

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 45/45 (2006.01)

C07D 213/18 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03803404.2

[45] 授权公告日 2007 年 8 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1330622C

[22] 申请日 2003.1.30 [21] 申请号 03803404.2

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 8 [33] DE [31] 10205224.7

[32] 2002. 12. 31 [33] DE [31] 10261471.7

[86] 国际申请 PCT/EP2003/000913 2003. 1. 30

[87] 国际公布 WO2003/066558 德 2003. 8. 14

[85] 进入国家阶段日期 2004. 8. 6

[73] 专利权人 索尔微氟及衍生物有限公司

地址 德国汉诺威

[72] 发明人 M·布劳恩 U·克拉森

[56] 参考文献

US5708175A 1998. 1. 13

US5405991A 1995. 4. 11

GB2305174A 1997. 4. 2

EP0893426A 1999. 1. 27

Acyl Trifluoroacetates. Part IV. Trifluoroacetylation of Hydroxy - compounds with Trifluoroacetic Anhydride Bonner T G ET AL, Journal of the chemical society section B, Vol. 1968 No. 2 1968

Trifluoroacetyl Chloride for Characterisation of Organic Functional Groups by Fluorine - 19 Nuclear Magnetic Resonance Spectrometry Sleevi P ET AL, Analytical Chemistry, Vol. 51 No. 12 1979

审查员 张 靖

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 吴亦华

权利要求书 2 页 说明书 17 页

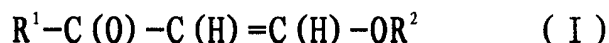
[54] 发明名称

链烯酮的制备方法

[57] 摘要

卤代链烯酮醚可以通过羧酰卤或羧酸酐在乙烯基醚上的加成反应来制备。本发明的改进之处在于，在可再生的羧酸的“镱”盐存在下进行该反应。所述的产物以高的产率沉淀出。或者也可以使用被一个、二个或三个 C1 - C3 - 烷基取代的吡啶或其它“镱”盐。

1、制备式 (I) 的链烯酮的方法,



其中, R^1 表示 C1-C4 烷基或者表示被至少一个卤原子取代的 C1-C4 烷基, 或者其中 R^1 表示 $CF_3C(O)CH_2$, 并且其中 R^2 表示芳基、取代的芳基、C1-C4 烷基或者被至少一个卤原子取代的 C1-C4 烷基, 在该方法中在羧酸的“镛”盐存在下, 使式 (II) 的酸酐或酰卤



在式 (II) 中 X 表示 $R^1-C(O)-O-$ 或 F、Cl 或溴, R^1 具有上述含义, 与式 (III) 的乙烯基醚相互反应,



在式 (III) 中 R^2 具有上述含义。

2、权利要求 1 的方法, 其特征在于, R^1 表示甲基、乙基或丙基或被至少一个氟原子取代的甲基、乙基或丙基。

3、权利要求 1 的方法, 其特征在于, R^1 表示 CF_3 、 CF_2H 、 CF_2Cl 、 C_2F_5 、 C_3F_7 或 $CF_3C(O)CH_2$ 。

4、权利要求 1 的方法, 其特征在于, R^2 表示甲基、乙基、正丙基或异丙基。

5、权利要求 1 的方法, 其特征在于, “镛”盐和酰卤的摩尔比是 0.1:1 至 2:1。

6、权利要求 1 的方法, 其特征在于, 所述的反应在 -15 至 80℃ 的温度下进行。

7、权利要求 1 的方法, 其特征在于, 将反应混合物转化为二相, 其中一相中包含链烯酮产物。

8、权利要求 7 的方法, 其特征在于, 加入有机溶剂以便形成二相, 其中链烯酮存在于有机相中, 而“镛”盐在另一相中。

9、权利要求 1 的方法, 其特征在于, 在第一步骤中, 将式 (II) 的酰卤, 其中 X 为 Cl, 和式 (III) 的乙烯基醚在与羧酸的“镛”盐相

对应的游离碱的存在下反应，形成相应的氯化“镧”，将所形成的氯化“镧”在形成羧酸“镧”盐的条件下再生，并将该盐在权利要求1的方法的随后步骤中使用。

10、式 $A-B_n$ 的三氟乙酸甲基吡啶镧与三氟乙酸的加合物，其中 A 表示三氟乙酸甲基吡啶镧，B 表示三氟乙酸且 $0 < n \leq 2$ 。

链烯酮的制备方法

本发明涉及卤代链烯酮醚的制备方法。

卤代链烯酮醚例如 4-乙氧基-1,1,1-三氟-3-丁烯-2-酮是化学合成中的基石，例如参见 EP-0 744 400。它是通过酰卤与乙烯基醚在碱的存在下相互反应制备的，参见上述的欧洲公开文本。本发明的任务是提供一种改进的方法。该任务是通过本发明的方法解决的。

本发明的制备式 (I) 的链烯酮的方法，



其中 R^1 表示 C1-C4-烷基或者表示被至少一个卤原子取代的 C1-C4-烷基，或者其中 R^1 表示 $CF_3C(O)CH_2$ ，并且其中 R^2 表示芳基、取代的芳基、C1-C4-烷基或者被至少一个卤原子取代的 C1-C4-烷基，

