



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012102458/04, 23.06.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
23.06.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
26.06.2009 DE 102009030681.1

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2013 Бюл. № 22

(45) Опубликовано: 20.06.2015 Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: А.А. MUSLINKIN ET AL., Synthesis of  $\alpha$ -fluoroacryl esters, Russian Journal of Applied Chemistry, 2009, vol.82(1), p.116-122. SU380637 A, 15.05.1973. JP60078941 A, 04.05.1985. JP60078943 A, 04.05.1985. ELKIK ELIAS ET AL., Fluoroalkylation of  $\beta$ -dicarbonyl derivatives. Preparation of 4-fluorocyclohexane-1,3-diones, 1979, Bulletin de la societe chimique de france, (1-2, pt.2), p.65-70

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 26.01.2012

(86) Заявка РСТ:  
EP 2010/058870 (23.06.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/149683 (29.12.2010)

Адрес для переписки:

105064, Москва, а/я 88, "Патентные поверенные  
Квашнин, Сапельников и партнеры"

(72) Автор(ы):

КИРХХОФФ Ян (DE),  
КРАЙС Михаэль (DE)

(73) Патентообладатель(и):

ЗАЛЬТИГО ГмбХ (DE)

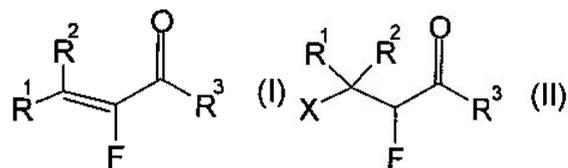
## (54) ПОЛУЧЕНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ФТОРАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к улучшенному способу получения соединений формулы (I). Способ включает превращение соединения формулы (II) в соединение формулы (I) в присутствии по меньшей мере одного основания и в присутствии по меньшей мере одного ингибитора полимеризации, выбранного из 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-N-оксида, серы, п-

бензохинона, 4-трет-бутилпирокатехина, фенотиазина, ди-трет-бутилгидрокситолуола или их смесей. Причем в соединениях формулы (I) и (II) R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> одинаковые или разные и независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-15 атомами углерода, арил с 6-24 атомами углерода или алкокси с 1-15 атомами углерода, R<sup>3</sup> означает

алкокси с 1-15 атомами углерода, и в формуле (II) X означает Cl, Br, I или псевдогалоген. Способ позволяет получать продукт с высоким выходом и высокой степенью чистоты. 13 з.п. ф-лы, 4 пр.



R U 2 5 5 3 9 9 0 C 2

R U 2 5 5 3 9 9 0 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 67/317 (2006.01)

C07C 69/653 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012102458/04, 23.06.2010

(24) Effective date for property rights:  
23.06.2010

Priority:

(30) Convention priority:  
26.06.2009 DE 102009030681.1

(43) Application published: 10.08.2013 Bull. № 22

(45) Date of publication: 20.06.2015 Bull. № 17

(85) Commencement of national phase: 26.01.2012

(86) PCT application:  
EP 2010/058870 (23.06.2010)(87) PCT publication:  
WO 2010/149683 (29.12.2010)

Mail address:

105064, Moskva, a/ja 88, "Patentnye poverennye  
Kvashnin, Sapel'nikov i partnery"

(72) Inventor(s):

**KIRKhKhOFF Jan (DE),  
KRAJS Mikhaehl' (DE)**

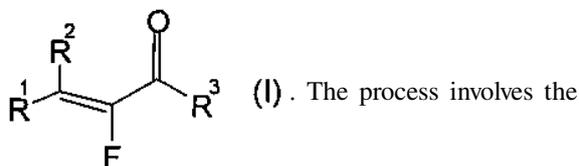
(73) Proprietor(s):

**ZAL'TIGO GmbKh (DE)**(54) **PREPARATION OF SUBSTITUTED 2-FLUOROACRYLIC ACID DERIVATIVES**

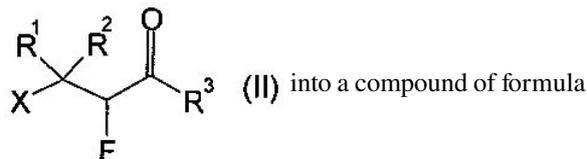
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to an improved process for the preparation of compounds of formula



conversion of the compound of formula



(I) in the presence of at least one base and in the

presence of at least one polymerisation inhibitor, selected from 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl, sulphur, p-benzoquinone, 4-tert-butylpyrocatechol, phenothiazine, di-tert-butylhydroxytoluene or mixtures of these polymerisation inhibitors. In the compounds of formulas (I) and (II) R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are identical or different and, independently of one another, represent hydrogen, C1-C15-alkyl, C6-C24-aryl, or C1-C15-alkoxy, R<sup>3</sup> is C1-C15-alkoxy, and X in formula (II) represents Cl, Br, I or pseudohalogen.

EFFECT: invention provides the process for the production of compounds with good yields and high purities.

14 cl, 4 ex

Настоящее изобретение относится к способу получения замещенных производных 2-фторакриловой кислоты.

Замещенные производные 2-фторакриловой кислоты представляют собой исходные продукты для синтеза полимеров. Последние могут быть применены, например, в качестве полимерных материалов в оптических проводниках света и в качестве полимерных добавок в лекарственных средствах.

Из литературы известны различные способы получения замещенных производных 2-фторакриловой кислоты.

