

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580007262. X

[51] Int. Cl.

C07C 67/317 (2006.01)

C07C 69/63 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 3 月 14 日

[11] 公开号 CN 1930113A

[22] 申请日 2005.2.4

[21] 申请号 200580007262. X

[30] 优先权

[32] 2004. 3. 8 [33] EP [31] 04005507. 1

[86] 国际申请 PCT/EP2005/001123 2005.2.4

[87] 国际公布 WO2005/085173 德 2005.9.15

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.6

[71] 申请人 索尔维有机物股份有限公司

地址 德国汉诺威

[72] 发明人 马克斯·布劳恩

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

代理人 顾晋伟 刘继富

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

具有 CHF₂ 或 CHF 基团化合物的制备

[57] 摘要

具有 CHF₂C(O) 或 CHFC(O) 基团的化合物可由相应的具有 CClF₂C(O) 或 CClFC(O) 基团的化合物或相应的溴或碘化合物与锌在作为质子源的醇存在下制备。以此方式可以制备具有 CHF₂C(O) 基团的单酯或具有两个 CHFC(O) 基团或(O)CCHFC(O) 基团的二酯。

1. 一种由 $\text{CF}_n\text{XC(O)}$ 基团和锌在作为质子源的醇存在下通过以氢交换 X 来制备具有 $\text{CF}_n\text{HC(O)}$ 基团的化合物的方法, 其中 n 为 1 或 2, X 为溴、碘或优选氯, 但不包括在 α -位和 β -位被 X 取代的化合物。
2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于由具有一个或多个 $\text{CF}_n\text{CIC(O)}$ 基团的化合物制备具有一个或多个 $\text{CF}_n\text{HC(O)}$ 基团的化合物, 其中 n 和 X 分别如权利要求 1 所限定。
3. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于制备化学式为 $\text{R}^1\text{CFHC(O)OR}^2$ 的酯, 其中 R^1 是 F、C1-C5 烷基或被至少一个氟原子取代的 C1-C5 烷基; R^2 是 C1-C5 烷基或被至少一个氟原子取代的 C1-C5 烷基; 或者特征在于制备化学式为 $\text{R}^3\text{OC(O)CFHC(O)OR}^3$ 的二酯, 其中 R^3 是 C1-C5 烷基或被至少一个氟原子取代的 C1-C5 烷基。
4. 根据权利要求 3 的方法, 其特征在于 R^1 是 F 或者是部分氟代或全氟代的 C1-C3。
5. 根据权利要求 3 的方法, 其特征在于 R^2 和 R^3 各自为甲基、乙基、正丙基或异丙基。
6. 根据权利要求 3 的方法, 其特征在于 R^1 是 F 或 CF_3 。
7. 根据权利要求 3 的方法, 其特征在于所述醇对应于 R^2 或 R^3 基团。
8. 根据权利要求 3 的方法, 其特征在于由酰氯和醇原位制备所述酯。
9. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于将反应产物作为溶剂加入。
10. 根据权利要求 9 的方法, 其特征在于在二氟乙酸甲酯的制备中加入二氟乙酸甲酯和甲醇的共沸混合物作为溶剂并且如果合适则作为质子源。
11. 二氟乙酸甲酯和甲醇的共沸混合物。

具有 CHF₂ 或 CHF 基团化合物的制备

本发明涉及一种从相应的溴、碘或氯化物，优选从具有 CCIF₂C(O)或 CCIFC(O)基团化合物，通过加氢脱卤素、优选加氢脱氯过程来制备具有 CHF₂C(O)或 CHFC(O)基团化合物的方法。

具有 CHF₂C(O)或 CHFC(O)基团的化合物，尤其是酯化合物和二酯化合物是化学合成中有价值的中间体。

由相应的氯化物制备该化合物和以氢交换氯原子是已知的。Takashi Tsukamoto 和 Tomoya Kitazume 在 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1993, 1177-1181 页中报导，一氯二氟乙酸乙酯与锌在二甲基甲酰胺中并随后酸化水解定量得到二氟乙酸乙酯（参见 1177 页，左手栏）。然而，并未报导如何分离该酯。

