

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4376061号
(P4376061)

(45) 発行日 平成21年12月2日(2009.12.2)

(24) 登録日 平成21年9月18日(2009.9.18)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 45/70 (2006.01)

C07C 45/70

C07C 49/255 (2006.01)

C07C 49/255

C07B 61/00 (2006.01)

C07B 61/00 300

請求項の数 14 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2003-565935 (P2003-565935)
(86) (22) 出願日	平成15年1月30日 (2003.1.30)
(65) 公表番号	特表2005-537219 (P2005-537219A)
(43) 公表日	平成17年12月8日 (2005.12.8)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/000913
(87) 国際公開番号	W02003/066558
(87) 国際公開日	平成15年8月14日 (2003.8.14)
審査請求日	平成17年11月17日 (2005.11.17)
(31) 優先権主張番号	102 05 224.7
(32) 優先日	平成14年2月8日 (2002.2.8)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)
(31) 優先権主張番号	102 61 471.7
(32) 優先日	平成14年12月31日 (2002.12.31)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	592165314 ゾルファイ フルーオル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング Solvay Fluor GmbH ドイツ連邦共和国 ハノヴァー ハンス- ベックラー-アレー 20 Hans-Beckler-Allee 20, D-30173 Hannover, Germany
(74) 代理人	100061815 弁理士 矢野 敏雄
(74) 代理人	100094798 弁理士 山崎 利臣
(74) 代理人	100099483 弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アルケノンの製造

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)

$$R^1 - C(O) - C(H) = C(H) - OR^2 \quad (I)$$

[式中、R¹はC₁~C₄-アルキル基を表すか又は少なくとも1個のハロゲン原子により置換されているC₁~C₄-アルキル基を表すか、又はR¹はCF₃C(O)CH₂を表し、かつR²はアリール、置換アリール、C₁~C₄-アルキル基を表すか又は少なくとも1個のハロゲン原子により置換されているC₁~C₄-アルキル基を表す]で示されるアルケノンの製造方法において、式(II)

$$R^1 - C(O)X \quad (II)$$

[式中、XはR¹-C(O)-O-又はF、Cl、Brを表し、かつR¹は前記の意味を表す]で示される酸無水物又は酸ハロゲン化物を、式(III)

$$CH_2 = C(H) - OR^2 \quad (III)$$

[式中、R²は前記の意味を表す]で示されるビニルエーテルと、カルボン酸の窒素のオニウム塩の存在で互いに反応させることを特徴とする、アルケノンの製造方法。

【請求項 2】

R¹はメチル、エチルもしくはプロピルを表すか又は少なくとも1個のフッ素原子により置換されたメチル、エチルもしくはプロピルを表す、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

R¹はCF₃、CF₂H、CF₂Cl、C₂F₅、C₃F₇又はCF₃C(O)CH₂

10

20

を表す、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

R² はメチル、エチル、n - プロピル又はイソプロピルを表す、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

"オニウム" - 塩及び酸塩化物のモル比が 0 . 1 : 1 ~ 2 : 1 である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

反応混合物を 2 つの相へ移行させ、その際に 1 つの相がアルケノン - 生成物を含有する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

2 つの相の形成を引き起こすために有機溶剤を添加し、その際にアルケノンが有機相中に存在し、かつ"オニウム" - 塩が他の相中に存在する、請求項 6 記載の方法。

10

【請求項 8】

反応混合物に水を添加し、水相中の "オニウム" - 塩化物の豊富化されたオニウム - 錯体をトリフルオロ酢酸と混合し、形成された H C 1 を追い出し、ついでエステルを過剰のトリフルオロ酢酸から形成させるために反応残留物にアルコールを添加し、エステルを分離し、形成された "オニウム" - トリフルオロアセテートを回収する、請求項 6 記載の方法。

【請求項 9】

形成された "オニウム" - 塩化物を無水カルボン酸で再生する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

20

第一段階において、カルボン酸の "オニウム" - 塩に相応する遊離塩基の存在で操作し、形成された "オニウム" - 塩化物をカルボン酸の "オニウム" - 塩の形成下に再生し、塩を請求項 1 記載の方法の引き続く段階において使用する、請求項 1 記載の方法の変型。

【請求項 11】

カルボン酸のオニウム塩が、1 個、2 個又は 3 個の C₁ ~ C₃ - アルキル基により置換されており、場合により塩素化されていてよいピリジンのプロトン化されたカチオンを有する式 R¹ C(O)O⁻ [式中、R¹ は前記の意味を表す] で示されるカルボン酸アニオンの付加物であり、付加的に、付加物 1 mol 当たりカルボン酸アニオンに相当する遊離酸 0 ~ 2 mol を含有していてよい、請求項 1 記載の方法。

【請求項 12】

30

カルボン酸のオニウム塩が、式 A - B_n [式中、A はピコリニウムトリフルオロアセテートであり、B はトリフルオロ酢酸であり、かつ 0 < n < 2 である] で示されるピコリニウムトリフルオロアセテートである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 13】

ピコリニウムトリフルオロアセテートである (n = 0) 、請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

酸捕捉剤として、1 個、2 個又は 3 個の C₁ ~ C₃ - アルキル基により置換されているピリジンを使用する、請求項 1 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、ハロゲン化アルケノンエーテルの製造方法に関する。

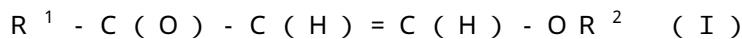
【0002】

ハロゲン化アルケノンエーテル、例えば 4 - エトキシ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ブテン - 2 - オンは、化学合成における構成成分である、例えば EP-0 744 400 参照。これは、酸塩化物をビニルエーテルと、塩基の存在で互いに反応させることによって製造されることができる、前記の欧州特許出願公開明細書参照。本発明の課題は改善された方法を記載することである。この課題は本発明の方法により解決される。

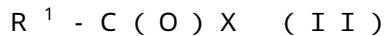
【0003】

式 (I)

