



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117203181 A

(43) 申请公布日 2023.12.08

(21) 申请号 202280030666.4

(22) 申请日 2022.05.05

(30) 优先权数据

63/185,399 2021.05.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/027768 2022.05.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/235863 EN 2022.11.10

(71) 申请人 科迪华农业科技有限责任公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 T·J·巴顿

P·J·卡布雷拉文图拉

S·N·古德 李方正

T·罗森塔尔 A·D·舒特曼

N·A·韦尔默朗

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07C 41/48 (2006.01)

权利要求书2页 说明书20页

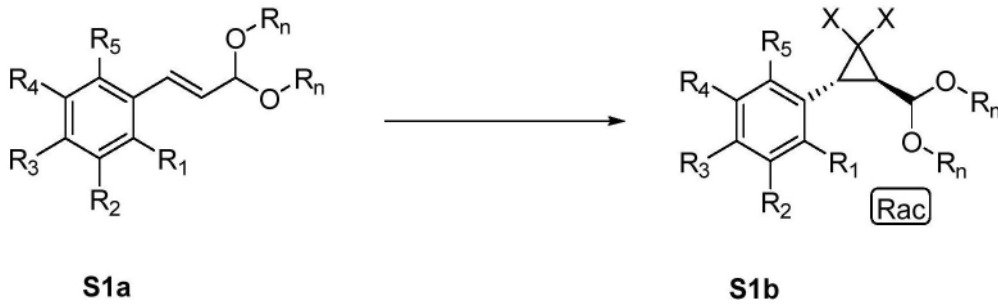
(54) 发明名称

卤代环丙烷化方法

(57) 摘要

本公开涉及卤代环丙烷化方法,其可用于形成对节肢动物、软体动物、和线虫中的有害生物具有杀有害生物效用的分子。

1. 一种方法,其包括在六氯丙酮和叔丁醇锂的存在下卤代环丙烷化S1a以生产S1b



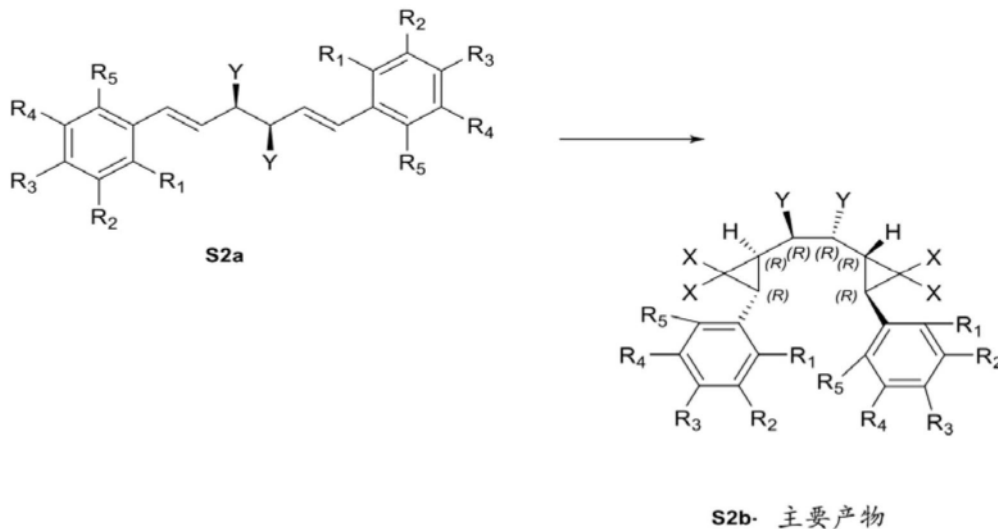
其中,

(a) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、或 (C_1-C_4) 卤代烷氧基;

(b) 每个 R_n 独立地是 (C_1-C_4) 烷基、或两个 R_n 取代基在两个氧原子之间一起形成 (C_2-C_6) 烷基连接;并且

(c) 每个X独立地是F、Cl、Br、或I。

2. 一种方法,其包括在六氯丙酮和叔丁醇锂的存在下卤代环丙烷化S2a以生产S2b-主要产物



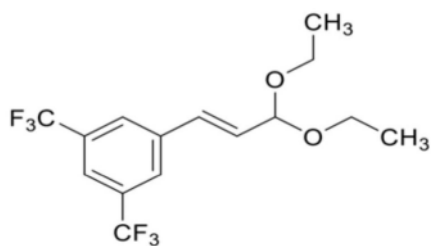
其中,

(a) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、或 (C_1-C_4) 卤代烷氧基;

(b) 每个Y独立地是OH、 $OSi((C_1-C_4)烷基)_3$ 、 $OSi((C_1-C_4)烷基)_2((C_1-C_4)烷基-芳基)$ 、 $OSi((C_1-C_4)烷基)_2(芳基)$ 、 $OSi((C_1-C_4)烷基)(芳基)_2$ 、 $OC(O)(C_1-C_4)烷基$ 、 $OC(O)O(C_1-C_4)烷基$ 、 $OC(O)NH(C_1-C_4)烷基$ 、 $O(C_1-C_4)烷基-芳基$ 、O-芳基、四氢吡喃基、或1,3-二氧戊环基;并且

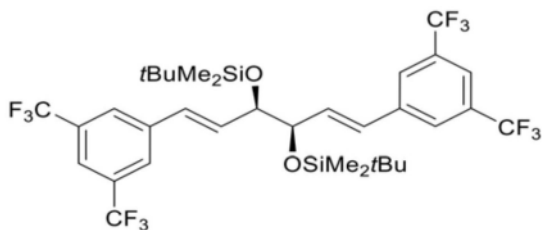
(c) 每个X独立地是F、Cl、Br、或I。

3. 一种组合物,其包含以下分子:



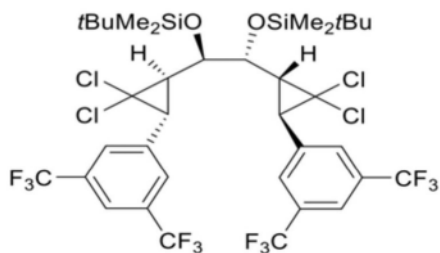
(*E*)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯。

4. 一种分子,其具有以下结构:



(*5R,6R*)-5,6-双((*E*)-3,5-双(三氟甲基)苯乙炔基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅癸烷。

5. 一种分子,其具有以下结构:



(*5R,6R*)-5,6-双((*1R,3R*)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-2,2-二氯环丙基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅癸烷。

卤代环丙烷化方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年5月7日提交的美国临时申请序列号63/185,399的权益和优先权。将该临时申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及卤代环丙烷化方法,其可用于形成对节肢动物、软体动物、和线虫中的有害生物具有杀有害生物效用的分子。

背景技术

[0004] 卤代环丙烷化方法已公开于申请W0/2016/168056;W0/2016/168058;W0/2016/168059;W0/2018/071320;和W0/2018/071327中。

[0005] 本公开中使用的定义

[0006] 这些定义中给出的实例不是详尽的。可以理解的是,取代基应相对于与其附接的特定分子遵从化学键合规则和空间相容性约束。这些定义仅用于本公开的目的。

[0007] 术语“烷氧基”意指进一步由碳-氧单键组成的烷基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

[0008] 术语“烷基”意指由碳和氢组成的无环、饱和、支链或直链的取代基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。

[0009] 术语“芳基”意指由氢和碳组成的环状芳香族取代基,例如苯基、萘基和联苯基。

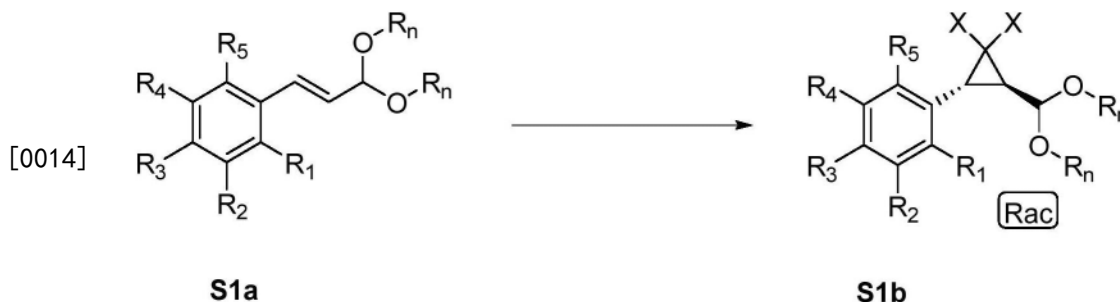
[0010] 术语“卤基”意指氟、氯、溴和碘。

[0011] 术语“卤代烷氧基”意指进一步由从一至最大可能数目的相同或不同的卤基组成的烷氧基,例如氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2-二氟丙氧基、氯甲氧基、三氯甲氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基和五氟乙氧基。

[0012] 术语“卤代烷基”意指进一步由从一至最大可能数目的相同或不同的卤基组成的烷基,例如氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟丙基、氯甲基、三氯甲基和1,1,2,2-四氟乙基。

具体实施方式

[0013] 以下示出了方案一。



[0015] 在方案一中:

[0016] (a) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4)

烷氧基、(C₁-C₄) 卤代烷基、或 (C₁-C₄) 卤代烷氧基；

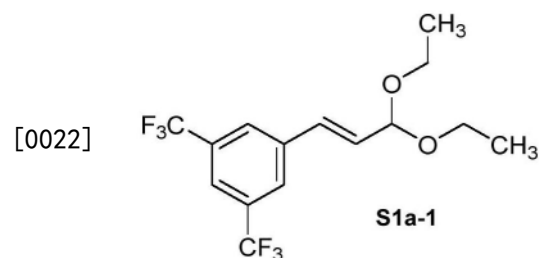
[0017] (b) 每个R_n独立地是 (C₁-C₄) 烷基、或两个R_n取代基在两个氧原子之间一起形成 (C₂-C₆) 烷基连接；并且

