

Synthese von α -Fluoracrylsäure und Derivaten

K.-R. Gassen, D. Bielefeldt, A. Marhold und P. Andres

Zentrale Forschung der Bayer AG, 5090 Leverkusen (Deutschland)

(Eingegangen den 6. Juni 1991; akzeptiert den 16. September 1991)

Abstract

Three new routes to derivatives of α -fluoracrylic acid, including a laboratory synthesis and a large-scale method, are reported. The processes are (i) addition of elementary fluorine to acrylic esters and subsequent elimination of HF; (ii) addition of difluorocarbene to isopropenyl methyl ether, oxidation via ring opening and dehalogenation; and (iii) 'nitrofluorination' of 2,3-dichloropropene, hydrolysis and dechlorination.

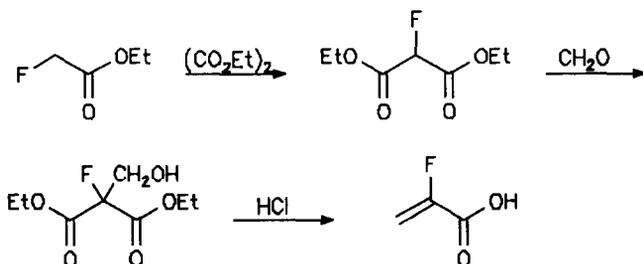
Einleitung

Polymere auf der Grundlage von α -Fluoracrylsäure-Derivaten besitzen zum Teil sehr gute optische und mechanische Eigenschaften. Die potentiellen Einsatzgebiete sind optische Gläser (Linsen, Compact-Disk), Fasern, Membranen u.ä. [1–5].

Dass diese Materialien aber bis heute keine kommerzielle Anwendung gefunden haben, ist hauptsächlich auf die schlechte Zugänglichkeit geeigneter α -Fluoracrylsäure-Vorstufen zurückzuführen.

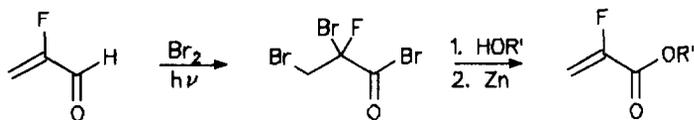
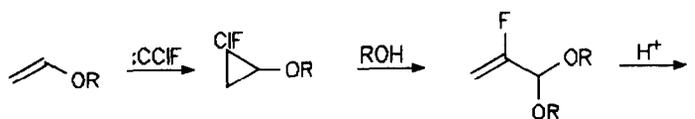
Jede der bisher publizierten α -Fluoracrylsäure-Synthesen hat ihre spezifischen Unzulänglichkeiten. Häufig werden teure, toxische oder explosive Ausgangsstoffe verwendet oder man benötigt viele Reaktionsschritte mit oft geringen Ausbeuten. Bezüglich ihrer allgemeinen Methodik lassen sich die verschiedenen Synthesen in vier Gruppen einteilen, die sich hinsichtlich des Startmaterials und der Zwischenstufen wie folgt unterscheiden:

(i) ausgehend von Fluoressigsäure [6–8]

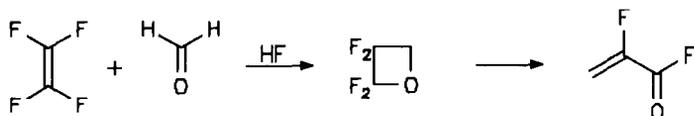


*Prof. Karl-Heinz Büchel zum 60. Geburtstag gewidmet.

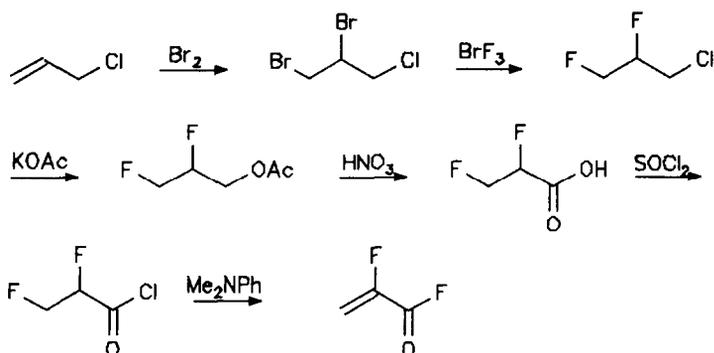
(ii) über Ringöffnung von Halogen-Fluor-Cyclopropanen [9, 10]



(iii) aus Tetrafluorethen [11, 12]



(iv) über Halogen-Propan-Derivate [13, 14]



Insgesamt verdeutlichen diese Beispiele, daß noch immer Bedarf an einer Darstellungsmethode für α -Fluoracrylsäure besteht, die (a) von gut handhab- und verfügbaren Ausgangsmaterialien ausgeht, (b) gute Ausbeuten liefert und (c) technisch realisierbar ist.