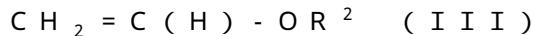
50



[式中、 R^1 は $C_1 \sim C_4$ - アルキル基を表すか又は少なくとも1個のハロゲン原子により置換されている $C_1 \sim C_4$ - アルキル基を表すか、又は R^1 は $CF_3C(O)CH_2$ を表し、かつ R^2 は、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル基を表すか又は少なくとも1個のハロゲン原子により置換されている $C_1 \sim C_4$ - アルキル基を表す]で示されるアルケノンの本発明による製造方法は、式(I I)



[式中、 X は、 $R^1 - C(O) - O$ 又は F 、 Cl もしくは Br を表し、かつ R^1 は前記の意味を表す]で示される酸無水物又は酸ハロゲン化物を、式(I I I)



10

[式中、 R^2 は前記の意味を表す]で示されるビニルエーテルと、カルボン酸の“オニウム”-塩の存在で互いに反応させるか、又は1個もしくは2個の $C_1 \sim C_3$ - アルキル基により置換され、場合により塩素化されていてよいピリジンを使用するか、又は無機酸の“オニウム”-塩を使用することを提供する。

【0004】

本発明の一変法によれば、1個、2個又は3個の $C_1 \sim C_3$ - アルキル基により置換されたピリジン、好ましくはピコリン、コリジン又はルチジン(すなわち、1個、2個又は3個のメチル基により置換されているピリジン、その際に、全ての異性体が有用である)、好ましくは2-ピコリンが使用されることができる。1~3個の $C_1 \sim C_3$ - アルキル基により置換されたピリジンは、核及び/又は1個又はそれ以上のアルキル基中で1個又はそれ以上の塩素原子により置換されていてよい。その場合に、クロロメチルピリジン、ジクロロメチルピリジン及びトリクロロメチルピリジン、特に2-位で置換されたピコリン類が好ましい。形成されたヒドロクロリドが燃焼されるか又は保管される場合でら、この変法は、技術水準において使用される他のアミンに対して、達成されるより高い収率のために有利である(しかし、さらに以下に記載されるように、酸処理により再循環を行うことが可能である)。

20

【0005】

別の一変法によれば、無機酸の任意のアミンの“オニウム”-塩が使用される。アミン及び酸、また無機酸の付加物が酸捕捉剤として、アミン対酸のモル比が3未満である場合に本発明の場合に有効であることが確認された。こうして、例えばオニウムヒドロクロリドは、反応に由来する HCl 2 molを捕捉することができる。この変法の場合にオニウムヒドロクロリドが好ましい。

30

【0006】

特に好ましい一変法は、任意のアミンのオニウム・カルボキシラートの使用を提供する。この方法は、トリアルキルアミンが塩基として使用される技術水準の方法に比較して、より温和な反応及びより高い収率の利点を有し、かつ以下にさらに説明される。

【0007】

R^1 は好ましくはメチル、エチル、n-プロピルもしくはイソプロピル又は少なくとも1個のフッ素原子により置換されたメチル、エチル、n-プロピルもしくはイソプロピルを表す。特に好ましくは R^1 はメチル、エチル又は少なくとも1個のフッ素原子により置換されたメチルもしくはエチルを表す。極めて特に好ましくは R^1 は CF_3 、 CF_2H 、 CF_2Cl 、 C_2F_5 、 C_3F_7 又は $CF_3C(O)CH_2$ を表す。

40

【0008】

R^2 はアリール、例えばフェニル又は $C_1 \sim C_4$ - アルキル基及び/又はハロゲン原子により置換されたフェニルを表すことができる。好ましくは R^2 は線状又は分枝鎖状の $C_1 \sim C_4$ - アルキルを表す。極めて特に好ましくは R^2 はメチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルを表す。

【0009】

“オニウム”-塩及び酸ハロゲン化物又は酸無水物のモル比は有利には0.1:1~2:1である。

50

【0010】

酸ハロゲン化物として酸塩化物が好ましい。好ましいこの実施態様に基づいて、本発明はさらに説明される。

【0011】

酸塩化物又は無水物及びビニルエーテルのモル比は好都合には0.9:1~1:0.8である。

【0012】

反応は、例えば-15~-+80で、有利には0°~40の範囲内の温度で実施される。これは発熱でありうるので、反応混合物は場合により冷却されなければならないか又は反応は極めてゆっくりと実施される。

10

【0013】

好ましい一実施態様によれば、反応の際に溶剤が使用される。これは特に、装入された“オニウム”-塩又はアミンに、まず最初にビニルエーテル、ついで無水物が添加される場合に有利である。適しているのは、例えば線状もしくは分枝鎖状の脂肪族炭化水素又は線状もしくは分枝鎖状のハロゲン化された脂肪族炭(化水)素、環式の脂肪族炭化水素又はトリフルオロ酢酸のエステルもしくはペントフルオロプロピオン酸のエステル)である。好適であるのは、例えば炭素原子1~8個を有する場合によりハロゲン化された炭(化水)素化合物である。極めて好適であるのは、例えばジクロロメタン、1,1,1-トリフルオロ-2,2,2-トリクロロエタン、ヘキサン、シクロヘキサン、トリフルオロ酢酸エチルエステル又はトリフルオロ酢酸プロピルエステルである。

20

【0014】

好ましい他の実施態様によれば、無水物及びビニルエーテルの間の反応の場合に溶剤は使用されない。これは特に、装入された“オニウム”-塩又はアミンに、まず最初に無水物、ついでビニルエーテルが添加される場合に十分可能である。利点は、溶剤が分離される必要がないことであり、このことはもちろん有利である(回収のための費用が不要、より僅かなエネルギー必要量)。

【0015】

最終的には、ビニルエーテル及び酸ハロゲン化物の間の反応を溶剤なしで実施することも可能であるが、しかしそれ良好な相分離のために、溶剤、例えばCH₂Cl₂を添加することも可能である。

30

【0016】

“オニウム”-塩のカルボン酸のアニオンは、好ましくは式R¹C(O)O⁻を有し、その際にR¹は前記の意味を表す。使用されるカルボン酸の“オニウム”-塩中のカルボン酸は好ましくは使用される酸ハロゲン化物に相応する酸である。