[0018] (c) 每个X独立地是F、Cl、Br、或I。

[0019] 在一个实施例中，R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地是H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 卤代烷基、或 (C₁-C₄) 卤代烷氧基，前提是R₂、R₃和R₄中的至少一个不是H。

[0020] 在另一个实施例中，每个X独立地是Cl或Br。

[0021] 在S1a的另一个实施例中：R₂和R₄是CF₃；R₁、R₃和R₅是H；并且每个R_n是C₂H₅。该分子是(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯，在下文中称为(“S1a-1”)。



[0023] 方案一中的反应在卤代环丙烷化试剂的存在下进行，该卤代环丙烷化试剂与S1a反应以生产S1b。换言之，卤代环丙烷化试剂在功能上充当二卤代卡宾的来源。此类卤代环丙烷化试剂的实例是四氯化碳(CCl₄)、四氯乙烯(Cl₂C=CCl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氯乙酸的盐(金属包括但不限于锂、钠、钾和季铵阳离子)、三氯乙酸烷基酯、六氟丙酮((F₃C)₂CO)、六氯丙酮((Cl₃C)₂CO，也称为1,1,1,3,3,3-六氯丙-2-酮)和六溴丙酮((Br₃C)₂CO)。通常，尽管可以使用的量取决于特定的试剂，但是每摩尔的S1a可以使用从约0.5摩尔至约100摩尔的范围的试剂。例如，当氯仿是试剂时，可以使用从约5摩尔至约100摩尔的范围；然而，在一些情况下，可以使用从约30摩尔至约60摩尔的范围。作为另一个实例，当六氯丙酮是试剂时，可以使用从约0.5摩尔至约100摩尔的范围；然而，在一些情况下，可以使用从约1摩尔至约5摩尔的范围。还可以使用卤代环丙烷化剂的混合物。

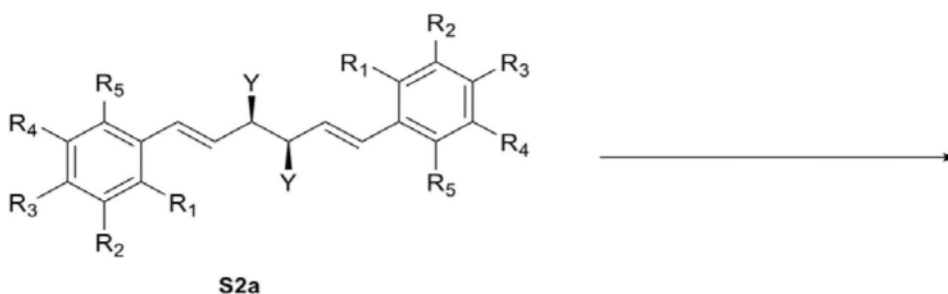
[0024] 方案一中的反应在叔醇锂盐的存在下进行。例如，可以使用叔丁醇锂(LiOC(CH₃)₃)，也称为2-甲基丙-2-酸锂)和2-甲基-2-丁醇锂(也称为叔戊醇锂或叔戊酸锂)。通常，可以使用每摩尔的S1a在从约1摩尔至约20摩尔的范围的量；还可以使用从约1摩尔至约15摩尔。可选地，可以使用此类锂盐的混合物。

[0025] 方案一中的反应可以在共溶剂的存在下进行。例如，此类共溶剂可以选自以下各项的一种或多种：庚烷、己烷、甲苯、二甘醇二甲醚、四氢呋喃(“THF”)、碳酸二甲酯、二甲氧基乙烷、乙二醇甲基醚、叔丁醇(“t-BuOH”)、硝基苯、氯苯、甲基叔丁基醚(“MTBE”)、2-甲基癸烷和苯甲醚(也称为甲氧基苯)。可选地，可以使用此类共溶剂的混合物，例如C₉-C₁₂异烷烃的混合物。

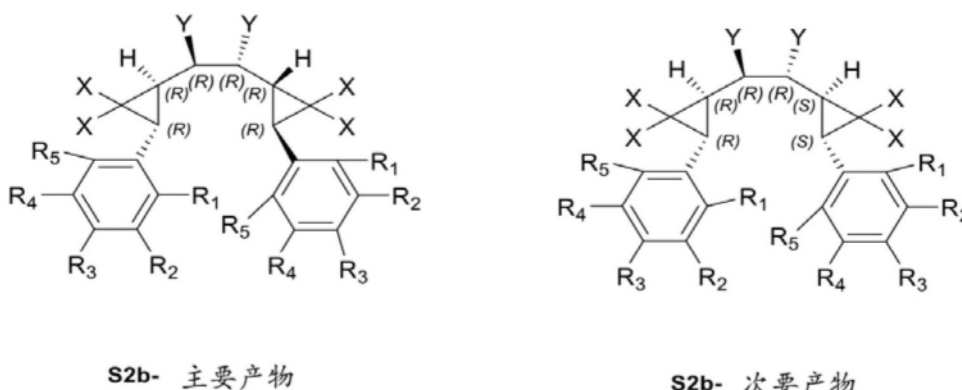
[0026] 可选地，方案一中的反应可以在相转移催化剂的存在下进行。此类相转移催化剂，例如苄基三丁基氯化铵、苄基三乙基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基六氯磷酸铵、N-苄基氯化辛可宁丁、(-)-N-十二烷基-N-甲基麻黄碱溴化物、Aliquat® 336(三辛基甲基氯化铵)。可选地，可以使用相转移催化剂的混合物。

[0027] 方案一中的反应可以在环境温度环境和环境压力下进行。然而,可以使用更高和更低的温度和压力。目前,可以使用从约0°C至约100°C的温度。然而,取决于使用的一种试剂或多种试剂,可以使用其他范围。例如,当氯仿是试剂时,可以使用从约0°C至约60°C的范围;在一些情况下,可以使用从约20°C至约50°C的范围;并且在其他情况下,可以使用从约25°C至约40°C的范围。作为另一个实例,当六氯丙酮是试剂时,可以使用从约0°C至约40°C的范围;然而,在一些情况下,可以使用从约0°C至约25°C的范围。可以使用从约10千帕(kPa)至约1000kPa的压力,并且在一些情况下,可以使用从约50kPa至约150kPa的压力。

[0028] 以下示出了方案二。



[0029]



[0030] 在方案二中:

[0031] (a) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、或 (C_1-C_4) 卤代烷氧基;

[0032] (b) 每个Y独立地是OH、OSi((C_1-C_4) 烷基) $_3$ 、OSi((C_1-C_4) 烷基) $_2$ ((C_1-C_4) 烷基-芳基)、OSi((C_1-C_4) 烷基) $_2$ (芳基)、OSi((C_1-C_4) 烷基)(芳基) $_2$ 、OC(O) (C_1-C_4) 烷基、OC(O)O (C_1-C_4) 烷基、OC(O)NH (C_1-C_4) 烷基、O (C_1-C_4) 烷基-芳基、O-芳基、四氢吡喃基、或1,3-二氧戊环基;并且

[0033] (c) 每个X独立地是F、Cl、Br、或I。

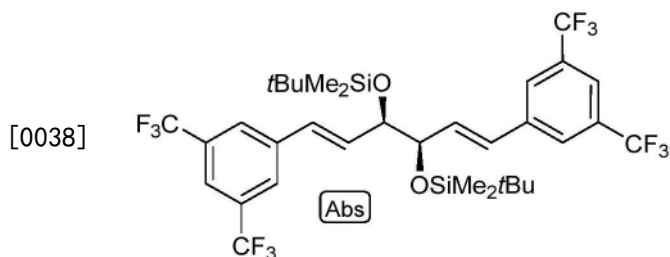
[0034] 在一个实施例中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、或 (C_1-C_4) 卤代烷氧基,前提是 R_2 、 R_3 和 R_4 中的至少一个不是H。

[0035] 在另一个实施例中,Y独立地是OSi(CH $_3$) $_3$ 、OSi(CH $_2$ CH $_3$) $_3$ 、OSi(CH(CH $_3$) $_2$) $_3$ 、OSi(CH $_3$) $_2$ 苯基、O苄基、O(C(O)NH-叔丁基)、OSi(CH $_3$) $_2$ (叔丁基)。

[0036] 在另一个实施例中,每个X独立地是Cl或Br。

[0037] 在S2a的另一个实施例中: R_2 和 R_4 是CF $_3$; R_1 、 R_3 和 R_5 是H;并且Y是OSi(CH $_3$) $_2$ (叔丁基)。

该分子是(5R,6R)-5,6-双((E)-3,5-双(三氟甲基)苯乙烯基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅癸烷,在下文中称为(“S2a-1”)。



[0039] 方案二中的反应在卤代环丙烷化试剂的存在下进行,该卤代环丙烷化试剂将S2a转化为S2b-主要产物。换言之,卤代环丙烷化试剂在功能上充当二卤代卡宾的来源。此类卤代环丙烷化试剂的实例是四氯化碳(CCl₄)、四氯乙烯(Cl₂C-CCl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氯乙酸的盐(金属包括但不限于锂、钠、钾和季铵阳离子)、三氯乙酸烷基酯、六氟丙酮((F₃C)₂CO)、六氯丙酮((Cl₃C)₂CO,也称为1,1,1,3,3,3-六氯丙-2-酮)和六溴丙酮((Br₃C)₂CO)。通常,尽管可以使用的量取决于特定的试剂,但是每摩尔的S2a可以使用从约0.5摩尔至约100摩尔的范围的试剂。例如,当氯仿是试剂时,可以使用从约5摩尔至约100摩尔的范围;然而,在一些情况下,可以使用从约30摩尔至约60摩尔的范围。作为另一个实例,当六氯丙酮是试剂时,可以使用从约0.5摩尔至约100摩尔的范围;然而,在一些情况下,可以使用从约1摩尔至约5摩尔的范围。还可以使用卤代环丙烷化剂的混合物。

