, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1993;921; Adams, D.J.; và cộng sự, *J. florin Chem.* 1998;92:127;

Clark, J.H.; và cộng sự, *J. florin Chem.* 1995;70:2011; Clark, J.H.; và cộng sự, *Tetrahedron Lett.* 1993;34:3901; Clark, J.H.; và cộng sự, *J. Chem. Res.* 1994;478; Adams, D.J.; và cộng sự, *Tetrahedron* 1999;55:7725; Adams, D.J.; và cộng sự, *J. florin Chem.* 1999;94:51; Maggini, M.; và cộng sự, *J. Org. Chem.* 1991;56:6406). Ngược lại, aryl triflat **3e** được tạo ra hiệu suất tốt hơn đáng kể với CsF ở nhiệt độ 140 °C (76%) hơn là với NMe₄F ở nhiệt độ 80 °C (8%). Các kết quả này nêu bật các ưu điểm của phương pháp hiện tại cũng như sự hoàn thành nó đối với quá trình xử lý flo hóa S_NAr.

Bảng 3. Sự flo hóa S_NAr của các chất nền 3a-e với NMe₄F khan



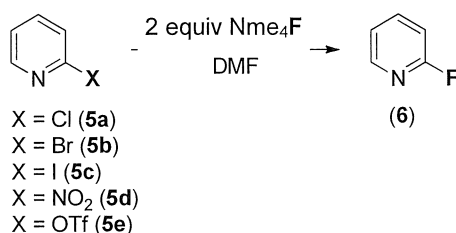
Lần	Chất nền	Hiệu suất (24 h, 25 °C) ^a	Hiệu suất (3 h, 80 °C) ^b	Hiệu suất (CsF) ^c
1	3a	32%	94%	52%
2	3b	48%	95%	49%
3	3c	8%	88%	22%
4	3d	95%	97%	73%
5	3e	2%	8%	73%

^a Các điều kiện: Chất nền (0,1 mmol) và NMe₄F khan (0,2 mmol) được khuấy trong DMF (0,2 M) ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 24 h. ^b Các điều kiện: Chất nền (0,1 mmol) và NMe₄F khan (0,2 mmol) được khuấy trong DMF (0,2 M) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3h. ^c Các điều kiện: Chất nền (0,1 mmol) và CsF (0,2 mmol) được khuấy trong DMF (0,2 M) ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 24 h. Tất cả hiệu suất được xác định bằng quang phổ ¹⁹F NMR sử dụng 1,3,5-triflobenzen làm tiêu chuẩn bên trong.

Các chuỗi tương tự của việc nghiên cứu được thực hiện với các chất nền pyridin được thế-2 **5a-c** (Finger, G.C.; và cộng sự, *J. Org. Chem.* 1963;28:1666).

Tương tự đối với các kết quả sử dụng **3a-e**, các phản ứng của 2-clo, 2-brom, 2-iodo, và 2-nitropyridin (**5a-d**) với NMe₄F khan ở nhiệt độ 80°C tạo ra 2-flopyridin **6** tốt đối với hiệu suất ưu việt (72-98%) (Bảng 4, các lần 1-4). Trong tất cả các trường hợp, các kết quả so sánh thuận lợi đối với các kết quả thu được dưới các điều kiện thông thường halex(2 equiv CsF, 140 °C; 9-100% hiệu suất dùng cho **5a-d**; Bảng 4). Pyridin-2-yl triflometanesulfonat (**5e**) trải qua quá trình flo hóa với NMe₄F khan để tạo ra **6** trong moderat 43% hiệu suất. Với chất nền này, các sản phẩm phụ (hầu hết là dẫn xuất ete đáng kể) được loại bỏ bằng GCMS.

Bảng 4. Sự flo hóa S_NAr của các chất nền 5a-e với NMe₄F khan.



Lần	Chất nền	Hiệu suất (4h, 80 °C) ^a	Hiệu suất (CsF) ^b
1	5a	72%	9%
2	5b	96%	17%
3	5c	91%	19%
4	5d	98%	100%
5	5e	43%	87%

^a Các điều kiện: Chất nền (0,1 mmol) và NMe₄F khan (0,2 mmol) được khuấy trong DMF (0,2 M) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4h. ^b Các điều kiện: Chất nền (0,1 mmol) và CsF (0,2 mmol) được khuấy trong DMF (0,2 M) ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 24 h. Tất cả hiệu suất được xác định bằng quang phổ ¹⁹F NMR sử dụng 1,3,5-triflobenzen làm tiêu chuẩn bên trong.

Các nghiên cứu về thời gian đối với các phản ứng của **5a-e** với NMe₄F khan được thể hiện trên Fig.2. Trong hệ này, tác động ở nhóm chuyển dời ở tốc độ phản ứng hơi khác so với được quan sát đối với **3a-e**, với khả năng phản ứng theo thứ tự là NO₂ >> Br ≈ I > Cl > OTf. Do đó, tốc độ ban đầu với chất nền triflat **5e** có thể so sánh thực tế đối với của aryl bromua; tuy nhiên, phản ứng chậm đột ngột sau thời gian

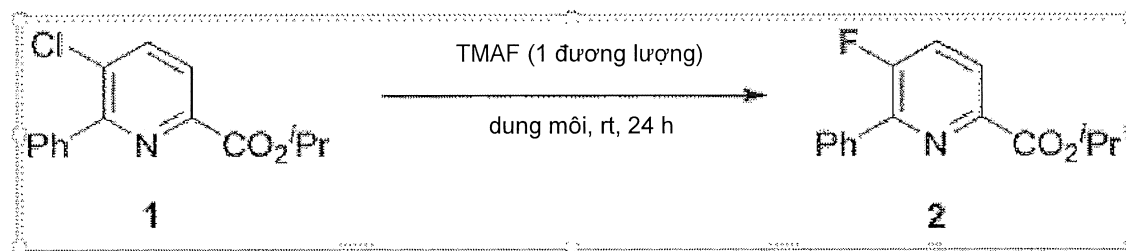
khoảng 20 phút. Tổng thể, thời gian nghiên cứu trên các Fig.2 và Fig.3 thể hiện là nhóm dời chuyển có tác động đối với tốc độ phản ứng là chất nền độc lập.

Sự khác nhau của các chất nền được thử nghiệm với các phương pháp đã nêu sử dụng NMe₄F khan. Như được thể hiện trên Fig.3, sự các khâu của monoclopicolinat và diclopicolinat được phản ứng để thu được các sản phẩm mono- và diflo hóa tương ứng **2** và **7-11** tốt đối với hiệu suất phân tách ưu việt. Đặc biệt, sự chuyển hóa này tất cả được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng qua 24h, và các phản ứng của các chất nền diclopicolinat chỉ cần là 1,5 equiv TMAF trên mỗi clorua.

Các chất nền cloquinolin, cloisoquinolin, và cloyridazin cũng được đưa vào quá trình flo hóa ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra **12-16** với hiệu suất ưu việt. Việc tổng hợp hiệu suất cao của 8-(benzyloxy)-2-floquinolin (**15**) đặc biệt đáng kể, là ¹⁸F-**15** đã được sử dụng cho hình ảnh PET của các mảng amyloid. Các nhóm thế metoxy, xyano, và triflometyl có thể so sánh với các điều kiện phản ứng (các sản phẩm **8, 11, 13, và 17-21**). Ngoài ra, các nhóm thế halogenua (Cl, Br, và I) và nitro ở vị trí hoạt hóa thấp trong phân tử chịu được tốt ngay trong sự có mặt của lượng dư NMe₄F (các sản phẩm **7, 10, và 23-26**). Aryl chlorua hoạt hóa thấp cần nhiệt độ cao hơn để tạo ra sản phẩm mong muốn ở hiệu suất từ thấp đến ưu việt (các sản phẩm **4, 28, và 29**). Sự flo hóa S_NAr với NMe₄F tạo ra 2- và 4-flobenzonitril (**4** và **29**) với hiệu suất ưu việt, trong 3-flobenzonitril **28** được tạo ra ở hiệu suất thấp. Kết quả này xem xét với các bảo cáo trước về phản ứng halogenua sử dụng florua khan thể hiện là các nhóm thế ở vị trí *trimeta* không hoạt hóa vòng aryl đối với các phản ứng S_NAr (Sun, H.; và cộng sự, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006;45:2720). Trong khi etyl 4-clobenzoat và 4-clobenzophenon không đủ hoạt hóa đối với sự flo hóa S_NAr với NMe₄F (ngay ở nhiệt độ 80°C), chất tương tự nitơ được phản ứng để thu được hiệu suất cao của các sản phẩm được flo hóa ở nhiệt độ trong phòng (**30** và **31**).