【0017】

“オニウム”という用語は、正に荷電した窒素を有するカチオン、例えばプロトン化された芳香族窒素塩基、例えばピリジニウム又はプロトン化されたアルキル-、ジアルキル-又はトリアルキルアンモニウム-カチオンを表すか又はシクロアルキルにより置換されたアンモニウム化合物又は脂環式窒素塩基、例えばピペリジニウム又は第四アンモニウム-カチオンを表す。

40

【0018】

カルボン酸塩として極めて好適であるのは“オニウム”-塩であり、その際に、“オニウム”は式R¹R²R³N⁺の窒素のカチオンを表す。R¹、R²、R³及びR¹は、互いに独立して水素、炭素原子1~20個を有するアルキル、アリール又はアラルキルを表す。R¹及びR²又はR³及びR¹、又はR¹、R²及びR³又はR¹、R²、R³及びR⁴は、場合により窒素原子を含めて、飽和又は不飽和の環系を形成してもよい。“アリール”はここでは、特にフェニル又は1個もしくは複数のC₁~C₂-アルキル基により置換されたフェニルを表す。卓越して適しているのは、“オニウム”がアンモニウム、ピリジニウム又はR¹R²R³R⁴N⁺を表す塩であり、ここでR¹、R²、R³及びR⁴は互いに独立して水素、炭素原子1~15個を

50

有するアルキル、フェニル又はベンジルを表す。そのようなカチオンの例としてピリジニウム、ピペリジニウム、N-メチルピペリジニウム、アニリニウム、ベンジルトリエチルアンモニウム及びトリエチルアンモニウムが挙げられる。

【0019】

有用であるのは、またヒドロキシ基により置換されたアミン、特に脂環式アミン、殊にヒドロキシ置換されたピペリジン類及びN-C₁~C₄-アルキルピペリジン類である。例えばC₄原子上で置換されたピペリジン類、例えば4-ヒドロキシピペリジン、N-メチル-4-ヒドロキシピペリジン、N-エチル-4-ヒドロキシピペリジン及びN-プロピル-4-ヒドロキシピペリジンが適している。

【0020】

有用であるのはまた、ドイツ連邦共和国特許出願公開第101 04 663.4号明細書に開示されているアミンのカチオンである。少なくとも2個の窒素原子を有する単環式又は二環式の化合物を基礎とする“オニウム”-カチオンが重要であり、その際に少なくとも1個の窒素原子は環系中へ組み込まれている。

【0021】

例えば、単環式の化合物を基礎とする“オニウム”-カチオンが使用されることができる。飽和又は不飽和の5環-、6環-又は7環-化合物が重要である。少なくとも1個の窒素原子は環中へ組み込まれている。さらにもう1つの窒素原子も環系中へ組み込まれていてよい。選択的にか又は付加的に、環は、1個又はそれ以上のアミノ基により置換されていてよい。アルキル基が同じか又は異なっていてよく、かつ炭素原子1~4個を含むジアルキルアミノ基が好ましい。アミノ基は、飽和の環系、例えばピペリジノ基であってよい。単環式の環系の十分に有用な代表例は、ジアルキルアミノピリジン、ジアルキルアミノピペリジン及びジアルキルアミノピペラジンである。

【0022】

二環式の化合物の“オニウム”-カチオンも使用されることがある。ここでも、1個、2個又はそれ以上の窒素原子は環系中へ組み込まれていてよい。化合物は、1個又は複数のアミノ基により置換されていてよい。再びジアルキルアミノ基が好ましく、その際にアルキル基は同じか又は異なっていてよく、かつ炭素原子1~4個を含むか又は窒素原子と一緒に飽和の環系を形成する、例えばピペリジニル基。

【0023】

前記で述べたことから、この実施態様の場合に、有用な化合物中の少なくとも2個の窒素原子は塩基性を有していなければならず、かつ結合の種類に応じて、2個又は3個の炭素原子に結合していることは明らかである。

【0024】

極めて特に好ましいのは、二環式アミンを有するカルボン酸の“オニウム”-塩、特に1,5-ジアザ-ビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)及び1,8-ジアザシクロ[5.4.0]-ウンデク-7-セン(DBU)である。また芳香族アミンの“オニウム”-塩、特に1個、2個又は3個の電子を押し出す(elektronenschiebenden)基、例えばC₁~C₃-アルキル基を有するもの、例えば2-ピコリンの塩が十分有用である。核中、例えば4-位で及び/又はアルキル基中で塩素化されたピコリンの塩、例えば2-クロロメチル-、2-ジ-クロロメチル-及び2-トリクロロメチル-ピコリンのトリフルオロ酢酸付加物は液体であり、故にむしろ溶剤のように作用することができる。

【0025】

カルボン酸の“オニウム”-塩は、相応するアミンと遊離酸との単純な反応により製造されることができる。

【0026】

式(I)のアルケノンの本発明による製造方法は、高められた圧力でか又は周囲圧力でも実施されるができる。バッチ式にか又は半連續的に実施されるができる。

【0027】

反応混合物の後処理は常法により行われる。例えば、式(I)の所望のアルケノンは溶

10

20

30

40

50

剤の分離後に（その中に含まれている限り）混合物から留出されることがある。他の可能性は、反応混合物を水と混合し、アルケノンを、水分離後に常用の分離剤、例えば硫酸ナトリウムにより有機相から単離することにある。

【0028】

好ましい一実施態様は二相 - 形成下での後処理を利用する。このためには特に有利な2つの変法が考えられる。一変法は水の添加下での後処理を提供する。所望の生成物並びに使用された有機溶剤を含有する有機相が形成される。水相は消費された“オニウム” - 塩を含有する。出発物質の1つとして酸無水物が使用されている限り、“オニウム” - 塩は無水物に相應するカルボン酸の“オニウム” - 塩として大幅に存在する。カルボン酸の“オニウム” - 塩が酸捕捉剤として使用された場合には、この場合に水相中に過剰量の酸が存在する。“オニウム” - 塩が再び酸捕捉剤として使用されようとする場合には、“オニウム” - カチオン対カルボン酸含量の比は0.9 : 1 ~ 1 : 0.9の好ましい範囲にされなければならない。これは、同じくらいのアルコール、例えばC₁ ~ C₄ - 脂肪族アルコールの最も単純な添加により引き起こされ、所望の含量を上回り存在している酸がエステル化下に反応し、存在している水と一緒に蒸留により分離されることがある。10

