

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

製備鹵酮之方法

METHOD FOR PRODUCING HALOKETONES

【技術領域】

【0001】 本發明涉及一種用於製備鹵酮之新穎方法。

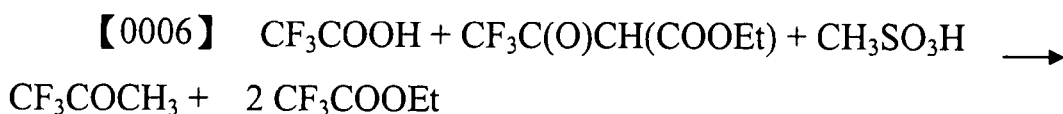
【先前技術】

【0002】 鹵酮，例如二氟丙酮和三氟丙酮，係製備生物活性化合物的重要中間體：WO2009/000442。

【0003】 二氟丙酮或三氟丙酮可以從例如二氟乙酸酯或三氟乙酸及溴化甲基鎂進行製備 (Isr. Journal of Chemistry, **1999**, 39, 155)。然而，二氟丙酮之產率僅有47%，而三氟丙酮之產率為56%。

【0004】 二-及三-氟丙酮亦可於20%強度之硫酸的存在下藉由裂解三氟乙醯乙酸酯而製備 (Tetrahedron, **1964**, 20, 2163)。該反應的缺點係難以找到其結構不受腐蝕且反應可於其中進行的合適材料。此處，不僅是硫酸，游離的氟化物也是導致腐蝕的成分。該組合使得不可能使用鋼搪瓷 (steel enamel)、不銹鋼及赫史特合金 (Hastelloy) 槽。

【0005】 EP0623575 (B1) 描述一種藉由將一羧酸於一催化量的鎢鹽存在下與一酮酯 (ketoester) 反應之酮類合成：



【0007】 此種方法係不經濟的：額外需要羧酸例如CF₃COOH。此外，酯之形成導致純化該產物的問題。

【發明內容】

【0008】 本發明鑑於上述先前技術所欲解決的問題係提供一種不具有上述缺點之方法，並因此提供一種高產率之鹵酮的路徑。

【0009】 上述問題藉由一種製備式 (I) 鹵酮的新穎方法而解決，

【0010】 R_1COCH_3 (I)

【0011】 其中，

【0012】 R^1 係鹵烷基，

【0013】 其特徵在於式 (II) 酮酯，

【0014】 $R_1COCH_2COOR_2$ (II)

【0015】 其中，

【0016】 R^2 係烷基或苯甲基及

【0017】 R^1 係如上述定義，

【0018】 在磷酸的存在下進行裂解。

【0019】 令人驚奇的是，式 (I) 鹵酮係在良好產率及高純度之本發明條件下，無需具有強腐蝕性的反應條件而獲得，且根據本發明之方法因此克服了上述記載於先前技術之製造方法的缺點。

【0020】 優選的是一種根據本發明之方法，其中式 (I) 及 (II) 化合物的各基團定義如下：

【0021】 R^1 係選自 CF_3 ， CF_2H ， CF_2Cl ；

【0022】 R^2 係選自甲基，乙基，正丙基，苯甲基。

【0023】 特別優選的是一種根據本發明之方法，其中式 (I) 和 (II) 化合物的各基團定義如下：

【0024】 R^1 係 CF_2H ；

【0025】 R^2 係選自甲基，乙基。

【0026】 一般性定義

【0027】 **鹵烷基**：具有1至6個及優選地1至3個碳原子之直鏈或支鏈烷基團，其中該基團之一部或全部的氫原子如上述可被鹵原子所取代，例如（但不限於） C_1 - C_3 -鹵烷基，如氯甲基，溴甲基，二氯甲基，三氯甲基，氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯氟甲基，二氯氟甲基，氯二氟甲基，1-氯乙基，1-溴乙基，1-氟乙基，2-氟乙基，2,2-二氟乙基，2,2,2-三氟乙基，2-氯-2-氟乙基，2-氯-2-二氟乙基，2,2-二氯-2-氟乙基，2,2,2-三氯乙基，五氟乙基及1,1,1-三氟丙-2-基。