Из *Journal of Fluorine Chemistry*, 55, 1991, с.149-162, известен способ получения замещенных производных 2-фторакриловой кислоты, особенно эфиров 2-фторакриловой кислоты, посредством гидролиза эфиров  $\alpha$ -гидроксиметил- $\alpha$ -фтормалоновой кислоты, последующего декарбоксилирования и повторной этерификации. Способ имеет тот недостаток, что получаются исключительно низкие выходы.

Следующий способ известен из японской заявки на патент JP 2001172223 AA, в которой описывается, что замещенные производные 2-фторакриловой кислоты могут быть получены из эфиров 2,2-бромфторпропионовой кислоты. Недостатком этого способа является то, что исходные продукты труднодоступны, следовательно, способ экономически нецелесообразен, и получаются исключительно низкие выходы.

В европейском патенте EP 0415214 A1 описывается четырехстадийный способ получения замещенного производного 2-фторакриловой кислоты, а именно эфира 2-фторакриловой кислоты, исходя из 2,3-дихлор-1-пропена. Дальнейшие способы получения замещенных производных 2-фторакриловой кислоты, исходя из 3-гидрокси-2-фторпропионатов посредством взаимодействия с толуолсульфонилхлоридом и элиминирования возникающего тозилата в присутствии фталимида калия, известны из *Journal of Fluorine Chemistry*, 1993, 60, с.149-162 и из *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1983, 48, с.319-326. Эти способы имеют то общее, что они не применимы в технических процессах по экономическим причинам и с точки зрения техники безопасности.

Следующий способ получения замещенных производных 2-фторакриловой кислоты посредством взаимодействия 3-гидрокси-2-фторпропионатов с водоотнимающими агентами известны из *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 1975, с.1633-1638. Недостатком этого способа также является низкий выход реакции.

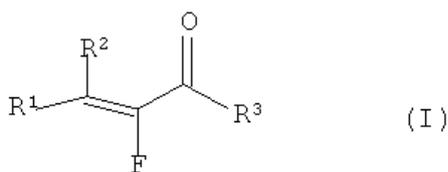
Все без исключения способы в общем таковы, что они не применимы либо с точки зрения техники безопасности, либо по экономическим причинам или приводят к низким выходам реакции.

Следовательно, далее существует потребность в способе получения замещенных производных 2-фторакриловой кислоты, который преодолет недостатки уровня техники и с помощью которого в технических процессах эффективным образом могут быть получены замещенные производные 2-фторакриловой кислоты.

Неожиданно был найден способ получения замещенных производных 2-фторакриловой кислоты, по которому замещенные производные 3-галоген-2-фторпропионовой кислоты в присутствии оснований превращают в производные 2-фторакриловой кислоты с хорошими выходами и высокой степенью чистоты.

Таким образом, предметом изобретения является способ получения соединений формулы (I)

45



5

в которой  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  одинаковые или разные и независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-15 атомами углерода, арил с 6-24 атомами углерода, алкокси с 1-15 атомами углерода, алкенил с 2-10 атомами углерода, арилокси с 6-24 атомами углерода, арилалкил с 7-15 атомами углерода, алкилтио с 1-15 атомами углерода, моно- и диалкиламино с 1-15 атомами углерода в алкиле, моно- и диариламино с 6-24 атомами углерода в ариле или 5-8-членный насыщенный или ненасыщенный гетероциклил, которые далее при необходимости могут быть замещены остатками, выбранными из группы: алкил с 1-15 атомами углерода, алкенил с 2-10 атомами углерода, алкокси с 1-15 атомами углерода, арил с 6-24 атомами углерода, арилалкил с 7-15 атомами углерода, алкилтио с 1-15 атомами углерода, галоген, гидроксид, циано, нитро, amino, карбокси, галогеналкил с 1-15 атомами углерода, галогеналкенил с 2-10 атомами углерода, галогеналкокси с 1-15 атомами углерода, галогеналкилтио с 1-15 атомами углерода и 5-8-членный насыщенный или ненасыщенный гетероциклил, или

10

15

20

25

$\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  вместе образуют карбоциклическое или гетероциклическое, насыщенное или ненасыщенное 4-8-членное кольцо, которое далее при необходимости может быть замещено остатками, выбранными из группы: алкил с 1-15 атомами углерода, алкенил с 2-10 атомами углерода, алкокси с 1-15 атомами углерода, арил с 6-24 атомами углерода, арилалкил с 7-15 атомами углерода, алкилтио с 1-15 атомами углерода, галоген, гидроксид, циано, нитро, amino, карбокси, галогеналкил с 1-15 атомами углерода, галогеналкенил с 2-10 атомами углерода, галогеналкокси с 1-15 атомами углерода, галогеналкилтио с 1-15 атомами углерода и 5-8-членный насыщенный или ненасыщенный гетероциклил, и

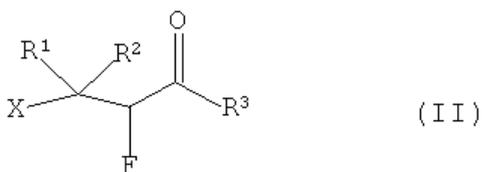
30

35

40

$\text{R}^3$  означает алкокси с 1-15 атомами углерода, моно- и диалкиламино с 1-15 атомами углерода в алкиле, алкилтио с 1-15 атомами углерода, арилокси с 6-24 атомами углерода, моно- и диариламино с 6-24 атомами углерода в ариле и 5-8-членный насыщенный или ненасыщенный гетероциклил, который соединен через гетероатом, которые далее при необходимости могут быть замещены остатками, выбранными из группы: алкил с 1-15 атомами углерода, алкенил с 2-10 атомами углерода, алкокси с 1-15 атомами углерода, алкилтио с 1-15 атомами углерода, арил с 6-24 атомами углерода, арилалкил с 7-15 атомами углерода, галоген, гидроксид, циано, нитро, amino, карбокси, галогеналкил с 1-15 атомами углерода, галогеналкенил с 2-10 атомами углерода, галогеналкокси с 1-15 атомами углерода, галогеналкилтио с 1-15 атомами углерода и 5-8-членный насыщенный или ненасыщенный гетероциклил,

при котором соединения формулы (II)



45

в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  имеют выше указанное значение и X означает Cl, Br, I или псевдогалоген, превращаются в соединения формулы (I) в присутствии по меньшей мере одного

основания и в присутствии по меньшей мере одного ингибитора полимеризации.