在该方法中，在羧酸的“镱”盐存在下，使式 (II) 的酸酐或酰卤



其中 X 表示 $R^1-C(O)-O$ 或 F、Cl 或溴， R^1 具有上述含义，

与式 (III) 的乙烯基醚相互反应，



其中 R^2 具有上述含义，

或者其中使用被 1 或 2 个 C1-C3-烷基取代的、氯代或未氯代的吡啶，或者其中使用无机酸的“镱”盐。

根据本发明的另一方案，使用被 1、2 或 3 个 C1-C3-烷基取代的吡啶，优选甲基吡啶、可力丁或二甲基吡啶（即被 1、2 或 3 个甲基取代的吡啶，在这种情况下可以使用所有的异构体），优选 2-甲基吡啶。被 1 至 3 个 C1-C3-烷基取代的吡啶也可以在核中和/或在烷基中被一个或多个氯原子取代。那么在这种情况下氯甲基-、二氯甲基-和三氯甲基吡啶，特别是在 2 位上被取代的甲基吡啶是优选的。即使所形成的盐酸化物被燃烧或者被遗置，这种方案与另一种在现有技术中使用的胺相比由

于更高的产率因而是有利的（如下下文所述，也可以借助于酸处理进行再循环）。

根据另一方案，使用无机酸的任意胺的“镱”盐。可以确定，当胺和酸即无机酸的摩尔比小于3时，胺和酸的加合物在本发明中起酸捕集剂的作用。所以例如盐酸化“镱”盐能够截获2摩尔反应中产生的HCl。在该方案中盐酸化“镱”盐是优选的。

特别优选的方案是使用任意胺的羧酸镱盐。与现有技术中采用三烷基胺作为碱使用的方法相比，该方法的优点在于温和的反应和高的产率，随后将详细描述该方法。

R^1 优选表示甲基、乙基、正丙基或异丙基或者被至少一个氟原子取代的甲基、乙基、正丙基或异丙基。 R^1 特别优选地表示甲基、乙基或者被至少一个氟原子取代的甲基或乙基。 R^1 最优选地表示 CF_3 、 CF_2H 、 CF_2Cl 、 C_2F_5 、 C_3F_7 或 $CF_3C(O)CH_2$ 。

R^2 可以表示芳基，例如苯基或C1-C4-烷基和/或卤原子取代的苯基。 R^2 优选表示直链或支链的C1-C4-烷基。 R^2 最优选表示甲基、乙基、正丙基或异丙基。

“镱”盐和酰卤或酸酐的摩尔比优选是0.1:1至2:1。

酰卤优选是酰氯。借助于优选的实施方案进一步地描述本发明。

酰氯或酸酐与乙烯基醚的摩尔比是0.9:1至1:0.8。

该反应例如在-15至80℃下进行，优选在0至40℃下进行。该反应可能是放热的，因此如果需要必须冷却反应混合物，或者使该反应缓慢地进行。

根据优选的实施方案，在该反应中使用溶剂。特别有利的是首先在预先加入的“镱”盐或胺中加入乙烯基醚，然后加入酸酐。例如适合的是脂族直链或支链烃或脂族直链或支链卤代烃、环脂族烃或三氟乙酸的酯或五氟丙酸的酯。更适合的例如是卤代或未卤代的具有1至8个碳原子的烃化合物。特别适合的例如是二氯甲烷、1,1,1-三氟-2,2,2-三氯乙烷、己烷、环己烷、三氟乙酸乙酯或三氟乙酸丙酯。

根据另一优选的实施方案，在酸酐和乙烯基醚反应中不使用溶剂。

那么在预先加入的“鎗”盐或胺中首先加入酸酐，然后加入乙烯基醚是非常好的。其优点在于无需分离溶剂，这点当然也是有利的（无回收成本，能量消耗低）。

最后乙烯基醚和酰卤之间的反应也可以在没有溶剂下进行，但是然后可以使用溶剂例如 CH_2Cl_2 以改善相分离。

“鎗”盐的羧酸的阴离子优选具有结构式 $\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ ，其中 R^1 具有上述含义。在使用的羧酸的“鎗”盐中羧酸优选是与所采用的酰卤相同的那些酸。

术语“鎗”盐表示具有带正电荷的氮的阳离子，例如质子化的芳族氮碱如吡啶鎗或质子化的烷基-、二烷基-或三烷基铵阳离子或者表示被环烷基取代的铵化合物或环脂族氮碱例如哌啶鎗或季铵阳离子。

非常适合作为羧酸盐的是“鎗”盐，其中“鎗”表示式 $\text{R}'\text{R}''\text{R}'''\text{R}'''\text{N}^+$ 的氮阳离子。 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 相互独立地表示氢、具有 1 至 20 个碳原子的烷基、芳基或芳烷基。 R' 和 R'' 或 R''' 和 R'''' 或 R' 、 R'' 和 R''' 或 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 也可以，如果需要包括氮原子在内，形成饱和或不饱和的环体系。在此“芳基”特别地表示苯基或被 1 或多个 C1-C2-烷基取代的苯基。其中“鎗”表示铵、吡啶鎗或 $\text{R}^{1'}\text{R}^{2'}\text{R}^{3'}\text{R}^{4'}\text{N}^+$ 的盐是特别适合的，这里 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{3'}$ 和 $\text{R}^{4'}$ 相互独立地表示氢、具有 1 至 15 个碳原子的烷基、苯基或苄基。这些阳离子的实例是提及的吡啶鎗、哌啶鎗、N-甲基哌啶鎗、苯铵、苄基三乙基铵和三乙基铵。