[0040] 方案二中的反应在叔醇锂盐的存在下进行。例如,可以使用叔丁醇锂(LiOC(CH₃)₃,也称为2-甲基丙-2-酸锂)和2-甲基-2-丁醇锂(也称为叔戊醇锂或叔戊酸锂)。通常,可以使用每摩尔的S2a在从约1摩尔至约20摩尔的范围的量;还可以使用从约1摩尔至15摩尔。可选地,可以使用此类锂盐的混合物。

[0041] 方案二中的反应可以在共溶剂的存在下进行。例如,此类共溶剂可以选自以下各项的一种或多种:庚烷、己烷、甲苯、二甘醇二甲醚、四氢呋喃(“THF”)、碳酸二甲酯、二甲氧基乙烷、乙二醇甲基醚、叔丁醇(“t-BuOH”)、硝基苯、氯苯、甲基叔丁基醚(“MTBE”)、2-甲基癸烷和苯甲醚(也称为甲氧基苯)。可选地,可以使用此类共溶剂的混合物,例如C₉-C₁₂异烷烃的混合物。

[0042] 可选地,方案二中的反应可以在相转移催化剂的存在下进行。此类相转移催化剂,例如苄基三丁基氯化铵、苄基三乙基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基六氯磷酸铵、N-苄基氯化辛可宁丁、(-)-N-十二烷基-N-甲基麻黄碱溴化物、Aliquat® 336(三辛基甲基氯化铵)。可选地,可以使用相转移催化剂的混合物。

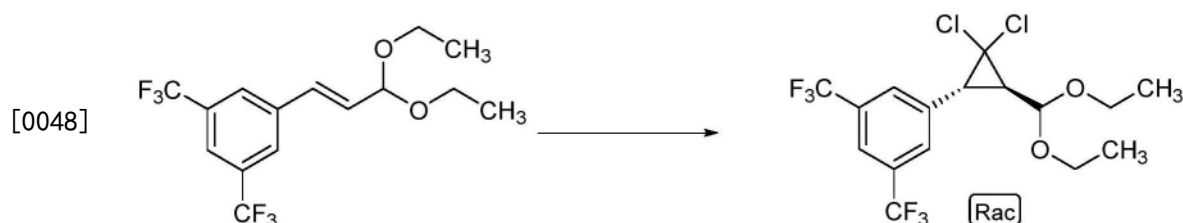
[0043] 方案二中的反应可以在环境温度环境和环境压力下进行。然而,可以使用更高和更低的温度和压力。目前,可以使用从约0°C至约100°C的温度。然而,取决于使用的一种试剂或多种试剂,可以使用其他范围。例如,当氯仿是试剂时,可以使用从约0°C至约60°C的范围;在一些情况下,可以使用从约20°C至约50°C的范围;并且在其他情况下,可以使用从约25°C至约40°C的范围。作为另一个实例,当六氯丙酮是试剂时,可以使用从约0°C至约40°C的范围;然而,在一些情况下,可以使用从约0°C至约25°C的范围。可以使用从约10千帕(kPa)至约1000kPa的压力,并且在一些情况下,可以使用从约50kPa至约150kPa的压力。

[0044] 实例

[0045] 这些实例是为了说明的目的,而不应被解释为将本公开局限于在这些实例中所公开的实施例。

[0046] 在无需进一步纯化的情况下,使用从商业来源获得的起始材料、试剂、和溶剂。无水溶剂作为Sure/Seal™购买自奥德里奇公司(Aldrich)并且按所收到的原样使用。碱和其他试剂储存在氮气(N₂)填充的手套箱中,除非另行说明。使用“环境温度”的实例在温度范围为从约20°C至约24°C的气候受控的实验室中进行。分子被给予它们已知的名称,根据ChemDraw中的命名程序命名。如果此种程序不能命名分子,则使用常规IUPAC命名规则命名此种分子。¹H NMR光谱数据按ppm(δ)计并且在400和500MHz记录;¹³C NMR光谱数据按ppm(δ)计并且在75、100或150MHz记录;并且¹⁹F NMR光谱数据按ppm(δ)计并且在471MHz记录,除非另行说明。

[0047] 实例1a:反式-外消旋-1-(2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)-3,5-双(三氟甲基)苯的合成



[0049] 在配备有磁力搅拌棒和温度探针的250毫升(mL)三颈圆底烧瓶中,将(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯(5克(g),14.61毫摩尔(mmol))溶解于氯仿(47.1mL,584mmol)中。将2-甲基丙-2-酸锂(11.69g,146mmol)一次性添加至溶液中。将混合物加热至40°C并且剧烈搅拌24小时。冷却至环境温度后,将反应混合物用水(50mL)洗涤两次,并且然后用盐水洗涤。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且通过旋转蒸发器真空浓缩以获得含有期望的产物的所得油状物(产物转化率为72%)。通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯洗脱液)分离起始材料和产物:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.83(s,1H),7.71(s,2H),4.64(d,J=6.1Hz,1H),3.82-3.55(m,4H),2.94(d,J=8.4Hz,1H),2.35(dd,J=8.5,6.1Hz,1H),1.32(t,J=7.0Hz,3H),1.21(t,J=7.1Hz,3H);¹⁹F NMR(471MHz,CDCl₃) δ-62.87。

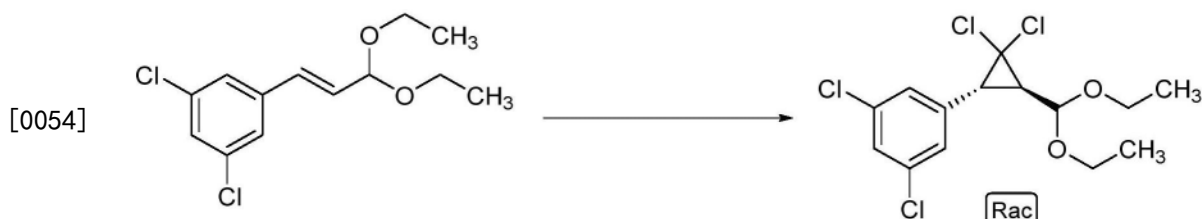
[0050] 实例1b:反式-外消旋-(2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)苯的合成



[0052] 在小瓶中,将(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)苯(200毫克(mg),0.97mmol)溶解于氯仿(3.128mL,38.8mmol)中。将溶液添加至另一个含有叔丁醇锂(776mg,9.70mmol,相对于起始材料10当量)(在手套箱中称量)的小瓶中。将反应加热至40°C并且剧烈搅拌24小时。冷却至环境温度后,将反应混合物用水(2mL)洗涤两次。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且通过旋转蒸发器真空浓缩。使用1,4-二硝基苯作为内标物,通过¹H NMR光谱分析所得的油状物以获得¹H-NMR产率(82%产率):¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.40-7.26(m,5H),

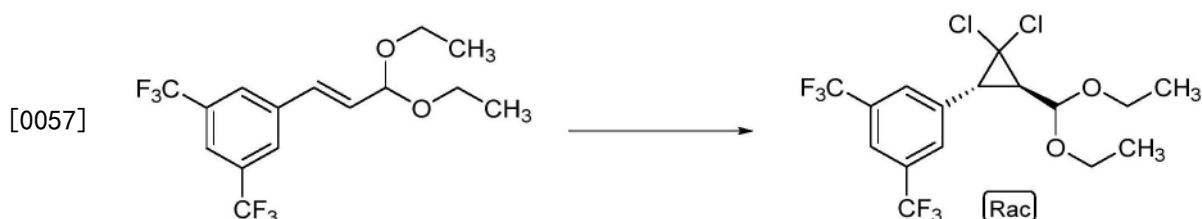
4.61 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.53 (m, 4H), 2.84 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 2.31 (dd, $J=8.6, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.31 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.19 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0053] 实例1c:反式-外消旋-1,3-二氯-5-(2,2-二氯-3-二乙氧基甲基)环丙基)苯的合成



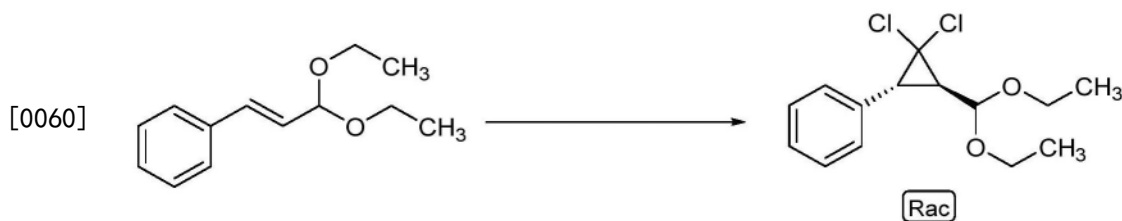
[0055] 在小瓶中,将(E)-1,3-二氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)苯(200mg, 0.727mmol, 97重量百分比(wt%))溶解于氯仿(2.345mL, 29.1mmol)中。将溶液添加至另一个含有叔丁醇锂(582mg, 7.27mmol, 相对于起始材料10当量)(在手套箱中称量)的小瓶中。将混合物反应加热至40℃并且剧烈搅拌24小时。冷却至环境温度后,将反应混合物用水(2mL)洗涤两次。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且通过旋转蒸发器真空浓缩。使用1,4-二硝基苯作为内标物,通过¹H NMR光谱分析所得的油状物以获得¹H-NMR产率(71%产率):¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.31 (t, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 4.59 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.47 (m, 4H), 2.77 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 2.25 (dd, $J=8.5, 6.2\text{Hz}$, 1H), 1.30 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.20 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0056] 实例2a:反式-外消旋-1-(2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)-3,5-双(三氟甲基)苯的合成



