

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 4 月 16 日 (16.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/073209 A1

(51) 国际专利分类号:

C07F 9/40 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/109541

(22) 国际申请日: 2018 年 10 月 9 日 (09.10.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 苏州大学张家港工业技术研究院(ZHANGJIAGANG INSTITUTE OF INDUSTRIAL TECHNOLOGIES SOOCHOW UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市张家港市长泾路10号1, Jiangsu 215600 (CN)。苏州大学(SOOCHOW UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市相城区济学路8号1, Jiangsu 215137 (CN)。

(72) 发明人: 邹建平(ZOU, Jianping); 中国江苏省苏州市相城区济学路8号1, Jiangsu 215137 (CN)。李成坤(LI, Chengkun); 中国江苏省苏州市相城区济学路8号1, Jiangsu 215137 (CN)。张栋梁(ZHANG, Dongliang); 中国江苏省苏州市相城区济学路8号1, Jiangsu 215137 (CN)。陶泽坤(TAO, Zekun); 中国江苏省苏州市相城区济学路8号1, Jiangsu 215137 (CN)。李建安(LI, Jianan); 中国江苏省苏州市相城区济学路8号1, Jiangsu 215137 (CN)。

(74) 代理人: 苏州创元专利商标事务所有限公司(SUZHOU CREATOR PATENT AND TRADEMARK AGENCY, LTD); 中国江苏省苏州市姑苏区干将西路93号5楼陶海峰, Jiangsu 215002 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: TRIFLUOROMETHYL ALKENYLPHOSPHONATE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种三氟甲基烯基膦酸酯及其制备方法

(57) Abstract: Disclosed are a trifluoromethyl alkenylphosphonate derivative and preparation method therefor. The preparation method comprises the following steps: dissolving an acetylene derivative, an iodine compound, and a phosphorus reagent in a solvent for reaction at the temperature from the room temperature to 100 ° C to obtain the trifluoromethyl alkenylphosphonate derivative. In the present invention, the acetylene derivative is used as a starting material, and the raw materials are easily available and diversified; products obtained by using the method of the present invention have various types and can be directly used and also used for other further reactions; moreover, the method disclosed in the present invention has the advantages of short steps, mild reaction conditions, simple reaction operation and post-treatment processes, and high yield, and is suitable for large-scale production.

(57) 摘要: 本发明公开了一种三氟甲基烯基膦酸酯衍生物及其制备方法, 包括以下步骤: 将乙炔衍生物、碘化合物、磷试剂溶于溶剂中, 于室温~100 °C下反应, 获得三氟甲基烯基膦酸酯衍生物。本发明使用乙炔衍生物为起始物, 原料易得、种类很多; 利用本发明的方法得到的产物类型多样, 既可以直接使用、又可以用于其他进一步的反应; 同时, 本发明公开的方法步骤短、反应条件温和、反应操作和后处理过程简单、产率高, 适合于规模化生产。



WO 2020/073209 A1

一种三氟甲基烯基膦酸酯及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机化合物的制备技术领域，具体涉及一种三氟甲基烯基膦酸酯衍生物的制备方法。

背景技术

[0002] 有机膦酸酯具有很强的生物活性，作为杀虫剂、肾素和蛋白酶抑制剂等得到了广泛的应用。（参考文献 1: Shidlovskii A F, Peregudov A S, Averkiev B B, et al, Three-component condensation of trifluoromethyl-substituted cyanovinylphosphonates, arylamines, and ketones and cytotoxic activity of products thus obtained, Russian Chemical Bulletin, 2010, 59, 144. 参考文献 2: Dellaria Jr J F, Maki R G, Stein H H, et al, New inhibitors of renin that contain novel phosphostatine Leu-Val replacements, Journal of medicinal chemistry, 1990, 33, 534. 参考文献 3: Wester R T, Chambers R J, Green M D, et al, Preparation of a novel series of phosphonate norstatine renin inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1994, 4, 2005. 参考文献 4: Arai T, Bougauchi M, Sasai H, et al, Catalytic asymmetric synthesis of α -hydroxy phosphonates using the Al-Li-BINOL complex, The Journal of organic chemistry, 1996, 61, 2926.）。在有机膦酸酯分子中引入三氟甲基后其活性会进一步提高，三氟甲基烯基膦酸酯含有多种重要的官能团，具有各种潜在的生理活性，此外，可以作为重要的原料应用于各种化学合成中，但是现有制备方法存在原料难得、步骤多、反应条件苛刻、需要用到剧毒品氯化亚砷和溴等问题。