被羟基取代的胺，特别是环脂族胺，尤其是羟基取代的哌啶和 N-C1-C4-烷基哌啶也是可以使用的。适合的例如是在 C4-原子上被取代的哌啶，例如 4-羟基哌啶、N-甲基-4-羟基哌啶、N-乙基-4-羟基哌啶和 N-丙基-4-羟基哌啶。

在德国公开文本 101 04 663.4 中公开的胺的阳离子也是可以使用的。其是基于单或双环的具有至少二个氮原子的化合物的“鎗”阳离子，其中至少一个氮原子插入环体系中。

所以可以使用基于单环状化合物的“鎗”阳离子，其是饱和或不饱和 5 环、6 环或 7 环化合物。至少 1 个氮原子插入环中。同样另一个氮

原子也可以插入该环体系中。可替换地或附加地，该环可以被一个或多个氨基取代。优选是其中烷基是相同的或不同的并包含 1 至 4 个碳原子的二烷基氨基。所述氨基也可以是饱和的环体系，例如哌啶子基。可以使用的单环状环体系的实例是二烷基氨基吡啶、二烷基氨基哌啶和二烷基氨基哌嗪。

同样可以使用双环状化合物的“鎓”-阳离子。在此 1、2 或多个氮原子也可以作为环体系中的组成部分。这些化合物可以被一个或多个氨基取代。再次优选二烷基氨基，其中烷基是相同的或不同的，并且包含 1 至 4 个碳原子或者与氮原子一起构成饱和环体系，例如哌啶基。

由上述内容可以清楚地看出，在这些实施方案中，在可使用的化合物上至少有 2 个氮原子必须具有碱性性能，并且根据键的种类，键合在 2 或 3 个碳原子上。

特别优选地是羧酸与双环状胺的“鎓”盐，特别是 1,5-二氮杂-双环[4.3.0]壬-5-烯（DBN）和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一碳-7-烯（DBU）。同样也可以使用芳族胺的“鎓”盐，特别是那些具有一个、二个或三个移电子（elektronenschiebenden）基团（例如 C1-C3 烷基）的，例如 2-甲基吡啶的盐。在核心部位例如在 4 位上和/或烷基上被氯代的甲基吡啶例如 2-氯甲基-、2-二氯甲基-和 2-三氯甲基-甲基吡啶的三氟乙酸加合物的盐呈液态，并因此甚至可以起溶剂的作用。

羧酸的“鎓”盐可以通过相应胺与游离酸的简单反应来制备。

本发明的制备式(I)的链烯酮的方法可以在升压下或者也可以是在环境压力下进行。本发明的方法可以间歇地或半连续地进行。

反应混合物的加工按照常规方法进行。例如在从该混合物中分离出溶剂（如果其中包含的话）之后可以蒸馏出所需的式(I)的链烯酮。另一可能性在于，在反应混合物中加入水，并在通过常规分离剂例如硫酸钠去除水之后从有机相中分离出链烯酮。

优选的实施方案采用在形成两相情况下进行的处理。对此提供二个特别有利的方案。一个方案是在加入水的条件下进行加工。这样形成了包含所需产物以及所使用的有机溶剂的有机相。含水相包含所使用的

“镨”盐。如果使用酸酐作为原料，那么该“镨”盐仍然作为与该酸酐相对应的羧酸的“镨”盐存在。当采用该羧酸的“镨”盐作为酸捕集剂使用时，在这种情况下含水相中存在过量的酸。如果再次使用“镨”盐作为酸捕集剂，那么必须将“镨”阳离子与羧酸含量的比例调至 0.9:1 至 1:0.9 的优选范围中。最简单地可以通过加入如此多的醇例如 C1-C4-脂肪醇来使超过所需量的酸在酯化反应的条件下被消耗掉，并且通过蒸馏与存在的水一起被除去。

如果例如使用酰氯作为原料，那么含水相中的“镨”盐进一步作为盐酸化物或作为富含氯化物的“镨”盐存在。为了进行加工，使其与相应的羧酸例如三氟乙酸优选在 5 至 10 倍摩尔量过量下反应。在较高温度下蒸除生成的盐酸。因为在再生时通常使用过量的羧酸，所以再次存在不适合于再利用的具有过量酸的羧酸的“镨”盐。那么如上所述加入醇，其与过剩酸反应形成酯。然后该酯可被蒸除，在这种情况下水被一起蒸除。

另一实施方案是，加入导致形成二相的有机溶剂。对此首先要除去导致反应混合物以均相存在的溶剂。然后加入导致分裂成二相的溶剂或溶剂混合物。例如证明可使用的是：醚，特别是二烷基醚，尤其是二乙醚；三氟乙酸的酯，例如三氟乙酸异丙酯；脂族烃，例如己烷；环状烃，例如环己烷；卤代烃，例如 1,1,2-三氟-1,2,2-三氟乙烷（CFC-113）或者二氯甲烷。本领域专业人员通过简单试验可以确定同样能形成二相的其它的易得溶剂。

