



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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

(11) 
1-0019839

(51)⁷ **C07C 51/64, 53/18, 53/126**

(13) **B**

(21)	1-2014-02854	(22)	01.02.2013		
(86)	PCT/KR2013/000829	01.02.2013	(87) WO2013/115595	08.08.2013	
(30)	10-2012-0011317	03.02.2012 KR			
(45)	25.09.2018	366	(43)	25.12.2014	321
(73)	LG Chem, Ltd. (KR) 128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu, Seoul.				
(72)	PARK Ae Ri (KR), KIM Bong Chan (KR), AN Ji Eun (KR), LEE Hee Bong (KR)				
(74)	Văn phòng luật sư Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)				

(54) **PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT CÓ DẪN XUẤT FLO HỮU CƠ**

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có Công thức hóa học 1 bằng cách sử dụng nước hoặc các axit khác nhau làm chất hỗ trợ trong phản ứng cộng Michael giữa chất cho Michael có Công thức hóa học 2 và hợp chất có Công thức hóa học 3.

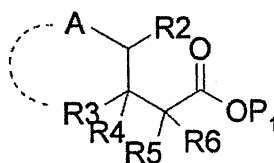
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 là chất có thể được dùng làm hợp chất trung gian trong sản xuất thuốc, hóa chất dùng trong nông nghiệp, vật liệu điện tử, tinh thể lỏng và các dạng tương tự, bằng phản ứng cộng Michael sử dụng nước hoặc nhiều loại axit làm chất hỗ trợ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất có công thức 1 có nhiều hoạt tính sinh học quan trọng, và do đó nó được dùng rộng rãi làm hợp chất trung gian để tổng hợp thuốc, hóa chất dùng trong nông nghiệp, vật liệu điện tử hoặc nguyên liệu tinh thể lỏng, v.v..

[Công thức 1]



trong đó:

A là R1-C(=O)-, nitril, C₁-C₁₀ alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, hoặc C₆-C₁₀ arylsulfonyl được thế hoặc không được thế, trong đó R1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro; C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế; C₃-C₁₀ xycloalkyl được thế hoặc không được thế; C₆-C₁₀ aryl được thế hoặc không được thế; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế; và C₁-C₅ alkoxy được thế hoặc không được thế; hoặc khi A được liên kết với R3, thì A và R3 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C₆-C₁₀ xycloalkyl bão hòa hoặc không bão hòa được thế bằng nhóm oxo(=O),

R2, R3 và R4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro; C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế; C₃-C₁₀ xycloalkyl được thế hoặc không được thế; C₆-C₁₀ aryl được thế hoặc không được thế; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế; C₁-C₅ alkoxy được thế hoặc không được thế; nitril; và C₁-C₁₀ alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế,

R5 và R6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro; halogen (tức là, F, Cl, Br, hoặc I); và C₁-C₄ alkyl được thế hoặc không được thế,

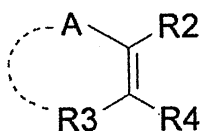
P₁ được chọn từ nhóm bao gồm benzyl, methyl, ethyl, i-propyl và t-butyl.

Hợp chất có công thức 1 có khung este có thể được thế một cách dễ dàng bằng các chất khác và do đó sẽ có lợi nếu sử dụng nó để tổng hợp các hợp chất hữu cơ khác nhau. Vì vậy, phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 đã được nghiên cứu rộng rãi, và nhiều phương pháp tổng hợp khác nhau đã được phát triển và được các nhà hóa học hữu cơ tổng hợp báo cáo trong nhiều tài liệu.

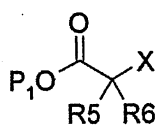
Trong số các hợp chất có công thức 1, các hợp chất có dẫn xuất flo hữu cơ đang được nghiên cứu một cách tích cực, đặc biệt là ở nhóm Isumaro Kumadaki (Đại học Setsunan, Nhật Bản). Tuy nhiên, vẫn còn nhiều hạn chế trong phương pháp tổng hợp các hợp chất có dẫn xuất flo hữu cơ bằng phản ứng cộng Michael. Người ta cho rằng hạn chế thứ nhất là phải sử dụng bột đồng với lượng dư (6 đương lượng hoặc hơn), hạn chế thứ hai là thời gian phản ứng tương đối dài (từ 1 đến 7 giờ), và hạn chế cuối cùng là hiệu suất tương đối thấp (từ 20 đến 70%). Do vậy, phương pháp tổng hợp này có nhược điểm về chi phí, thời gian và các yếu tố tương tự khi tổng hợp trên quy mô lớn bằng cách sử dụng các phản ứng thông thường [*Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 1023; *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1023; *J. Fluorine Chem.* **2003**, 121, 105; *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 509].