Chuỗi thử nghiệm được thực hiện để đánh giá hiệu quả của các dung môi khác nhau trong quá trình flo hóa với NMe₄F ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Các kết quả được thể hiện trên Bảng 5.

Bảng 5. Dung môi có tác dụng trên các phản ứng S_NAr



dung môi	khả năng hòa tan	hiệu suất
DMF	hòa tan một phần	80%
MeCN	hòa tan một phần	0%
DMAc	hòa tan một phần	22%
sulfolan	hòa tan	30%
DMSO	hòa tan	28.
propylen carbonat	hòa tan	0%

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được thiết lập trước dưới đây để minh họa các phương pháp, chế phẩm, và các kết quả theo sáng chế. Các ví dụ này không nhằm bao gồm cả các khía cạnh của sáng chế, nhưng minh họa các phương pháp điển hình, các chế phẩm, và kết quả. Các ví dụ này không nhằm loại trừ các đương lượng và sự thay đổi theo sáng chế, mà rõ ràng đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Nỗ lực đã được thực hiện để đảm bảo độ chính xác đối với các số (ví dụ, lượng, nhiệt độ, v.v...) nhưng một số lỗi và độ lệch nên được tính. Trừ khi được chỉ ra khác, phần là phần theo trọng lượng, nhiệt độ là theo °C hoặc ở nhiệt độ xung quanh, và áp suất ở hoặc gần áp suất không khí. Có sự thay đổi và kết hợp về số của các điều kiện phản ứng, ví dụ, nồng độ thành phần, nhiệt độ, áp suất, và phạm vi phản ứng khác và các điều kiện mà có thể được sử dụng để tối ưu độ sạch và hiệu suất sản phẩm thu được từ quá trình đã nêu. Chỉ các thử nghiệm hợp lý và thường xuyên sẽ cần để tối ưu các điều kiện xử lý này.

Quang phổ NMR thu được ở quang phổ kế Varian MR400 (400,52 MHz for ^1H ; 376,87 MHz for ^{19}F ; 100,71 MHz ở nhiệt độ ^{13}C), a Varian vnmrs 500 (500,01 MHz for ^1H ; 125,75 MHz ở nhiệt độ ^{13}C ; 470,56 MHz for ^{19}F), Varian vnmrs 700 (699,76 MHz for ^1H ; 175,95 MHz ở nhiệt độ ^{13}C), hoặc Varian Inova 500 (499,90

MHz đối với ^1H ; 125,70 đối với ^{13}C). ^1H và ^{13}C độ dịch chuyển hóa học được báo cáo trong các phần trên mỗi triệu (ppm) liên quan đến TMS, với pic dung môi còn lại được sử dụng làm viện dẫn bên trong (CDCl_3 ; ^1H δ 7,26 ppm; ^{13}C δ 77,16 ppm). Quang phổ ^{19}F NMR được viện dẫn dựa trên tiêu chuẩn bên trong 1,3,5-triflobenzen, mà xuất hiện ở $-108,33$ ppm. Số nhiều được báo cáo như sau: đơn (s), đôi (d), ba (t), bốn (q), nhiều (m), đôi của đôi (dd), ba của ba (dt). Các hằng số liên kết (J) được báo cáo theo Hz. Phân tích GCMS được thực hiện ở quang phổ khối lượng sắc ký khí cộng Shimadzu GCMS-QP2010. Các sản phẩm được tách ở 30 m dài bằng 0,25 mm cột id RESTEK XTI-5 được phủ bằng màng 0,25 μm . Heli được dùng làm khí mang, với tốc độ cột không đổi là 1,5 mL/phút. Nhiệt độ phun được giữ không đổi ở 250°C . Chương trình nhiệt độ lò điều nhiệt GC dùng cho các hợp chất có trọng lượng phân tử thấp như sau: 32°C được giữ 5 phút, ramp $15^\circ\text{C}/\text{min}$ đến 250°C , và được giữ trong thời gian 1,5 phút. Chương trình nhiệt độ lò điều nhiệt GC đối với các hợp chất có trọng lượng phân tử trung bình như sau: 60°C , được giữ trong thời gian 4 phút, ramp $15^\circ\text{C}/\text{phút}$ đến 250°C . Trừ khi được lưu ý khác, phương pháp có trọng lượng phân tử trung bình được sử dụng cho phân tích GCMS. Các điểm nóng chảy được xác định bằng thiết bị đo điểm nóng chảy mao mạch Thomas Hoover Uni-Melt 6427-H10 và không sửa được. Quang phổ theo khối lượng phân giải cao được ghi trên quang phổ kế theo khối lượng Micromass AutoSpec Ultima Magnetic Sector.

Các chất phản ứng có tính thương mại được sử dụng được nhận trừ khi được lưu ý khác. Tetrametylamoni florua khan thu được từ Sigma Aldrich. N,N-dimetylformamit khan thu được từ Alfa Aesar. Isopropyl cloarylpicolinat được điều chế sử dụng các phương pháp được nêu trước đó (Allen, L.J.; và cộng sự, *J. Org. Chem.* 2014;79:5827). 2-xyanophenyl triflometansulfonat (Qin, L.; và cộng sự, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012;51:5915), pyridin-2-yl triflometansulfonat (Xu, X.-H.; và cộng sự, *Org. Lett.* 2012;14:2544), và 8-(benzyloxy)-2-cloquinolin (JP2011-153115) được điều chế sử dụng quy trình theo tài liệu và được làm khô qua P_2O_5 trước khi sử dụng.

Các quy trình xử lý chung đối với phản ứng flo hóa

Quy trình xử lý A: Chi tiết thử nghiệm đối với các phản ứng flo hóa được báo cáo trên Bảng 1.

Trong hộp khô, chất nền **1** (0,1 mmol, 1,0 đương lượng) và khan tetrametylamoni florua (NMe_4F) được cân trọng lượng vào lọ 4 mL được trang bị bằng thanh khuấy nhỏ. DMF (0,5 mL) được bổ sung, và lọ phản ứng được làm kín bằng nắp Teflon-lined, được loại bỏ khỏi hộp khô, và được khuấy ở nhiệt độ được thiết kế trong thời gian 24 giờ. Sau đó phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với diclometan (2,5 mL), và tiêu chuẩn bên trong (1, 3, 5-triflobenzen, 100 μL dung dịch toluen 0,5 M) được bổ sung. Phần còn lại được loại bỏ để phân tích bằng quang phổ ^{19}F NMR.

Quy trình xử lý B: Chi tiết thử nghiệm đối với các phản ứng flo hóa được báo cáo trên Bảng 2.

Dung dịch DMF khan (2 mL) và nước khử ion hóa mà được phun với N_2 được điều chế trong bình Schlenk và được phun với N_2 trong thời gian 15 phút. Ống Schlenk sau đó được bơm vào hộp khô. Trong hộp khô, chất nền **1** (0,1 mmol, 1,0 đương lượng) và NMe_4F khan (0,2mmol, 2,0 đương lượng) được cân trọng lượng vào 4 mL được trang bị bằng thanh khuấy nhỏ. Dung dịch DMF-nước sau đó được bổ sung (0,5ml), và lọ phản ứng được làm kín bằng nắp Teflon-lined, được loại bỏ khỏi hộp khô, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Sau đó phản ứng được pha loãng với diclometan (2,5 mL), và tiêu chuẩn bên trong (1, 3, 5-triflobenzen, 100 μL dung dịch toluen 0,5 M) được bổ sung. Phần còn lại được loại bỏ để phân tích bằng quang phổ ^{19}F NMR.