A.Yakubovich 和 S.M.Rozensthein 在 Journal of General Chemistry USSR, Volumn 31 (1961), 1866-1870 页中指出，在 α -和 β -位由氯和/或溴取代的酯中存在以氢交换氯原子和烷氧基的加成。

本发明的目的是提出尤其是从相应的酯或二酯化合物制备具有 CHF₂C(O)或 CHFC(O)基团的化合物的改进方法。该目的通过根据本发明的方法实现。

根据本发明的方法提出在作为质子源的醇存在下由 CF_nXC(O)基团与锌通过用氢交换 X 而制备具有 CF_nHC(O)基团的化合物，其中 n 为 1 或 2，X 为溴、碘或优选氯，但不包括在 α -位和 β -位被 X 取代的化合物。这还包括具有(O)CCHFC(O)基团的化合物，其由具有(O)CCCIFC(O)基团的化合物制备。在本发明内容中，以氢交换 X；因此，本发明不包括存在 X 被氢和烷氧基（来自存在的醇）交换的具有两个（或更多）X 取代基的这些化合物。当然，也可以由具有两个或更多 CF_nXC(O)基团的化合物制备具有两个或更多 CF_nHC(O)基团的化合物。在这种情况下，相应地使用更多的锌和醇。

醇用作反应的质子源；其还可过量使用并随后还用作溶剂。特定的产物化合物也可以作为溶剂加入。优选在反应混合物中不存在二甲基甲酰胺或其它羧酰胺。

根据本发明方法的优选实施方案的特征在于，具有一个或两个 CF_nHC(O)基团的

化合物由具有一个或两个 $\text{CF}_n\text{XC(O)}$ 基团的化合物制备, 其中 n 和 X 各自限定如上。优选由具有一个或两个 $\text{CF}_n\text{ClC(O)}$ 基团的化合物制备具有一个或两个 $\text{CF}_n\text{HC(O)}$ 基团的化合物。

特别优选的是制备化学式为 $\text{R}^1\text{CFHC(O)OR}^2$ 的酯, 其中 R^1 是 F 、 C1-C5 烷基或被至少一个氟原子取代的 C1-C5 烷基。进一步优选的是制备化学式为 $\text{R}^3\text{OC(O)CFHC(O)OR}^3$ 的二酯, 其中 R^3 是 C1-C5 烷基或被至少一个氟原子取代的 C1-C5 烷基。优选的起始化合物是特定的氯取代化合物。

R^1 最优选是 F 或者是部分氟代或全氟代的 C1-C3 。

R^2 和 R^3 优选各自为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

R^1 优选是 F 或 CF_3 。

用作质子源的醇(任选还作为溶剂过量使用)适当对应于 R^2 或 R^3 基团。

在一个实施方案中, 由相应的酰氯和醇原位制备所述酯。在这种情况下, 醇不仅是质子源, 而且用来酯化酰氯。因此, 必须使用更多的醇。然而, 因为醇适合作为溶剂过量使用, 因而这不是问题。

有利的是在质子惰性溶剂存在下进行反应。在这种情况下, 所用质子惰性溶剂优选至少主要是所要制备的产物, 例如具有一个或多个 $\text{CHF}_2\text{C(O)}$ 或 CHFC(O) 基团的酯或二酯。优选不存在作为溶剂的腈类。如上所述, 优选不使用羧酰胺如 DMF 作为溶剂。

优选使用 **0.9-2.1** 当量的锌/所要交换的氯原子。优选使用约 **1.1-2** 当量的锌原子/氯原子; 已经发现锌化学计量过量是有利的。

含溴、碘或氯的起始化合物、锌和醇之间进行反应的温度有利的是在 50°C 和合适的醇的沸点之间。

可利用常规方法进行分离。

本发明还提供二氟乙酸甲酯和甲醇的共沸混合物, 其可在一氯二氟乙酸甲酯、锌和甲醇反应时被蒸馏出来。该共沸混合物可用作例如溶剂或清洁剂。优点在于其可通过再次蒸馏进行纯化而不改变其组成。然而, 所述共沸化合物也可加入锌和一氯二氟乙酸甲酯以及甲醇(如果适合的话)的反应混合物中。根据所加入的共沸混合物的量, 可以减少用作质子源的甲醇量; 如果合适, 可以完全省略作为质子源所需