В предпочтительном варианте выполнения  $R^1$  и  $R^2$  являются независимыми друг от друга, могут быть одинаковыми или разными и представляют собой предпочтительно водород, алкил с 1-6 атомами углерода, арил с 6-24 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, арилокси с 6-24 атомами углерода, арилалкил с 7-10 атомами углерода, алкилтио с 1-6 атомами углерода, моно- и диалкиламино с 1-8 атомами углерода в алкиле, моно- и диариламино с 6-24 атомами углерода в ариле или 5-8-членный насыщенный или ненасыщенный гетероциклил, которые далее при необходимости могут быть замещены остатками, выбранными из группы: алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, арил с 6-24 атомами углерода, арилалкил с 7-15 атомами углерода, алкилтио с 1-6 атомами углерода, amino, галоген, циано, карбоксил, гидроксид, нитро, галогеналкил с 1-6 атомами углерода, галогеналкенил с 2-6 атомами углерода, галогеналкокси с 1-6 атомами углерода, галогеналкилтио с 1-6 атомами углерода и 5-8-членный насыщенный и ненасыщенный гетероциклил или  $R^1$  и  $R^2$  образуют вместе карбоциклическое или гетероциклическое, насыщенное или ненасыщенное 4-8-членное кольцо, которое далее при необходимости может быть замещено остатками, выбранными из группы: гидроксид, циано, нитро, amino, карбокси, алкил с 1-6 атомами углерода или арил с 6-24 атомами углерода. Особенно предпочтительно  $R^1$  или/и  $R^2$  представляют собой алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, арил с 6-24 атомами углерода или водород. Наиболее предпочтительно  $R^1$  или/и  $R^2$  представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, н-, изо-, втор- или трет-бутил, н-пентил, фенил или водород.

$R^3$  предпочтительно представляет собой алкокси с 1-6 атомами углерода, моно- и диалкиламино с 1-8 атомами углерода в алкиле, алкилтио с 1-6 атомами углерода, арилокси с 6-24 атомами углерода, моно- и диариламино с 6-24 атомами углерода в ариле или 5-8-членный насыщенный или ненасыщенный гетероциклил, который соединен через атом азота, которые далее при необходимости могут быть замещены остатками, выбранными из группы: алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, арил с 6-24 атомами углерода, арилалкил с 7-15 атомами углерода, алкилтио с 1-6 атомами углерода, amino, галоген, циано, карбоксил, гидроксид, нитро, галогеналкил с 1-6 атомами углерода, галогеналкенил с 2-6 атомами углерода, галогеналкокси с 1-6 атомами углерода или галогеналкилтио с 1-6 атомами углерода. Особенно предпочтительно  $R^3$  означает метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексокси, циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, циклогексокси, циклогептокси, этиламино, диэтиламино, метиламино, диметиламино, бутиламино, дибутиламино, пропиламино, дипропиламино, бензиламино, фенокси, пирролидинил, пиперазинил или пиридазинил. Наиболее предпочтительными являются метокси, этокси, пропокси, метиламин, этиламин, пирролидинил, пиперазинил или пиридазинил.

X предпочтительно означает Cl или Br. Особенно предпочтительно X означает Cl.

Масштабы изобретения включают вместе все выше приведенные и приведенные далее, общие или указанные в предпочтительных областях определения остатков, параметры и пояснения/примечания, следовательно также между данными областями и предпочтительными областями в любой комбинации.

Алкил или алкокси или алкилтио в рамках изобретения означает прямоцепочечный,

циклический или разветвленный алкильный или алкокси- или алкилтио-остаток с 1-15, предпочтительно 1-12 и особенно предпочтительно 1-6 атомами углерода. К примеру, алкил означает метил, этил, н-пропил, изопротил, н-, изо-, втор- или трет-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, нео-пентил, 1-этилпропил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-децил и н-додецил. Предпочтительно алкил означает метил, этил, н-пропил, изопротил, н-, изо-, втор- или трет-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, н-гексил, циклогексил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, нео-пентил, 1-этилпропил, циклогексил. Особенно предпочтительно алкил означает метил, этил, н-пропил, изопротил, н-, изо-, втор- или трет-бутил, н-пентил и н-гексил. Например и предпочтительно, алкокси означает метокси, этокси, н-пропокси, изопророкси, н-, изо-, втор- или трет-бутокси, н-пентокси, н-гексокси, циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, циклогексокси или циклогептокси. Например и предпочтительно, алкилтио означает метантиол, этантиол, н-пропантиол, изопропантиол, н-, изо-, втор- или трет-бутантио, н-пентантио, 1-метилбутантио, 2-метилбутантио, 3-метилбутантио, нео-пентантио, 1-этилпропантио и н-гексантио.

Алкенил в рамках изобретения означает прямоцепочечный, циклический или разветвленный алкенильный остаток с 2-10, предпочтительно с 2-6 атомами углерода. Например и предпочтительно, алкенил означает винил, аллил, изопронил и н-бут-2-ен-1-ил.