Một ví dụ đã biết về phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức 1 là cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với hợp chất có công thức 3 bằng phản ứng cộng Michael sử dụng bột đồng.

[Công thức 2]



[Công thức 3]



Trong các công thức nêu trên, A, R2 đến R6 và P₁ là giống như được

xác định trong Công thức 1, và X là halogen (tức là, F, Cl, Br, hoặc I).

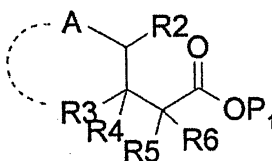
Tuy nhiên, phản ứng cộng Michael thông thường bằng cách sử dụng bột đồng có nhược điểm là cần thời gian phản ứng tương đối dài và khó đạt được hiệu suất cao do sinh ra các tạp chất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

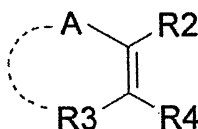
Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp mới để điều chế hợp chất có công thức 1 với hiệu suất cao.

Do vậy, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1. Theo phương pháp này, nước hoặc axit hoặc hỗn hợp của chúng được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất có công thức 1 bằng phản ứng cộng Michael giữa hợp chất có công thức 2 và hợp chất có công thức 3 với sự có mặt của bột đồng:

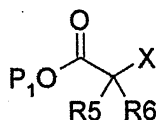
[Công thức 1]



[Công thức 2]



[Công thức 3]



trong đó:

A là R1-C(=O)-, nitril, C₁-C₁₀ alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, hoặc C₆-C₁₀ arylsulfonyl được thế hoặc không được thế, trong đó R1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro; C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế; C₃-C₁₀ xycloalkyl được thế hoặc không được thế; C₆-C₁₀ aryl được thế hoặc không được thế; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế; và C₁-C₅ alkoxy được thế hoặc không được thế; hoặc khi A được liên kết với R3, thì A và R3 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C₆-C₁₀

xycloalkyl bão hoà hoặc không bão hoà được thế bằng nhóm oxo(=O),

R2, R3 và R4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro; C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế; C₃-C₁₀ xycloalkyl được thế hoặc không được thế; C₆-C₁₀ aryl được thế hoặc không được thế; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế; C₁-C₅ alkoxy được thế hoặc không được thế; nitril; và C₁-C₁₀ alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế,

R5 và R6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro; halogen (tức là, F, Cl, Br, hoặc I); và C₁-C₄ alkyl được thế hoặc không được thế,

P₁ được chọn từ nhóm bao gồm benzyl, metyl, etyl, i-propyl và t-butyl, và

X là halogen,

trong đó, khi A và R1 đến R6 là các nhóm được thế, chúng được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm clo, iodo, brom, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, và axetyl.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, 'alkyl' dùng để chỉ mạch cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 10 (hoặc 1 đến 4) nguyên tử cacbon. Đặc biệt, nó có thể bao gồm metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, neo-pentyl, hexyl, isohexyl và các hợp chất tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, 'xycloalkyl' dùng để chỉ cấu trúc nhân một vòng hoặc nhiều vòng cacbon bão hoà hoặc không bão hoà một phần có 3 đến 10 nguyên tử cacbon vòng. Đặc biệt, nó có thể bao gồm xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptyl và các hợp chất tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, 'aryl' dùng để chỉ cấu trúc nhân thơm một vòng hoặc nhiều vòng cacbon có 6 đến 10 nguyên tử cacbon vòng. Đặc biệt, nó có thể bao gồm phenyl, naphtalenyl và các hợp chất tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, 'heteroaryl' dùng để chỉ cấu trúc vòng thơm có 5 đến 10 nguyên tử vòng bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử oxy,

nitơ hoặc lưu huỳnh làm nguyên tử khác loại. Đặc biệt, nó có thể bao gồm furan, pyran, isobenzofuran, cromen và các hợp chất tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, 'alkoxy' dùng để chỉ mạch cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 5 nguyên tử cacbon mà nguyên tử oxy đầu tận được liên kết. Đặc biệt, nó có thể bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, pentoxy, neopentoxyl và các hợp chất tương tự.