发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种制备三氟甲基烯基膦酸酯衍生物的方法，其具有步骤短、反应条件温和、产率高、普适性好的优点，从原料出发一步即可合成产物。

[0004] 为达到上述发明目的，本发明采用的技术方案是：

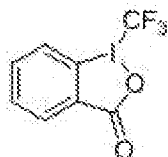
一种三氟甲基烯基膦酸酯衍生物的制备方法，包括以下步骤：将乙炔衍生物、碘化合物、磷试剂溶于溶剂中，于室温~100℃下反应，获得三氟甲基烯基膦酸酯衍生物；

所述乙炔衍生物如下列化学结构通式所示：



其中 R^1 选自芳基、氰基或酯基中的一种； R^2 选自氢、氰基或酯基中的一种；

所述碘化合物如下列化学结构式所示：



所述磷试剂如下列结构通式所示：

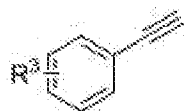


其中 R^4 选自：甲基、乙基、异丙基或丁基中的一种。

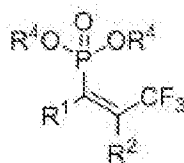
[0005] 优选的，所述芳基如下列化学结构通式所示：



其中 R^3 选自：烷基、烷氧基、卤素、硝基、三氟甲基、酯基中的一种；对应的乙炔衍生物为芳基炔烃，如下列化学结构通式所示：



本发明所述三氟甲基烯基膦酸酯衍生物如下列结构通式所示：



本发明中，所述溶剂选自：丙酮、乙酸乙酯、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺中的一种。

[0006] 上述技术方案中，所述乙炔衍生物选自：苯乙炔、4-甲基苯乙炔、4-甲氧基苯乙炔、4-氟苯乙炔、4-氯苯乙炔、4-溴苯乙炔、4-硝基苯乙炔、4-甲氧基羰基苯乙炔、4-氰基苯乙炔、1-三氟甲基-2-氰基乙炔、2-乙炔基噻吩、2-溴苯乙炔、3-氟苯乙炔中的一种；所述磷试剂选自：亚磷酸三甲酯、亚磷酸三乙酯、亚磷酸三正丁酯中的一种。

[0007] 上述技术方案中，利用薄层层析色谱（TLC）跟踪反应直至完全结束。

[0008] 上述技术方案中，按摩尔比：乙炔衍生物：碘化合物：磷试剂为 1：1.5：（3~7）。

[0009] 上述技术方案中，反应结束后对产物进行柱层析分离提纯处理。

[0010] 本发明还公开了乙炔衍生物、碘化合物、磷试剂作为原料在制备三氟甲基烯基膦酸酯衍生物中的应用，优选的，所述制备在溶剂存在下进行。

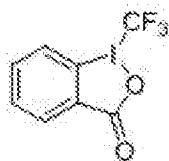
[0011] 上述技术方案中，将乙炔衍生物、碘化合物、磷试剂溶于溶剂中，于室温~100℃下反应，获得三氟甲基烯基膦酸酯衍生物；