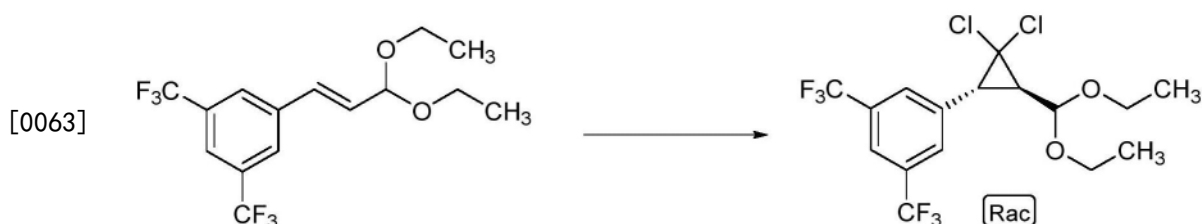
[0058] 在配备有氮气入口和磁力搅拌棒的单颈50-mL圆底烧瓶中添加(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯(5.00g, 14.61mmol, 1当量)。将六氯丙酮(19.34g, 13.43mL, 73.0mmol, 5当量)添加至烧瓶中。在23℃下一次性添加叔丁醇锂(3.51g, 43.8mmol, 3当量)。在23℃下在氮气气氛下将反应混合物搅拌24小时。添加庚烷(20mL)。将混合物用水(10mL)洗涤三次。浓缩庚烷层。通过硅胶上的快速柱色谱法(洗脱液:在己烷中的0%-50%乙酸乙酯)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(5.28g, 85%产率):¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 2H), 4.64 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 3.81-3.67 (m, 3H), 3.66-3.57 (m, 1H), 2.93 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 2.35 (dd, $J=8.5, 6.0\text{Hz}$, 1H), 1.32 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.21 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H);¹⁹F NMR (471MHz, CDCl₃) δ -62.89。

[0059] 实例2b:外消旋-(2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)苯的合成



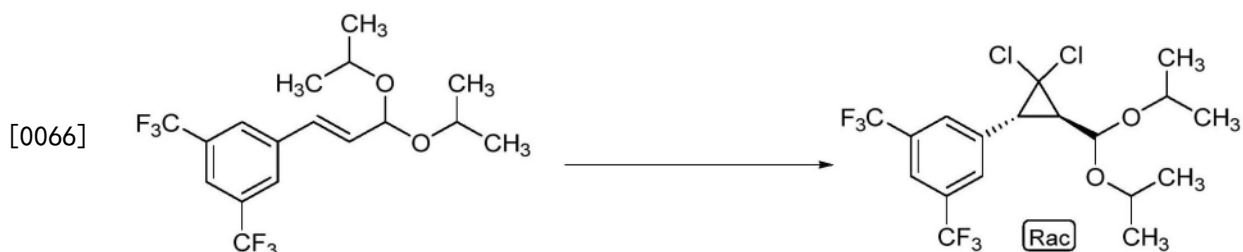
[0061] 在小瓶中,将(E)-3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)苯(0.200g,0.970mmol)溶解于六氯丙酮(0.738mL,4.85mmol,相对于起始材料5当量)中。将溶液添加至另一个含有叔丁醇锂(0.233g,2.91mmol,相对于起始材料3当量)(在手套箱中称量)的小瓶中。将反应混合物在23℃下剧烈搅拌24小时。将1,3,5-三甲氧基苯添加至反应混合物中,并且将其用作内标物以通过¹H NMR光谱计算产率(91%产率)。

[0062] 实例2c:反式-外消旋-1-(2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)-3,5-双(三氟甲基)苯的合成



[0064] 在小瓶中,将(E)-1,3-二氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)苯(200mg,0.727mmol,97wt%)溶解于六氯丙酮(0.553mL,3.63mmol)中。将溶液添加至另一个含有叔丁醇锂(175mg,2.18mmol,相对于起始材料3当量)(在手套箱中称量)的小瓶中。将反应混合物在23℃下剧烈搅拌24小时。将1,3,5-三甲氧基苯添加至反应混合物中,并且将其用作内标物以通过¹H NMR光谱计算产率(98%产率):¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.31(t,J=1.9Hz,1H),7.16-7.14(m,2H),4.59(d,J=6.2Hz,1H),3.81-3.56(m,4H),2.77(d,J=8.5Hz,1H),2.25(dd,J=8.5,6.2Hz,1H),1.30(t,J=7.0Hz,3H),1.20(t,J=7.1Hz,3H)。

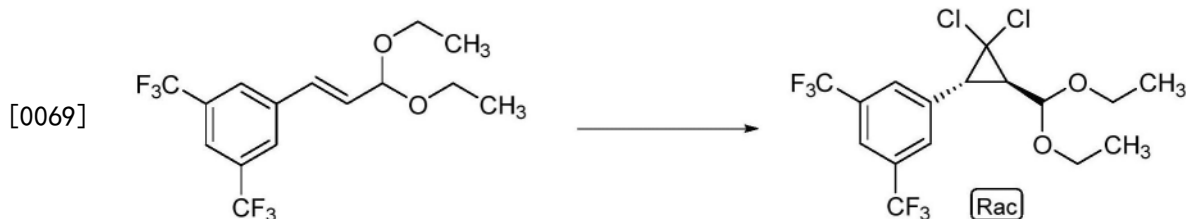
[0065] 实例2d:反式-外消旋-1-(2,2-二氯-3-(二异丙氧基甲基)环丙基)-3,5-双(三氟甲基)苯的合成



[0067] 在小瓶中,将(E)-1-(3,3-二异丙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯(200mg,0.540mmol,90wt%)溶解于六氯丙酮(0.411mL,2.70mmol)中。将溶液添加至另一个含有叔丁醇锂(130mg,1.62mmol,相对于起始材料3当量)(在手套箱中称量)的小瓶中。将反应在23℃下剧烈搅拌24小时。将1,3,5-三甲氧基苯添加至反应混合物中,并且将其用作内标物以通过¹H NMR光谱计算产率(71%产率):¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.83(s,1H),7.73(s,2H),4.68(d,J=6.5Hz,1H),4.12-4.07(m,1H),4.00-3.94(m,1H),2.85(d,J=8.5Hz,1H),2.34(dd,J=8.5,6.4Hz,1H),1.31(d,J=6.2Hz,3H),1.28(d,J=4.9Hz,3H),1.19(d,J=

6.4Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.1Hz, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, CDCl_3) δ -62.89。

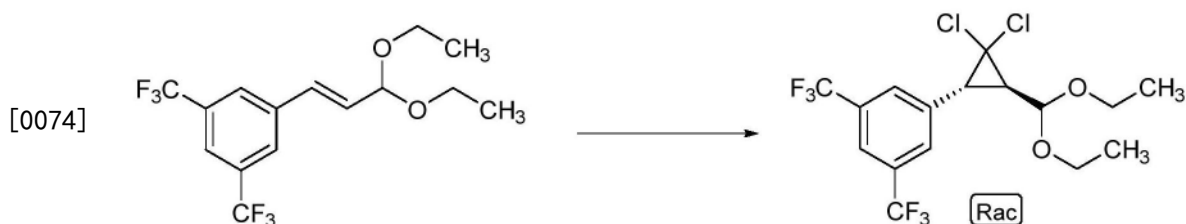
[0068] 实例3a:由(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯形成反式-外消旋-1-(2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)-3,5-双(三氟甲基)苯的反应中使用的碱的比较



[0070] 使用以下一般程序。在手套箱内的闪烁小瓶中,称量碱(5.84mmol, 10当量)。在单独小瓶中,将(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯(0.20g, 0.584mmol, 1当量)和氯仿(1.885mL, 23.37mmol, 40当量)混合并且然后在23℃下通过注射器添加至碱中。将混合物在23℃下搅拌24小时。将1,4-二硝基苯添加至反应混合物中,并且将其用作内标物以通过 ^1H NMR光谱计算产率。结果报告于下表中。

表 3a		
碱(相对于起始材料的摩尔当量)	起始材料转化率	产物 ^1H -NMR 产率
2-甲基丁-2-酸盐(10当量)	70%	71%
叔丁醇锂(10当量)	74%	78%
异丙醇锂(10当量)	0.55%	0.57%
乙醇锂(10当量)	0.35%	0.48%
甲醇锂(10当量)	未确定	未检出

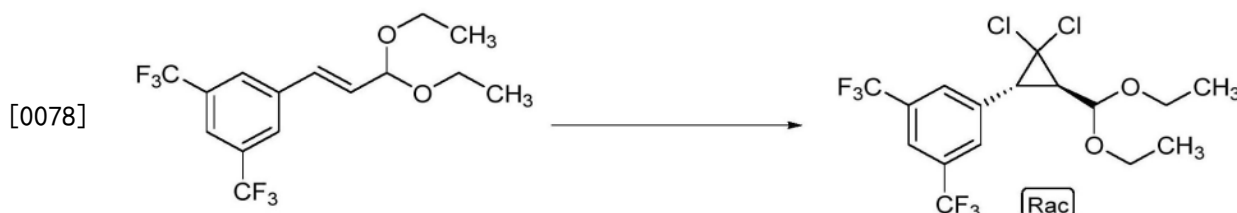
[0073] 实例3b:由(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯形成反式-外消旋-1-(2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)-3,5-双(三氟甲基)苯的反应中使用的碱的比较