Quy trình xử lý C: Chi tiết thử nghiệm đối với các phản ứng flo hóa được báo cáo trên Bảng 3 và 4 và Fig ,1 và 2.

Đối với các phản ứng với NMe_4F khan: Trong hộp khô, chất nền **3a-e** hoặc **5a-e** (0,1 mmol, 1,0 đương lượng) và NMe_4F khan (0,2mmol, 2 đương lượng) được cân trọng lượng vào lọ 4 mL được trang bị bằng thanh khuấy nhỏ. DMF (0,5 mL) được bổ sung, và lọ phản ứng được làm kín bằng nắp Teflon-lined, được loại bỏ khỏi hộp khô, và được khuấy ở nhiệt độ đã cho trong thời gian đã cho. Sau đó phản ứng được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C , pha loãng với diclometan (2,5 mL), và tiêu chuẩn bên trong (1, 3,

5-triflobenzen, 100 μ L dung dịch toluen 0,5 M) được bổ sung. Phần còn lại được loại bỏ để phân tích bằng quang phổ ^{19}F NMR.

Đối với phản ứng với CsF (So sánh): Trong hộp khô, chất nền **3a-e** or **5a-e** (0,1 mmol, 1,0 đương lượng) và CsF (0,2mmol, 2 đương lượng) được cân trọng lượng vào lọ 4 mL được trang bị bằng thanh khuấy nhỏ. DMF (0,5 mL) được bổ sung, và lọ phản ứng được làm kín bằng nắp Teflon-lined, được loại bỏ khỏi hộp khô, và được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 24 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với diclometan (2,5 mL), và tiêu chuẩn bên trong (1, 3, 5-triflobenzen, 100 μ L dung dịch toluen 0,5 M) được bổ sung. Phần còn lại được loại bỏ để phân tích bằng quang phổ ^{19}F NMR.

Quy trình xử lý D: Thử nghiệm chi tiết đối với hiệu suất phân tách được báo cáo trên Fig.3.

Trong hộp khô, NMe₄F khan (93 mg, 1 mmol, 2 đương lượng) và chất nền aryl clorua hoặc nitroaren thích hợp (0,5 mmol, 1 đương lượng) được cân vào lọ 4 mL được trang bị với thanh khuấy nhỏ. DMF (2,5 mL) được bổ sung, và lọ được loại bỏ khỏi hộp khô và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Sau đó phản ứng được pha loãng với diclometan (15 mL) và được chuyển đến phễu chiết tách. Lóp hữu cơ được làm sạch bằng nước (3 $\times$ 25 mL) và nước muối (1 $\times$ 25 mL), được làm khô qua magie sulfat, và được cô đặc chân không. Hỗn hợp thô được làm sạch bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel sử dụng gradient của hexan và hoặc là diethyl ete hoặc etyl axetat làm dung môi.

Quy trình xử lý E: Thử nghiệm chi tiết chung đối với hiệu suất NMR được báo cáo trên Fig.3.

Trong hộp khô, NMe₄F khan (18,6 mg, 0,2 mmol, 2 đương lượng) và chất nền aryl clorua hoặc nitroaren thích hợp (0,1 mmol, 1 đương lượng) được cân vào lọ 4 mL được trang bị với thanh khuấy nhỏ. DMF (0,5 mL) được bổ sung, và lọ được loại bỏ khỏi hộp khô và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ trừ khi được lưu ý khác. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và tiêu chuẩn bên trong (1, 3, 5-triflobenzen, 100 μ L dung dịch toluen 0,5 M) được bổ sung. Phần còn lại được loại bỏ để phân tích bằng quang phổ ^{19}F NMR và GCMS.

Tổng hợp sản phẩm và sự khác biệt

Isopropyl 5-flo-6-phenylpicolinat (2).

Quy trình xử lý chung D sau đó sử dụng isopropyl 5-clo-6-phenylpicolinat (**1**) (138 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **2** là dầu không màu (106 mg, hiệu suất 82%, $R_f = 0,61$ trong 70% hexan/30% Et₂O). ¹H, ¹³C, và ¹⁹F dữ liệu thực nghiệm phù hợp với dữ liệu được báo cáo trong tài liệu (Allen, L.J.; và cộng sự, *J. Org. Chem.* 2014;79:5827). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 7,56 (dd, $J = 10,5, 8,5$ Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 5,32 (septet, $J = 6,5$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 6,0$, 6H). ¹³C NMR (175,95 MHz, CDCl₃): δ 163,7, 159,8 (d, $J = 267$ Hz), 146,2 (d, $J = 12,0$ Hz), 144,4 (d, $J = 4,2$ Hz), 134,5 (d, $J = 5,4$ Hz), 129,6, 129,0 (d, $J = 6,2$ Hz), 128,4, 125,3 (d, $J = 5,4$ Hz), 124,6 (d, $J = 21,9$ Hz), 69,5, 21,8. ¹⁹F NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -117,5 (d, 2,6 Hz). IR (cm⁻¹): 1734, 1712, 1463, 1438, 1357, 1312, 1285, 1213, 1101, 1052, 795, 725, 692. HRMS ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ được tính cho C₁₅H₁₅FNO₂ 260,1081; được thấy 260,1080. Hiệu suất (82%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (82% (trước) và 81%).

Isopropyl 5-flo-6-(p-clophenyl)picolinat (7).

Quy trình xử lý chung D sau đó sử dụng isopropyl 5-clo-6-(p-clophenyl)picolinat (122 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **7** là chất rắn màu trắng (122 mg, hiệu suất 83%, $R_f = 0,59$ trong 70% hexan/30% Et₂O, mp = 73-76 °C). ¹H, ¹³C, và ¹⁹F dữ liệu thực nghiệm phù hợp với dữ liệu được báo cáo trong tài liệu (Ryan, S.J.; và cộng sự, *Org. Lett.* 2015;17:1866). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (dd, $J = 8,5, 3,5$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,57 (dd, $J = 10,5, 8,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,31 (septet, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). ¹³C NMR (175,95 MHz, CDCl₃): δ 163,5, 159,7 (d, $J = 267$ Hz), 144,8 (d, $J = 2,6$ Hz), 144,4 (d, $J = 4,2$ Hz), 135,7, 132,9 (d, $J = 5,5$ Hz), 130,3 (d, $J = 6,7$ Hz), 128,6, 125,6 (d, $J = 5,5$ Hz), 124,8 (d, $J = 21,1$ Hz), 69,6, 21,8. ¹⁹F NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -117,1 (s). IR (cm⁻¹): 1726, 1597, 1452, 1408, 1386, 1286, 1218, 1142, 1110, 1085, 1047, 866, 839. HRMS ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ được tính cho C₁₅H₁₄ClFNO₂ 294,0692; được thấy 294,0689. Hiệu suất (85%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (83% (trước) và 87%).

Isopropyl 5-flo-6-(p-metoxyphenyl)picolinat (8).

Quy trình xử lý chung D sau đó sử dụng isopropyl 5-clo-6-(p-metoxyphenyl)picolinat (153 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **8** là chất rắn màu trắng (138 mg, hiệu suất 96%, $R_f = 0,38$ trong 70% hexan/30% Et₂O, mp = 46-48 °C). ¹H, ¹³C, và ¹⁹F dữ liệu thực nghiệm phù hợp với dữ liệu được báo cáo trong tài liệu (*Id.*). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,98 (dd, $J = 8,0, 3,5$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 10,5, 8,5$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,30 (septet, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). ¹³C NMR (175,95 MHz, CDCl₃): δ 163,8, 160,7, 159,5 (d, $J = 267$ Hz), 145,8 (d, $J = 10,9$ Hz), 144,2 (d, $J = 4,8$ Hz), 130,4 (d, $J = 6,7$ Hz), 127,1 (d, $J = 6,2$ Hz), 124,5 (d, $J = 5,5$ Hz), 124,4 (d, $J = 21,6$ Hz), 113,8, 69,4, 55,2, 21,8. ¹⁹F NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -117,7 (s). IR (cm⁻¹): 1703, 1609, 1453, 1359, 1310, 1256, 1213, 1183, 1136, 1101, 1050, 1021, 754. HRMS ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ được tính cho C₁₆H₁₇FNO₃ 290,1187; được thấy 290,1185. Hiệu suất (93%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (96% (trước) và 90%).