Арил в рамках изобретения означает ароматический остаток с 6-24 атомами углерода остова, в котором на цикл ни одного, один, два или три атома углерода остова, а в целой молекуле все же по меньшей мере один атом углерода остова, могут быть замещены гетероатомами, выбранными из группы: азот, сера или кислород, однако предпочтительно означает карбоциклический ароматический остаток с 6-24 атомами углерода остова. То же справедливо для ароматической части арилалкильного остатка. Далее карбоциклические ароматические или гетероароматические остатки могут быть замещены до 5 одинаковыми или различными заместителями на цикл, выбранными из группы: алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, амино, арилалкил с 7-15 атомами углерода, карбоксил, моно- и диалкиламино с 1-8 атомами углерода в алкиле, галоген, нитро, циано, карбокси, галогеналкил с 1-6 атомами углерода, галогеналкенил с 1-6 атомами углерода, галогеналкокси с 1-6 атомами углерода, галогеналкилтио с 1-6 атомами углерода или гидроксид.

Предпочтительными примерами для арила с 6-24 атомами углерода являются фенил, о-, п-, м-толил, нафтил, фенантренил, антраценил или флуоренил, примерами для гетероароматического арила с 6-24 атомами углерода, в котором на цикл один, два или три атома углерода остова, а в целой молекуле все же по меньшей мере один атом углерода остова, могут быть замещены гетероатомами, выбранными из группы: азот, сера или кислород, являются пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиразинил, тиенил, фурил, пирролил, пирозолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил или изоксазолил, индолизинил, индолил, бензо[b]тиенил, бензо[b]фурил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил, хиназолинил, бензофуранил или дибензофуранил.

Арилалкил означает соответственно независимо друг от друга прямоцепочечный, циклический или разветвленный алкильный остаток согласно вышеуказанному определению, который однократно, многократно или полностью может быть замещен арильными остатками согласно вышеуказанному определению. Примером арилалкила является бензил. Предпочтительными являются арилалкилы с 7-15 атомами углерода,

особенно предпочтительными являются арилалкилы с 7-10 атомами углерода.

Арилокси в рамках изобретения означает остаток арила с 1-6 атомами углерода вышеуказанного определения, который соединен через атом кислорода. Далее остаток арила может быть замещен, например, остатками, выбранными из группы: алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, 5 амино, арилалкил с 7-15 атомами углерода, карбоксил, моно- и диалкиламино с 1-8 атомами углерода в алкиле, галоген, нитро, циано, карбокси, галогеналкил с 1-6 атомами углерода, галогеналкенил с 1-6 атомами углерода, галогеналкокси с 1-6 атомами углерода, галогеналкилтио с 1-6 атомами углерода или гидрокси. Например и 10 предпочтительно, арилокси является фенокси.

Моно- и диариламино означает в рамках изобретения аминогруппу, которая связана с одним или двумя одинаковыми или разными арильными остатками с 6-24 атомами углерода вышеуказанного определения и связана через атом кислорода. Далее арильный остаток может быть замещен, например, остатками, выбранными из группы: алкил с 15 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, амино, арилалкил с 7-15 атомами углерода, карбоксил, моно- и диалкиламино с 1-8 атомами углерода в алкиле, галоген, нитро, циано, карбокси, галогеналкил с 1-6 атомами углерода, галогеналкенил с 1-6 атомами углерода, галогеналкокси с 1-6 атомами углерода, галогеналкилтио с 1-6 атомами углерода или гидрокси.

5-8-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл в рамках изобретения означает предпочтительно насыщенный или ненасыщенный остаток гетероцикла с 20 одинаковыми или разными гетероатомами в количестве до 3 из ряда S, N и/или O, который связан через атом углерода кольца, атом азота кольца, атом кислорода кольца или атом серы кольца. Далее 5-8-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл может быть замещен, например, остатками, выбранными из группы: алкил с 1-6 атомами 25 углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, амино, арилалкил с 7-15 атомами углерода, карбоксил, моно- и диалкиламино с 1-8 атомами углерода в алкиле, галоген, нитро, циано, карбокси, галогеналкил с 1-6 атомами углерода, галогеналкенил с 1-6 атомами углерода, галогеналкокси с 1-6 атомами 30 углерода, галогеналкилтио с 1-6 атомами углерода или гидрокси. Предпочтительным является 5-8-членный насыщенный гетероцикл с одинаковыми или различными гетероатомами в количестве до двух из ряда S, N и/или O. Например и предпочтительно, можно назвать азепанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тетрагидрофурил.

Моноалкиламино или диалкиламино в рамках изобретения означает амино, которая 35 связана с одним или двумя одинаковыми или разными, циклическими или нециклическими, прямоцепочечными или разветвленными алкильными заместителями, который или которые имеет предпочтительно соответственно 1-15 атомов углерода. Особенно предпочтительно аминогруппа связана с одним или двумя одинаковыми или 40 разными, циклическими или нециклическими, прямоцепочечными или разветвленными алкильными заместителями, который или которые имеет(ют) предпочтительно 1-12 атомов углерода, наиболее предпочтительно 1-8 атомов углерода. Далее алкильный остаток может быть замещен, например, остатками, выбранными из группы: алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, 45 амино, арилалкил с 7-15 атомами углерода, карбоксил, моно- и диалкиламино с 1-8 атомами углерода в алкиле, галоген, нитро, циано, карбокси, галогеналкил с 1-6 атомами углерода, галогеналкенил с 1-6 атомами углерода, галогеналкокси с 1-6 атомами углерода, галогеналкилтио с 1-6 атомами углерода или гидрокси.