所述乙炔衍生物如下列化学结构通式所示：

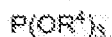


其中 R^1 选自芳基、氰基或酯基中的一种； R^2 选自氢、氰基或酯基中的一种；

所述碘化合物如下列化学结构式所示：



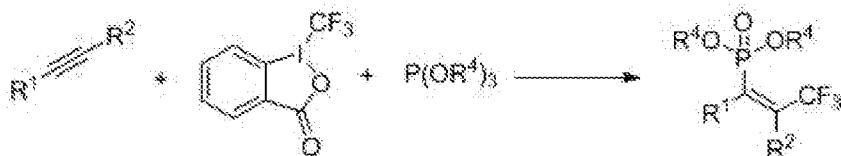
所述磷试剂如下列结构通式所示：



其中 R^4 选自：甲基、乙基、异丙基或丁基中的一种；

所述溶剂选自：丙酮、乙酸乙酯、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺中的一种。

[0012] 上述技术方案的反应过程可表示为：



由于上述技术方案的运用，本发明与现有技术相比具有下列优点：

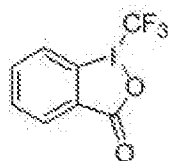
1. 本发明使用乙炔衍生物为起始物，原料易得、种类很多；利用本发明的方法得到的产物类型多样，既可以直接使用、又可以用于其他进一步的反应。

[0013] 2. 本发明反应条件温和、反应操作和后处理过程简单，产率高，尤其是不需要催化剂，适合于规模生产。

具体实施方式

[0014] 下面结合实施例对本发明作进一步描述：

实施例中，所述碘化合物如下列化学结构式所示：



实施例一：（1-苯基-2-三氟甲基）乙烯基膦酸二乙酯的合成

以苯乙炔作为原料，其反应步骤如下：

（1）在反应瓶中加入苯乙炔（20.4 mg, 0.2 mmol），碘化合物（94.8 mg, 0.3 mmol），亚磷酸三乙酯（99.4 mg, 0.6 mmol）溶于 1 mL 丙酮中，混合物于 60℃ 反应；

（2）TLC 跟踪反应直到反应完全结束；

(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析 (石油醚 : 丙酮 = 1 : 8) 分离得到产物 (产率 93%), 产物的分析数据如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54 - 7.36 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 6.7, 2.8 Hz, 2H), 6.81 (dq, J = 23.0, 7.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.01 (m, 4H), 1.41 - 1.24 (m, 6H); HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+Na) 计算值 331.0687, 实测值 331.0691。

[0015] 实施例二: (1-(4-甲基苯基)-2-三氟甲基) 乙烯基膦酸二乙酯的合成
以 4-甲基苯乙炔作为原料, 其反应步骤如下:

(1) 在反应瓶中加入 4-甲基苯乙炔 (23.2 mg, 0.2 mmol), 碘化合物 (94.8 mg, 0.3 mmol), 亚磷酸三乙酯 (132.8 mg, 0.8 mmol) 溶于 1 mL 丙酮中, 混合物于 50°C 反应;

(2) TLC 跟踪反应直到反应完全结束;

(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析 (石油醚 : 丙酮 = 1 : 8) 分离得到产物 (产率 87%), 产物的分析数据如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.17 (q, J = 8.2 Hz, 3H), 6.74 (dq, J = 23.0, 7.7 Hz, 1H), 4.18 - 3.95 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+Na) 计算值 345.0843, 实测值 345.0857。

[0016] 实施例三: (1-(4-甲氧基苯基)-2-三氟甲基) 乙烯基膦酸二乙酯的合成
以 4-甲氧基苯乙炔作为原料, 其反应步骤如下:

(1) 在反应瓶中加入 4-甲氧基苯乙炔 (26.4 mg, 0.2 mmol), 碘化合物 (94.8 mg, 0.3 mmol), 亚磷酸三乙酯 (166 mg, 1.0 mmol) 溶于 1 mL 乙酸乙酯中, 混合物于 40°C 反应;

(2) TLC 跟踪反应直到反应完全结束;

(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析 (石油醚 : 丙酮 = 1 : 8) 分离得到产物 (产率 83%), 产物的分析数据如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 6.70 (dq, J = 23.0, 7.8 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+H) 计算值 339.0973, 实测值 339.0984。

[0017] 实施例四: (1-(4-氟苯基)-2-三氟甲基) 乙烯基膦酸二乙酯的合成
以 4-氟苯乙炔作为原料, 其反应步骤如下:

(1) 在反应瓶中加入 4-氟苯乙炔 (24 mg, 0.2 mmol), 碘化合物 (94.8 mg, 0.3 mmol), 亚磷酸三乙酯 (199.2 mg, 1.2 mmol) 溶于 1 mL 乙酸乙酯中。混合物于室温反应;

(2) TLC 跟踪反应直到反应完全结束;

(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析 (石油醚 : 丙酮 = 1 : 8) 分离得到产物 (产率 75%) , 产物的分析数据如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 - 7.20 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 15.4, 7.0 Hz, 2H), 6.75 (dq, J = 22.8, 7.6 Hz, 1H), 4.23 - 3.99 (m, 4H), 1.28 (t, J = 12.3, 6.0 Hz, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+Na) 计算值 349.0593, 实测值 349.0600。

[0018] 实施例五: (1-(4-氯苯基)-2-三氟甲基) 乙烯基膦酸二乙酯的合成
以 4-氯苯乙炔作为原料, 其反应步骤如下:

(1) 在反应瓶中加入 4-氯苯乙炔 (27.2 mg, 0.2 mmol), 碘化合物 (94.8 mg, 0.3 mmol), 亚磷酸三乙酯 (232 mg, 1.4 mmol) 溶于 1 mL 乙酸乙酯中。混合物于 70℃ 反应;

(2) TLC 跟踪反应直到反应完全结束;

(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析 (石油醚 : 丙酮 = 1 : 8) 分离得到产物 (产率 77%) , 产物的分析数据如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 6.75 (dq, J = 22.9, 7.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 4H), 1.31 - 1.25 (m, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+H) 计算值 343.0478, 实测值 343.0485。

[0019] 实施例六: (1-(4-溴苯基)-2-三氟甲基) 乙烯基膦酸二乙酯的合成
以 4-溴苯乙炔作为原料, 其反应步骤如下:

(1) 在反应瓶中加入 4-溴苯乙炔 (36.2 mg, 0.2 mmol), 碘化合物 (94.8 mg, 0.3 mmol), 亚磷酸三乙酯 (99.4 mg, 0.6 mmol) 溶于 1 mL 甲苯中。混合物于 100℃ 反应;

(2) TLC 跟踪反应直到反应完全结束;

(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析 (石油醚 : 丙酮 = 1 : 8) 分离得到产物 (产率 81%) , 产物的分析数据如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 2H), 6.74 (dq, J = 22.9, 7.6 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+Na) 计算值 408.9792, 实测值 8.9810。

[0020] 实施例七: (1-(4-氰基苯基)-2-三氟甲基) 乙烯基膦酸二乙酯的合成
以 4-氰基苯乙炔作为原料, 其反应步骤如下:

(1) 在反应瓶中加入 4-氰基苯乙炔 (25.4 mg, 0.2 mmol), 碘化合物 (94.8 mg, 0.3 mmol), 亚磷酸三乙酯 (166 mg, 1.0 mmol) 溶于 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中。混合物于室温反应;

(2) TLC 跟踪反应直到反应完全结束;

(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析 (石油醚: 丙酮 = 1: 8) 分离得到产物 (产率 88%), 产物的分析数据如下: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 6.79 (dq, J = 22.8, 7.5 Hz, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 4H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+Na) 计算值 356.0639, 实测值 356.0645。

[0021] 实施例八: (1-(4-硝基苯基)-2-三氟甲基) 乙烯基膦酸二乙酯的合成
以 4-硝基苯乙炔作为原料, 其反应步骤如下:

(1) 在反应瓶中加入 4-硝基苯乙炔 (29.4 mg, 0.2 mmol), 碘化合物 (94.8 mg, 0.3 mmol), 亚磷酸三乙酯 (166 mg, 1.0 mmol) 溶于 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中。混合物于 90 °C 反应;

(2) TLC 跟踪反应直到反应完全结束;

(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析 (石油醚: 丙酮 = 1: 8) 分离得到产物 (产率 82%), 产物的分析数据如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 6.85 (dq, J = 22.7, 7.5 Hz, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 6H); HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+H) 计算值 354.0718, 实测值 354.0731。