Wir haben uns dieser Problematik angenommen und konnten drei neue α -Fluoracrylsäure-Synthesen realisieren, die im folgenden vorgestellt werden sollen.

Experimenteller Teil

2,3-Difluorpropansäureethylester (3) (vgl. auch Ref. 15)

In eine Lösung aus 560 g (5,6 mol) Acrylsäureethylester in 7 l CCl_3F werden bei -78°C 5,6 mol Fluor (ca. 30% in He; ca. $0,5 \text{ mol h}^{-1}$) geleitet. Das Lösungsmittel wird grob abdestilliert und man erhält ein Rohproduktgemisch, das ohne weitere Reinigung zur Verseifung eingesetzt wird.

2,3-Difluorpropansäure (4) (vgl. auch Ref. 13)

2340 g rohes Fluorierungsgemisch **3** werden mit 5 l 50%iger Salpetersäure bis zum Ende Gasentwicklung (*ca.* 16 h) bei Raumtemperatur gerührt. Es wird direkt im Wasserstrahlvakuum destilliert [Kp₁₆: 82–85 °C; Fp: 36–38 °C; Ausbeute: 394 g; ¹H-NMR: δ =4.80 (ddd, $J_{\text{HF}}=47,5$ Hz, $J_{\text{HF}}=27,5$ Hz, $J_{\text{HH}}=1$ Hz, 2H), 5,32 (ddt, $J_{\text{HF}}=47,5$ Hz, $J_{\text{HF}}=30,0$ Hz, $J_{\text{HH}}=1$ Hz, 1 H) ppm; ¹⁹F-NMR: δ =119,0 (m, 1F), 152,0 (m, 1F) ppm].

 α -Fluorpropansäure (7)

Siehe Ref. 16.

2,3-Difluorpropansäurechlorid (5) (vgl. auch Ref. 13)

220 g (2,0 mol) 2,3-Difluorpropancarbonsäure werden mit 350 g (2,94 mol) Thionylchlorid bei 90 °C gerührt. Wenn die Gasentwicklung schwächer wird, werden 0,5 mol DMF zugesetzt und bis zum Ende der Gasentwicklung weitergerührt (insgesamt 18 h). Anschließend wird direkt destilliert [Kp_{ND}: 112–113 °C; Ausbeute: 229 g (89% d.Th.); IR: 1800 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR: δ =4,7–5,5 (m, 3H) ppm].

2,3-Difluorpropansäurechlorid (5) (vgl. auch Ref. 13)

In eine Suspension aus 1114 g (12,3 mol) Acrylsäurechlorid, 615 g (24,6 mol) Natriumfluorid und 6 l Trichlorfluormethan leitet man bei –78 °C bis –65 °C 7,5 mol Fluor (*ca.* 30% in He; *ca.* 0,5 mol h⁻¹). Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen, filtriert und fraktioniert über eine Füllkörperlösung [Kp_{ND}: 112–113 °C; Ausbeute: 25% d.Th.; IR: 1800 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ =4,7–5,5 (m, 3H) ppm].

2,3-Difluorpropansäure-2,2,3,4,4,4-hexafluorbutylester (6a) (neu)

In einer Lösung aus 50 g (0,27 mol) 2,2,3,4,4,4-Hexafluorbutan-1-ol und 21,6 g (0,27 mol) Pyridin in 200 ml trockenem Tetrachlormethan werden 34,6 g (0,27 mol) 2,3-Difluorpropansäurechlorid getropft. Es wird noch 1 Stunde nachgerührt, auf Wasser gegossen, extrahiert, getrocknet und destilliert [Kp₂₀: 84–86 °C; Ausbeute: 56 g (75% d.Th.); IR: 1790 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ =4,6–5,4 (m, 6H) ppm; ¹⁹F-NMR: δ =–4,1 (m, 3F, –CF₃), 38,2 (m, 2F, –CF₂–), 119,8 (m, 1F, –CO–CHF–), 132,6 (m, 1F, –CHF–), 151,7 (m, 1F, –CH₂F) ppm].

 α -Fluoracrylsäure-2,2,3,4,4,4-hexafluorbutylester (9a) (neu)

In eine Lösung aus 55,5 g (0,2 mol) 2,3-Difluorpropansäure-2,2,3,4,4,4-hexafluorbutylester und einer Spatelspitze Hydrochinon in 550 ml trockenem Ether wird bei –10 °C eine Lösung aus 23 g (0,19 mol) DBN in 1400 ml Ether getropft. Das Lösungsmittel wird in der Kälte im Vakuum entfernt und der Rückstand fraktioniert. [Kp₂₀: 53–54 °C; Ausbeute: 23 g (44% d.Th.); ¹H-NMR: δ =4.62 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 5,49 (dd, $J_{\text{HF}}=13$ Hz, $J_{\text{HH}}=2,5$ Hz, 1H, *Z*), 5,79 (dd, $J_{\text{HF}}=42$ Hz, $J_{\text{HH}}=2,5$ Hz, 1H, *E*) ppm; ¹⁹F-NMR: δ =–3,8 (m, 3F), 38,2 (m, 2F), 39,5 (dd, $J_{\text{HF}}=42$ Hz, $J_{\text{HF}}=13$ Hz, 1F), 132,9 (m, 1F) ppm; MS: 254, 73].