【0029】

例えば、酸塩化物が出発物質として使用された場合に、水相中の“オニウム” - 塩はヒドロクロリドとしてもしくは塩化物の豊富化されたオニウム - 錯体として大幅に存在する。後処理のために、これは相應するカルボン酸、例えばトリフルオロ酢酸と、好ましくは5 ~ 10倍のモル過剰量で反応される。より高い温度で遊離した塩酸は蒸発される。この再生の際に通常カルボン酸の過剰量が使用されるので、ついで再び、再使用に好適ではない過剰量の酸を有するカルボン酸の“オニウム” - 塩が存在する。ついで、既に前記のように、エステル形成下で酸過剰量と反応するアルコールが添加される。エステルはついで留去されることが可能、その際に水と一緒に留去される。20

【0030】

他の一実施態様は、2相の形成を引き起こす有機溶剤を添加することを提供する。このためには、反応混合物が均質な相中に存在することを引き起こす溶剤がまず最初に除去される。ついで2相への分割を引き起こす溶剤又は溶剤混合物が添加される。例えば、次のものが有用であることが判明している：エーテル、特にジアルキルエーテル、殊にジエチルエーテル；トリフルオロ酢酸のエステル、例えばトリフルオロ酢酸イソプロピルエステル；脂肪族炭化水素、例えばヘキサン；環式炭化水素、例えばシクロヘキサン；ハロゲン化炭素化合物、例えば1,1,2-トリクロロ-1,2,2-トリフルオロエタン(CF₃-Cl-Cl)又はジクロロメタン。単純な吟味により、当業者には同様に2相の形成を引き起こす別の軽い溶剤を突きとめることができる。30

【0031】

一方の相は溶剤及び形成されたアルケノンを含有し、他方の相は本質的には塩を含有する。アルケノンを含有する相は分離され、溶剤は除去され、ついでアルケノンは仮に必要である場合に常法で、例えば蒸留により精製されてもよい、それというのも生成物はたいして既に極めて高い純度で生じるからである。この実施態様の場合に生成物の収率及び純度も極めて高いことが示されている。40

【0032】

カルボン酸、例えばトリフルオロ酢酸との反応の代わりに、再生はまた、カルボン酸の無水物の添加により、例えば無水酢酸又はトリフルオロ酢酸無水物の添加により、好ましくは使用される酸塩化物に相当するカルボン酸の無水物の添加により行われることができる。ついで酸塩化物及びカルボン酸の“オニウム” - 塩が形成され、これはついでさらに本発明による方法によればビニルエーテルと反応されることがある。

【0033】

カルボン酸の“オニウム” - 塩は、まず最初に遊離塩基とカルボン酸との反応により製造されることがある。連続的にか又は不連続に反応混合物中へ、酸塩化物に相当するカルボン酸の無水カルボン酸が導入されることによって反応の間にも製造されることもでき50

る。

【0034】

本発明による方法の一変型は、第一段階において、例えばEP-A-0 744 400に記載されているように、一般式(II)のアルデヒド又は酸塩化物及び一般式(III)のビニルエーテルが、アミン塩基の存在で反応されることを提供する。生じているアミンヒドロクロリドは、ついで、好ましくは前記のように再生され、新たに、この実施態様の場合に、第二段階において、再び本発明による方法において使用される。

【0035】

本発明の別の対象は、1個、2個又は3個のC₁～C₃-アルキル基、好ましくは1個、2個又は3個のメチル基により置換されているピリジンのプロトン化されたカチオンを有する式R¹-C(O)O⁻のカルボン酸アニオンの付加物である。トリフルオロ酢酸のアニオンを有するそのような付加物が好ましい。その際に、これらの付加物は付加的に、“オニウム”-塩1mol当たり遊離酸1molまでを含有していてよい。

【0036】

1～3個のC₁～C₃-アルキル基により置換されたピリジンのプロトン化されたカチオンは、特にアルキル基中で、塩素化されていてもよい。例えば、2-クロロメチルピリジニウム、2-ジクロロメチルピリジニウム及び2-トリクロロメチルピリジニウムが重要でありうる。

【0037】

ピコリニウムトリフルオロアセテート(n=0)並びにトリフルオロ酢酸を有するその付加物、特に式A-B_n[式中、Aはピコリニウムトリフルオロアセテートを表し、Bはトリフルオロ酢酸を表し、かつnは0<n≤2を表す]の付加物が特に好ましい。

【0038】

さらに本発明の対象は、酸捕捉剤としての、1、2又は3個のC₁～C₃-アルキル基により置換されているピリジンの使用である。アルキル=メチル、エチル又はプロピルである2-アルキルピリジンが好ましい。

【0039】

次の例は、本発明を、その範囲内で制限することなく更に説明するはずである。

【実施例】

【0040】

例1～8はトリフルオロアセチルクロリドの使用下での製造、例9～12はトリフルオロ酢酸無水物の使用下での製造を説明する。例13はトリフルオロ酢酸を有する消費された“オニウム”-塩の再生を説明する。

【0041】

例1～3では水による後処理を行う。

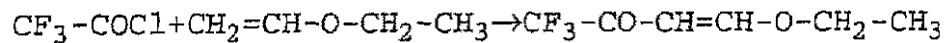
例1：

ピリジニウムトリフルオロアセテートを用いる4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロ-3-ブテン-2-オン(ETFB0)の製造

反応：

【0042】

【化1】



バッチ：

ピリジン

0.4 mol 31.6 g

トリフルオロ酢酸(TFA)

0.4 mol 45.6 g

エチルビニルエーテル

0.3 mol 21.6 g

10

20

30

40

50

トリフルオロアセチルクロリド (T F A C) 0 . 3 mol 39 . 6 g
 ジクロロメタン 180 . 0 g

実施 :