Например и предпочтительно, моноалкиламино означает метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, трет-бутиламино, н-пентиламино и н-гексиламино.

Например и предпочтительно, диалкиламино означает N,N-диметиламино, N,N-диэтиламино, N-этил-N-метиламино, N-метил-N-н-пропиламино, N-изопропил-N-н-пропиламино, N-трет-бутил-N-метиламино, N-этил-N-н-пентиламино и N-н-гексил-N-метиламино.

Галогеналкил или галогеналкенил или галогеналкокси означает в рамках изобретения прямоцепочечный, циклический или разветвленный алкильный или алкенильный или алкокси-остаток согласно вышеуказанному определению, который однократно, многократно или полностью замещен атомами галогена.

Например и предпочтительно, галогеналкил с 1-15 атомами углерода означает дихлорметил, дифторметил, фторметил, трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, трифторметил, пентафторэтил, гептафторпропил, циклононафторпентил, циклононахлорпентил, гептафторизопропил и нафтафторбутил.

Например и предпочтительно, галогеналкенил с 2-6 атомами углерода означает хлорэтилен, дихлорэтилен или трифторэтилен.

Например и предпочтительно, галогеналкокси с 1-6 атомами углерода означает дифторметокси, фторэтокси, фторметокси, трифторметокси, трихлорметокси и 2,2,2-трифторэтокси.

Галогеналкилтио в рамках изобретения означает прямоцепочечный, циклический или разветвленный остаток с 1-15 атомами углерода, предпочтительно с 1-6 атомами углерода, который однократно, многократно или полностью замещен атомами галогена.

Например и предпочтительно, галогеналкилтио с 1-15 атомами углерода означает хлорэтилтио, хлорбутилтио, хлоргексилтио, хлорпентилтио, хлордодецилтио, дихлорэтилтио, фторэтилтио, трифторметилтио и 2,2,2-трифторэтилтио.

Галоген означает фтор, хлор, бром или йод. Псевдогалоген, например и предпочтительно, может означать цианид, цианат или тиоцианат.

Основания согласно изобретению представляют собой, например, гидроксиды, амиды, алкоголяты, карбонаты, гидрофосфаты, фосфаты щелочноземельных или щелочных металлов, такие как, например, амид натрия, диэтиламин лития, метилат натрия, трет-бутилат калия, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, фосфат натрия, фосфат калия, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, а также третичные амины, такие как триметиламин, триэтиламин, трибутиламин, диизопропилэтиламин, трипентиламин, тригексиламин, триоктиламин, N,N-диметиланилин, пиперидин, N-метилпиперидин, N,N-диметиламинопиридин, а также имидазол, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG), 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (MTBD) и 2,8,9-триизопропил-2,5,8,9-тетрааза-1-фосфабицикло[3.3.3]ундекан (TTPU) или смеси этих оснований. Предпочтительным является применение би- или трициклических оснований, триалкиламинов, неорганических карбонатов, гидрокарбонатов, гидроксидов, гидрофосфатов или фосфатов. Особенно предпочтительно применение 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DBCAO), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (TMG), 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (MTBD), 2,8,9-триизопропил-2,5,8,9-тетрааза-1-фосфатбицикло[3.3.3]ундекана (TTPU), триэтиламина, триметиламина, трибутиламина, тригексиламина, триоктиламина, имидазола, гидрофосфата дикалия, фосфата калия, гидрофосфата динатрия, фосфата натрия, карбоната калия, карбоната натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия или

смесей этих оснований. Наиболее предпочтительно в качестве оснований применяются 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DBCAO), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), триэтиламин, триметиламин, трибутиламин, карбонат натрия, карбонат калия, фосфат натрия или фосфат калия.

5 Способ согласно изобретению может быть осуществлен, например, в присутствии или в отсутствие растворителя. Способ согласно изобретению предпочтительно осуществляется в присутствии растворителя.

В качестве растворителей в способе согласно изобретению могут применяться, например и предпочтительно, апротонные полярные растворители, такие как  
 10 сульфоксиды, как, например, диметилсульфоксид, такие как эфиры, как, например, полиэтиленгликоли, диметиловый эфир этиленгликоля, диэтиловый эфир этилен гликоля, дибутиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир диэтилен гликоля, диметиловый эфир тетраэтиленгликоля, диоксан, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, такие как  
 15 сульфоны, как, например, сульфолан, тетраметилсульфон, такие как амидные растворители, как, например, диметилформамид, N-метил-пирролидон, N-метилкапролактан или диметилацетамид, такие как кетоны, как, например, дипропилкетон или метил-трет-бутил кетон или нитрилы, как, например, бензонитрил или бензилнитрил или галогенированные ароматические углеводороды, как, например, хлорбензол, орто-дихлорбензол или смеси таких растворителей. В качестве апротонных  
 20 полярных растворителей предпочтительно применяются полиэтиленгликоли, диметиловый эфир этиленгликоля, диэтиловый эфир этилен гликоля, дибутиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир диэтиленгликоля, диметиловый эфир тетраэтиленгликоля, диметилформамид, диметилсульфоксид, сульфолан, орто-дихлорбензол или N-метил-пирролидон или смеси таких растворителей. Особенно предпочтительно  
 25 способ согласно изобретению осуществляется в присутствии высококипящего растворителя. В рамках изобретения растворитель считается высококипящим в том случае, если точка кипения растворителя при давлении 1 бар  $\geq 140^{\circ}\text{C}$ . В качестве высококипящих, апротонных, полярных растворителей наиболее предпочтительно применяются дибутиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир диэтиленгликоля,  
 30 диметиловый эфир тетраэтиленгликоля, диметилформамид, диметилсульфоксид, сульфолан, орто-дихлорбензол или N-метил-пирролидон или смеси таких растворителей.