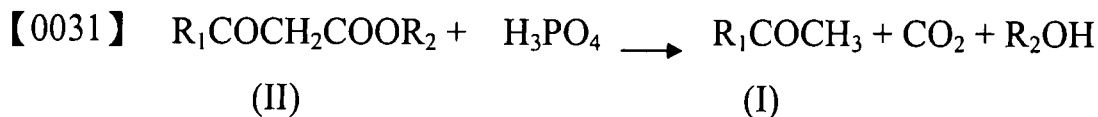
【0028】 **烷基**基團係基於本發明目的之直鏈，支鏈或環狀飽和烴基。此定義 C_1 - C_{12} -烷基包括於此所定義的烷基基團的最寬廣範圍。具體地，該定義包括，例如，甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，二級丁基及三級丁基，正戊基，正己基，1,3-二甲基丁基，3,3-二甲基丁基，正

庚基，正壬基，正癸基，正十一烷基或正十二烷基。

【實施方式】

【0029】 方法說明

【0030】 方案1：



【0032】 用作起始化合物之式 (II) 酮酯化合物係已知的且商業上可獲得的。根據本發明於反應過程中的溫度係在從20℃至200℃的範圍內，優選地在從70℃至130℃的範圍內。

【0033】 根據本發明之方法可以任選地以一連續操作 (continuous operation) 進行。

【0034】 對於1莫耳之式 (I) 化合物， H_3PO_4 的量係介於5至500克，優選地介於20-350克。一旦產物已被分離出來，該 H_3PO_4 進行再利用而無需純化。至少5個如此的循環而不使產率下降係可能的。其優選地使用 H_3PO_4 水溶液。 H_3PO_4 的濃度為20-85%，優選地85%。其優選地使用具有70-85%含量的工業級材料。其亦可以使用多磷酸 (polyphosphoric acid)。該反應係任選地在一種惰性溶劑例如氯苯、甲苯中操作。此種方法未觀察到對玻璃及金屬材料之結構上腐蝕。

【0035】 實施例1

【0036】 二氟丙酮 $\text{HCF}_2\text{COCH}_3$

【0037】 150毫升的 H_3PO_4 (85% w/w) 最初被裝入設有蒸餾橋 (distillation bridge) 之250毫升多頸燒瓶，並加熱至100℃至105℃。132克的91% w/w純度之乙基二氟乙醯乙酸酯 (0.720莫耳) 經由一注射泵加入超過3小時。沸點40-60℃的餾出物在5小時內連續地除去。該反應於5小時後完成。共有75克透明無色液體被收集。

【0038】 該組成物之分率 (通過 ^{19}F NMR測定) 為：

【0039】 70%w/w $\text{HCF}_2\text{COCH}_3$

【0040】 11%w/w $\text{HCF}_2\text{C}(\text{OH})_2\text{CH}_3$ 水合物

【0041】 14%w/w $\text{HCF}_2\text{C}(\text{OEt})\text{OH}$ CH_3 單縮酮 (monoketal)

【0042】 該混合物可以進一步使用而不經純化。若需要的話，對於

H_3PO_4 可進行一第二蒸餾以進一步純化。水合物和單縮酮係被同時裂解並轉換為二氟丙酮。

【0043】 使用5克 H_3PO_4 提供蒸餾後67克具有95%至96%純度之二氟丙酮 ($\text{HCF}_2\text{COCH}_3$)。該產率係94%至95%。

公告本

發明摘要

I648256

※ 申請案號： 103136231

※ 申請日： 103/10/21

※IPC 分類： **C07C 45/51** (2006.01)

A01N 35/02 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

製備鹵酮之方法

METHOD FOR PRODUCING HALOKETONES

【中文】

本發明描述一種用於製備鹵酮之新穎方法。

【英文】

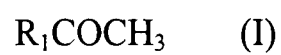
The present invention describes a novel method for producing haloketones.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

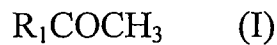
【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種製備式 (I) 鹵酮之方法，



其中，

R^1 係鹵烷基，

其特徵在於式 (II) 酮酯，



其中，

R^2 係烷基或苯甲基及

R^1 係如上述定義，

在磷酸的存在下進行裂解。

2. 根據請求項1之方法，其特徵在於：

R^1 係選自 CF_3 ， CF_2H ， CF_2Cl ；

R^2 係選自甲基，乙基，正丙基，苯甲基。

3. 根據請求項1之方法，其特徵在於：

R^1 係 CF_2H ；

R^2 係選自甲基，乙基。

4. 根據請求項1至3中任一項之方法，其特徵在於：其係在從 $70^\circ C$ 至 $130^\circ C$ 的溫度下進行。

5. 根據請求項1至3中任一項之方法，其特徵在於：其係以一連續操作進行。

6. 根據請求項4之方法，其特徵在於：其係以一連續操作進行。