[0075] 在手套箱内的闪烁小瓶中,称量碱(1.753, 3当量)。在单独小瓶中,将(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯(0.20g, 0.584mmol, 1当量)和六氯丙酮(0.445mL, 2.92mmol, 5当量)混合,并且然后在23℃下通过注射器添加至固体碱中。将混合物在23℃下搅拌24小时。将1,3,5-三甲氧基苯添加至反应混合物中,并且将其用作内标物以通过 ^1H NMR光谱计算产率。结果报告于下表中。

碱 (相对于起始材料的摩尔当量)	起始材料转化率	产物 ¹ H-NMR 产率
叔戊酸锂 (3 当量)	80%	63%
叔丁醇锂 (3 当量)	> 99%	95%
异丙醇锂 (3 当量)	4%	4%
乙醇锂 (3 当量)	20%	18%
甲醇锂 (3 当量)	7%	6%

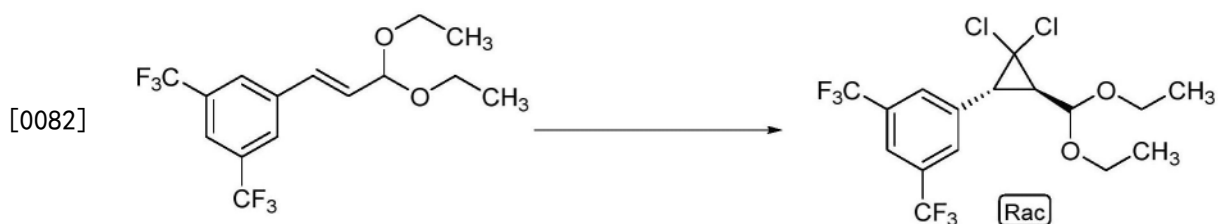
[0076] 实例4a:由(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯形成反式-外消旋-1-(2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)-3,5-双(三氟甲基)苯的反应中使用的碱的量的比较



[0079] 在小瓶中,将(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯(200mg, 0.584mmol)溶解于氯仿(1.9mL, 23.37mmol)中。将叔丁醇锂(5至15当量)一次性添加至溶液中。将混合物加热至40℃并且剧烈搅拌24小时。冷却至环境温度后,将反应混合物用水(2mL)洗涤两次。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且通过旋转蒸发器真空浓缩。使用1,4-二硝基苯作为内标物,通过¹H NMR光谱分析所得的油状物以获得¹H-NMR产率。结果报告于下表中。

碱 (相对于起始材料的摩尔当量)	起始材料转化率	产物 ¹ H-NMR 产率
叔丁醇锂 (5 当量)	76%	69%
叔丁醇锂 (6 当量)	76%	未确定
叔丁醇锂 (7 当量)	78%	未确定
叔丁醇锂 (8 当量)	80%	未确定
叔丁醇锂 (10 当量)	85%	84%
叔丁醇锂 (15 当量)	85%	77%

[0080] 实例4b:由(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯形成反式-外消旋-1-(2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)-3,5-双(三氟甲基)苯的反应中使用的碱的量的比较

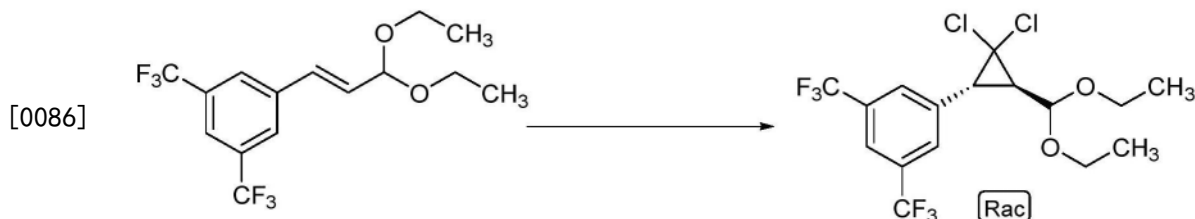


[0083] 在手套箱内的闪烁小瓶中,称量叔丁醇锂。在单独小瓶中,将(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯(0.20g,0.584mmol,1当量)和六氯丙酮(0.445mL,2.92mmol,5当量)混合,并且然后在23°C下通过注射器添加至固体碱中。将混合物在23°C下搅拌24小时。将1,3,5-三甲氧基苯添加至反应混合物中,并且将其用作内标物以通过¹H NMR光谱计算产率。结果报告于下表中。

表 4b

碱(相对于起始材料的摩尔当量)	起始材料转化率	产物 ¹ H-NMR产率
叔丁醇锂(1当量)	33%	32%
叔丁醇锂(2当量)	75%	79%
叔丁醇锂(3当量)	> 99%	95%

[0085] 实例5a:由(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯形成反式-外消旋-1-(2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)-3,5-双(三氟甲基)苯的反应中使用的碱和温度的比较



[0087] 在小瓶中,将(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯(0.25g,0.730 mmol)溶解于氯仿(2.356 mL,29.2 mmol)中。将混合物设置至指定的温度,并且添加碱(6-10当量)。将混合物搅拌18小时。通过¹H NMR光谱分析转化率。

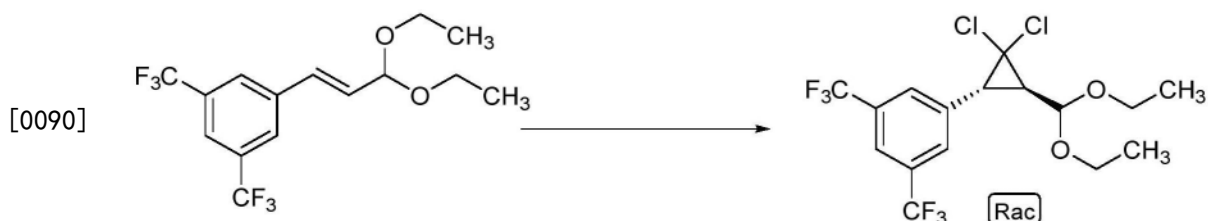
表 5a

数字	碱(相对于起始材料的摩尔当量)	温度	产物转化率
1	叔丁醇钾(6当量)	0°C至23°C	未检出
2	叔丁醇钠(10当量)	23°C	未检出
3	二叔丁醇镁(10当量)	40°C	未检出
4	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(6当量)	23°C	5%
5	氢氧化锂一水合物(6当量)	23°C	未检出

请谨慎使用: 在#1、2和4中观察到剧烈的放热。

[0088]

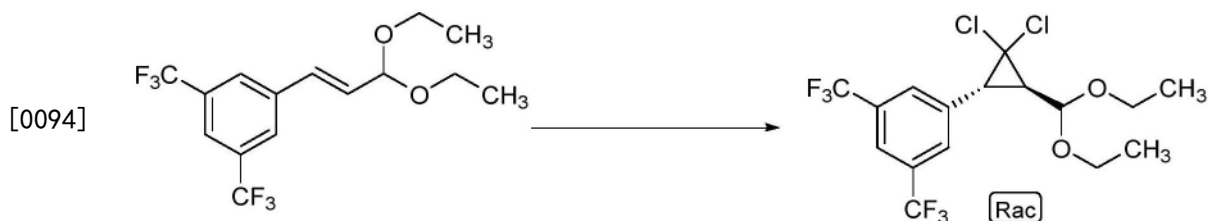
[0089] 实例5b:由(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯形成反式-外消旋-1-(2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)-3,5-双(三氟甲基)苯的反应中使用的碱的比较



[0091] 在小瓶中,在23℃下将(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯(0.20 g,0.584 mmol)溶解于六氯丙酮(0.356 mL,2.337 mmol,4当量)中。添加碱(1.5-3当量)。将混合物搅拌24小时。通过¹H NMR光谱分析转化率。

表 5b		
数字	碱 (相对于起始材料的摩尔当量)	产物转化率
1	叔丁醇钾 (1.5 当量)	未检出
2	叔丁醇钠 (3 当量)	6%
3	叔丁醇镁 (1.5 当量)	未检出
请谨慎使用: 在#1 和 2 中观察到剧烈的放热。		

[0093] 实例6a:由(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯形成反式-外消旋-1-(2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)-3,5-双(三氟甲基)苯的反应中使用的共溶剂和碱的比较

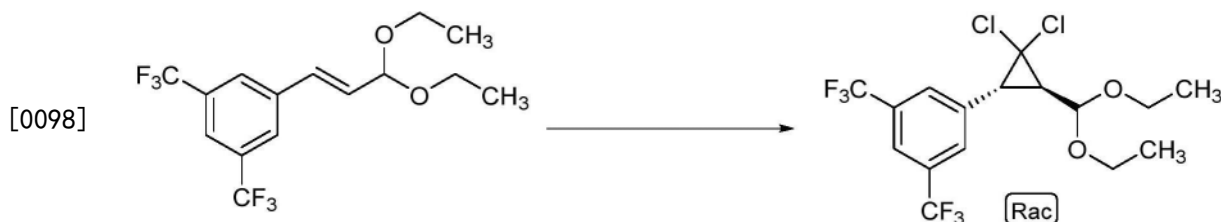


[0095] 在小瓶中,将(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯(0.25g,0.730mmol)溶解于氯仿(2.356mL,29.2mmol)中。将混合物设置至指定的温度,并且以固体或与指定的共溶剂的悬浮液添加碱(6-10当量)。将混合物搅拌18小时。通过¹H NMR光谱分析转化率。