В качестве ингибитора полимеризации, например и предпочтительно, могут применяться свободные нитроксилрадикалы, такие как, например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-N-оксил, сера, п-бензохинон, 4-трет-бутилпирокатехин,  
 35 фенотиазин, ди-трет-бутилгидрокситолуол (ВНТ) или стерически затрудненные фенолы или смеси этих ингибиторов полимеризации. Предпочтительно применяется ди-трет-бутилгидрокситолуол (ВНТ).

Способ согласно изобретению предпочтительно реализуется при температуре от  $50^{\circ}\text{C}$  до  $200^{\circ}\text{C}$ , особенно предпочтительно при  $70-180^{\circ}\text{C}$ , наиболее предпочтительно  
 40 при  $130-170^{\circ}\text{C}$ .

Молярное соотношение ингибитора полимеризации и использованных соединений формулы (II) находится, например, между  $1*10^{-6}$  и  $1*10^{-1}$ , предпочтительно между  $5*10^{-6}$  и  $5*10^{-3}$ , особенно предпочтительно между  $1*10^{-5}$  и  $1*10^{-3}$ .

Молярное соотношение использованных соединений формулы (II) и примененного основания находится, например, между 0,1 и 10, предпочтительно между 0,3 и 2, особенно предпочтительно между 0,5 и 1,5.

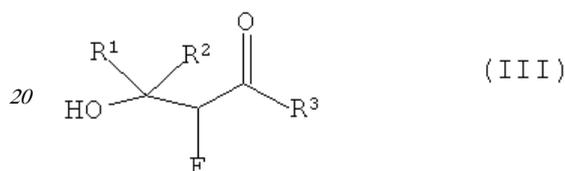
В способе согласно изобретению сначала вносят, например, ингибитор полимеризации, растворитель и основание. Затем смесь может быть, например, нагрета

до температуры реакции и может быть создан вакуум. Затем можно начать, например, с добавления соединений формулы (II). Также сначала могло бы быть внесено, например, только основание и растворитель, а ингибитор полимеризации мог бы быть смешан с соединениями формулы (II) и лишь потом, например, добавлен. Добавление компонентов реакции и смесей происходит, например, дозировано. Соединения формулы (I) могут быть отделены, например, в способе согласно изобретению непрерывно, например, дистиляцией.

Предпочтительно способ согласно изобретению проводится так, что ингибитор полимеризации, растворитель и основание вносят сначала и смесь нагревают до температуры реакции. Затем предпочтительно создают вакуум и добавляют соединения формулы (II). Образующиеся соединения формулы (I) отделяют предпочтительно в течение реакции. Предпочтительно это происходит посредством дистиляции.

Многие из соединений, использованных в способе согласно изобретению, коммерчески доступны или могут быть получены аналогичными, известными из уровня техники, способами, которые известны специалисту.

Однако предпочтительно получать соединения формулы (II) из соединений формулы (III), причем соединения формулы (III)



где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют указанное для соединений формулы (I) значение, взаимодействуют с галогенирующими агентами с образованием соединений формулы (II) при необходимости в присутствии по меньшей мере одного растворителя и при необходимости в присутствии по меньшей мере одного основания.

В качестве галогенирующих агентов для получения соединений формулы (II), например и предпочтительно, могут применяться тионилхлорид, тио-нилбромид, фосфортрихлорид, фосфортрибромид, сульфурилхлорид, сульфурилбромид,  $HX$  с  $X = Cl, Br$  или  $F$  или смеси этих соединений. Особенно предпочтительно применяется тионилхлорид.

Способ получения соединений формулы (II) предпочтительно осуществляется в присутствии по меньшей мере одного инертного растворителя. Предпочтительными растворителями в способе получения соединений формулы (II) являются инертные, неполярные, алифатические или ароматические растворители, такие как, например, бензол, толуол, ксилол, различные петролейные эфиры, гексан, циклогексан, при необходимости галогенированные углеводороды, такие как, например, четыреххлористый углерод, или смеси таких органических растворителей. Особенно предпочтительны бензол, гексан, петролейный эфир, толуол, п-ксилол и смесь изомеров ксилола или смеси таких растворителей.

Кроме того, получение соединений формулы (II) из соединений формулы (III) предпочтительно осуществляется в присутствии основания. В качестве оснований в этом случае предпочтительно применяются гидроксиды, алкоголяты, карбонаты, гидрофосфаты, фосфаты щелочноземельных или щелочных металлов, такие как, например, трет-бутилат калия, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, фосфат натрия, фосфат калия, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, а также третичные амины, такие как триметиламин, триэтиламин, трибутиламин, диизопропилэтиламин,  $N,N$ -диметиланилин, пиперидин, пиридин,  $N$ -метилпиперидин,

N,N-диметиламинопиридин, а также 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG), 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (MTBD) и 2,8,9-триизопропил-2,5,8,9-тетрааза-1-фосфабицикло-[3.3.3]ундекан (TTPU) или смеси этих оснований. Особенно предпочтительно применение би- или трициклических оснований, пиридина, N-метилпиперидина, N,N-диметиламинопиридина или пиперидина или смесей этих оснований.

Способ получения соединений формулы (II) из соединений формулы (III) предпочтительно осуществляется при температуре от 0°C до 25°C, особенно предпочтительно при 0-5°C.