Isopropyl 4,5-Diflo-6-phenylpicolinat (9).

Quy trình xử lý chung D sau đó sử dụng isopropyl 4,5-diclo-6-phenylpicolinat (155 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng) và NMe₄F khan (140 mg, 1,5 mmol, 3 đương lượng), tạo ra **9** là dầu không màu (121 mg, hiệu suất 87%, $R_f = 0,64$ trong 70% hexan/30% Et₂O). ¹H, ¹³C, và ¹⁹F dữ liệu thực nghiệm phù hợp với dữ liệu được báo cáo trong tài liệu (Allen, L.J.; và cộng sự, *J. Org. Chem.* 2014;79:5827), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,88 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 5,30 (septet, $J = 6,5$ Hz), 1,42 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). ¹³C NMR (175,95 MHz, CDCl₃): δ 162,8 (d, $J = 2,8$ Hz), 157,4 (d, $J = 13,0$ Hz), 155,9 (d, $J = 13,0$ Hz), 148,4 (d, $J = 7,6$ Hz), 147,2 (dd, $J = 270, 10,2$ Hz), 145,4 (t, $J = 6,7$ Hz), 133,8 (dd, $J = 5,3, 3,3$ Hz), 130,1, 129,0 (d, $J = 6,2$ Hz), 128,6 (d, $J = 15,0$ Hz), 113,5 (d, $J = 16,3$ Hz), 70,0, 21,7. ¹⁹F NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -144,8 (m, 1F), -125,2 (m, 1F). IR (cm⁻¹): 1744, 1714, 1605, 1471, 1435, 1416, 1371, 1226, 1135, 1094, 974, 879, 786, 737, 714, 691. HRMS ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ được tính cho C₁₅H₁₄F₂NO₂ 278,0987; được thấy 278,0986. Hiệu suất (88%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (87% (trước) và 88%).

Isopropyl 4,5-Diflo-6-(p-clophenyl)picolinat (10).

Quy trình xử lý chung D sau đó sử dụng isopropyl 4,5-diclo-6-(p-clophenyl)picolinat (172 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng) và NMe₄F khan (140 mg, 1,5 mmol, 3 đương lượng), tạo ra **10** là chất rắn màu trắng (138 mg, hiệu suất 89%, R_f = 0,69 trong 70% hexan/30% Et₂O, mp = 74-76 °C). ¹H, ¹³C, và ¹⁹F dữ liệu thực nghiệm phù hợp với dữ liệu được báo cáo trong tài liệu (*Id.*). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,87 (dd, J = 9,5, 5,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,28 (septet, J = 6,5 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 6H). ¹³C NMR (175,95 MHz, CDCl₃): δ 162,6 (d, J = 3,3 Hz), 157,5 (d, J = 12,8 Hz), 156,0 (d, J = 12,1 Hz), 147,2 (dd, J = 269, 10,9 Hz), 147,0 (d, J = 7,6 Hz), 145,4 (t, J = 6,2 Hz), 136,4, 132,1 (dd, J = 23,0, 3,5 Hz), 130,2 (d, J = 6,8 Hz), 128,8, 113,7 (d, J = 15,6 Hz), 70,1, 21,7. ¹⁹F NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -144,3 (m, 1F), -124,7 (m, 1F). IR (cm⁻¹): 1715, 1594, 1496, 1463, 1419, 1394, 1345, 1243, 1217, 1174, 1090, 974, 909, 878, 829, 789, 753. HRMS ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ được tính cho C₁₅H₁₃ClF₂NO₂ 312,0597; được thấy 312,0597. Hiệu suất (84%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (89% (trước) và 79%).

Isopropyl 4,5-Diflo-6-(p-metoxyphenyl)picolinat (11).

Quy trình xử lý chung D sau đó sử dụng isopropyl 4,5-diclo-6-(p-metoxyphenyl)picolinat (170 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng) và NMe₄F khan (140 mg, 1,5 mmol, 3 đương lượng), tạo ra **11** là chất rắn màu trắng (136 mg, hiệu suất 89%, R_f = 0,61 trong 70% hexan/30% Et₂O, mp = 37-38°C). ¹H, ¹³C, và ¹⁹F dữ liệu thực nghiệm phù hợp với dữ liệu được báo cáo trong tài liệu (*Id.*). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,29 (septet, J = 6,0 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 6H). ¹³C NMR (175,95 MHz, CDCl₃): δ 162,9 (d, J = 2,6 Hz), 161,1, 155,9 (dd, J = 264, 12,1 Hz), 148,0 (d, J = 7,4 Hz), 146,9 (dd, J = 276, 10,4 Hz), 145,1 (t, J = 6,9 Hz), 130,5 (d, J = 6,2 Hz), 126,4 (d, J = 5,4 Hz), 113,9, 112,8 (d, J = 16,4 Hz), 69,9, 55,3, 21,7. ¹⁹F NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -145,2 (d, J = 4,7 Hz, 1F), -125,7 (m, 1F). IR (cm⁻¹): 1707, 1600, 1586, 1518, 1461, 1409, 1372, 1258, 1238, 1183, 1137, 1089, 1025, 971, 879, 787, 760. HRMS ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ được tính cho C₁₆H₁₆F₂NO₃ 308,1093; được

thấy 308, 1091. Hiệu suất (89%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (89% (trước) và 88%).

2-floquinolin (12).

Quy trình xử lý chung D sau đó sử dụng 2-cloquinolin (82 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **12** là dầu không màu (56 mg, hiệu suất 77%, R_f = 0,51 trong 70% hexan/30% Et₂O). ¹H, ¹³C, và ¹⁹F dữ liệu thực nghiệm phù hợp với dữ liệu được báo cáo trong tài liệu (*Id.*). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H). ¹³C NMR (175,95 MHz, CDCl₃): δ 161,7 (d, J = 242 Hz), 145,7 (d, J = 17,1 Hz), 141,9 (d, J = 10,2 Hz), 130,5, 128,0, 127,5, 126,8, 126,1 (d, J = 2,6 Hz), 110,1 (d, J = 42,2 Hz). ¹⁹F NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -61,6 (s). IR (cm⁻¹): 1620, 1601, 1579, 1507, 1472, 1428, 1309, 1271, 1251, 1230, 1205, 1107, 967, 815, 777, 752, 706. HRMS ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ được tính cho C₉H₇FN 148,0557; được thấy 148,0555. Hiệu suất (79%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (77% (trước) và 80%).

4-flo-7-(triflometyl)quinolin (13).

Quy trình xử lý chung D sau đó sử dụng 4-clo-7-(triflometyl)quinolin (116 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **13** là chất rắn màu trắng (88 mg, hiệu suất 82%, R_f = 0,38 trong 70% hexan/30% Et₂O, mp = 84-86°C). ¹H, ¹³C, và ¹⁹F dữ liệu thực nghiệm phù hợp với dữ liệu được báo cáo trong tài liệu (*Id.*). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,94 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H). ¹³C NMR (175,95 MHz, CDCl₃): δ 164,1 (d, J = 270 Hz), 152,9 (d, J = 8,3 Hz), 149,3 (d, J = 4,0 Hz), 132,2 (q, J = 33,2 Hz), 127,0 (quintet, J = 4,2 Hz), 125,9, 124,3, 122,8, 122,5 (t, J = 1,4 Hz), 122,0 (d, J = 4,7 Hz), 121,1 (t, J = 19,7 Hz), 107,3 (d, J = 14,2 Hz). ¹⁹F NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -111,5 (t, J = 1,4 Hz, 1F), -63,0 (s, 3F). IR (cm⁻¹): 1616, 1559, 1507, 1456, 1326, 1297, 1193, 1149, 1110, 1058, 905, 833. HRMS ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ được tính cho C₁₀H₆F₄N 216,0431; được thấy 216,0430. Hiệu suất (79%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (82% (trước) và 75%).

