

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

C07B 31/00 (2006.01)

C07C 51/377 (2006.01)

C07C 53/18 (2006.01)

专利号 ZL 99814333.2

[45] 授权公告日 2006 年 8 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1269775C

[22] 申请日 1999.12.7 [21] 申请号 99814333.2

[30] 优先权

[32] 1998.12.11 [33] FR [31] 98/15684

[86] 国际申请 PCT/FR1999/003031 1999.12.7

[87] 国际公布 WO2000/035834 英 2000.6.22

[85] 进入国家阶段日期 2001.6.11

[71] 专利权人 罗狄亚化学公司

地址 法国布洛涅 - 比扬古

[72] 发明人 R·杰考特 G·科蒂尔

审查员 罗 玲

[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 王 杰

权利要求书 2 页 说明书 8 页

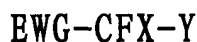
[54] 发明名称

选择性加氢脱卤方法

[57] 摘要

本发明涉及选择性加氢脱卤方法，其特征在于它包括使包含 sp^3 杂化碳原子的基物与一种反应物进行接触的步骤，所述 sp^3 杂化碳原子载有吸电子基团和至少一个氟原子、和比氟更重的卤原子；所述反应物包括：含水相、碱、作为加氢催化剂的 VIII 族金属、溶解于含水相中的氢，呈与气相平衡的浓度，其氢分压至少等于 50kPa，有利地为 50kPa 至 2×10^7 Pa。 本发明适用于有机合成。

1. 选择性加氢脱卤方法，其特征在于包括使具有下式的基物与一种反应物进行接触的步骤，该式为：



其中：

X 表示氯和溴

EWG 表示吸电子基团，选自芳基、羧基、磺基和亚磺基官能团、和载有至少两个氟的原子，并且

Y 表示氢、卤原子、如上定义的吸电子基团或排除如上定义的吸电子基团的含碳基团，

所述反应物包括：

- 含水相，
- 碱，
- 选自镍和钴的金属，
- 溶解于含水相中的氢，呈与气相平衡的浓度，其氢分压至少等于 50kPa。

2. 权利要求 1 的方法，其特征在于其氢分压为 50 kPa 至 2×10^7 Pa。

3. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于所述吸电子基团选自荷负电的基团。

4. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于所述金属选自呈阮内形态的镍或钴。

5. 权利要求 4 的方法，其特征在于所述金属是阮内镍。

6. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于在标准条件下测量的所述含水相的 pH 值保持在至少等于 4 的数值。

7. 权利要求 6 的方法，其特征在于在标准条件下测量的所述含水相的 pH 值保持在至少等于 7 的数值。

8. 权利要求 7 的方法，其特征在于在标准条件下测量的所述含

水相的 pH 值保持在至少等于 10 的数值。

9. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于所述基物是酸，且所引入的碱的数量至少等于中和所述酸和通过选择性加氢脱卤所释出的氢卤酸所需的数量。

10. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于所述步骤在室温至 150°C 的温度下进行。

11. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于所述步骤在 30 至 100°C 的温度下进行。

12. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于所述碱选自碱金属、碱土金属和铵的氢氧化物、碱性盐和它们的混合物。

13. 权利要求 12 的方法，其特征在于所述碱选自碱金属、碱土金属和铵的碳酸盐。

14. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于所述含水相包含第三种溶剂以便有助于溶解所述基物，所述第三种溶剂选自与水混溶但极性小于水的溶剂。

15. 权利要求 14 的方法，其特征在于所述第三种溶剂选自与水以任意比例混溶但极性小于水的溶剂。

16. 权利要求 14 的方法，其特征在于所述第三种溶剂选自醚、醇和它们的混合物。

17. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于所述基物选自其中 α 碳是氯代的氟代羧酸、其中苯甲基位上的碳被氯代和氯代的芳烷基、其中至少一个载有醚官能团的碳同时被氯代和氯代的醚。

18. 权利要求 17 的方法，其特征在于其中 α 碳被氯代的氟代羧酸是氯二氟乙酸。

选择性加氢脱卤方法

本发明涉及对本身载有至少一个氟原子的碳所载有的重卤素进行氢解作用。

本发明更具体地涉及在 sp^3 杂化碳上载有氟原子和氢原子的化合物的制备方法，所述碳本身载有一个吸电子官能团。本发明更具体地涉及一种液相方法。

脂族性质的氟化衍生物，即其中至少部分氟是由 sp^3 碳所载带的氟化衍生物，通常是通过氟与另一种卤原子进行交换来获得。这种交换通常通过使用氢氟酸或氢氟酸盐来进行。