[0022] 实施例九: (1-(4-甲氧基羰基苯基)-2-三氟甲基) 乙烯基膦酸二乙酯的合成
以 4-甲氧基羰基苯乙炔作为原料, 其反应步骤如下:

(1) 在反应瓶中加入 4-甲氧基羰基苯乙炔 (32 mg, 0.2 mmol), 碘化合物 (94.8 mg, 0.3 mmol), 亚磷酸三乙酯 (199.2 mg, 1.2 mmol) 溶于 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中。混合物于 80 °C 反应;

(2) TLC 跟踪反应直到反应完全结束;

(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析 (石油醚: 丙酮 = 1: 8) 分离得到产物 (产率 81%), 产物的分析数据如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 6.80 (dq, J = 22.9, 7.6 Hz, 1H), 4.17 – 4.03 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 6H); HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+H) 计算值 367.0922, 实测值 367.0935。

[0023] 实施例十: (1-苯基-2-三氟甲基) 乙烯基膦酸二甲酯的合成
以苯乙炔作为原料, 其反应步骤如下:

(1) 在反应瓶中加入苯乙炔 (20.4 mg, 0.2 mmol), 碘化合物 (94.8 mg, 0.3 mmol), 亚磷

酸三甲酯 (99.2 mg, 0.8 mmol) 溶于 1 mL 丙酮中。混合物于 50℃ 反应;

(2) TLC 跟踪反应直到反应完全结束;

(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析 (石油醚: 丙酮 = 1: 8) 分离得到产物 (产率 81%), 产物的分析数据如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 7.8, 4.3 Hz, 2H), 6.79 (dq, J = 23.0, 7.6 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.1 Hz, 6H); HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+Na) 计算值 303.0374, 实测值 303.0381。

[0024] 实施例十一: (1-苯基-2-三氟甲基) 乙烯基膦酸二丁酯的合成

以苯乙炔作为原料, 其反应步骤如下:

(1) 在反应瓶中加入苯乙炔 (20.4 mg, 0.2 mmol), 碘化合物 (94.8 mg, 0.3 mmol), 亚磷酸三正丁酯 (300 mg, 1.2 mmol) 溶于 1 mL 丙酮中。混合物于 30℃ 反应;

(2) TLC 跟踪反应直到反应完全结束;

(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析 (石油醚: 丙酮 = 1: 8) 分离得到产物 (产率 71%), 产物的分析数据如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45 – 7.33 (m, 3H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 6.76 (dq, J = 23.0, 7.7 Hz, 1H), 4.11 – 3.91 (m, 4H), 1.66 – 1.51 (m, 4H), 1.40 – 1.24 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 6H); HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+H) 计算值 365.1493, 实测值 365.1505。

[0025] 实施例十二: (1-氰基-2,2-二(三氟甲基) 乙烯基膦酸二乙酯的合成

以 1-三氟甲基-2-氰基乙炔作为原料, 其反应步骤如下:

(1) 在反应瓶中加入 1-三氟甲基-2-氰基乙炔 (23.6 mg, 0.2 mmol), 碘化合物 (94.8 mg, 0.3 mmol), 亚磷酸三乙酯 (99.4 mg, 0.6 mmol) 溶于 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中。混合物于 60℃ 反应;

(2) TLC 跟踪反应直到反应完全结束;

(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析 (石油醚: 丙酮 = 1: 8) 分离得到产物 (产率 77%), 产物的分析数据如下: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.54 – 4.30 (m, 4H), 1.22 (t, J = 7.4 Hz, 6H); HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+H) 计算值 326.0381, 实测值 326.0392。

[0026] 实施例十三: (1-(噻吩-2-基)-2-三氟甲基) 乙烯基膦酸二乙酯的合成

以 2-乙炔基噻吩作为原料, 其反应步骤如下:

(1) 在反应瓶中加入 2-乙炔基噻吩 (21.6 mg, 0.2 mmol), 碘化合物 (94.8 mg, 0.3 mmol), 亚磷酸三乙酯 (99.4 mg, 0.6 mmol) 溶于 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中。混合物于室