数字	共溶剂	碱(相对于起始材料的摩尔当量)	温度	产物转化率
1	己烷(相对于碱为1摩尔)	叔丁醇锂(10当量)	0°C至23°C	15%
2	甲苯(相对于碱为1摩尔)	叔丁醇锂(10当量)	0°C至23°C	28%
3	二甘醇二甲醚(相对于碱为1摩尔)	叔丁醇锂(10当量)	0°C至23°C	13%
4	四氢呋喃(THF)(相对于碱为1摩尔)	叔丁醇锂(10当量)	0°C至23°C	17%
5	甲苯(相对于碱为1摩尔)	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(6当量)	0°C至23°C	4%
6	甲苯(相对于碱为5.6摩尔)	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(6当量)	0°C至23°C	44%

请谨慎使用：在#5和6中观察到剧烈的放热。

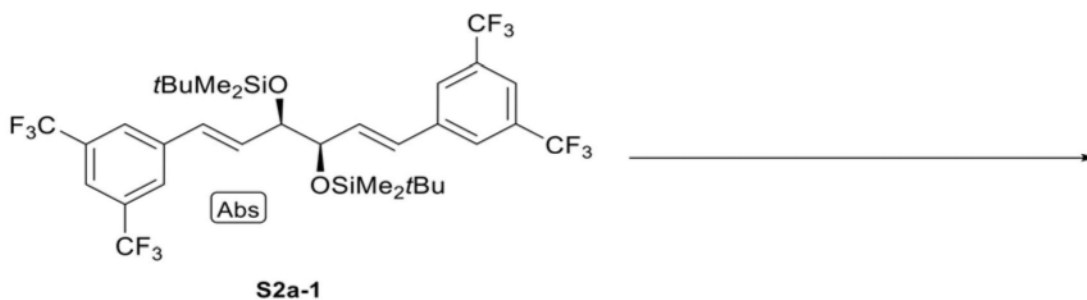
[0097] 实例6b:由(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯形成反式-外消旋-1-(2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)-3,5-双(三氟甲基)苯的反应中使用的共溶剂的比较



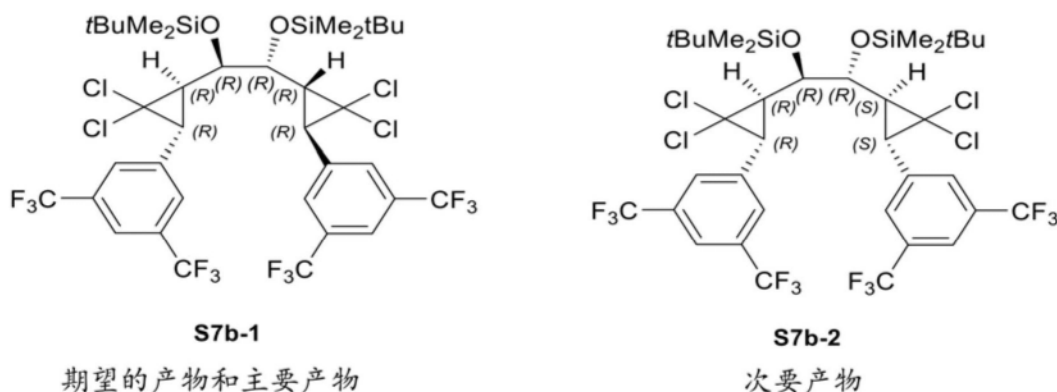
[0099] 在小瓶中将(E)-1-(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)-3,5-双(三氟甲基)苯(0.20g, 0.584mmol)溶解于六氯丙酮(0.445mL, 2.92mmol, 5当量)和指定的共溶剂中。将混合物设置至指定的温度,并且添加叔丁醇锂(0.234g, 2.92mmol)。将混合物搅拌18小时。通过¹H NMR光谱分析转化率。

共溶剂	温度	产物转化率
氯仿(相对于起始材料为1.2摩尔, 并且小于六氯丙酮的摩尔量)	23°C	> 99%
碳酸二甲酯(相对于起始材料为1.2摩尔)	23°C	20%

[0101] 实例7: (5R,6R)-5,6-双((1R,3R)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-2,2-二氯环丙基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅癸烷的合成

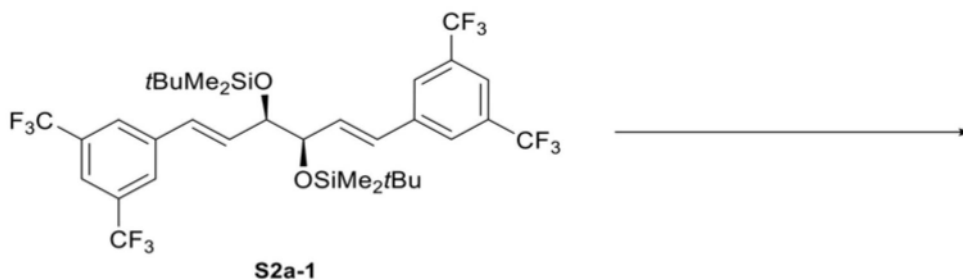


[0102]

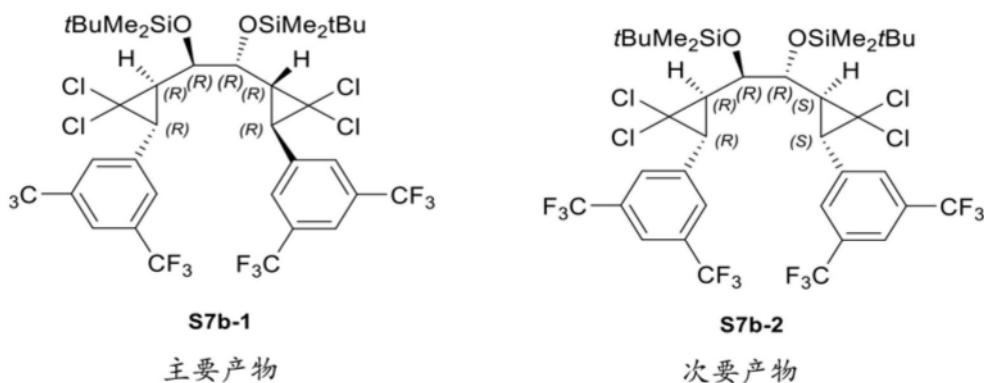


[0103] 在小瓶中将 (5R,6R)-5,6-双((E)-3,5-双(三氟甲基)苯乙烯基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅癸烷 (0.25g, 0.326mmol) 与六氯丙酮 (0.495mL, 3.26mmol) 混合。一次性添加 2-甲基丙-2-酸锂 (0.130g, 1.630mmol)。将混合物在环境温度下搅拌过夜。18 小时后, 通过 ^1H NMR 光谱分析示出起始材料到期望的产物 >99% 的转化率, 非对映选择性比 (dr) 为约 5.5:1, 有利于期望的产物。用水淬灭反应并且将有机层分离, 干燥, 并且浓缩成油状物。没有获得分离产率。

[0104] 实例 8: (5R,6R)-5,6-双((1R,3R)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-2,2-二氯环丙基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅癸烷的合成



[0105]



[0106] 在小瓶中,添加(5R,6R)-5,6-双((E)-3,5-双(三氟甲基)苯乙烯基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧化杂-3,8-二硅癸烷(0.25g,0.326mmol)和2-甲基丙-2-酸锂(0.391g,4.89mmol)。将氯仿(1.841mL,22.82mmol)添加至固体中。将混合物加热至40℃并且搅拌18小时,得到期望的产物,其具有大量的单环丙烷化的材料。添加另外5当量的2-甲基丙-2-酸锂(0.13g)并且将混合物再搅拌一天。40小时后,¹H NMR分析示出约15%的烯烃单环丙烷化的物种和约85%转化为期望的产物(dr是未确定的)。用水淬灭反应并且将有机层分离,干燥,并且浓缩成油状物。没有获得分离产率。

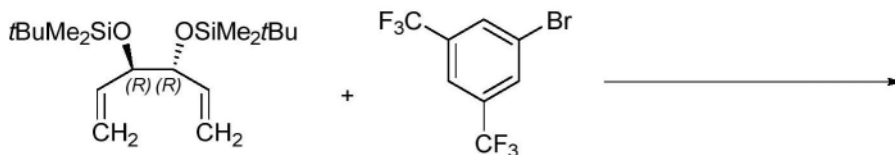
[0107] 实例M1:(5R,6R)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-5,6-二乙烯基-4,7-二氧化杂-3,8-二硅癸烷的合成



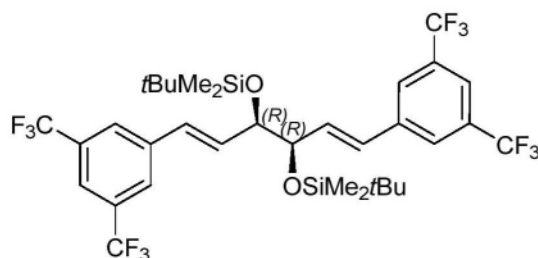
[0109] 在配备有机械搅拌器、冷凝器、氮气入口和温度探针的四颈反应器中,在无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF,394mL)中搅拌(3R,4R)-六-1,5-二烯-3,4-二醇(60g,526mmol)(应注意,DMF可以被乙腈替代,或可以使用乙腈和DMF的混合物)。将混合物冷却至0℃-5℃。添加咪唑(140g,2050mmol)。通过加料漏斗添加叔丁基氯二甲基硅烷(158g,1051mmol,2当量)在庚烷(131mL)中的溶液(温度<5℃)。将混合物升温至环境温度并且搅拌20小时。在环境温度下在搅拌下添加甲醇(15.95mL,394mmol,0.75当量)。1小时后,向混合物中装入庚烷(1.5L)并且剧烈搅拌10-15分钟。停止搅拌并且分离各层。收集庚烷部分(顶层)并用乙腈(2x100mL)洗涤/分配。浓缩庚烷部分以提供呈无色油状物的标题化合物,其不经进一步操作使用(178g,95%产率,96%纯度):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.28-5.60(m,2H),5.26-5.04(m,