Theo sáng chế, khi A và R1 đến R6 là các nhóm được thế, có nghĩa là chúng được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm clo, iodo, brom, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, và axetyl.

Theo phương án của sáng chế, trong các công thức 1 và 2 nêu trên, A độc lập là R1-C(=O)-, nitril, C₁-C₁₀ alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, hoặc C₆-C₁₀ arylsulfonyl được thế hoặc không được thế, trong đó tốt hơn là R1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro; C₁-C₅ alkyl được thế hoặc không được thế; C₃-C₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế; C₆-C₈ aryl được thế hoặc không được thế; heteroaryl có 5 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế; và C₁-C₅ alkoxy được thế hoặc không được thế; hoặc khi A được liên kết với R3, thì A và R3 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C₆-C₁₀ xycloalkyl bão hoà hoặc không bão hoà được thế bằng nhóm oxo(=O),

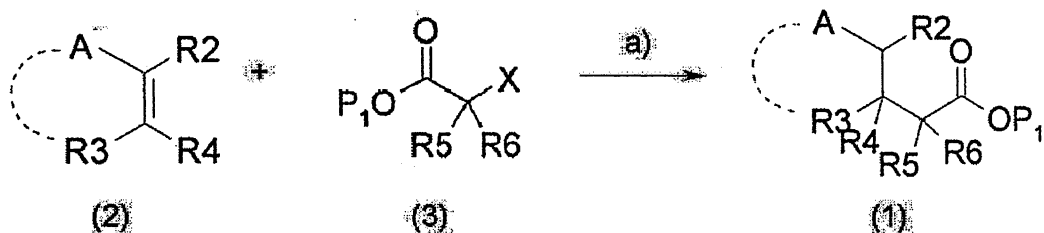
tốt hơn nữa là R2, R3 và R4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro; C₁-C₅ alkyl được thế hoặc không được thế; C₃-C₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế; C₆-C₈ aryl được thế hoặc không được thế; heteroaryl có 5 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế; C₁-C₅ alkoxy được thế hoặc không được thế; nitril; và C₁-C₁₀ alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, và

trong đó, khi A và R1 đến R6 là các nhóm được thế, chúng được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm clo, iodo, brom, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, và axetyl.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, khác biệt ở chỗ, sử dụng nước hoặc nhiều loại axit làm chất hỗ trợ bằng phản ứng cộng Michael giữa hợp chất có công thức 2 và hợp chất có công thức 3 với sự có mặt

của bột đồng. Theo phương án của sáng chế, ví dụ, hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng 1 sau.

[Sơ đồ phản ứng 1]



Trong Sơ đồ phản ứng 1,

a là bột đồng, chất hỗ trợ (nước hoặc nhiều loại axit), hợp chất amin và dung môi, và

A, R2, R3, R4, R5, R6, P₁ và X là như được xác định trên đây.

Theo phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, lượng bột đồng được sử dụng không bị giới hạn cụ thể. Xem xét một số điều kiện, tốt hơn là nó được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 6,0 đương lượng, tốt hơn nữa là 2,0 đương lượng hoặc cao hơn tính theo 1 mol hợp chất có công thức 2.

Theo phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, nước hoặc nhiều loại axit hoặc hỗn hợp của chúng được dùng làm chất hỗ trợ đặc biệt cho phản ứng. Các axit có thể được dùng theo sáng chế có thể bao gồm axit vô cơ được chọn từ axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự; hoặc axit hữu cơ được chọn từ axit formic, axit axetic, axit tartric và các axit tương tự, và axit có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều axit. Đặc biệt, dưới góc độ độ ổn định phản ứng, sự thuận tiện, v.v., tốt hơn là sử dụng nước hoặc axit axetic làm chất hỗ trợ. Theo sáng chế, tốt hơn là nước hoặc axit được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 6,0 đương lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 1 đương lượng, tính theo 1 mol hợp chất có công thức 2.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được thực hiện với sự có mặt của hợp chất amin. Trong trường hợp này, hợp chất amin như *N,N,N',N'*-tetrametylenđiamin (TMEDA), *N,N,N',N'*-tetrametyl-1,3-propandiamin (TMPDA), *N,N,N',N',N'*-pentametyldietylen-

triamin (PMDTA), 2-(đimetylamin)etyl ete, *N,N*-đimetyl-2-(4-metyl-1-1-piperazylyl)etanamin và các hợp chất tương tự có thể được sử dụng, nhưng không chỉ giới hạn ở đó. Tốt hơn là, hợp chất amin được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 6,0 đương lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 1 đương lượng, tính theo 1 mol hợp chất có công thức 2. Theo một phương án của sáng chế, TMEDA được sử dụng làm đại diện.