然而，遇到的问题之一是当所要交换的卤素是被其自身载有氢原子的碳所载有时，常常难以使氟与原子序数更高的卤素进行交换。

这就是很难获得其中脂族碳同时载有氢和至少一个氟的化合物的原因。被建议采用的途径之一包括脱卤化氢（即，除去氢卤酸分子以得到烯属化合物，然后对这种烯属化合物进行加氢）。这种途径并非对所有化合物都是可行的，因为为实现对所要除去的氢和卤素的脱除，在 β 位必须有氢。

专利 GB1364495 建议由对应的碘化物 ($Rf-I$) 来合成一些单氢化的全氟代化合物 ($Rf-H$)，但使用这种碘化衍生物是很昂贵的，且对于未表现出很高的动力学情况，压力条件是很严格的。

欧洲专利申请 EP0726244 公开了非常特定的环丙酸结构的还原，然而，该结构不载有除氯和氟以外的吸电子基团（虽然酸官能团当然是吸电子基团，但其不直接与载有氟和卤素的碳连接）。

另外还提供有气体途径的方法（特别是 EP0657413A），但除与气体途径有关的缺点以外，看起来还难以在获得高转化率的同时获得高选择性。

由于此原因，本发明的一个目的是提供可用氢置换重卤素的液相方

法,这种置换是当载有有待被氢置换的卤素的同一碳载有氟原子时来进行的。

本发明的另一目的是提供对氟有选择性的前述类型的方法。

本发明的另一目的是提供前述类型的方法,该方法能够对在有待除去的卤素的 β 位不具有氢的化合物产生良好的结果。

本发明的另一目的是提供前述类型的方法,其对氟有选择性且不需使用碘化物。

这些以及随后显现的其它目的通过选择性加氢脱卤方法(即,所述操作包括用氢对分子进行处理以从所述分子中除去卤素,一方面得到氢卤酸,另一方面得到通过用氢置换卤素而改性的起始分子)得以实现,所述方法包括其中具有 sp^3 杂化碳原子的基物与一种反应物进行接触的步骤,所述 sp^3 杂化碳原子载有:

- 至少一个吸电子基团(EWG)(即,具有正 Hammett 常数 σ_p 或 σ_i 的基团),

- 至少一个氟原子,

- 和至少一个重于氟的卤原子;

所述反应物包括:

- 含水相,

- 碱,

- 作为加氢催化剂的属于元素周期表 VIII 族和第四或第六周期的金属,

- 溶解于含水相中的氢,呈与气相平衡的浓度,其氢分压至少等于 50kPa,有利地为 50 kPa 至 2×10^7 Pa。

当然,所述含水相是液相。

本发明更具体地针对其中所述 sp^3 杂化原子载有两个氟原子的情况。

优选吸电子官能团一方面是任选地被取代的芳基,且另一方面,其 Hammett 常数 σ_p 至少等于 0.1,另外优选地, σ_p 、 σ_i 的诱导分量(inductive component)至少等于 0.1,有利地至少等于 0.2,优选

至少等于 0.3 (例如, 参见 March, “高等有机化学 (Advanced Organic Chemistry)”, 第 3 版, John Wiley and Son, 242 至 250 页, 特别是表 4 和 5)。

当仅有一个吸电子基团 (或官能团) 和一个氟原子时, 有利地一个, 优选两个, 满足以下条件:

· 吸电子基团表现出的 σ_i 均大于或等于 0.15, 有利地至少等于 2, 优选至少等于 3;

· 或所要置换的卤素位于 π 键 (双键、三键或芳族键, 包括羰基键和腈键) 的烯丙基位, 所述 π 键可属于吸电子基团。

在吸电子基团 (EWG) 中, 可提到:

- 被取代的硫属元素的原子,
- 芳基,
- 具有与至少两个氟原子连接的碳原子的基团, 所述碳原子是载有使该基团与分子的其余部分连接的键的原子,
- 原子序数至少等于全氟硫 (例如 SF_5) 的硫属元素;
- 羧基、磺基和亚磺基 (sulfinic) 官能团, 即由羧酸、磺酸和亚磺酸所衍生的官能团 [这些官能团可以是严格意义上的酸官能团 (呈酸形态或有利地呈盐形态) 但也可以是酰胺、酰亚胺和酯]。