的甲醇。在该情况下，共沸混合物用作溶剂，并且由于存在甲醇而作为质子源。

根据本发明的方法具有达到高产率和高选择性的优点。诸如 **DMF** 的溶剂还更加难以处理。

以下实施例用来进一步说明本发明而不是限制其范围。

实施例

实施例 1： 由一氯二氟乙酸甲酯和锌制备二氟乙酸甲酯

一般过程：给定比例的起始化合物、锌和甲醇在给定的反应时间和温度下相互反应。甲酯的蒸馏移除总是得到常压下恒定 **64°C** 沸点的二氟乙酸甲酯和甲醇的共沸混合物馏分。将该混合物与作为内标的三氟甲苯混合，利用 **¹H** 和 **¹⁹F** **NMR** 谱来确定产率。该共沸混合物可进一步反应得到其它二氟乙酸化合物。可以用 **NH₃** 来转化酯，例如定量转化得到二氟乙酰胺。

反应条件示于表 1。

缩写：

MeCDFA = 一氯二氟乙酸甲酯

EtCDFA = 一氯二氟乙酸乙酯

CDFACl = 一氯二氟乙酰氯

MeOH = 甲醇

EtOH = 乙醇

eq. = 当量

Zn = 锌

表 1：反应参数和分析数据

	MeCDFA + MeOH 中 1eq. 的 Zn, 回流			MeCDFA + MeOH 中 1.5eq. 的 Zn, 50°C				MeCDFA + MeOH 中 1.5eq. 的 Zn, 回流			
	1 h	2 h	3 h	1 h	2 h	3 h	4 h	1 h	2 h	3 h	4 h
ClCF₂COOMe	29.1 ¹⁾	17.1	14.3	72.5	36.8	12.2	4.9	43.7	10.9	1.1	0.3
HCF₂COOMe	58.4	68.8	70.3	26.8	59.2	81.1	84.8	55.9	88.3	95.6	95.8
ClF₂COOH	3.5	3.1	3.9	0.7	1.5	1.7	1.1	0.04	0.04	0	0
HCF₂COOH	9	11.1	11.6	0.3	2.6	5	9.1	0.4	0.8	3.3	4

¹⁾ 数据以%表示

可见锌过量和甲醇的回流温度对产率有积极影响。

实施例 2：二氟乙酸乙酯的制备

反应进行如实施例 1，只是在沸腾的乙醇中进行。反应参数和分析数据示于表 2。

表 2：反应参数和分析数据

	EtCDFA + EtOH 中 1eq. 的 Zn, 回流		
	1 h	2 h	3 h
ClCF ₂ COOEt	0.8 ¹⁾	0	0
HCF ₂ COOEt	61.6	84.9	89.9
ClF ₂ COOH	18.1	3.3	0.4
HCF ₂ COOH	19.5	11.9	9.7

¹⁾ 数据以%表示

实施例 3：由原位制备的一氯二氟乙酸甲酯制备二氟乙酸甲酯

过程：开始将锌加入甲醇中并加入一氯二氟乙酰氯。反应放热进行，同时产生气体。反应参数和分析数据示于表 3。

表 3：反应参数和分析数据

	CDFACl + MeOH 中 1.5eq. 的 Zn, 反 应 1 小时	CDFACl + MeOH 中 1.5eq. 的 Zn, 回 流 1 小时	CDFACl + MeOH 中 1.5eq. 的 Zn, 回 流 3 小时
ClCF ₂ COOMe	52.1 ¹⁾	0	0
HCF ₂ COOMe	16.7	24.1	24.1
ClF ₂ COOH	28.6	35.4	35.4
HCF ₂ COOH	2.6	36.1	36.2

¹⁾ 数据以%表示

反应似乎在回流 1 小时后停止。预期生成的 HCl 与锌极快反应并形成初生的氢，尽管其只是部分减少 ClCF_2 基团。更大的过量应该改善该结果。