4H), 4.17-4.06(m, 2H), 0.91(s, 18H), 0.07(s, 6H), 0.05(s, 6H)。

[0110] 实例M2: (5R, 6R) -5,6-双((E)-3,5-双(三氟甲基)苯乙烯基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅癸烷的合成



[0111]

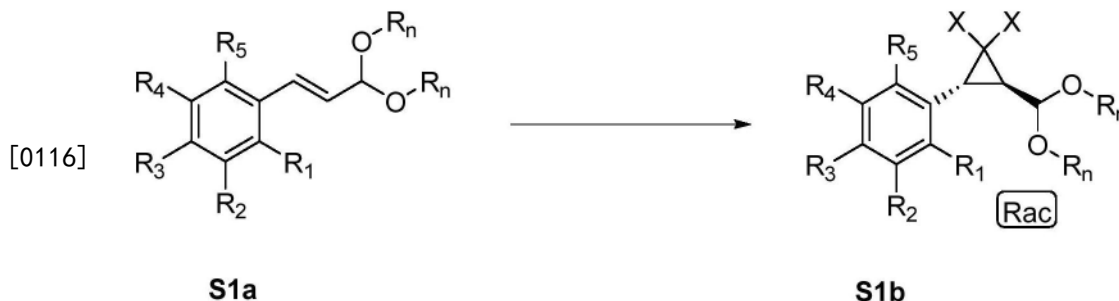


[0112] 在氮气下在配备有机械搅拌器、温度探针、氮气入口和挡板的四颈1-L夹套反应器中进行反应。将1-溴-3,5-双(三氟甲基)苯(115g, 394mmol)和(5R, 6R)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-5,6-二乙烯基-4,7-二氧杂-3,8-二硅癸烷(50g, 146mmol)在DMF(365mL)中搅拌。添加碳酸钾(38.3g, 277mmol)、乙酸钠(15.56g, 190mmol)和二乙酰氧基钯(1.31g, 5.84mmol, 4mol%)。将混合物加热至66°C的内部温度。24小时后, 停止加热。当反应温热时, 在搅拌下添加乙腈(500mL)和庚烷(1L)。在冷却至环境温度时, 停止搅拌并且分离各层。从反应器中排出DMF部分(底层)以及固体盐。收集庚烷部分(顶层)。将底层用庚烷(500mL)反萃取。合并庚烷层, 用乙腈(2x 200mL)洗涤, 并且浓缩以提供呈灰白色固体的标题化合物(99.3g, 84%产率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.70(s, 6H), 6.62(dd, $J=16.0, 1.1\text{Hz}$, 2H), 6.43(ddd, $J=16.0, 3.3, 1.2\text{Hz}$, 2H), 4.66-4.21(m, 2H), 0.98(s, 18H), 0.15(s, 6H), 0.12(s, 6H); ^{19}F NMR(376MHz, CDCl_3) δ -63.09。

[0113] 因此, 考虑到以上内容, 提供以下另外的非详尽的公开的细节(d)。

[0114] 与方案一有关的另外的细节。

[0115] 1d. 一种方法, 其包括卤代环丙烷化S1a以在卤代环丙烷化试剂和叔醇锂盐的存在下生产S1b



[0117] 其中,

[0118] (a) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、或 (C_1-C_4) 卤代烷氧基;

[0119] (b) 每个 R_n 独立地是 (C_1-C_4) 烷基、或两个 R_n 取代基在两个氧原子之间一起形成 $(\text{C}_2-$

C₆) 烷基连接;并且

[0120] (c) 每个X独立地是F、Cl、Br、或I。

[0121] 2d. 根据前述细节所述的方法,其中,R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地是H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 卤代烷基、或(C₁-C₄) 卤代烷氧基,前提是R₂、R₃和R₄中的至少一个不是H。

[0122] 3d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,每个R_n独立地是(C₁-C₄) 烷基。

[0123] 4d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,每个X独立地是Cl或Br。

[0124] 5d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,每个X是Cl。

[0125] 6d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,S1a具有R₂并且R₄是CF₃;R₁、R₃和R₅是H;并且每个R_n是C₂H₅。

[0126] 7d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,所述卤代环丙烷化试剂是四氯化碳(CCl₄)、四氯乙烯(Cl₂C-CCl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氯乙酸的盐(金属包括但不限于锂、钠、钾和季铵阳离子)、三氯乙酸烷基酯、六氟丙酮((F₃C)₂CO)、六氯丙酮((Cl₃C)₂CO,也称为1,1,1,3,3,3-六氯丙-2-酮)、六溴丙酮((Br₃C)₂CO)和所述卤代环丙烷化试剂的混合物。

[0127] 8d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,所述卤代环丙烷化试剂是六氯丙酮。

[0128] 9d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,在卤代环丙烷化期间存在的卤代环丙烷化试剂的量是每摩尔的S1a从约0.5摩尔至约100摩尔试剂。

[0129] 10d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,所述卤代环丙烷化剂是氯仿,并且在卤代环丙烷化期间存在的氯仿的量是每摩尔的S1a从约5摩尔至约100摩尔试剂。

[0130] 11d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,所述卤代环丙烷化剂是氯仿,并且在卤代环丙烷化期间存在的氯仿的量是每摩尔的S1a从约30摩尔至约60摩尔试剂。

[0131] 12d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,所述卤代环丙烷化剂是六氯丙酮,并且在卤代环丙烷化期间存在的六氯丙酮的量是每摩尔的S1a从约0.5摩尔至约100摩尔试剂。

[0132] 13d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,所述卤代环丙烷化剂是六氯丙酮,并且在卤代环丙烷化期间存在的六氯丙酮的量是每摩尔的S1a从约1摩尔至约5摩尔试剂。

[0133] 14d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,所述卤代环丙烷化剂是六氯丙酮和氯仿的混合物,并且其中氯仿的摩尔量小于六氯丙酮的摩尔量。

[0134] 15d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,所述叔醇锂盐是叔丁醇锂(LiOC(CH₃)₃,也称为2-甲基丙-2-酸锂)或2-甲基-2-丁醇锂(也称为叔戊醇锂或叔戊酸锂)、或其混合物。

[0135] 16d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,所述叔醇锂盐是叔丁醇锂(LiOC(CH₃)₃)。

[0136] 17d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,在卤代环丙烷化期间存在的所述叔醇锂盐的量是每摩尔的S1a从约1摩尔至约20摩尔叔醇锂盐。

[0137] 18d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,在卤代环丙烷化期间存在的所述叔醇锂盐的量是每摩尔的S1a从约1摩尔至约15摩尔的叔醇锂盐。

[0138] 19d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,所述卤代环丙烷化在共溶剂的存

在下进行。

[0139] 20d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在选自以下各项的一种或多种的共溶剂的存在下进行: 庚烷、己烷、甲苯、二甘醇二甲醚、四氢呋喃 (“THF”)、碳酸二甲酯、二甲氧基乙烷、乙二醇甲基醚、叔丁醇 (“t-BuOH”)、硝基苯、氯苯、甲基叔丁基醚 (“MTBE”)、2-甲基癸烷、苯甲醚 (也称为甲氧基苯) 和 C_9 - C_{12} 异烷烃的混合物。

[0140] 21d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在相转移催化剂的存在下进行。

[0141] 22d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在相转移催化剂的存在下进行, 所述相转移催化剂选自苄基三丁基氯化铵、苄基三乙基氯化铵、四丁基氯化铵、四丁基六氯磷酸铵、N-苄基氯化辛可宁丁、(-)-N-十二烷基-N-甲基麻黄碱溴化物、三辛基甲基氯化铵、及其混合物。

[0142] 23d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在环境温度和压力下进行。

[0143] 24d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在从约 0°C 至约 100°C 的温度下进行。

[0144] 25d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在从约 0°C 至约 60°C 的温度下进行并且所述卤代环丙烷化试剂是氯仿。

[0145] 26d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在从约 20°C 至约 50°C 的温度下进行并且所述卤代环丙烷化试剂是氯仿。

[0146] 27d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在从约 25°C 至约 40°C 的温度下进行并且所述卤代环丙烷化试剂是氯仿。

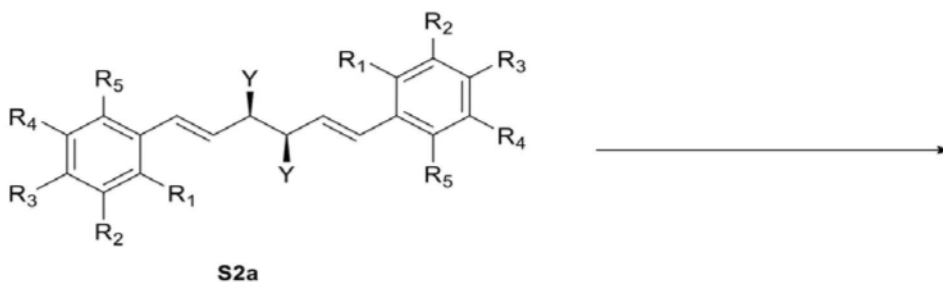
[0147] 28d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在从约 0°C 至约 40°C 的温度下进行并且所述卤代环丙烷化试剂是六氯丙酮。