一相包含该溶剂和形成的链烯酮，另一相主要包含盐。将包含链烯酮的相分离出，除去溶剂，然后以常规方式纯化链烯酮，例如通过蒸馏，如果这完全是必需的，因为该产物在大多数情况下已经以非常高的纯度沉淀出。已经表明在这种实施方案中产物的产率和纯度也是非常高的。

也可以通过加入羧酸酐例如通过加入乙酸酐或三氟乙酸酐进行再生反应以代替与羧酸例如三氟乙酸的反应，优选加入与所采用的酰氯相对应的那些羧酸的酸酐。然后形成酰氯和羧酸的“镨”盐，根据本发明的方法其之后可以进一步与乙烯醚反应。

该羧酸的“镗”盐可以首先通过游离碱与羧酸的反应来制备。在反应期间也可以通过连续或间歇地在反应混合物中导入与酰氯相对应的那些羧酸的羧酸酐来进行制备。

本发明方法也可以进行变化，即在第一步中，正如 EP-A-0 744 400 中所描述，醛或通式 (II) 的酰氯和通式 (III) 的乙烯基醚在与羧酸的“镗”盐相对应的游离碱如胺-碱的存在下反应，形成相应的氯化“镗”盐酸化胺。然后将所沉淀出的氯化“镗”如盐酸化胺优选在如上所述如形成羧酸“镗”盐的条件下进行再生和更新，并且再次在该实施方案的第二步骤中用于本发明的方法中。

本发明的另一内容是式 $R^1C(O)O^-$ 的羧酸阴离子与吡啶（其被一个、二个或三个 C1-C3-烷基，优选被一个、二个或三个甲基取代）的质子化阳离子的加合物。优选是那些与三氟乙酸的阴离子的加合物。在这种情况下这些加合物附加地包含每摩尔“镗”盐最高达 1 摩尔的游离酸。

被 1 至 3 个 C1-C3-烷基取代的吡啶的质子化阳离子也可以是氯代的，特别地是在烷基中。所以其可以是 2-氯甲基-吡啶镗、2-二氯甲基-吡啶镗和 2-三氯甲基-吡啶镗。

特别优选地是三氟乙酸甲基吡啶镗 ($n=0$) 以及它们与三氟乙酸的加合物，特别是式 $A-B_n$ 的，其中 A 表示三氟乙酸甲基吡啶镗，B 表示三氟乙酸和 n 表示 $0 < n \leq 2$ 。

本发明的内容还有被 1、2 或 3 个 C1-C3-烷基取代的吡啶作为酸捕集剂的应用。其中烷基是甲基、乙基或丙基的 2-烷基吡啶是优选的。

下面的实施例应该是对本领域的进一步描述，而不应该将本发明限于实施例的范围。

实施例

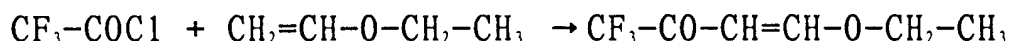
实施例 1 至 8 详细描述在使用三氟乙酰氯的条件下的制备方法，实施例 9 至 12 详细描述在使用三氟乙酸酐的条件下的制备方法。实施例 13 详细描述所使用三氟乙酸再生“镗”盐的反应。

在实施例 1 至 3 中进行含水处理。

实施例 1:

采用三氟乙酸吡啶镗制备 4-乙氧基-1,1,1-三氟-3-丁烯-2-酮 (ETFB0)

反应:



配料:

吡啶	0.4 摩尔	31.6 克
三氟乙酸	0.4 摩尔	45.6 克
乙基乙烯基醚	0.3 摩尔	21.6 克
三氟乙酰氯	0.3 摩尔	39.6 克
二氯甲烷		180.0 克

制备过程:

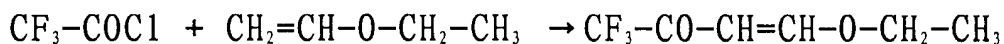
在 500 毫升带干冰冷却器的三颈烧瓶中首先制备三氟乙酸吡啶鎓。对此先加入吡啶,并在搅拌下滴加 TFA。与此同时用水浴冷却该混合物使其不能过热(因为该反应是强烈的放热反应)。随后加入二氯甲烷和乙基乙烯基醚,并在搅拌下通入 TFAC。借助于水浴将反应温度保持在室温。在通入 TFAC 时,该混合物呈浅黄色。随后将该混合物在室温下再搅拌 $2\frac{3}{4}$ 小时,然后取出 GC 试样(该试样被水解)。转化率总计是 97.2%,对 4-乙氧基-1,1,1-三氟-3-丁烯-2-酮(ETFBO)的选择率是定量的。