ドライアイス冷却器を備えた 500 ml 三つ口フラスコ中でまず最初にピリジニウムトリフルオロアセテートを製造した。そのためにピリジンを装入し、搅拌しながら T F A を滴加した。混合物が熱くなりすぎないように（それというのも反応は著しく発熱だからである）水浴で冷却した。引き続いてジクロロメタン及びエチルビニルエーテルを添加し、搅拌しながら T F A C を導入した。反応温度を、水浴を用いて室温に保持した。バッチは T F A C を導入する際に薄く黄色がかった。引き続いてバッチをさらに 2 . 3 / 4 h (= 2 . 75 h) 室温で搅拌し、ついで G C 試料を取り出した（試料を加水分解した）。転化率は 97 . 2 % であり、4 - エトキシ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ブテン - 2 - オン (E T F B O) への選択率は定量であった。

【0043】

後処理のために水を添加し、形成された二相を分離した。ジクロロメタンを有機相から留去し、あとに残っている生成物を精密蒸留した。水相にトリフルオロ酢酸を添加し、混合物を、H C l を追い出すために還流下に保持した。ついで、過剰量の使用したトリフルオロ酢酸に相応してエタノールを添加し、形成されたトリフルオロ酢酸エステルをエタノール及び水と一緒に共沸混合物として留去した。残っているトリフルオロ酢酸の“オニウム”- 塩をついで E T F B O - 製造へ再び使用した。

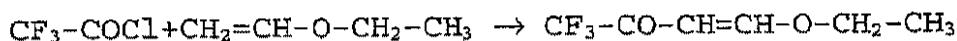
例 2 :

1 , 5 - ディアザビシクロ [4 . 3 . 0] - ノン - 5 - エン (D B N) のトリフルオロ酢酸 (T F A) - 塩を用いるエチルビニルエーテルのトリフルオロアセチル化 (T F A C 不足量)

反応 :

【0044】

【化 2】



バッチ :

D B N	0 . 2 mol	24 . 8 g
T F A	0 . 2 mol	22 . 8 g
エチルビニルエーテル	0 . 2 mol	14 . 2 g
T F A C	0 . 18 mol	23 . 8 g
ジクロロメタン		120 g

実施 :

ドライアイス冷却器を備えた 250 ml 三つ口フラスコ中でまず最初に D B N × T F A を製造した。そのために D B N を装入し、搅拌しながら T F A を滴加した。混合物が熱くなりすぎないように（それというのも反応は著しく発熱だからである）水浴で冷却し、D B N × T F A は固体になった。引き続いてジクロロメタン、エチルビニルエーテルを添加し、搅拌しながら T F A C を導入した。反応温度を、水浴を用いて室温に保持した。バッチは T F A C を導入する際に黄色になった。引き続いてバッチをさらに 1 h 室温で搅拌し、ついで G C 試料を取り出した（試料を加水分解した）。E V E 転化率は定量であり、E T F B O への選択率は 93 . 4 % であった。

【0045】

例 1 のように後処理する。

例 3 :

D B N × T F A を用いるエチルビニルエーテルのトリフルオロアセチル化 (T F A C 等モル量)

反応 :

10

20

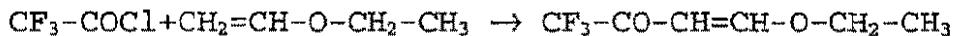
30

40

50

【0046】

【化3】



バッチ：

D B N	0 . 0 5 mol	6 . 2 g
T F A	0 . 0 5 mol	5 . 7 g
エチルビニルエーテル	0 . 0 5 mol	3 . 6 g
T F A C	0 . 0 5 mol	6 . 6 g
ジクロロメタン		3 0 g

実施：

ドライアイス冷却器を備えた 100 ml 三つ口フラスコ中でまず最初に D B N × T F A を製造した。そのために D B N を有するジクロロメタンを装入し、攪拌しながら T F A を滴加した。混合物が熱くなりすぎないように（それというのも反応は著しく発熱だからである）水浴で冷却した。引き続いてエチルビニルエーテルを添加し、攪拌しながら T F A C を導入した。反応温度を、水浴を用いて室温に保持した。バッチは T F A C を導入する際に黄色になった。引き続いてバッチをさらに 1・1 / 2 h (= 1 . 5 h) 室温で攪拌し、ついで G C 試料を取り出した（試料を加水分解した）。E V E 転化率は定量であり、E T F B Oへの選択率は 95 %であった。

【0047】

例 1 のように後処理する。

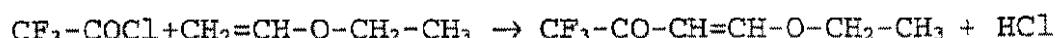
例 4：

二相 - 形成下での D B N × T F A を用いるエチルビニルエーテルのトリフルオロアセチル化

反応：

【0048】

【化4】



E T F B O = 4 - エトキシ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - プテン - 2 - オン

バッチ：

D B N	0 . 2 0 mol	2 4 . 8 g
T F A	0 . 2 0 mol	2 2 . 8 g
エチルビニルエーテル	0 . 1 5 mol	1 0 . 8 g
T F A C	0 . 1 5 mol	1 9 . 8 g
ジクロロメタン		9 0 g

実施：

ドライアイス冷却器を備えた 250 ml 三つ口フラスコ中でまず最初に D B N × T F A を製造した。そのために M e C l ₂ 及び D B N を装入し、攪拌しながら T F A を滴加した。混合物が熱くなりすぎないように（それというのも反応は著しく発熱だからである）水浴で冷却した。引き続いてエチルビニルエーテルを添加し、攪拌しながら T F A C を導入した。反応温度を、水浴を用いて室温に保持した。バッチは T F A C を導入する際にオレンジ色になった。引き続いてバッチをさらに 2 h 室温で攪拌し、ついで G C 試料を取り出した（試料を加水分解した）。エチルビニルエーテルは完全に反応した。ロータリーエバポレーター中で真空下で溶剤ジクロロメタンを除去し、生じた溶液を複数の部分体積に分割し、これらを第 2 相を形成している溶剤と混合することにより後処理した。