Dung môi được sử dụng trong phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo sáng chế là dung môi hữu cơ thông thường, và dung môi như axetonitril, nitril béo, hydrocacbon béo được halogen hóa (ví dụ, điclotetan, đicloetan, v.v..) và ete vòng (ví dụ, tetrahydrofuran, 1,4-đioxan, v.v..) có thể được sử dụng, nhưng không chỉ giới hạn ở đó. Theo một phương án của sáng chế, tetrahydrofuran được sử dụng làm đại diện.

Phản ứng cộng Michael giữa hợp chất có công thức 2 và hợp chất có công thức 3 có thể được thực hiện ở nhiệt độ bất kỳ nằm trong khoảng từ 15°C đến nhiệt độ hồi lưu.

Mặc dù thời gian phản ứng theo sáng chế có thể thay đổi theo các chất phản ứng, loại và lượng dung môi, hoặc các yếu tố tương tự, phương pháp theo sáng chế có thể rút ngắn thời gian phản ứng so với các phương pháp thông thường trong cùng điều kiện. Phản ứng được kết thúc sau khi xác nhận được rằng toàn bộ hợp chất có công thức 2, nguyên liệu ban đầu, được tiêu thụ bằng TLC, ^1H NMR, HPLC, GC, v.v.. Nếu phản ứng được kết thúc, dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và tiếp theo là hợp chất có công thức 1 có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp thông thường như sắc ký cột, v.v..

Hiệu quả có lợi

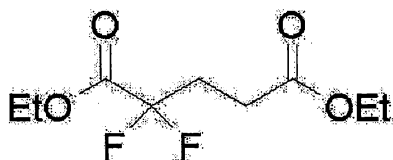
Theo sáng chế, hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế bằng cách sử dụng nước hoặc nhiều loại axit hoặc hỗn hợp của chúng làm chất hỗ trợ, việc sử dụng này vẫn chưa được thử nghiệm cho đến nay, và thời gian phản ứng có thể được rút ngắn và hiệu suất có thể được cải thiện một cách đáng kể so với các phương pháp thông thường. Do vậy, hợp chất có công thức 1, có thể làm hợp chất trung gian của thuốc, hóa chất dùng trong nông nghiệp, vật liệu điện

tử, tinh thể lỏng và các dạng tương tự, có thể được tạo ra trên quy mô thương mại.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa vào các ví dụ sau được đưa ra nhằm giúp hiểu sáng chế dễ dàng hơn. Tuy nhiên, cần hiểu rằng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở đó theo cách bất kỳ.

Ví dụ 1: Tổng hợp diethyl 2,2-điflopentandioat

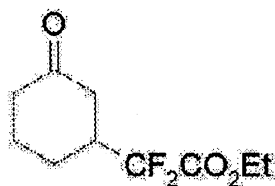


Bột đồng (700 mg) và tetrahydrofuran (5,8mL) được đưa vào bình phản ứng và được khuấy ở 50°C, và ethyl acrylat (0,50g) và ethyl bromodifloaxetat (2,53g) được bổ sung vào đó, và tiếp theo là TMEDA (0,29g) và axit axetic (0,27g) được bổ sung từng giọt vào đó theo trình tự này. Phản ứng được tiến hành trong 0,5 giờ và tiếp theo được kết thúc. Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua 10%, và hỗn hợp thu được được lọc bằng cách sử dụng tầng xelit để loại bỏ cặn đồng, và được chiết bằng methyl t-butyl ete để thu được diethyl 2,2-điflopentandioat (1,09g, hiệu suất: 97,4%).

Ngoài ra, chỉ khác là nước (0,10g) được sử dụng thay vì axit axetic, tiến hành phương pháp như nêu trên để thu được diethyl 2,2-điflopentandioat (1,08g, hiệu suất: 96,4%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,37 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 2,37 – 2,49 (m, 2H), 2,55 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,29 (q, $J=7,2$ Hz, 2H).