通常, 当所述吸电子基团 (EWG) 对应于盐化的酸官能团时所述方法可特别良好地进行。

换言之, 这时吸电子基团 (EWG) 选自荷负电的基团。

在 VIII 族金属中, 优选第四周期的那些, 特别是镍和钴, 更特别是镍。在本申请中, 参照 1966 年 1 月在法国化学会通报的附录中出版的元素周期表。

这是因为铂族金属对所要除去的氟表现出较低的选择性。然而, 铂周期优于钯周期。

在所述方法中最易使用的形态是固体催化剂形态, 对镍和钴来说, 更特别地是所谓“阮内”形态。

优选催化剂是基于阮内镍的催化剂, 即主要活性元素、优选唯一的

活性元素是阮内镍的催化剂。

基物通常含不超过 50 个碳原子，甚至不超过 25 个。但应强调，所述方法没有与气相途径相同的限制，因而对分子量没有严格规定。

为获得良好的产率和良好的选择性，非常希望在将 pH 保持在足以使可能的酸官能团离子化的数值的同时进行所述反应，更通常在标准条件下测量的 pH 至少等于 4，有利地是至少等于 7，优选至少等于 10。

所要向反应介质中引入的碱的数量至少等于将在选择性加氢脱卤过程中释出的氢卤酸中和所需的数量，如适当，当基物具有酸官能团时，至少等于中和所述基物的酸官能团所需的碱的数量。碱的数量超过中和释出的氢卤酸及中和所述基物的酸官能团所需数量的三倍、甚至两倍的情况是少见的。

一般地，比氟更重的卤素是氯。事实上，从经济而不是技术的观点来看，氯是优选的卤素。选择氯使得加氢脱卤化的选择性对氟而言更困难。本发明在当卤是碘的情况下是没有优点的；这是因为本发明方法在氟与碘之间的选择性效果没有对溴以及更不必说氯的情况那样显著。

加氢脱卤化反应有利地在室温（约 20°C）至约 150°C 的温度下进行。在本说明书中，术语“约”用来强调的事实是，在其之后的数值对应于数学上四舍五入的数值，当数字的最右位是数是零，这些零是位数零而不是有效数字时尤为如此，当然，除非另外指明的情况。通常，优选在 30 至 100°C（两位有效数字）的温度下进行加氢脱卤化。

在反应介质中碱不需完全溶解。它们只要微溶并将 pH 保持在所需的数值就足够了。

尤其可提到的是碱金属或碱土金属的氧化物和碱性盐、以及对应的氢氧化物。

尤其是，所述碱选自碱金属、碱土金属和铵的碳酸盐。

也可单独地或者以促进 OH^-/H^+ 离子迁移为目的而使用有机碱。在有机碱中，可提到的是氢氧化铵或伯、仲或叔胺。还可使用其它相的转移剂，尤其是“穴合剂(cryptant)”，如冠醚。

当使用有机碱来促进低溶解度的碱（尤其是无机碱）的作用时，它们的用量可是以摩尔数（或更一般用当量）表示的基物数量的约 0.1

倍。在联合使用无机碱和胺的情况下，胺的数量大于以当量数表示的基物数量的 0.4 倍是无意义的。优选的胺是不易于烷基化的那些，尤其是叔胺。

可能令人感兴趣的作法是提供第三种溶剂以便有助于使所述基物至少部分溶解于含水相中。

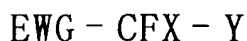
作为第三种溶剂，优选选择可与水部分或优选地以任何比例混溶但极性低于水的一种溶剂。

优选这些溶剂在反应条件下不能够进行加氢。这种限制可导致特别排除了酮和腈，或导致选择温和的条件。

相应地，在可被考虑的溶剂中，应提到醚、醇和它们的混合物。

更一般地，希望反应混合物的组分、尤其是基物不含在反应条件下能够进行加氢的官能团。

所述基物一般对应于如下的通式：



其中 X 代表序数高于氟的卤素（即基本上是氯和溴，优选氯）；

其中 Y 代表氢（但这不是优选值）、卤原子（有利地是氟）、有利地是吸电子含碳基团或甚至是吸电子基团（如在本说明书中、特别是在下文中所定义的）；

其中 EWG 代表吸电子基团，其任选的官能团在反应条件下是惰性的。

所述基物的总碳数有利地为 1 至 15，优选 2 至 10（除酰胺、酰亚胺或酯官能团的含碳部分外，当所述基物是呈以上形态之一的酸时）。

Y 有利地是：

- 氟

- 如希望获得单氟化的甲基 ($-\text{CH}_2\text{F}$) 时，Y 可具有与 X 相同的涵义及相同的次优选定义

- 通式 (II) $\text{R}-(\text{CF}_2)_p$ 的残基

其中 F 基团相同或不同，代表氟或通式为 $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ 的全氟代基团，其中 n 为至多等于 8 的整数，有利地是至多等于 5；

其中 p 代表最大等于 2 的整数;

其中 R 是氢原子、氟原子或烃基团, 有利地是烷基或芳基。

有利地是 EWG 选自:

→芳基, 其中芳核有利地是贫电子的(载有吸电子官能团的碳环或 6 元杂环);