为了进行加工,加入水,并将形成的二相分离。从有机相中蒸除二氯甲烷,并将剩余的产物精馏。在含水相中加入三氟乙酸,并使该混合物保持回流以排出 HCl。然后根据所使用的三氟乙酸的剩余量加入乙醇,并将形成的三氟乙酸酯与乙醇和水一起作为共沸物被蒸除。然后将保留的三氟乙酸的“鎓”盐再次用于 ETFBO 的制备中。

实施例 2:

用 1,5-二氮杂二环[4.3.0]-壬-5-烯(DBN)的三氟乙酸(TFA)-盐将乙基乙烯基醚三氟乙酰化(TFAC 不足)

反应:



配料:

DBN	0.2 摩尔	24.8 克
TFA	0.2 摩尔	22.8 克

乙基乙烯基醚	0.2 摩尔	14.2 克
TFAC	0.18 摩尔	23.8 克
二氯甲烷		120 克

制备过程:

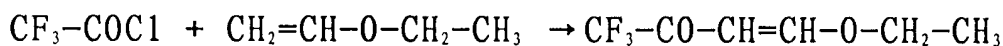
在 250 毫升带干冰冷却器的三颈烧瓶中首先制备 DBN_xTFA。对此先加入 DBN，并在搅拌下滴加 TFA。与此同时该混合物不能变得过热（因为该反应是强烈的放热反应），用水浴冷却该混合物，DBN_xTFA 变成固态。随后加入二氯甲烷和乙基乙烯基醚，并在搅拌下通入 TFAC。借助于水浴将反应温度保持在室温。在通入 TFAC 时，该混合物呈黄色。随后将该混合物在室温下再搅拌 1 小时，然后取出 GC 试样（该试样被水解）。EVE 的转化率是定量的，对 ETFBO 的选择率是 93.4%。

加工步骤同实施例 1。

实施例 3:

用 DBN_xTFA 将乙基乙烯基醚三氟乙酰化（TFAC 是等摩尔的）

反应:



配料:

DBN	0.05 摩尔	6.2 克
TFA	0.05 摩尔	5.7 克
乙基乙烯基醚	0.05 摩尔	3.6 克
TFAC	0.05 摩尔	6.6 克
二氯甲烷		30 克

制备过程:

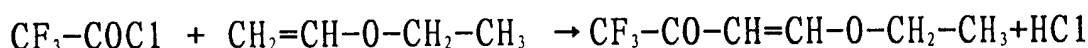
在 100 毫升带干冰冷却器的三颈烧瓶中首先制备 DBN_xTFA。对此先加入二氯甲烷和 DBN，并在搅拌下滴加 TFA。与此同时该混合物不能变得过热（因为该反应是强烈的放热反应），用水浴冷却该混合物。随后加入乙基乙烯基醚，并在搅拌下通入 TFAC。借助于水浴将反应温度保持在室温。在通入 TFAC 时，该混合物呈黄色。随后将该混合物在室温下再搅拌 1½ 小时，然后取出 GC 试样（该试样被水解）。EVE 的转化率是

定量的，对 ETFBO 的选择率是 95 %。

加工步骤同实施例 1。

实施例 4:

在形成 2 相的条件下用 DBNxTFA 将乙基乙烯基醚三氟乙酰化反应:



ETFBO = 4-乙氧基-1, 1, 1-三氟-3-丁烯-2-酮

配料:

DBN	0.20 摩尔	24.8 克
TFA	0.20 摩尔	22.8 克
乙基乙烯基醚	0.15 摩尔	10.8 克
TFAC	0.15 摩尔	19.8 克
二氯甲烷		90 克

制备过程:

在 250 毫升带干冰冷却器的三颈烧瓶中首先制备 DBNxTFA。对此先加入二氯甲烷和 DBN，并在搅拌下滴加 TFA。与此同时该混合物不能变得过热（因为该反应是强烈的放热反应），用水浴冷却该混合物。随后加入乙基乙烯基醚，并在搅拌下通入 TFAC。借助于水浴将反应温度保持在室温。在通入 TFAC 时，该混合物呈橙色。随后将该混合物在室温下再搅拌 2 小时，然后取出 GC 试样（该试样被水解）。乙基乙烯基醚已经完全反应。现在在真空下，在旋转蒸发器中除去溶剂二氯甲烷，并将剩余的溶液分成多个体积份，其可以通过掺入形成 2 相的溶剂来进行加工。在这些体积份中加入相同体积的下列溶剂，之后各自形成 2 相:

实施例 4.1: 二乙基醚

实施例 4.2: 三氟乙酸异丙酯

实施例 4.3: 己烷

实施例 4.4: 环己烷

实施例 4.5: 1, 1, 2-三氟-1, 2, 2-三氟乙烷 (113)

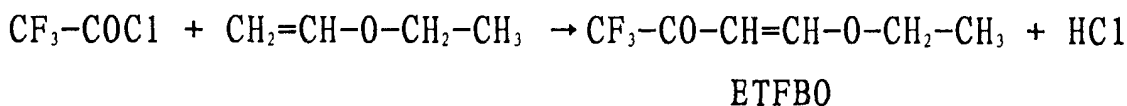
加工步骤:

有机相中主要是所需的产物 ETFBO；所使用的铵盐定量地包含在另一相中。将 ETFBO 相分离出，并温和地在旋转蒸发器上通过在真空中除去溶剂来分离出纯度>98% 的 ETFBO 相。