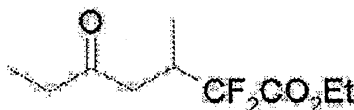
Ví dụ 2: Tổng hợp ethyl 2,2-điflo-2-(3-oxocyclohexyl)axetat



Bột đồng (1,65g) và tetrahydrofuran (7,60mL) được đưa vào bình phản ứng và được khuấy trong điều kiện hồi lưu, 2-cyclohexen-1-on (0,50g) và ethyl bromodifloaxetat (2,64g) được bổ sung vào đó, và tiếp theo là TMEDA (0,30g) và axit axetic (0,28g) được bổ sung từng giọt vào đó theo trình tự này. Phản ứng được tiến hành trong 4 giờ và tiếp theo được kết thúc. Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua 10%, và hỗn hợp thu được được lọc bằng cách sử dụng tầng xelit để loại bỏ cặn đồng, và được chiết bằng methyl t-butyl ete để thu được ethyl 2,2-diflo-2-(3-oxocyclohexyl)axetat (1,12g, hiệu suất: 97,8%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,35 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,70 – 1,66 (m, 9H), 1,37 (t, $J=7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ 3: Tổng hợp ethyl 2,2-diflo-3-metyl-5-oxoheptanoat

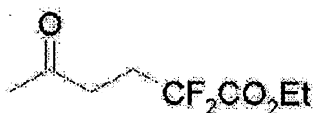


Bột đồng (1,94g) và tetrahydrofuran (7,4mL) được đưa vào bình phản ứng và được khuấy trong điều kiện hồi lưu, 4-hexen-3-on (0,50g) và ethyl bromodifloaxetat (2,59g) được bổ sung vào đó, và tiếp theo là TMEDA (0,30g) và axit axetic (0,28g) được bổ sung từng giọt vào đó theo trình tự này. Phản ứng được tiến hành trong 1 giờ và tiếp theo được kết thúc. Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua 10%, và hỗn hợp thu được được lọc bằng cách sử dụng tầng xelit để loại bỏ cặn đồng, và được chiết bằng methyl t-butyl ete để thu được ethyl 2,2-diflo-3-metyl-5-oxoheptanoat (1,04g, hiệu suất: 91,9%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,32 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,97 – 2,84 (m, 1H), 2,77 (dd, $J=17,7, 4,0$ Hz, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 3H), 1,36 (t, $J=7,0$ Hz, 3H),

1,07 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J=7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ 4: Tổng hợp etyl-2,2-điflo-5-oxohexanoat



Bột đồng (0,48g) và tetrahydrofuran (5,21mL) được đưa vào bình phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, methyl vinyl keton (0,25g) và etyl bromodifloaxetat (1,14mL) được bổ sung vào đó, và tiếp theo là TMEDA (0,21g) và axit axetic (0,19g) được bổ sung từng giọt vào đó theo trình tự này. Phản ứng được tiến hành trong 1 giờ và tiếp theo được kết thúc. Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua 10%, và hỗn hợp thu được được lọc bằng cách sử dụng tầng xelit để loại bỏ cặn đồng, và được chiết bằng methyl t-butyl ete để thu được etyl-2,2-điflo-5-oxohexanoat (0,63g, hiệu suất: 91,0%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,32 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,43 – 2,31 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,35 (t, $J=7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ 5: Tổng hợp etyl-4-xyano-2,2-điflobutanoat



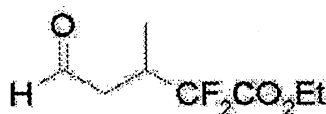
Bột đồng (1,26g) và tetrahydrofuran (13,8mL) được đưa vào bình phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, acrylonitril (0,50g) và etyl bromodifloaxetat (4,78g) được bổ sung từng giọt vào đó, và tiếp theo là TMEDA (0,55g) và axit axetic (0,51g) được bổ sung vào đó theo trình tự này. Phản ứng được tiến hành trong 1 giờ và tiếp theo được kết thúc. Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua 10%, và hỗn hợp thu được được lọc bằng cách sử dụng tầng xelit để loại bỏ cặn đồng, và được chiết bằng methyl t-butyl ete để thu được etyl-4-xyano-2,2-điflobutanoat (1,52g, hiệu

suất: 91,1%).