→酸官能团(即, 载有酸性氢, 有利地是其 pK_a 最大等于 7, 优选最大等于 4); 所述酸官能团适宜于选自其中质子由非金属、有利地是由硫属原子、优选氧原子载有的那些;

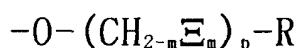
→烷氧基基团; 在这种情况下, EWG 有利地对应于通式 $-O-(CH_2-\Xi)_p-R$ (参见以下内容)。

因而 EWG 有利地对应于通式 (III) $-Z-H$ 或 $-Z^-$, 其中 Z 代表二价基团, 有利地选自 $-C(O)-O^-$; $-S(O)-O^-$; $-S(O)_2-O^-$ 。

在优选基物中, 更特别可提到的是在载有羧基官能团的碳原子上单或双氟代羧酸, 尤其是其中 α 碳同时被氟代和氯代的那些。

还可提到的是其中在苯甲基位上的碳被氟代和氯代的芳烷基。

最后, 作为具有特殊性质和特别优点的基物, 可提到的是醚, 其中载有醚官能团的至少一个碳同时被氟代和氯代, 其中 EWG 对应于如下通式:



其中可相同或不同的 Ξ 基团代表氟或通式为 C_nF_{2n+1} 的全氟代基团, 其中 n 为至多等于 8、优选至多等于 5 的整数;

其中 p 代表至多等于 2 的整数;

其中 m 的数值相同或不同, 代表零或至多等于 2 的整数;

其中 R 为氢原子、氟原子或含至多 10 个碳原子的烃基团, 有利地是烷基或芳基。

m 或 X 的数值及当 p 等于 1 时 R 的数值被有利地选择以便使得载有氧的链具有至少一个氢原子和一个氟原子; 在合成麻醉用醚如去氟烷的过程中这是特别有益的。

对于在所加氢脱卤化的卤素的 β 位无氢的基物来说所述方法是特

别有益的（参见引言部分对所述问题的介绍）。

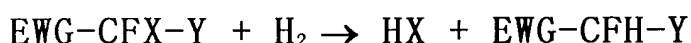
所述基物可包含数个 EWG-CFX- 类型的部位，在该情况下各种 X 基团同时被氢取代，但这仅在极少的情况下是有益的。

对于其中 α 碳被氯代的氯代羧酸尤其是氯二氟乙酸来说，所述方法证实是特别有利地，该方法使得可获得二氟乙酸。

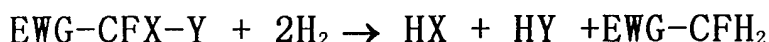
前述的这些羧基官能团有利地呈酸的盐，一般为酸的碱金属盐形态被使用。

但它们可以其它形态来使用，尤其是呈由上述的酸衍生的官能团（例如，酯、酰亚胺或酰胺）来使用。

所述反应的化学计量为：



且当 Y 选自 X 的范围内时：



以下非限制性实施例说明本发明：

实施例 1

将 57g 水引入 300ml 由哈斯特洛伊耐蚀镍基合金 HB2 制备的 Sotalem 反应器中，开始搅拌，并在冷却的同时添加 57g 氯二氟乙酸 (0.44mol)。仍在冷却条件下，引入 137g 10N 氢氧化钠水溶液（约 1.2mol）。随后添加 1g 阮内镍。封闭反应器并用 10 巴氮气吹扫 2 次，并用 10 巴氢气吹扫 2 次。

将反应器置于 20 巴的压力下，并在搅拌条件下在 70°C 下进行加热。将反应器保持在 20 巴的恒定压力下。当氢消耗终止时，在这些条件再保持 15 分钟，然后将反应器冷却至 20°C；这时氢消耗基本上等于化学计量。用 10 巴氮气吹扫 2 次。

滤出催化剂。通过离子交换色谱法分析反应介质，转化率为 99.8%，二氟乙酸钠收率为 98.7%。

对比实施例 2

按实施例 1 进行反应，但使用 0.50g 含 5% 钨的 Pd/C 作为催化剂。结果如下：

氢消耗 = 约 50 % 的 SA (即, 化学计量) :

- 转化率为 = 25 %
- 收率_{二氟乙酸钠} = 12 %
- CY = 50 %
- 收率_{乙酸钠} = 10 %

对比实施例 3

按实施例 1 进行反应, 但不使用氢氧化钠。结果如下:

氢消耗 = 约 10 % SA (即化学计量) :

- 转化率为 < 10 %
- 存在显著数量氟离子
- 存在乙酸
- 存在氟化镍
- 存在很少量的 DFA (二氟乙酸盐二氟乙酸) 。