1-floisoquinolin (14).

Quy trình xử lý chung D sau đó sử dụng 1-cloquinolin (82 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **14** là dầu không màu (59 mg, hiệu suất 80%, $R_f = 0,53$ trong 70% hexan/30% Et₂O). ¹H, ¹³C, và ¹⁹F dữ liệu thực nghiệm phù hợp với dữ liệu được báo cáo trong tài liệu (Ryan, S.J.; và cộng sự, *Org. Lett.* 2015;17:1866). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H). ¹³C NMR (175,95 MHz, CDCl₃): δ 160,6 (d, $J = 247$ Hz), 139,6 (d, $J = 5,5$ Hz), 139,2 (d, $J = 16,4$ Hz), 131,4, 127,8, 126,3 (d, $J = 3,3$ Hz), 123,0, 119,3 (d, $J = 5,4$ Hz), 117,7 (d, $J = 32,7$ Hz). ¹⁹F NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -71,2 (s). IR (cm⁻¹): 1637, 1591, 1573, 1497, 1344, 1269, 1051, 819, 748, 720, 658. HRMS ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ được tính cho C₉H₇FN 148,0557; được thấy 148,0555. Hiệu suất (78%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (80% (trước) và 76%).

8-(Benzyloxy)-2-floquinolin (15).

Quy trình xử lý chung D sau đó sử dụng 8-(benzyloxy)-2-cloquinolin (134,5 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **15** là chất rắn màu trắng (120 mg, hiệu suất 95%, $R_f = 0,38$ trong 70% hexan/30% Et₂O, mp = 67-69 °C). ¹H và ¹⁹F dữ liệu thực nghiệm phù hợp với dữ liệu được báo cáo trong tài liệu (Hicken, E.J.; và cộng sự, *ACS Med. Chem. Lett.* 2014;5:78; WO2014/00730). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,17 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,36 (q, $J = 7,5$ Hz, 4H), 7,29 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 7,5, 3$ Hz, 2H), 5,40 (s, 2H). ¹³C NMR (125,75 MHz, CDCl₃): δ 161,5 (d, $J = 242$ Hz), 153,4, 142,0 (d, $J = 9,5$ Hz), 138,7, 137,6 (d, $J = 15,3$ Hz), 136,8, 128,6, 128,0 (d, $J = 1,9$ Hz), 127,0, 126,9, 126,1 (d, $J = 2,9$ Hz), 119,6, 111,6, 110,6 (d, $J = 42,9$ Hz), 70,7. ¹⁹F NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -61,07 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H). IR (cm⁻¹): 1600, 1507, 1475, 1426, 1378, 1341, 1260, 1239, 1087, 981, 827, 754, 730, 706, 693. HRMS ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ được tính cho C₁₆H₁₃FNO, 254,0976; được thấy 254,0975. Hiệu suất (91%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (95% (trước) và 86%).

3-flo-6-phenyl-pyridazin (16).

Quy trình xử lý chung D sau đó sử dụng 3-clo-6-phenyl-pyridazine (95 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **16** là chất rắn màu trắng (79 mg, hiệu suất 91%, $R_f =$

0,38 trong 70% hexan/30% Et₂O, mp = 129-131°C). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,01-7,98 (m, 3H), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,29 (dd, *J* = 9,5, 2,0 Hz, 1H). ¹³C NMR (175,95 MHz, CDCl₃): δ 166,7 (d, *J* = 245 Hz), 159,2 (d, *J* = 3,5 Hz), 135,1 (d, *J* = 2,1 Hz), 130,2, 129,5 (d, *J* = 7,6 Hz), 129,0, 127,0, 116,1 (d, *J* = 33,4 Hz). ¹⁹F NMR (100 MHz, CDCl₃): -84,8 (d, *J* = 1,5 Hz). IR (cm⁻¹): 1584, 1556, 1450, 1427, 1278, 1108, 852, 778, 739. HRMS ESI⁺ (*m/z*): [M + H]⁺ được tính cho C₁₀H₇FN₂ 175,0666; được thấy 175,0663. Hiệu suất (90%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (91% (trước) và 88%).

2-flo-3-(triflometyl)pyridin (17).

Quy trình xử lý chung E sau đó sử dụng 2-clo-3-(triflometyl)pyridin (18,1 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **17** với hiệu suất 100% được xác định bằng phân tích quang phổ ¹⁹F NMR của hỗn hợp phản ứng thô. Sản phẩm được thể hiện các tín hiệu ¹⁹F NMR ở -63,42 (3F) và -68,06 (1F) ppm trong DCM (lit. -60,62 (3F), -63,01 (1F) ppm trong DMSO) (Sun, H.; và cộng sự *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006;45:270). Sự nhận biết sản phẩm còn được xác định bằng phân tích GCMS, mà đỉnh sản phẩm được quan sát ở 6,07 min sử dụng phương pháp trọng lượng phân tử thấp. Hiệu suất (97%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (100% (trước) và 97%).

2-flo-5-(triflometyl)pyridin (18).

Quy trình xử lý chung E sau đó sử dụng 2-clo-5-(triflometyl)pyridin (18,1 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **18** với hiệu suất 95% được xác định bằng phân tích quang phổ ¹⁹F NMR của hỗn hợp phản ứng thô. Sản phẩm được thể hiện các tín hiệu ¹⁹F NMR ở -62,68 (3F) và -63,51 (1F) ppm in DCM (lit. -60,62 (3F), -63,01 (1F) ppm trong DMSO) (*Id.*). Sự nhận biết sản phẩm còn được xác định bằng phân tích GCMS, mà đỉnh sản phẩm được quan sát ở 4,48 min sử dụng phương pháp trọng lượng phân tử thấp. Hiệu suất (98%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (95% (trước) và 100%).

2-flo-4-xyanopyridin (19).

Quy trình xử lý chung E sau đó sử dụng 2-clo-4-xyanopyridin (13,8 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **19** với hiệu suất 100% được xác định bằng phân tích quang phổ ¹⁹F NMR của hỗn hợp phản ứng thô. Dữ liệu phổ ¹⁹F NMR phù hợp với dữ liệu của mẫu xác thực (Synthonix, s, -64,94 ppm). Sự nhận biết sản phẩm còn được

xác định bằng phân tích GCMS, mà đỉnh sản phẩm được quan sát ở 6,13 min. Hiệu suất (95%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (100% (trước) và 89%).

2-flo-3-xyanopyridin (20).

Quy trình xử lý chung E sau đó sử dụng 2-clo-3-xyanopyridin (13,8 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **20** với hiệu suất 93% được xác định bằng phân tích quang phổ ^{19}F NMR của hỗn hợp phản ứng thô. Sản phẩm được thể hiện tín hiệu ^{19}F NMR ở -62,66 ppm trong DCM (lit. -60,0 ppm in CDCl_3) (Umemoto, T.; và cộng sự, *J. Org. Chem.* 1989;54:1726). Sự nhận biết sản phẩm còn được xác định bằng phân tích GCMS, mà đỉnh sản phẩm được quan sát ở 7,55 min. Hiệu suất (91%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (93% (trước) và 88%).

2-flo-5-xyanopyridin (21).

Quy trình xử lý chung E sau đó sử dụng 2-clo-5-xyanopyridin (13,8 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **21** với hiệu suất 87% được xác định bằng phân tích quang phổ ^{19}F NMR của hỗn hợp phản ứng thô. Dữ liệu phổ ^{19}F NMR phù hợp với dữ liệu của mẫu xác thực (Matrix Scientific, s, -59,41 ppm). Sự nhận biết sản phẩm còn được xác định bằng phân tích GCMS, mà đỉnh sản phẩm được quan sát ở 6,95 min. Hiệu suất (94%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (87% (trước) và 100%).