Ngoài ra, chỉ khác là nước (0,17g) được sử dụng thay vì axit axetic, tiến hành phương pháp như nêu trên để thu được ethyl-4-xyano-2,2-điflobutanoat (1,48g, hiệu suất: 88,7%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,37 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,38 (t, $J=7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ 6: Tổng hợp ethyl 2,2-điflo-3-metyl-5-oxopentanoat

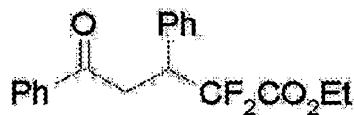


Bột đồng (1,81g) và tetrahydrofuran (10,40mL) được đưa vào bình phản ứng và được khuấy trong điều kiện hồi lưu, crotonaldehyd (0,50g) và ethyl bromodifloaxetat (3,62g) được bổ sung từng giọt vào đó, và tiếp theo là TMEDA (0,41g) và axit axetic (0,39g) được bổ sung vào đó theo trình tự này. Phản ứng được tiến hành trong 1 giờ và tiếp theo được kết thúc. Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua 10%, và hỗn hợp thu được được lọc bằng cách sử dụng tầng xelit để loại bỏ cặn đồng, và được chiết bằng methyl t-butyl ete để thu được ethyl 2,2-điflo-3-metyl-5-oxopentanoat (0,79g, hiệu suất: 57,0%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,77 (s, 1H), 4,34 (1, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,02 – 2,87 (m, 1H), 2,84 (dd, $J=18,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,46 (ddd, $J=18,0, 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 1,36 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J=7,0$ Hz, 3H)

Trong ví dụ này, đạt được mức cải tiến hiệu suất là 34% và thời gian phản ứng rút ngắn được 2 giờ so với hiệu suất (23%) và thời gian phản ứng (3 giờ) của tình trạng kỹ thuật (*J. Fluorine Chem.* **2003**, 121, 105).

Ví dụ 7: Tổng hợp ethyl 2,2-điflo-5-exo-3-phenylhexanoat

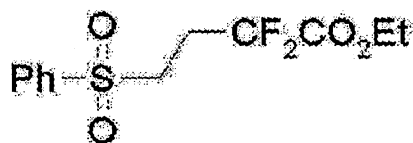


Bột đồng (0,32g) và tetrahydrofuran (10,4mL) được đưa vào bình phản ứng và được khuấy trong điều kiện hồi lưu, chalcon (0,50g) và ethyl bromodifloaxetat (1,22g) được bổ sung từng giọt vào đó, và tiếp theo là TMEDA (0,14g) và axit axetic (0,13g) được bổ sung vào đó theo trình tự này. Phản ứng được tiến hành trong 1 giờ và tiếp theo được kết thúc. Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua 10%, và hỗn hợp thu được được lọc bằng cách sử dụng tầng xelit để loại bỏ cặn đồng, và được chiết bằng methyl t-butyl ete để thu được ethyl 2,2-diflo-5-exo-3-phenylhexanoat (833 mg, hiệu suất: 34,8%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94 – 7,92 (m, 2H), 7,57 – 7,53 (m, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 2H), 7,37 – 7,35 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 4,36 – 4,24 (m, 1H), 4,14 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,65 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 1,14 (t, $J=7,0$ Hz, 3H)

Trong ví dụ này, đạt được mức cải tiến hiệu suất là 11,8% so với hiệu suất (23%) của tình trạng kỹ thuật (*J. Fluorine Chem.* **2003**, 121, 105). Thời gian phản ứng của ví dụ này (1 giờ) là giống như thời gian phản ứng của tình trạng kỹ thuật. Tuy nhiên, quy trình của tình trạng kỹ thuật cần bước khuấy các chất phản ứng trong 1 giờ và tiếp theo là bổ sung TMEDA vào đó, trong khi quy trình theo sáng chế không cần bước này, và do đó tổng thời gian phản ứng về cơ bản có thể được rút ngắn nữa.

Ví dụ 8: Tổng hợp ethyl 2,2-diflo-4-(phenylsulfonyl)butanoat



Bột đồng (0,40g) và tetrahydrofuran (4,40mL) được đưa vào bình phản ứng và được khuấy ở 50°C, phenyl vinyl sulfon (0,50g) và ethyl bromodifloaxetat (1,51g) được bổ sung từng giọt vào đó, và tiếp theo là TMEDA (0,17g) và axit