实施例 5:

用 DBU x TFA 将乙基乙烯基醚三氟乙酰化

反应:



DBU = 1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-5-烯

配料:

DBU	0.2 摩尔	30.4 克
TFA	0.2 摩尔	22.8 克
乙基乙烯基醚	0.15 摩尔	10.8 克
TFAC	0.15 摩尔	19.8 克
二氯甲烷 (MeCl ₂)		90 克

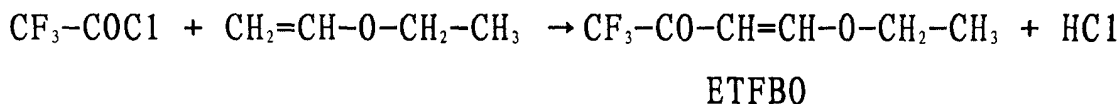
制备过程:

在 250 毫升带干冰冷却器的三颈烧瓶中首先制备 DBU x TFA。对此并加入二氯甲烷和 DBU，并在搅拌下滴加 TFA。与此同时该混合物不能变得过热（因为该反应是强烈的放热反应），用水浴冷却该混合物。随后加入乙基乙烯基醚，并在搅拌下通入 TFAC。借助于水浴将反应温度保持在室温。在通入 TFAC 时，该混合物呈橙色。随后将该混合物在室温下再搅拌 2 小时，然后取出 GC 试样（该试样被水解）。在第二天早上取出第二试样（混合物已经变成黑色）。乙基乙烯基醚已经完全转化为 ETFBO。根据实施例 4 中描述的二相法进行分离。

实施例 6:

用吡啶 x TFA 将乙基乙烯基醚三氟乙酰化

反应:



配料:

吡啶	0.4 摩尔	31.6 克
TFA	0.4 摩尔	45.6 克
乙基乙烯基醚	0.3 摩尔	21.6 克
TFAC	0.3 摩尔	39.6 克
二氯甲烷		180 克

制备过程:

在 500 毫升带干冰冷却器的三颈烧瓶中首先制备三氟乙酸吡啶鎓。对此先加入吡啶,并在搅拌下滴加 TFA。与此同时该混合物不能变得过热(因为该反应是强烈的放热反应),用水浴冷却该混合物。随后加入二氯甲烷和乙基乙烯基醚,并在搅拌下通入 TFAC。借助于水浴将反应温度保持在室温。在通入 TFAC 时,该混合物呈浅黄色。随后将该混合物在室温下再搅拌 $2\frac{3}{4}$ 小时,然后取出 GC 试样(该试样被水解)。乙基乙烯基醚已经几乎完全转化。对 4-乙氧基-1,1,1-三氟-3-丁烯-2-酮(ETFBO)的转化率总计是 97.2%。现在在真空下,在旋转蒸发器中除去溶剂二氯甲烷,并将剩余的溶液再分成体积份,并通过掺入形成 2 相的溶剂来进行萃取。在这些体积份中加入相同体积的下列溶剂形成 2 相:

实施例 6.1: 己烷

实施例 6.2: 环己烷

实施例 6.3: 1,1,2-三氟-1,2,2-三氟乙烷(113)

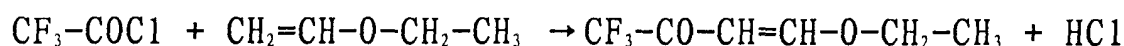
在第二相中主要是所需的产物 ETFBO;所使用的胺定量地包含在另一相中。将 ETFBO 相分离出,并温和地在旋转蒸发器上通过在真空中除去溶剂来分离出纯度>98%的 ETFBO 相。

在实施例 4 至 6 中描述的借助于二相形成的加工产生特别高的产率,在这种情况下避免了反应混合物的热负荷。

实施例 7:

乙基乙烯基醚的三氟乙酰化/甲基吡啶的应用

反应:



配料:

2-甲基吡啶	0.20 摩尔	18.6 克
TFA	0.20 摩尔	22.8 克
乙基乙烯基醚	0.15 摩尔	10.8 克
TFAC	0.15 摩尔	19.8 克
二氯甲烷		90 克

制备过程:

在 250 毫升带干冰冷却器的三颈烧瓶中首先制备三氟乙酸甲基吡啶。对此先加入二氯甲烷和 2-甲基吡啶,并在搅拌下滴加 TFA。与此同时该混合物不能变得过热(因为该反应是强烈的放热反应),用水浴冷却该混合物。随后加入乙基乙烯基醚,并在搅拌下通入 TFAC。借助于水浴将反应温度保持在室温。在通入 TFAC 时,该混合物呈黄色。随后将该混合物在室温下再搅拌 $2\frac{1}{2}$ 小时,然后取出 GC 试样(该试样被水解)。乙基乙烯基醚已经完全转化。现在将该反应混合物加入 150 克冰水中,将有机相用水洗涤 2 次,并经旋转蒸发器蒸馏。

在 28℃ 的水浴温度和 300 毫巴下除去二氯甲烷。在 64℃ 的水浴温度和 13 毫巴下蒸馏出 4-乙氧基-1,1,1-三氟-3-丁烯-2-酮。根据气相色谱法,纯度是 98.0%。ETFBO 的产率是 94.6%。