2-flopyrazin (22).

Quy trình xử lý chung E sau đó sử dụng 2-clopyrazin (11,4 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **22** với hiệu suất 99% được xác định bằng phân tích quang phổ ^{19}F NMR hỗn hợp phản ứng thô. Sản phẩm được thể hiện tín hiệu ^{19}F NMR ở -81,00 ppm trong DCM (lit. -80,4 ppm in DMSO) (Sun, H.; và cộng sự *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006;45:2720). Sự nhận biết sản phẩm còn được xác định bằng phân tích GCMS, mà đỉnh sản phẩm được quan sát ở 3,93 min sử dụng phương pháp trọng lượng phân tử thấp. Hiệu suất (92%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (99% (trước) và 84%).

2-flo-3-clopyridin (23).

Quy trình xử lý chung E sau đó sử dụng 2-nitro-3-clopyridin (15,8 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **23** với hiệu suất 94% được xác định bằng phân tích quang phổ ^{19}F NMR của hỗn hợp phản ứng thô. Sản phẩm được thể hiện tín hiệu ^{19}F NMR ở -72,54 ppm trong DCM (lit. -73,03 ppm in DMSO) (*Id.*). Sự nhận biết sản

phẩm còn được xác định bằng phân tích GCMS, mà đỉnh sản phẩm được quan sát ở 5,48 min. Hiệu suất (94%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy ([94% (trước) và 94%]).

2-flo-5-iodopyridin (24).

Quy trình xử lý chung E sau đó sử dụng 2-clo-5-iodopyridin (23,9 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **24** với hiệu suất 85% được xác định bằng phân tích quang phổ ^{19}F NMR của hỗn hợp phản ứng thô. Dữ liệu phổ ^{19}F NMR phù hợp với dữ liệu của mẫu xác thực (Sigma Aldrich, m, $-71,28$ ppm). Sự nhận biết sản phẩm còn được xác định bằng phân tích GCMS, mà đỉnh sản phẩm được quan sát ở 8,28 min. Hiệu suất (86%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (85% (trước) và 87%).

2-flo-5-nitropyridin (25).

Quy trình xử lý chung E sau đó sử dụng 2-clo-5-nitropyridin (15,8 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **25** với hiệu suất 70% được xác định bằng phân tích quang phổ ^{19}F NMR của hỗn hợp phản ứng thô. Dữ liệu phổ ^{19}F NMR phù hợp với dữ liệu của mẫu xác thực (Oakwood Chemicals, s, $-59,14$ ppm). Sự nhận biết sản phẩm còn được xác định bằng phân tích GCMS, mà đỉnh sản phẩm được quan sát ở 8,08 min. Hiệu suất (73%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (70% (trước) và 76%).

2-flo-5-brompyridin (26).

Quy trình xử lý chung E sau đó sử dụng 2-clo-5-brompyridin (19,1 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **26** với hiệu suất 100% được xác định bằng phân tích quang phổ ^{19}F NMR hỗn hợp phản ứng thô. Dữ liệu phổ ^{19}F NMR phù hợp với dữ liệu của mẫu xác thực (Oakwood Products, s, $-71,69$ ppm). Sự nhận biết sản phẩm còn được xác định bằng phân tích GCMS, mà đỉnh sản phẩm được quan sát ở 6,54 min. Hiệu suất (94%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (100% (trước) và 88%).

2, 6-Diflopyridin (27).

Quy trình xử lý chung E sau đó sử dụng 2,6-diclopyridin (14,7 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng) và NMe_4F khan (28 mg, 0,3 mmol, 3 đương lượng), tạo ra **27** với hiệu suất 91% được xác định bằng phân tích quang phổ ^{19}F NMR của hỗn hợp phản ứng thô. Dữ liệu phổ ^{19}F NMR phù hợp với dữ liệu của mẫu xác thực (Alfa Aesar, m, $-68,91$ ppm). Sự nhận biết sản phẩm còn được xác định bằng phân tích GCMS, mà đỉnh sản phẩm được quan sát ở 4,87 min sử dụng phương pháp trọng lượng phân tử

thấp. Hiệu suất (93%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (91% (trước) và 95%).

2-flobenzonitril (4).

Quy trình xử lý chung E sau đó sử dụng 2-clobenzonitril (13,7 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng) at 80°C, tạo ra **4** với hiệu suất 98% được xác định bằng phân tích quang phổ ^{19}F NMR của hỗn hợp phản ứng thô. Dữ liệu phổ ^{19}F NMR phù hợp với dữ liệu của mẫu xác thực (Ark Pharm, m, -108,02 ppm). Sự nhận biết sản phẩm còn được xác định bằng phân tích GCMS, mà đỉnh sản phẩm được quan sát ở 7,10 min. Hiệu suất (94%) biểu diễn trung bình của ba khoảng chạy (99% (trước) 83% và 100%).

3-flobenzonitril (28).

Quy trình xử lý chung E sau đó sử dụng 3-benzonitril (13,7 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng) ở nhiệt độ 80°C, tạo ra **28** với hiệu suất 6% được xác định bằng phân tích quang phổ ^{19}F NMR của hỗn hợp phản ứng thô. Dữ liệu phổ ^{19}F NMR phù hợp với dữ liệu của mẫu xác thực (Oakwood Chemicals, m, -111,18 ppm). Sự nhận biết sản phẩm còn được xác định bằng phân tích GCMS, mà đỉnh sản phẩm được quan sát ở 6,35 min. Hiệu suất (7%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (6% (trước) và 7%).

4-flobenzonitril (29).

Quy trình xử lý chung E sau đó sử dụng 4-clobenzonitril (13,7 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng) at 80 °C, tạo ra **29** với hiệu suất 79% được xác định bằng phân tích quang phổ ^{19}F NMR của hỗn hợp phản ứng thô. Dữ liệu phổ ^{19}F NMR phù hợp với dữ liệu của mẫu xác thực (Oakwood Chemicals, m, -103,89 ppm). Sự nhận biết sản phẩm còn được xác định bằng phân tích GCMS, mà đỉnh sản phẩm được quan sát ở 6,72 min. Hiệu suất (80%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (79% (trước) và 81%).

Etyl 4-flobenzoat (30).

Quy trình xử lý chung D sau đó sử dụng ethyl 4-nitrobenzoat (98 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **30** là dầu không màu (51 mg, hiệu suất 61%, R_f = 0,58 trong 90% hexan/10% EtOAc). ^1H , ^{13}C , và ^{19}F dữ liệu thực nghiệm phù hợp với dữ liệu được báo cáo trong tài liệu (Ryan, S.J.; và cộng sự *Org. Lett.* 2015;17:1866). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8,04 (dt, J = 5,5, 2,0 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,36 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (175,95 MHz, CDCl_3): δ

166,3 (d, $J = 253$ Hz), 165,6, 132,0 (d, $J = 9,5$ Hz), 126,7 (d, $J = 2,6$ Hz), 115,4 (d, $J = 21,8$ Hz), 61,0, 14,2. ^{19}F NMR (100 MHz, CDCl_3): δ -160,1 (m). IR (cm^{-1}): 1715, 1601, 1507, 1236, 1153, 1105, 1089, 1015, 853, 765, 687. HRMS ESI^+ (m/z): $[\text{M}]^+$ được tính cho $\text{C}_9\text{H}_9\text{FO}_2$ 168,0587; được thấy 168,0584. Hiệu suất (63%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (61% (trước) và 65%).

4-flobenzophenon (31).