Соотношение количеств вещества соединений формулы (III) к галогенирующим агентам находится, например, между 0,8 и 1,5 и предпочтительно между 1,0 и 1,5.

Предпочтительно получение соединений формулы (II) из соединений формулы (III) осуществляется главным образом без воды. Главным образом без воды означает, что содержание воды в пересчете на количество использованной реакционной смеси находится предпочтительно между 0,0001 мас.% и 1,0 мас.%.

Способ получения соединений формулы (II) из соединений формулы (III) осуществляется, например, так, что сначала вносят основание и растворитель. Эта смесь, например, может быть сначала нагрета до 30-100°C. Предпочтительно смесь нагревают до 60-90°C. Добавление при температуре от 30°C до 100°C может значительно снизить образование мешающих побочных компонентов. Галогенирующий агент и соединения формулы (III) смешивают, например, в отдельной емкости. Смесь из галогенирующего агента и соединений формулы (III) может быть добавлена затем к смеси из основания и растворителя. Но также сначала могут быть смешаны и загружены, например, галогенирующие агенты и соединения формулы (III). А затем, например, смесь из основания и растворителя может быть сначала нагрета, и потом добавлена, например, при температуре от 30°C до 100°C. Добавление компонентов реакции и смесей осуществляется, например, дозировано.

Способ получения соединений формулы (II) из соединений формулы (III) предпочтительно осуществляется сначала так, что загружают основание и растворитель. Затем эту смесь нагревают предпочтительно до 60-90°C. Галогенирующий агент предпочтительно вносят в другую емкость и добавляют соединения формулы (III). Эту смесь предпочтительно дозировано добавляют к смеси из основания и растворителя.

Соединения формулы (III) коммерчески доступны или могут быть получены аналогичными, известными из уровня техники способами, которые известны специалисту.

С помощью способа получения соединений формулы (II) из соединений формулы (III) можно уменьшить образование мешающих побочных продуктов. Кроме того, этим способом соединения формулы (III) получают с хорошими выходами также при использовании малых количеств галогенирующих агентов и при низких температурах.

Очистка соединений формулы (III), а также соединений формулы (I) может происходить известными специалисту методами, например, экстракцией растворителями, дистилляцией или кристаллизацией.

Посредством способа согласно изобретению соединения формулы (I) могут быть получены с высокими выходами и с высокой степенью чистоты технически простым путем. Способ согласно изобретению не требует использования химических реактивов, которые из-за своей потенциальной опасности требуют особых затрат, и его можно без проблем осуществить также в больших масштабах. Прежде всего неожиданно, что способ согласно изобретению поставляет соединения формулы (I) с высокими выходами

и с высокой степенью чистоты.

Полученные согласно изобретению соединения формулы (I) особенно пригодны для получения полимерных материалов и полимерных добавок для лекарственных средств.

Нижеследующие примеры служат пояснению изобретения, не ограничивая его при этом.

5 Примеры 1. Получение метилового эфира 3-хлор-2-фторпропионовой кислоты 743 г тионилхлорида (6,3 моль) вносят в сульфатор и охлаждают до 5°C. При 5±5°C по мере выделения газа добавляют 748 г (98%-ного, 6,00 моль) метилового эфира 3-гидрокси-2-фторпропионовой кислоты. После полного дозирования перемешивают при 0-30°C. 10 Во второй сульфатор вносят 24 г (0,30 моль) пиридина и 332 г толуола, нагревают до 80°C и по мере выделения газа сюда же подают хлорирующую смесь из сульфатора 1. После полного дозирования перемешивают при 80°C. Затем при пониженном давлении (200-500 мбар) отгоняют через насадочную колонку сначала толуол, а далее следует фракционирующая дистилляция продукта при 20 мбар (точка кипения: 70°C). Получают 15 742 г (5,28 моль, выход 88%) продукта в виде бесцветной жидкости.

2. Получение метилового эфира 2-фторакриловой кислоты

В сульфатор вносят 4 г (0,02 моль) ди-трет-бутилгидрокситолуола (ВНТ), 500 г N-метилпирролидина (NMP) и 360 г (2,2 моль) фосфата натрия трехосновного и нагревают до 150°C. В приемные колбы дистилляционного моста вносят 51 мг ( $2,2 \cdot 10^{-4}$  моль) ди-трет-бутилгидрокситолуола (ВНТ). Создают вакуум 300 мбар и начинают дозирование в целом 287 г (98%-ного, 2,0 моль) метилового эфира 3-хлор-2-фторпропионовой кислоты. Подача продолжается до тех пор, пока перегоняется метиловый эфир 2-фторакриловой кислоты. После того как поток дистиллята более не отгоняется, вакуум понижают до 150 мбар. Если при этом продукт также более не отгоняется, давление 25 повышают подачей азота. Кубовый остаток дистиллята охлаждают и сливают через донный клапан. После дистилляции продукт получается как бесцветная жидкость (205 г, 95%-ный, 1,87 моль, выход 93,5%).

3. Получение этилового эфира 3-хлор-2-фторпропионовой кислоты

В сухую круглодонную колбу на 50 мл в атмосфере азота вносили 8,99 г (0,08 моль) тионилхлорида при 20-25°C. Затем добавляли этиловый эфир 3-гидрокси-2-фторпропионовой кислоты (10,0 г, 0,07 моль) в течение 1 ч и затем перемешивали при комнатной температуре еще 2 ч. Во вторую круглодонную колбу с Ч-образной насадкой вносили 3,98 г толуола (0,04 моль) вместе с 0,286 г пиридина (5% мол.) и нагревали до 80°C. К нагретому раствору добавляли в течение 1 ч при 75-85°C по каплям смесь из 35 круглодонной колбы 1. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и затем остаток тонко дистиллировали при 120°C и 10 мбар. Получали 4,1 г дистиллята в виде бесцветной жидкости.