[0148] 29d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在从约 20°C 至约 25°C 的温度下进行并且所述卤代环丙烷化试剂是六氯丙酮。

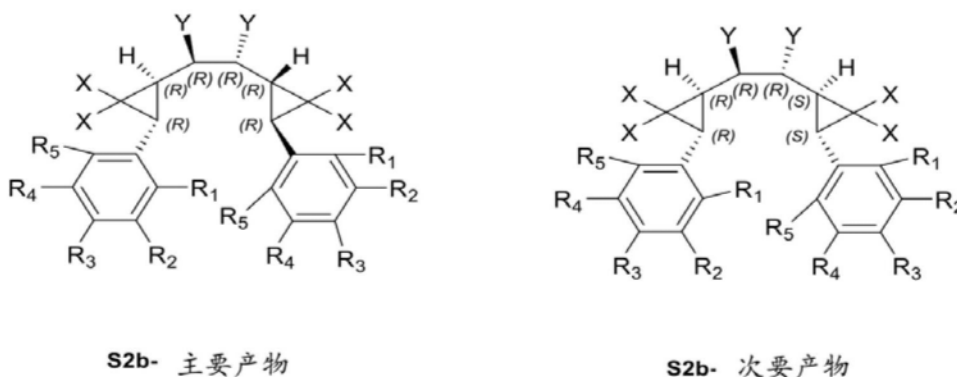
[0149] 30d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在从约 10 千帕 (kPa) 至约 1000 kPa 的压力下或在从约 50 kPa 至约 150 kPa 的压力下进行。

[0150] 与方案二有关的另外的细节。

[0151] 1d. 一种方法, 其包括在卤代环丙烷化试剂和叔醇锂盐的存在下卤代环丙烷化 S2a 以生产 S2b-主要产物



[0152]



[0153] 其中,

[0154] (a) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、或(C₁-C₄)卤代烷氧基;

[0155] (b) 每个Y独立地是OH、OSi((C₁-C₄)烷基)₃、OSi((C₁-C₄)烷基)₂((C₁-C₄)烷基-芳基)、OSi((C₁-C₄)烷基)₂(芳基)、OSi((C₁-C₄)烷基)(芳基)₂、OC(O)(C₁-C₄)烷基、OC(O)O(C₁-C₄)烷基、OC(O)NH(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基-芳基、O-芳基、四氢吡喃基、或1,3-二氧戊环基;并且

[0156] (c) 每个X独立地是F、Cl、Br、或I。

[0157] 2d. 根据前述细节所述的方法,其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、或(C₁-C₄)卤代烷氧基,前提是 R_2 、 R_3 和 R_4 中的至少一个不是H。

[0158] 3d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,每个Y独立地是OSi(CH₃)₃、OSi(CH₂CH₃)₃、OSi(CH(CH₃)₂)₃、OSi(CH₃)₂苯基、O苄基、O(C(O)NH-叔丁基)、OSi(CH₃)₂-(叔丁基)。

[0159] 4d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,每个Y是OSi(CH₃)₂-(叔丁基)。

[0160] 5d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,每个X独立地是Cl或Br。

[0161] 6d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,每个X是Cl。

[0162] 7d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中S2a: R_2 和 R_4 是CF₃; R_1 、 R_3 和 R_5 是H;并且Y是OSi(CH₃)₂-(叔丁基)。

[0163] 8d. 根据前述细节中任一项所述的方法,其中,所述卤代环丙烷化试剂是四氯化碳(CCl₄)、四氯乙烯(Cl₂C-CCl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氯乙酸的盐(金属包括但不限于锂、钠、钾和季铵阳离子)、三氯乙酸烷基酯、六氟丙酮((F₃C)₂CO)、六氯丙酮((Cl₃C)₂CO,也称为1,1,1,3,3,3-六氯丙-2-酮)、六溴丙酮((Br₃C)₂CO)和所述卤代环丙烷化试剂的混合物。

[0164] 9d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化试剂是六氯丙酮。

[0165] 10d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 在卤代环丙烷化期间存在的卤代环丙烷化试剂的量是每摩尔的S1a从约0.5摩尔至约100摩尔试剂。

[0166] 11d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化剂是氯仿, 并且在卤代环丙烷化期间存在的氯仿的量是每摩尔的S1a从约5摩尔至约100摩尔试剂。

[0167] 12d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化剂是氯仿, 并且在卤代环丙烷化期间存在的氯仿的量是每摩尔的S1a从约30摩尔至约60摩尔试剂。

[0168] 13d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化剂是六氯丙酮, 并且在卤代环丙烷化期间存在的六氯丙酮的量是每摩尔的S1a从约0.5摩尔至约100摩尔试剂。

[0169] 14d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化剂是六氯丙酮, 并且在卤代环丙烷化期间存在的六氯丙酮的量是每摩尔的S1a从约1摩尔至约5摩尔试剂。

[0170] 15d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化剂是六氯丙酮和氯仿的混合物, 并且其中氯仿的摩尔量小于六氯丙酮的摩尔量。

[0171] 16d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述叔醇锂盐是叔丁醇锂 ($\text{LiOC}(\text{CH}_3)_3$, 也称为2-甲基丙-2-酸锂) 或2-甲基-2-丁醇锂 (也称为叔戊醇锂或叔戊酸锂)、或其混合物。

[0172] 17d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述叔醇锂盐是叔丁醇锂 ($\text{LiOC}(\text{CH}_3)_3$)。

[0173] 18d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 在卤代环丙烷化期间存在的所述叔醇锂盐的量是每摩尔的S1a从约1摩尔至约20摩尔叔醇锂盐。

[0174] 19d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 在卤代环丙烷化期间存在的所述叔醇锂盐的量是每摩尔的S1a从约1摩尔至约15摩尔的叔醇锂盐。

[0175] 20d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在共溶剂的存在下进行。

[0176] 21d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在选自以下各项的一种或多种的共溶剂的存在下进行: 庚烷、己烷、甲苯、二甘醇二甲醚、四氢呋喃 (“THF”)、碳酸二甲酯、二甲氧基乙烷、乙二醇甲基醚、叔丁醇 (“t-BuOH”)、硝基苯、氯苯、甲基叔丁基醚 (“MTBE”)、2-甲基癸烷、苯甲醚 (也称为甲氧基苯) 和 C_9 - C_{12} 异烷烃的混合物。

[0177] 22d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在相转移催化剂的存在下进行。

[0178] 23d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在相转移催化剂的存在下进行, 所述相转移催化剂选自苄基三丁基氯化铵、苄基三乙基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基六氯磷酸铵、N-苄基氯化辛可宁丁、(-)-N-十二烷基-N-甲基麻黄碱溴化物、三辛基甲基氯化铵、及其混合物。

[0179] 24d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在环境温度和压力下进行。

[0180] 25d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在从约 0°C 至约

100°C的温度下进行。

[0181] 26d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在从约0°C至约60°C的温度下进行并且所述卤代环丙烷化试剂是氯仿。

[0182] 27d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在从约20°C至约50°C的温度下进行并且所述卤代环丙烷化试剂是氯仿。

[0183] 28d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在从约25°C至约40°C的温度下进行并且所述卤代环丙烷化试剂是氯仿。

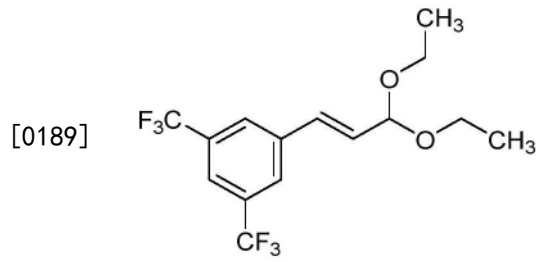
[0184] 29d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在从约0°C至约40°C的温度下进行并且所述卤代环丙烷化试剂是六氯丙酮。

[0185] 30d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在从约20°C至约25°C的温度下进行并且所述卤代环丙烷化试剂是六氯丙酮。

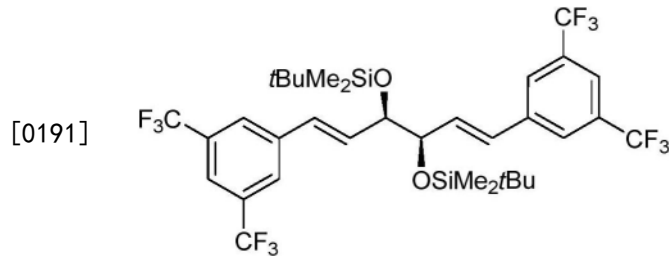
[0186] 31d. 根据前述细节中任一项所述的方法, 其中, 所述卤代环丙烷化在从约10千帕(kPa)至约1000kPa的压力下或在从约50kPa至约150kPa的压力下进行。

[0187] 与分子有关的细节

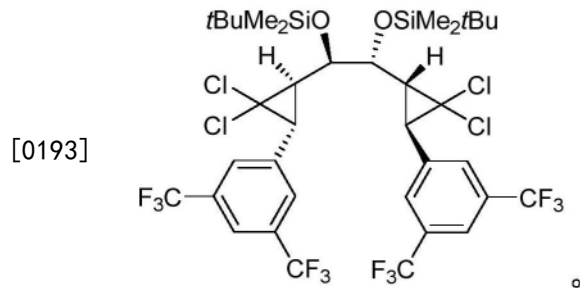
[0188] 1d. 一种组合物, 其包含以下分子中的一种或多种:



[0190] 2d. 一种分子, 其具有以下结构:



[0192] 3d. 一种分子, 其具有以下结构:



[0194] 细节结束。