Quy trình xử lý chung D sau đó sử dụng 4-nitrobenzophenon (114 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng), tạo ra **31** là chất rắn màu trắng (89 mg, hiệu suất 89% , $R_f = 0,54$ trong 90% hexan/10% EtOAc, mp = 47-48°C). ^1H , ^{13}C , và ^{19}F dữ liệu thực nghiệm phù hợp với dữ liệu được báo cáo trong tài liệu (*Id.*). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,85-7,82 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,14 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (175,95 MHz, CDCl_3): δ 195,2, 166,0 (d, $J = 254$ Hz), 137,4, 133,7 (d, $J = 2,6$ Hz), 132,6 (d, $J = 9,5$ Hz), 129,8, 128,3, 115,4 (d, $J = 22,5$ Hz). ^{19}F NMR (100 MHz, CDCl_3): δ -105,9 (m). IR (cm^{-1}): 1645, 1594, 1500, 1297, 1279, 1223, 1148, 939, 924, 849, 793, 733, 678. HRMS ESI^+ (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FO}$ 201,0710; được thấy 201,0708. Hiệu suất (90%) biểu diễn trung bình của hai khoảng chạy (89% (trước) và 90%).

Vật liệu và các phương pháp của yêu cầu bảo hộ kèm theo không bị giới hạn trong phạm vi của các vật liệu và các phương pháp cụ thể được mô tả ở đây, mà nhằm minh họa cho một vài khía cạnh của các yêu cầu bảo hộ và vật liệu và các phương pháp bất kỳ mà có tác dụng tương đương nằm trong phạm vi sáng chế. Sự cải biến khác nhau đối với vật liệu và các phương pháp ngoài các cải biến được thể hiện và được mô tả ở đây nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ đi kèm. Hơn nữa, trong khi chỉ các vật liệu, các phương pháp, và các khía cạnh điển hình nhất định của vật liệu này và các phương pháp được mô tả cụ thể, các vật liệu và các phương pháp và tổ hợp khác của các dấu hiệu khác của vật liệu và các phương pháp nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ đi kèm, ngay cả khi không được nêu cụ thể. Do đó tổ hợp các bước, các nguyên tố, thành phần, hoặc cấu tạo có thể được đề cập rõ ràng ở đây; tuy nhiên, tất cả các tổ hợp khác của các bước, nguyên tố, thành phần, và cấu tạo được bao gồm, ngay cả khi không được nêu cụ thể.

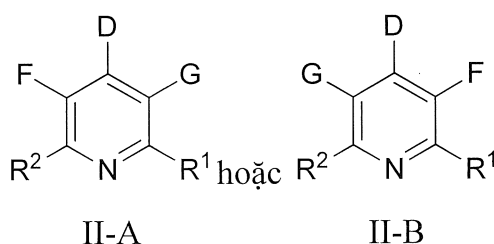
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế chất nền heteroaryl được flo hóa, bao gồm các bước:

kết hợp tetrametylamoni florua và chất nền heteroaryl ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 55°C,

trong đó tetrametylamoni florua và chất nền heteroaryl được kết hợp với sự có mặt của nước với lượng tối đa là 1,5 đương lượng cho mỗi đương lượng tetrametylamoni florua,

trong đó chất nền heteroaryl có công thức I-A hoặc I-B:



trong đó:

A là Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

B là H, Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

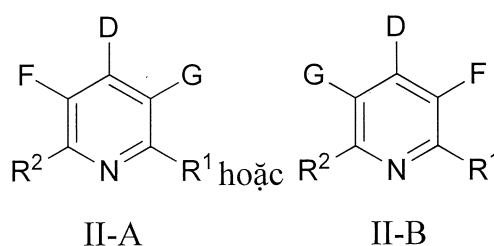
C là H, Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

R¹ là H, CN, SO₂R³, hoặc CO₂R³, trong đó mỗi R³ độc lập với nhau là C₁-

C₁₂ alkyl được thế tùy ý, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂alkynyl, heteroxycloalkyl,

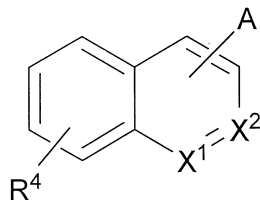
heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl; và

R² là H, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế; và sản phẩm flo hóa thu được có công thức II-A hoặc II-B:



trong đó D là B hoặc F; và G là C hoặc F;

hoặc chất nền heteroaryl có công thức III-A:



III-A

trong đó:

một trong số X^1 và X^2 là N và nhóm còn lại là CH hoặc C-A;

A là Cl, Br, I, NO_2 , hoặc SO_3R^3 ;

R^3 độc lập với nhau là $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkynyl,

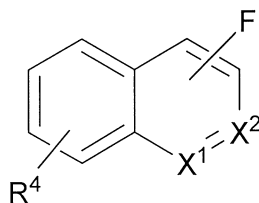
heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl tùy ý được thế; và

R^4 là H, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkenyl được thế hoặc không được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkynyl được thế hoặc không được thế, CN,

SO_2R^3 , OR^3 , CO_2R^3 , aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế

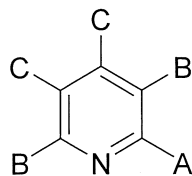
hoặc không được thế;

và sản phẩm được flo hóa có công thức III-B:



III-B

hoặc chất nền heteroaryl có công thức IV-A:



IV-A

trong đó:

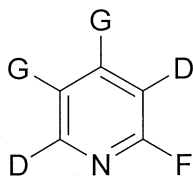
A là Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

mỗi B độc lập với nhau là H, Cl, Br, I, NO₂, SO₃R³, SO₂R³, CN, R³, COR³, hoặc CO₂R³;

mỗi C độc lập với nhau là H, Cl, Br, I, NO₂, SO₃R³, SO₂R³, CN, R³, COR³, hoặc CO₂R³;

mỗi R³ độc lập với nhau là C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl tùy ý được thế;

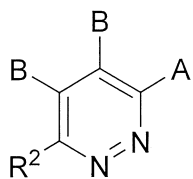
và sản phẩm flo hóa thu được có công thức IV-B:



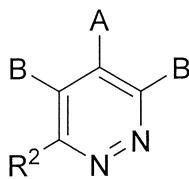
IV-B

trong đó mỗi D độc lập được chọn từ B hoặc F; và mỗi G độc lập được chọn từ C hoặc F;

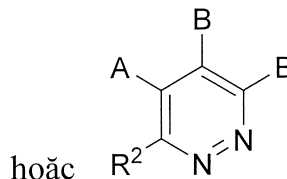
hoặc có công thức VI-A, VI-B, hoặc VI-C:



VI-A



VI-B



VI-C

trong đó:

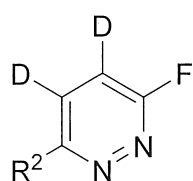
A là Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

mỗi B độc lập với nhau là H, Cl, Br, I, CN, NO₂, SO₂R³, SO₂R³, R³, COR³, hoặc CO₂R³;

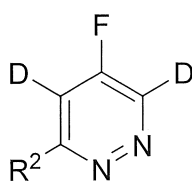
R² là H, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế;

R³ độc lập với nhau là C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl tùy ý được thế;

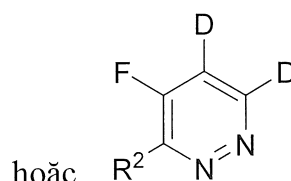
và sản phẩm flo hóa thu được có thể có công thức VI-D, VI-E, hoặc VI-F:



VI-D



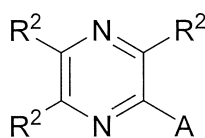
VI-E



VI-F

trong đó mỗi D độc lập được chọn từ B hoặc F;

hoặc chất nền heteroaryl có công thức VII-A:



VII-A

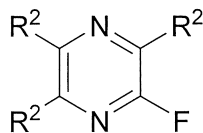
trong đó:

A là Cl, Br, I, NO₂, hoặc SO₃R³;

mỗi R² độc lập với nhau là H, halogenua, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

R³ độc lập với nhau là C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc aryl tùy ý được thế;

và sản phẩm flo hóa thu được có thể có công thức VII-B:



VII-B.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó tetrametylamoni florua và chất nền heteroaryl được kết hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 50°C hoặc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 40°C hoặc ở nhiệt độ trong phòng.
3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó tetrametylamoni florua và chất nền heteroaryl được kết hợp trong thời gian từ 1 phút đến 24 giờ hoặc trong thời gian từ 1 phút đến 3,5 giờ.
4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó tetrametylamoni florua và chất nền heteroaryl được kết hợp với sự có mặt của dung môi, trong đó tốt hơn nếu dung môi là dung môi không proton phân cực và tốt hơn nữa nếu là một hoặc nhiều trong số các hợp chất dimetylformamit, dimetylaxetamit, sulfolan, dimetylsulfoxit, N-metylpyrrolidon, tetrahydrofuran, benzonitril, hoặc các chất tương tự của chúng đã được đoteri hóa, và thậm chí tốt nhất nếu tetrametylamoni florua và chất nền heteroaryl được kết hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng và dung môi là dimetylformamit.
5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó từ 0,5 đến 10 đương lượng hoặc từ 1 đến 2 đương lượng tetrametylamoni florua được sử dụng cho mỗi đương lượng chất nền heteroaryl.
6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó tetrametylamoni florua là ở dạng khan.
7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó tetrametylamoni florua và chất nền heteroaryl được kết hợp với sự có mặt của nước với lượng tối đa là 1 đương lượng cho mỗi đương lượng tetrametylamoni florua.