实施例 8:

乙基乙烯基醚的三氟乙酰化,第一步骤:游离碱,第二步骤:三氟乙酸的“镡”作为酸捕集剂

第一步骤:

第一步骤的配料:

2-甲基吡啶	0.05 摩尔	4.66 克
乙基乙烯基醚	0.15 摩尔	10.8 克
TFAC	0.15 摩尔	19.8 克
二氯甲烷		90 克

第一步骤的制备过程:

在 250 毫升带干冰冷却器的三颈烧瓶中先加入 2-甲基吡啶、二氯甲

烷和乙基乙烯基醚，并在搅拌下通入 TFAC。借助于水浴将反应温度保持在室温。在通入 TFAC 时，该混合物呈黄色。在 $2\frac{1}{2}$ 小时之后 - 乙基乙烯基醚已经完全转化 - 将该反应混合物加入 150 克冰水中，用水洗涤二次，然后将有机相通过旋转蒸发器蒸馏。在 24°C 的水浴温度和 300 毫巴下除去二氯甲烷。在 65°C 的水浴温度和 15 毫巴下蒸馏出 4-乙氧基-1,1,1-三氟-3-丁烯-2-酮。根据气相色谱法，纯度是 97.4%。ETFBO 的产率是 76.2%。

剩余的残余物主要由盐酸化甲基吡啶组成。在该残余物中加入三氟乙酸，除去 HCl，加入乙醇，以便剩余的三氟乙酸转化为酯（也可参见实施例 12c），然后将形成的三氟乙酸甲基吡啶鎓用于步骤 2 中。

步骤 2:

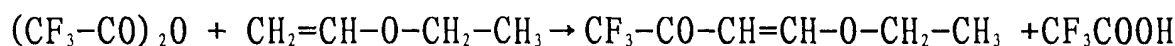
步骤 1 获得的三氟乙酸甲基吡啶鎓的应用

类似于实施例 7，但是不是单独使用甲基吡啶和三氟乙酸，而是以上面获得的“鎓”盐形式使用。

实施例 9:

乙基乙烯基醚的三氟乙酰化/三氟乙酸酐 (TFAH) 的应用

反应:



配料:

2-甲基吡啶	0.20 摩尔	18.6 克
TFA	0.20 摩尔	22.8 克
乙基乙烯基醚	0.15 摩尔	10.8 克
TFAH	0.15 摩尔	31.5 克
二氯甲烷		90 克

制备过程:

在 250 毫升带水冷却器的三颈烧瓶中首先制备三氟乙酸甲基吡啶。对此先加入二氯甲烷和 2-甲基吡啶，并在搅拌下滴加 TFA。与此同时该混合物不能变得过热（因为该反应是强烈的放热反应），用水浴冷却该混合物。随后加入乙基乙烯基醚，并在搅拌下滴加 TFAH。借助于水浴将

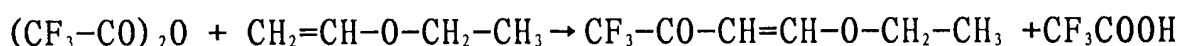
反应温度保持在室温。在滴加 TFAH 时, 该混合物呈黄色。随后将该混合物再搅拌 1 小时, 然后取出 GC 试样 (该试样被水解)。在第二天早上再取出另一试样 - 乙基乙烯基醚已经完全转化 - 然后将该反应混合物加入 150 克冰水中。将有机相用水洗涤 2 次, 然后经旋转蒸发器蒸馏。

在 24℃ 的水浴温度和 300 毫巴下除去二氯甲烷。在 68℃ 的水浴温度和 18 毫巴下蒸馏出 4-乙氧基-1,1,1-三氟-3-丁烯-2-酮。根据气相色谱法, 纯度是 97.9%。ETFBO 的产率是 87.96%。

实施例 10:

乙基乙烯基醚的三氟乙酰化/三氟乙酸酐和甲基吡啶的应用

反应:



配料:

吡啶	0.20 摩尔	15.8 克
TFA	0.20 摩尔	22.8 克
乙基乙烯基醚	0.15 摩尔	10.8 克
TFAH	0.15 摩尔	31.5 克
二氯甲烷		90 克

制备过程:

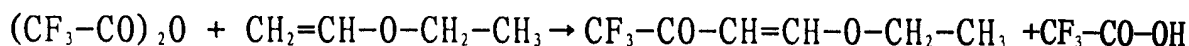
在 250 毫升带水冷却器的三颈烧瓶中首先制备三氟乙酸吡啶。对此加入二氯甲烷和吡啶, 并在搅拌下滴加 TFA。与此同时该混合物不能变得过热 (因为该反应是强烈的放热反应), 用水浴冷却该混合物。随后先加入乙基乙烯基醚, 并在搅拌下滴加 TFAH。借助于水浴将反应温度保持在室温。将该混合物再搅拌 1 小时, 然后取出 GC 试样 (该试样被水解)。在第二天早上再取出另一试样 - 乙基乙烯基醚已经完全转化。ETFBO 的产率是 85.0%。