【0049】

10

20

30

40

50

部分体積を同じ体積割合の次の溶剤と混合し、するとその都度第2相が形成された：

例4.1：ジエチルエーテル

例4.2：トリフルオロ酢酸イソプロピルエステル

例4.3：ヘキサン

例4.4：シクロヘキサン

例4.5：1,1,2-トリクロロ-1,2,2-トリフルオロエタン(113)

後処理：

有機相中には所望の生成物ETFOが主に存在し；消費されたアミン塩は他の相中に定量で存在した。ETFO相を分離し、注意深くロータリーエバポレーター上で、真空中での溶剤の除去により純度>98%で単離した。

10

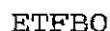
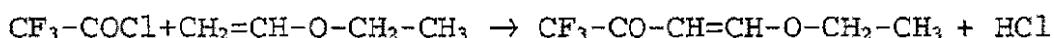
例5：

DBU×TFAを用いるエチルビニルエーテルのトリフルオロアセチル化

反応：

【0050】

【化5】



20

DBU = 1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-5-エン

バッヂ：

DBU	0.2 mol	30.4 g
TFA	0.2 mol	22.8 g
エチルビニルエーテル	0.15 mol	10.8 g
TFA C	0.15 mol	19.8 g
ジクロロメタン(MeCl ₂)	90 g	

実施：

ドライアイス冷却器を備えた250ml三つ口フラスコ中でまず最初にDBU×TFAを製造した。そのためにMeCl₂及びDBUを装入し、攪拌しながらTFAを滴加した。混合物が熱くなりすぎないように（それというのも反応は著しく発熱だからである）水浴で冷却した。引き続いてエチルビニルエーテルを添加し、攪拌しながらTFA Cを導入した。反応温度を、水浴を用いて室温に保持した。バッヂはTFA Cを導入する際にオレンジ色になった。引き続いてバッヂをさらに2h室温で攪拌し、ついでGC試料を取り出した（試料を加水分解した）。第2の試料を翌朝に取り出した（バッヂは濃く着色していた）。エチルビニルエーテルは完全にETFOへ反応した。単離を、例4に記載された第2相の方法に基づいて行った。

30

例6：

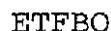
ピリジン×TFAを用いるエチルビニルエーテルのトリフルオロアセチル化

反応：

【0051】

【化6】

40



バッヂ：

ピリジン	0.4 mol	31.6 g
TFA	0.4 mol	45.6 g

50

エチルビニルエーテル	0 . 3 mol	21 . 6 g
T F A C	0 . 3 mol	39 . 6 g
ジクロロメタン		180 g

実施 :

ドライアイス冷却器を備えた 500 ml 三つ口フラスコ中でまず最初にピリジニウムトリフルオロアセテートを製造した。そのためにピリジンを装入し、攪拌しながら T F A を滴加した。混合物が熱くなりすぎないように（それというのも反応は著しく発熱だからである）水浴で冷却した。引き続いてジクロロメタン及びエチルビニルエーテルを添加し、攪拌しながら T F A C を導入した。反応温度を、水浴を用いて室温に保持した。バッヂは T F A C を導入する際に薄く黄色がかかった。引き続いて、バッヂをさらに 2 · 3 / 4 h (= 2 . 75 h) 室温で攪拌し、ついで G C 試料を取り出した（試料を加水分解した）。エチルビニルエーテルはほぼ完全に反応した。転化率は 4 - エトキシ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ブテン - 2 - オン (E T F B O) へ 97 . 2 % であった。ロータリーエバボレーター上で真空下で M e C l ₂ を除去し、生じた溶液を再び部分体積に分割し、第 2 相を形成している溶剤と混合することにより抽出した。

【 0052 】

部分体積は、同じ体積割合の次の溶剤で第 2 相を形成した：

例 6 . 1 : ヘキサン

例 6 . 2 : シクロヘキサン

例 6 . 3 : 1 , 1 , 2 - トリクロロ - 1 , 2 , 2 - トリフルオロエタン (113)

この第 2 相中には再び所望の生成物 E T F B O が主に存在し；消費されたアミンは他の相中に定量で存在した。E T F B O 相を分離し、注意深くロータリーエバボレーター上で真空中での溶剤の除去により純度 > 98 % で単離した。

【 0053 】

二相の形成を用いる例 4 ~ 6 に記載された後処理は特に高い収率をもたらし、その際に反応混合物の熱負荷を回避した。

例 7 :

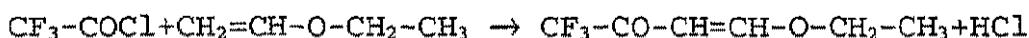
エチルビニルエーテルのトリフルオロアセチル化 / ピコリンの使用

反応 :

【 0054 】

【 化 7 】

20



バッヂ :

2 - ピコリン	0 . 2 0 mol	18 . 6 g
T F A	0 . 2 0 mol	22 . 8 g
エチルビニルエーテル	0 . 1 5 mol	10 . 8 g
T F A C	0 . 1 5 mol	19 . 8 g
ジクロロメタン		90 g

30

実施 :

ドライアイス冷却器を備えた 250 ml 三つ口フラスコ中でまず最初にピコリントリフルオロアセテートを製造した。そのためにジクロロメタン及び 2 - ピコリンを装入し、攪拌しながら T F A を滴加した。混合物が熱くなりすぎないように（それというのも反応は著しく発熱だからである）水浴で冷却した。引き続いてエチルビニルエーテルを添加し、攪拌ながら T F A C を導入した。反応温度を、水浴を用いて室温に保持した。バッヂは T F A C を導入する際に黄色になった。引き続いてバッヂをさらに 2 · 1 / 2 h (= 2 . 5 h) 室温で攪拌し、ついで G C 試料を取り出した（試料を加水分解した）。エチルビニルエーテルは完全に反応した。今、バッヂを氷水 150 g 上に添加し、有機相を水で 2 回

50

洗浄し、ロータリーエバポレーター(Rotavapor)を用いて蒸留した。

【0055】

ジクロロメタンを水浴温度28及び300mbarで除去した。4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロ-3-ブテン-2-オンを水浴温度64及び13mbarで留出させた。ガスクロマトグラムによれば純度は98.0%であった。ETFB O収率は94.6%であった。