1Н-ЯМР(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 5,67 (дд; J=44 Гц, 3 Гц; СНН); 5,31 (дд; J=13 Гц, 3 Гц; СНН); 4,30 (кв, J=7 Гц, СН<sub>2</sub>), 1,35 (т, J=7 Гц, СН<sub>3</sub>) м.д.

40 4. Получение этилового эфира 2-фторакриловой кислоты

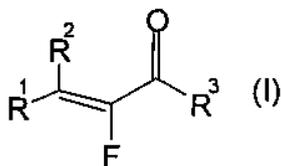
В 3-горлую колбу вносили 10 мл (0,1 моль) N-метилпирролидина (NMP) и смешивали с 6,19 г K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Суспензию нагревали до 150°C и создавали вакуум 300 мбар. Добавляли этиловый эфир 3-хлор-2-фторпропионовой кислоты (4,1 г, 27 ммоль) и одновременно отгоняли продукт. Получали 2,7 г этилового эфира 2-фторакриловой кислоты в виде бесцветной жидкости, которая была загрязнена приблизительно на 15% NMP. Избыточный NMP мог быть удален экстракцией водой. Получали 1,3 г продукта в виде бесцветной жидкости. (Выход 42%)

1Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 5,14 (ддд; J=48 Гц, 5 Гц, 4 Гц; СНF); 4,32 (квд, J=7 Гц, 1

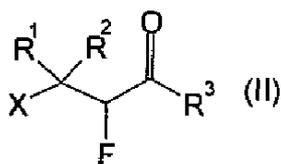
Гц; CH<sub>2</sub>), 3,95 (дд, J=4 Гц, 1 Гц, CHCl); 3,90 (дд, J=5 Гц, 3 Гц, CHCl); 1,34 (т, J=7 Гц, CH<sub>3</sub>) м.д.

### Формула изобретения

1. Способ получения соединений формулы (I)



в которой R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> одинаковые или разные и независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-15 атомами углерода, арил с 6-24 атомами углерода или алкокси с 1-15 атомами углерода, и R<sup>3</sup> означает алкокси с 1-15 атомами углерода, при котором соединения формулы (II)



в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> имеют выше указанные значения и X означает Cl, Br, I или псевдогалоген,

превращаются в соединения формулы (I) в присутствии по меньшей мере одного основания и в присутствии по меньшей мере одного ингибитора полимеризации, выбранного из 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-N-оксида, серы, п-бензохинона, 4-трет-бутилпирокатехина, фенотиазина, ди-трет-бутилгидрокситолуола или их смесей.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что R<sup>1</sup> или/и R<sup>2</sup> означают водород.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что R<sup>3</sup> означает метокси или этокси.

4. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что основание является 1,4-диазабицикло [2.2.2]октаном, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-еном, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном, триэтиламино, триметиламино, трибутиламино, карбонатом натрия, карбонатом калия, фосфатом натрия или фосфатом калия или смесью этих оснований.

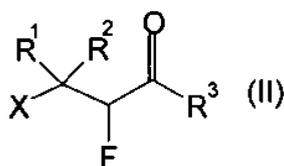
5. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что дополнительно применяют дибутиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир диэтиленгликоля, диметиловый эфир тетраэтилен гликоля, диметилформаид, диметилсульфоксид, сульфолан, орто-дихлорбензол или N-метил-пирролидон или их смеси.

6. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что реакцию проводят при температуре от 130°C до 170°C.

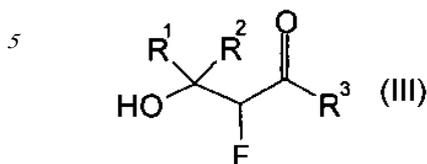
7. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что соотношения количеств вещества соединений формулы (II) и примененного основания находятся между 0,5 и 1,5.

8. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что соединения формулы (I) отделяют от реакционной смеси во время получения.

9. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что соединения формулы (II)



где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют приведенные в п. 1 значения,  
и X означает Cl, Br, I или псевдогалоген,  
получают в результате взаимодействия соединений формулы (III)



с галогенирующими агентами.

10 10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что в качестве галогенирующих агентов применяют тионилхлорид, тионилбромид, трихлорид фосфора, трибромид фосфора, сульфурилхлорид, сульфурилбромид или  $HX$  с  $X=Cl, Br$  или  $F$  или смеси этих соединений.

11. Способ по п. 9, отличающийся тем, что процесс осуществляют в присутствии по меньшей мере одного растворителя, выбранного из группы, включающей: бензол,  
15 гексан, петролейный эфир, толуол, п-ксилол и смесь изомеров ксилола или смеси таких растворителей.

12. Способ по п. 9, отличающийся тем, что процесс осуществляют в присутствии основания, выбранного из группы, включающей: би- или трициклические основания, пиридин, N-метилпиперидин, N,N-диметиламинопиридин или пиперидин, или смеси  
20 этих оснований.

13. Способ по п. 9, отличающийся тем, что соотношение количеств вещества соединений формулы (III) к галогенирующим агентам находится между 1,0 и 1,5.

14. Способ по одному из пп. 11-13, отличающийся тем, что смесь основания и растворителя нагревают до  $60-90^{\circ}C$  до или в течение добавления соединений формулы  
25 (III) и/или галогенирующих агентов.

30

35

40

45