为了进行加工, 加入水, 如上所述通过蒸除二氯甲烷和精馏产物来处理形成的有机相。在含水相中加入乙醇, 并蒸除酯/水/乙醇-共沸物。

实施例 11:

乙基乙烯基醚的三氟乙酰化/DBN 的应用

反应:



配料:

DBN	0.20 摩尔	24.8 克
TFA	0.20 摩尔	22.8 克
乙基乙烯基醚	0.15 摩尔	10.8 克
TFAH	0.15 摩尔	31.5 克
二氯甲烷		90 克

制备过程:

在 250 毫升带水冷却器的三颈烧瓶中首先制备 DBN x TFA。对此先加入二氯甲烷和 DBN，并在搅拌下滴加 TFA。与此同时该混合物不能变得过热（因为该反应是强烈的放热反应），用水浴冷却该混合物。随后加入乙基乙烯基醚，并在搅拌下滴加 TFAH。借助于水浴将反应温度保持在室温。该反应混合物呈黄色。随后将该混合物在室温下再搅拌 1.5 小时，然后取出 GC 试样（该试样被水解）。乙基乙烯基醚已经完全转化。

在旋转蒸发器中，在真空下，在室温下，除去二氯甲烷，并将剩余在溶液在分成体积份之后用不同的形成 2 相的溶剂萃取。作为 2 相萃取剂使用的是己烷、戊烷、环己烷和 113。

整个分离出的 ETFBO 的产率是 91%。

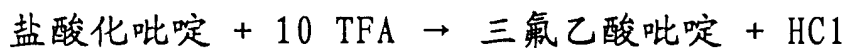
实施例 12:

盐酸化“镱”盐的加工

实施例 12a:

盐酸化吡啶镱的加工

反应:



配料:

盐酸化吡啶	0.05 摩尔	5.8 克
TFA	0.50 摩尔	75.0 克

加工过程:

在 100 毫升的带水冷却器的三颈烧瓶中加入盐酸化吡啶和 TFA，并在回流下蒸煮。在 5、8 和 15 小时之后取 Cl^- 试样。

Cl^- 分析

试样	时间 (小时)	% Cl^-
1	0	2.71
2	5	0.67
3	8	0.54
4	15	0.50

实施例 12b:

盐酸化甲基吡啶鎓的加工

反应:

盐酸化甲基吡啶 + 10 TFA $\rightarrow$ 三氟乙酸甲基吡啶 + HCl

配料:

盐酸化甲基吡啶 0.16 摩尔 20.6 克

TFA 1.60 摩尔 182.4 克

加工过程:

在 250 毫升的带水冷却器的三颈烧瓶中加入盐酸化甲基吡啶和 TFA，并在回流下蒸煮。在 1 和 7 小时之后取 Cl^- 试样。

Cl^- 分析

试样	时间 (小时)	% Cl^-
1	0	2.40
2	1	0.26
3	7	0.027

与吡啶相比，氯化物更容易被替换。

实施例 12c:

与乙醇的反应

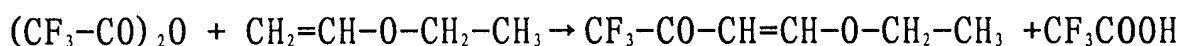
将来自实施例 12a) 的反应产物加热，并蒸除过剩的三氟乙酸，直至三氟乙酸甲基吡啶鎓作为与其它三氟乙酸的加合物存在；在残余物中每摩尔三氟乙酸甲基吡啶鎓中存在 2 摩尔的三氟乙酸 (胺 x 3TFA)。通

过蒸馏从该加合物中进一步分离出三氟乙酸是不可能的。每 1 摩尔乙酸加入 1 摩尔乙醇。在蒸除形成的三氟乙酸乙酯之后（在这种情况下同样也使一些未反应的乙醇和存在的水被蒸除），三氟乙酸甲基吡啶保留了下来，然后将其再次用于本发明的反应中。

实施例 13:

在不加入溶剂下的乙基乙烯基醚的三氟乙酰化

反应:



配料:

2-甲基吡啶	0.10 摩尔	9.3 克
TFA	0.10 摩尔	11.4 克
乙基乙烯基醚	0.15 摩尔	10.8 克
TFAH	0.15 摩尔	31.5 克

制备过程:

在 100 毫升带水冷却器的三颈烧瓶中首先制备三氟乙酸甲基吡啶，对此先加入 2-甲基吡啶，并在搅拌下滴加 TFA。与此同时该混合物不能变得过热（因为该反应是强烈的放热反应），用水浴冷却该混合物。随后加入 TFAH，并在搅拌下滴加乙基乙烯基醚（反应剧烈放热）。借助于冰水浴将反应温度保持在室温。该反应混合物在加入 TFAH 时已经呈黄色。将该混合物再搅拌 1 小时，然后取出 GC 试样（该试样被水解）。对 ETFBO 的转化率是 91.3%。

实施例 14:

在溶剂不存在下进行三氟乙酰化，在加入溶剂的情况下进行相分离
制备过程:

重复实施例 13。该反应在无溶剂下进行，然后为了更好地进行相分离，加入二氯甲烷。再次表明获得高的对 ETFBO 的转化率。