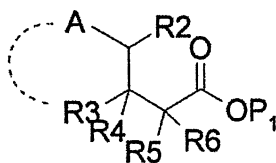
axetic (0,16g) được bổ sung vào đó theo trình tự này. Phản ứng được tiến hành trong 1 giờ và tiếp theo được kết thúc. Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua 10%, và hỗn hợp thu được được lọc bằng cách sử dụng tầng xelit để loại bỏ cặn đồng, và được chiết bằng metyl t-butyl ete để thu được etyl 2,2-điflo-4-(phenylsulfonyl)butanoat (0,74g, hiệu suất: 85,2%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,98 – 9,96 (m, 2H), 7,80 (tt, $J=7,4$, 1,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 4,27 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,57 – 3,48 (m, 2H), 2,50 – 2,40 (m, 2H), 1,24 (t, $J=7,0$ Hz, 3H)

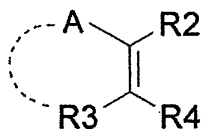
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, trong đó nước hoặc axit hoặc hỗn hợp của chúng được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để tạo ra hợp chất có công thức 1 bằng phản ứng cộng Michael giữa hợp chất có công thức 2 và hợp chất có công thức 3 với sự có mặt của bột đồng:

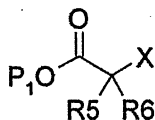
[Công thức 1]



[Công thức 2]



[Công thức 3]



trong đó:

A là R1-C(=O)-, nitril, C₁-C₁₀ alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, hoặc C₆-C₁₀ arylsulfonyl được thế hoặc không được thế, trong đó R1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro; C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế; C₃-C₁₀ xycloalkyl được thế hoặc không được thế; C₆-C₁₀ aryl được thế hoặc không được thế; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế; và C₁-C₅ alkoxy được thế hoặc không được thế; hoặc khi A được liên kết với R3, thì A và R3 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C₆-C₁₀ xycloalkyl bão hoà hoặc không bão hoà được thế bằng nhóm oxo (=O),

R2, R3 và R4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro; C₁-C₁₀ alkyl được thế hoặc không được thế; C₃-C₁₀ xycloalkyl được thế hoặc không được thế; C₆-C₁₀ aryl được thế hoặc không được thế; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế; C₁-C₅ alkoxy được thế hoặc không được thế; nitril; và C₁-C₁₀ alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế,

R5 và R6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro; halogen (tức là, F,

Cl, Br, hoặc I); và C₁-C₄ alkyl được thế hoặc không được thế,

P₁ được chọn từ nhóm bao gồm benzyl, metyl, etyl, i-propyl và t-butyl, và

X là halogen.

trong đó, khi A và R1 đến R6 là các nhóm được thế, chúng được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm clo, iodo, brom, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, và axetyl.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

A là R1-C(=O)-, nitril, C₁-C₁₀ alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, hoặc C₆-C₁₀ arylsulfonyl được thế hoặc không được thế, trong đó R1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro; C₁-C₅ alkyl được thế hoặc không được thế; C₃-C₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế; C₆-C₈ aryl được thế hoặc không được thế; heteroaryl có 5 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế; và C₁-C₅ alkoxy được thế hoặc không được thế; hoặc khi A được liên kết với R3, thì A và R3 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C₆-C₁₀ xycloalkyl bão hoà hoặc không bão hoà được thế bằng nhóm oxo (=O),

R2, R3 và R4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro; C₁-C₅ alkyl được thế hoặc không được thế; C₃-C₆ xycloalkyl được thế hoặc không được thế; C₆-C₈ aryl được thế hoặc không được thế; heteroaryl có 5 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế; C₁-C₅ alkoxy được thế hoặc không được thế; nitril; và C₁-C₁₀ alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, và

trong đó, khi A và R1 đến R4 là các nhóm được thế, chúng được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm clo, iodo, brom, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, và axetyl.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bột đồng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 6,0 đương lượng trên 1 mol hợp chất có công thức 2.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó axit là axit vô cơ được chọn từ axit

clohydric, axit sulfuric, axit nitric và axit phosphoric; axit hữu cơ được chọn từ axit formic, axit axetic và axit tartric; hoặc hỗn hợp của chúng.

5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó nước hoặc axit được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 6 đương lượng trên 1 mol hợp chất có công thức 2.

6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hợp chất amin được bổ sung tiếp vào hỗn hợp phản ứng trong quá trình phản ứng giữa hợp chất có công thức 2 và hợp chất có công thức 3.

7. Phương pháp theo điểm 6, trong đó tetrametyletylenđiamin được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 6 đương lượng trên 1 mol hợp chất có công thức 2.