温反应；

(2) TLC 跟踪反应直到反应完全结束；

(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析（石油醚：丙酮 = 1：8）分离得到产物（产率 84%），产物的分析数据如下：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.19 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 6.5, 2.2 Hz, 1H), 6.79 (dq, J = 22.3, 7.9 Hz, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 6H); HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+Na) 计算值 337.0251, 实测值 337.0263。

[0027] 实施例十四：（1-（2-溴苯基）-2-三氟甲基）乙烯基膦酸二乙酯的合成

以 2-溴苯乙炔作为原料，其反应步骤如下：

(1) 在反应瓶中加入 2-溴苯乙炔（36 mg, 0.2 mmol），碘化合物（94.8 mg, 0.3 mmol），亚磷酸三乙酯（199.2 mg, 1.2 mmol）溶于 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中。混合物于 40℃ 反应；

(2) TLC 跟踪反应直到反应完全结束；

(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析（石油醚：丙酮 = 1：8）分离得到产物（产率 93%），产物的分析数据如下：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.88 (dq, J = 22.6, 7.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 4H), 1.33 (t, J = 10.6, 7.0, 0.4 Hz, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+H) 计算值 386.9973, 实测值 386.9984。

[0028] 实施例十五：（1-（3-氟苯基）-2-三氟甲基）乙烯基膦酸二乙酯的合成

以 3-氟苯乙炔作为原料，其反应步骤如下：

(1) 在反应瓶中加入 3-氟苯乙炔（24 mg, 0.2 mmol），碘化合物（94.8 mg, 0.3 mmol），亚磷酸三乙酯（199.2 mg, 1.2 mmol）溶于 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中。混合物于室温反应；

(2) TLC 跟踪反应直到反应完全结束；

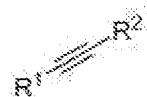
(3) 反应结束后粗产物经硅胶柱层析（石油醚：丙酮 = 1：8）分离得到产物（产率 8%），产物的分析数据如下：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 - 7.19 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 15.4, 7.0 Hz, 2H), 6.74 (dq, J = 22.8, 7.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.01 (m, 4H), 1.27 (t, J = 12.3, 6.0 Hz, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z : (M+Na) 计算值 349.0593, 实测值 349.0586。

权 利 要 求 书

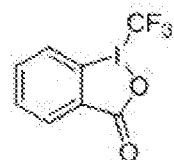
1. 一种三氟甲基烯基膦酸酯衍生物的制备方法，包括以下步骤：将乙炔衍生物、碘化合物、磷试剂溶于溶剂中，于室温~100℃下反应，获得三氟甲基烯基膦酸酯衍生物；

所述乙炔衍生物如下列化学结构通式所示：



其中R¹选自芳基、氰基或酯基中的一种；R²选自氢、氰基或酯基中的一种；

所述碘化合物如下列化学结构式所示：



所述磷试剂如下列结构通式所示：



其中R⁴选自：甲基、乙基、异丙基或丁基中的一种。

2. 根据权利要求1所述三氟甲基烯基膦酸酯衍生物的制备方法，其特征在于，所述溶剂选自：丙酮、乙酸乙酯、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺中的一种。

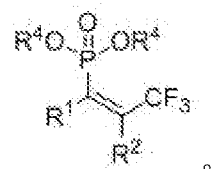
3. 根据权利要求1所述三氟甲基烯基膦酸酯衍生物的制备方法，其特征在于，所述乙炔衍生物选自：苯乙炔、4-甲基苯乙炔、4-甲氧基苯乙炔、4-氟苯乙炔、4-氯苯乙炔、4-溴苯乙炔、4-硝基苯乙炔、4-甲氧基羰基苯乙炔、4-氰基苯乙炔、1-三氟甲基-2-氰基乙炔、2-乙炔基噻吩、2-溴苯乙炔、3-氟苯乙炔中的一种；所述磷试剂选自：亚磷酸三甲酯、亚磷酸三乙酯、亚磷酸三正丁酯中的一种。

4. 根据权利要求1所述三氟甲基烯基膦酸酯衍生物的制备方法，其特征在于，利用薄层层析色谱跟踪反应直至完全结束。

5. 根据权利要求1所述三氟甲基烯基膦酸酯衍生物的制备方法，其特征在于，按摩尔比：乙炔衍生物：碘化合物：磷试剂为1：1.5：（3~7）。

6.