例8：

エチルビニルエーテルのトリフルオロアセチル化、第1段階：遊離塩基、第2段階：酸捕捉剤としての“オニウム”-トリフルオロアセテート

段階1：

10

バッチ 第1段階：

2-ピコリン	0.05 mol	4.66 g
エチルビニルエーテル	0.15 mol	10.8 g
TFA C	0.15 mol	19.8 g
ジクロロメタン		90 g

実施 第1段階：

ドライアイス冷却器を備えた250ml三つ口フラスコ中で2-ピコリン、ジクロロメタン及びエチルビニルエーテルを装入し、搅拌しながらTFA Cを導入した。反応温度を、水浴を用いて室温に保持した。バッチはTFA Cを導入する際に黄色になった。2.1/2 h (=2.5 h)後-エチルビニルエーテルは完全に反応した-バッチを氷水150g上に添加し、水で2回洗浄し、ついで有機相を、ロータリーエバポレーター(Rotavapor)を用いて蒸留した。ジクロロメタンを水浴温度24及び300mbarで除去した。4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロ-3-ブテン-2-オンを、水浴温度65及び15mbarで留出させた。ガスクロマトグラムによれば純度は97.4%であった。ETFB O収率は76.2%であった。

20

【0056】

残っている残留物はピコリンヒドロクロリドから大幅になっていた。残留物をトリフルオロ酢酸と混合し、HClを追い出し、過剰のトリフルオロ酢酸をエステルへ反応させるためにエタノールを添加し(例12cも参照)、形成されたピコリニウムトリフルオロアセテートについて第2段階へ使用した。

30

段階2：

段階1により製造したピコリニウムトリフルオロアセテートの使用

例7に類似して、しかしひピコリン及びトリフルオロ酢酸を別個に使用するのではなく、前記で得られた“オニウム”-塩の形で使用した。

例9：

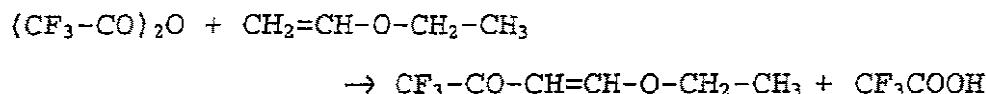
エチルビニルエーテルのトリフルオロアセチル化/トリフルオロ酢酸無水物(TFAH)の使用

反応：

【0057】

【化8】

40



バッチ：

2-ピコリン	0.20 mol	18.6 g
TFA	0.20 mol	22.8 g
エチルビニルエーテル	0.15 mol	10.8 g
TFAH	0.15 mol	31.5 g

50

ジクロロメタン 90 g

実施 :

水冷却器を備えた 250 ml 三つ口フラスコ中でまず最初にピコリントリフルオロアセテートを製造した。そのためにジクロロメタン及び 2 - ピコリンを装入し、攪拌しながら TFA を滴加した。混合物が熱くなりすぎないように（それというのも反応は著しく発熱だからである）水浴で冷却した。引き続いてエチルビニルエーテルを添加し、攪拌しながら TFAH を滴加した。反応温度を、水浴を用いて室温に保持した。バッヂは TFAH を滴加する際に黄色になった。さらに 1 h 攪拌し、ついで GC 試料を取り出した（試料を加水分解した）。翌朝に別の試料を取り出し - エチルビニルエーテルは完全に反応し - 、ついでバッヂを氷水 150 g 上に添加した。有機相をさらに水で 2 回洗浄し、ついでロータリーエバポレーター (Rotavapor) を用いて蒸留した。 10

【 0058 】

ジクロロメタンを水浴温度 24 及び 300 mbar で除去した。4 - エトキシ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ブテン - 2 - オンを水浴温度 68 及び 18 mbar で留出させた。ガスクロマトグラムによれば純度は 97.9 % であった。ETFB O 収率は 87.96 % であった。

例 10 :

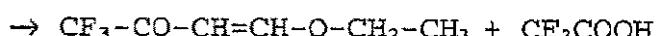
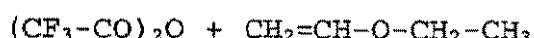
エチルビニルエーテルのトリフルオロアセチル化 / トリフルオロ酢酸無水物及びピコリンの使用

反応 :

20

【 0059 】

【 化 9 】



バッヂ :

ピリジン	0.20 mol	15.8 g	
TFA	0.20 mol	22.8 g	
エチルビニルエーテル	0.15 mol	10.8 g	
TFAH	0.15 mol	31.5 g	
ジクロロメタン		90 g	

30

実施 :

水冷却器を備えた 250 ml 三つ口フラスコ中でまず最初にピリジントリフルオロアセテートを製造した。そのためにジクロロメタン及びピリジンを装入し、攪拌しながら TFA を滴加した。混合物が熱くなりすぎないように（それというのも反応は著しく発熱だからである）水浴で冷却した。引き続いてエチルビニルエーテルを添加し、攪拌しながら TFAH を滴加した。反応温度を、水浴を用いて室温に保持した。さらに 1 h 攪拌し、ついで GC 試料を取り出した（試料を加水分解した）。翌朝に別の試料を取り出した - エチルビニルエーテルは完全に反応した。ETFB O 収率は 85.0 % であった。 40

【 0060 】

後処理のために水を添加し、形成された有機相を前記のように、ジクロロメタンを留去し、生成物を精密蒸留することにより処理した。水相にエタノールを添加し、エステル / 水 / エタノール - 共沸混合物を留去した。

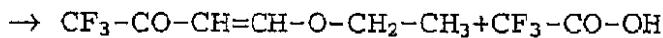
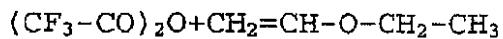
例 11 :

エチルビニルエーテルのトリフルオロアセチル化 / DBN の使用

反応 :

【 0061 】

【化10】



バッヂ：

D B N	0 . 2 0 mol	2 4 . 8 g	
T F A	0 . 2 0 mol	2 2 . 8 g	10
エチルビニルエーテル	0 . 1 5 mol	1 0 . 8 g	
T F A H	0 . 1 5 mol	3 1 . 5 g	
ジクロロメタン		9 0 . 0 g	