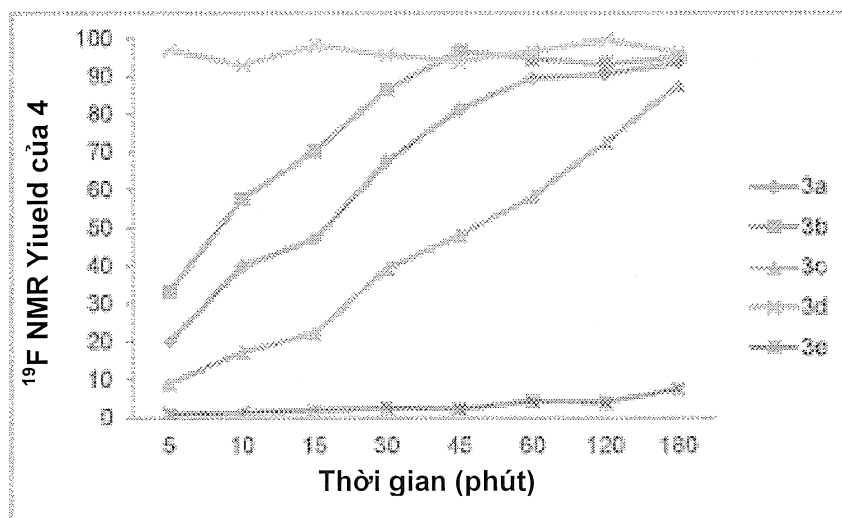


Fig.1

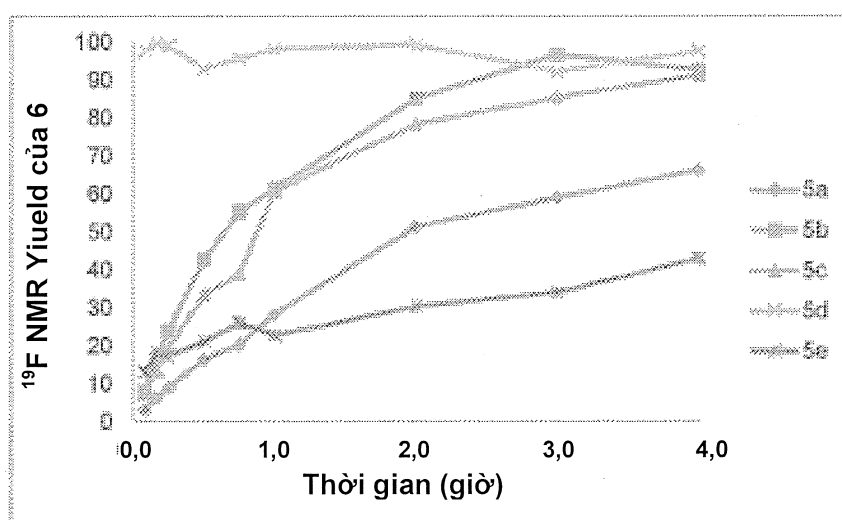


Fig.2

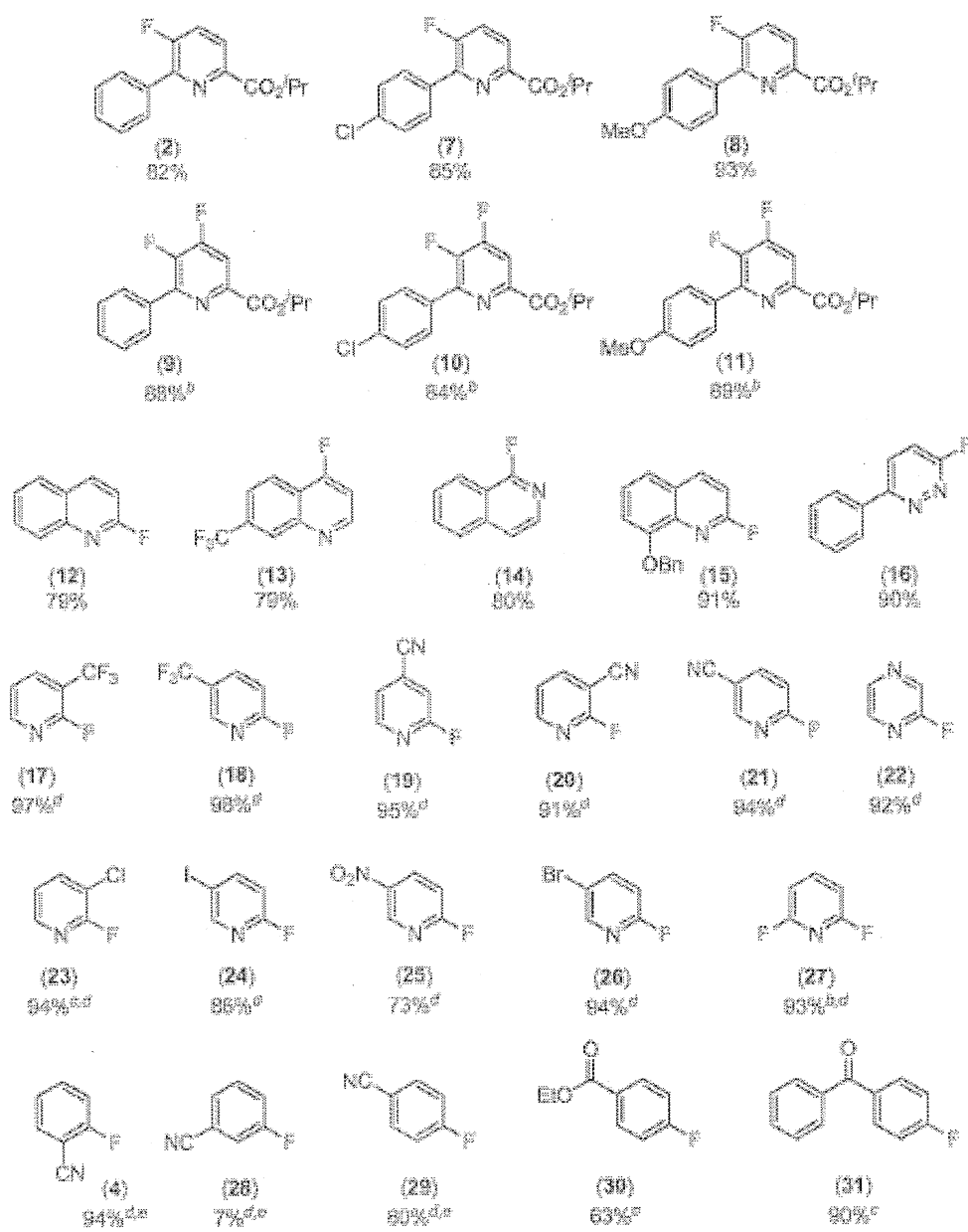


Fig.3