根据权利要求1所述三氟甲基烯基膦酸酯衍生物的制备方法制备的三氟甲基烯基膦酸酯衍生物；所述三氟甲基烯基膦酸酯衍生物如下列结构通式所示：

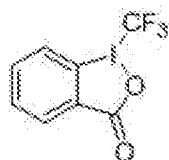


7. 乙炔衍生物、碘化合物、磷试剂作为原料在制备三氟甲基烯基膦酸酯衍生物中的应用。
8. 根据权利要求7所述的应用，其特征在于，在溶剂存在下，乙炔衍生物、碘化合物、磷试剂作为原料制备三氟甲基烯基膦酸酯衍生物。
9. 根据权利要求8所述的应用，其特征在于，将乙炔衍生物、碘化合物、磷试剂溶于溶剂中，于室温~100℃下反应，获得三氟甲基烯基膦酸酯衍生物。
10. 根据权利要求8所述的应用，其特征在于，所述乙炔衍生物如下列化学结构通式所示：



其中 R^1 选自芳基、氰基或酯基中的一种； R^2 选自氢、氰基或酯基中的一种；

所述碘化合物如下列化学结构式所示：



所述磷试剂如下列结构通式所示：



其中 R^4 选自：甲基、乙基、异丙基或丁基中的一种；

所述溶剂选自：丙酮、乙酸乙酯、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺中的一种。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/109541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F 9/40(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07F 9/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNKI, VEN, STN (REG, CAPLUS): 磷酸酯, 乙炔, 碘, 三氟甲基, 乙烯基, trifluoromethyl, acetylene, ethyne, 根据权利要求6中的结构通式进行子结构检索, search for substructure according to the general structural formula in claim 6

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MAJI, A.; HAZRA, A.; MAITI, D. "Direct Synthesis of α -Trifluoromethyl Ketone from (Hetero)Arylacetylene: Design, Intermediate Trapping, and Mechanistic Investigations" <i>Organic Letters</i> , Vol. 16, No. (17), 15 August 2014 (2014-08-15), page 4526, scheme 6	6
A	MAJI, A.; HAZRA, A.; MAITI, D. "Direct Synthesis of α -Trifluoromethyl Ketone from (Hetero)Arylacetylene: Design, Intermediate Trapping, and Mechanistic Investigations" <i>Organic Letters</i> , Vol. 16, No. (17), 15 August 2014 (2014-08-15), pp. 4524-4526	1-5, 7-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2018

Date of mailing of the international search report

25 December 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/109541

A. 主题的分类 C07F 9/40 (2006.01) i 按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号) C07F 9/40 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用)) CNABS, CNKI, VEN, STN (REG, CAPLUS): 磷酸酯, 乙炔, 碘, 三氟甲基, 乙烯基, trifluoromethyl, acetylene, ethyne, 根据权利要求6中的结构通式进行子结构检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	Maji, Arun; Hazra, Avijit; Maiti, Debabrata. "Direct Synthesis of α -Trifluoromethyl Ketone from (Hetero)arylacetylene: Design, Intermediate Trapping, and Mechanistic Investigations" Organic Letters, 第16卷, 第17期, 2014年 8月 15日 (2014 - 08 - 15), 第4526页, Scheme 6	6
A	Maji, Arun; Hazra, Avijit; Maiti, Debabrata. "Direct Synthesis of α -Trifluoromethyl Ketone from (Hetero)arylacetylene: Design, Intermediate Trapping, and Mechanistic Investigations" Organic Letters, 第16卷, 第17期, 2014年 8月 15日 (2014 - 08 - 15), 第4524-4526页	1-5、7-10
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☐ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2018年 11月 29日		2018年 12月 25日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10) 62019451		杨轶 电话号码 86-(010)-62086352