実施：

水冷却器を備えた 250 ml 三つ口フラスコ中でまず最初に D B N × T F A を製造した。そのために M e C l₂ 及び D B N を装入し、攪拌しながら T F A を滴加した。混合物が熱くなりすぎないように（それというのも反応は著しく発熱だからである）水浴で冷却した。引き続いてエチルビニルエーテルを添加し、攪拌しながら T F A H を滴加した。反応温度を、水浴を用いて室温に保持した。バッヂは黄色に着色した。引き続いてバッヂをさらに 1 . 5 h 室温で攪拌し、ついで G C 試料を取り出した（試料を加水分解した）。エチルビニルエーテルは完全に反応した。

【0062】

ロータリーエバポレーター中で真空下で室温で M e C l₂ を除去し、生じた溶液を部分体積への分割後に異なる二相を形成している溶剤で抽出した。二相抽出剤としてヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン及び 113 を使用した。

【0063】

単離された E T F B O 全収率は 91 % であった。

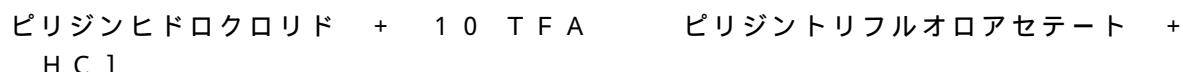
例 12 :

“オニウム” - ヒドロクロリドの後処理

例 12 a :

ピリジニウムヒドロクロリドの後処理

反応：



バッヂ：

ピリジンヒドロクロリド	0 . 0 5 mol	5 . 8 g	
T F A	0 . 5 0 mol	7 5 . 0 g	

実施：

水冷却器を備えた 100 ml 三つ口フラスコ中でピリジンヒドロクロリド及び T F A を装入し、還流で煮沸した。5、8 及び 15 h 後、C l⁻ 試料を取り出した。

C l⁻ 分析

【0064】

10

20

30

40

【表1】

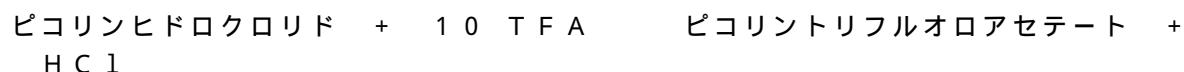
試料	時間 h	% Cl ⁻
1	0	2,71
2	5	0,67
3	8	0,54
4	15	0,50

10

例12b:

ピコリニウムヒドロクロリドの後処理

反応:



バッチ:

ピコリンヒドロクロリド	0.16 mol	20.6 g
TFA	1.60 mol	182.4 g

実施:

水冷却器を備えた250ml三つ口フラスコ中でピコリンヒドロクロリド及びTFAを装入し、還流で煮沸した。1h及び7h後、C1⁻試料を取り出した。

20

C1⁻分析

【0065】

【表2】

試料	時間 h	% Cl ⁻
1	0	2,40
2	1	0,26
3	7	0,027

30

【0066】

塩化物はピリジンと比較してより単純に交換することができる。

例12c:

エタノールとの反応

例12a)からの反応生成物を加熱し、さらにトリフルオロ酢酸を有するピコリニウムトリフルオロアセテートが付加物として存在するまで過剰のトリフルオロ酢酸を留去し；ピコリニウムトリフルオロアセテート1mol当たりトリフルオロ酢酸2mol(アミン×3TFA)が残留物中に存在していた。この付加物からのトリフルオロ酢酸のさらなる分離は蒸留によっては不可能であった。酢酸1mol当たりエタノール1molを添加した。形成されたトリフルオロ酢酸エチルエステルの留去後、その際に未反応のエタノール及び存在している水も幾分移行し、ピコリニウムトリフルオロアセテートが残り、これはついで再び本発明による反応へ導入することができた。

40

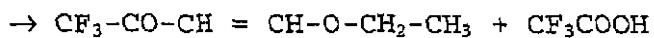
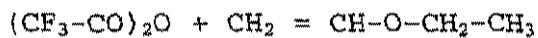
例13:

添加される溶剤なしでのエチルビニルエーテルのトリフルオロアセチル化

反応:

【0067】

【化11】



バッチ：

2 - ピコリン	0 . 1 0 mol	9 . 3 g
TFA	0 . 1 0 mol	11 . 4 g
エチルビニルエーテル	0 . 1 5 mol	10 . 8 g
TFAH	0 . 1 5 mol	31 . 5 g

10

実施：

水冷却器を備えた100m1三つ口フラスコ中で、2 - ピコリンを装入し、攪拌しながらTFAを滴加することによって、まず最初にピコリントリフルオロアセテートを製造した。混合物が熱くなりすぎないように（それというのも反応は著しく発熱だからである）氷水浴で冷却した。引き続いてTFAHを添加し、攪拌しながらエチルビニルエーテルを滴加した（反応は著しく発熱である）。反応温度を、氷水浴を用いて室温に保持した。反応混合物は既にTFAHを添加する際に黄色になった。さらに1時間攪拌し、ついでGC試料を取り出した（試料を加水分解した）。ETFOへの転化率は91 . 3 %であった。

20

例14：

溶剤の不在でのトリフルオロアセチル化、溶剤添加下での相分離

実施：

例13を繰り返した。反応を溶剤なしで実施し、さらにより良好な相分離のためについてジクロロメタンを添加した。またしてもETFOへの高い転化率を確認できた。

フロントページの続き

(74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス=ラインハルト

(74)代理人 230100044
弁護士 ラインハルト・アインゼル

(72)発明者 マックス ブラウン
ドイツ連邦共和国 ヴェーデマルク ファーロー 8
(72)発明者 ウタ クラーセン
ドイツ連邦共和国 ホーエンハーメルン アン デア アウエ 31

審査官 神野 将志

(56)参考文献 特開平09-132554 (JP, A)
特開平07-048316 (JP, A)
Agenor COLLA et al., SYNTHESIS, 1991年, no.6, pp.483-486

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 45/69-45/70、49/255
CASREACT(STN)