α -Fluoracrylsäurefluorid (8) (vgl. auch Ref. 13)

In einer Destillationsapparatur werden 78 g (0,6 mol) 2,3-Difluorpropansäurechlorid auf 90 °C erwärmt und tropfenweise mit 24 g (0,2 mol) Dimethylanilin versetzt, wobei bereits Produkt abdestilliert. Dazu gibt man vorsichtig 5 ml einer 70% igen HF-Lösung in Pyridin (ohne HF/Py befindet sich im Destillat auch α -Fluoracrylsäurechlorid), erhöht die Badtemperatur langsam auf 180 °C und destilliert das Produkt ab [K_{pND} : 29–31 °C; Ausbeute: 34 g (61% d.Th.); IR: 1830 cm^{-1} ; MS: 92, 64, 45]. Das α -Fluoracrylsäurefluorid ist stabilisiert (z.B. Hydrochinonmonoethylether) im Kühlschrank unbegrenzt lagerbar.

 α -Fluoracrylsäure-(cis/trans-2H-octafluorocyclopentyl)-methylester (9b) (neu)

Zu einer Lösung aus 33,4 g (0,14 mol) *cis/trans*-2-H-Octafluorocyclopentylmethanol, 14,6 g (0,14 mol) Triethylamin und 0,2 g Jonol in 200 ml trockenem Ether wird bei Raumtemperatur eine Lösung aus 14,0 g (0,15 mol) α -Fluoracrylsäurefluorid in 50 ml Ether getropft. Es wird auf Eis gegossen, die organische Phase mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird fraktioniert und die Destillate mit 200 ppm 4-(2,6,6-Trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-buten-2-ol (Jonol) stabilisiert [K_{p13} : 65–67 °C; Ausbeute: 28 g (56% d.Th.); $^1\text{H-NMR}$: δ = 4,54–5,45 (m, 3H), 5,48 (dd, $J_{\text{HF}} = 3$ Hz, 1H, Z), 5,88 (dd, $J_{\text{HF}} = 14$ Hz, $J_{\text{HH}} = 3,3$ Hz, 1H, E) ppm; $^{19}\text{F-NMR}$: δ = 38,0 (dd, $J_{\text{HF}} = 14$ Hz, $J_{\text{HF}} = 8$ Hz, 1 F), 34,0–58,0 (m, 6F), 97,6 u. 112,0 (m, 1F), 131,6 u. 144,3 (m, 1F) ppm].

d-Menthyl- α -fluoracrylamid (9c) (neu)

Zu 21,2 g (0,21 mol) Triethylamin in 200 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0 °C 23 g (0,18 mol) 2,3-Difluorpropancarbonsäurechlorid in 25 ml Dichlormethan getropft und 30 Minuten nachgerührt. Dazu tropft man bei –10 °C eine bei 0 °C hergestellte Mischung aus 39,3 g (0,20 mol) d-Menthylaminhydrochlorid und 26,3 g (0,26 mol) Triethylamin in 500 ml trockenem Dichlormethan. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, nacheinander mit Wasser, verd. Salzsäure und Hydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit [Rohausbeute: 92% d.Th.]. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Ether/Petrolether 1:2 erhält man wachsartiges Produkt [Ausbeute: 24 g (59% d.Th.); IR: 3280 (NH), 1660, 1645 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ = 0,70–2,05 (m, 18H), 3,85 (m, 1H), 5,10 (dd, $J_{\text{HF}} = 16$ Hz, $J_{\text{HH}} = 3,7$ Hz, 1H, Z), 5,66 (dd, $J_{\text{HF}} = 47$ Hz, $J_{\text{HH}} = 3,7$ Hz, 1H, E), 6,12 (s, 1H, NH) ppm].

(2,2-Difluor-1-methylcyclopropyl)methylether (11) (vgl. auch Ref. 17)

In einem 3 l-Emaile-Autoklaven werden zu 500 g (6,94 mol) Methylisopropenylether, 648 g (7,01 mol) Epichlorhydrin, 42 g (0,25 mol) Tetrabutylammoniumchlorid und 10 g Hydrochinon, 147 g Frigen 22 gedrückt. Anschließend wird auf 115 °C erwärmt und binnen 6 h weitere 735 g Frigen 22 (insgesamt 10,26 mol) zugeedrückt. Der Maximaldruck beläuft sich auf

21 bar. Man läßt noch 6 h bei 115 °C rühren und erhält durch Destillation über eine 1,2 m-Füllkörperkolonne hinreichend reines Produkt [Ausbeute: 380 g (43% d.Th.); K_{pND} : 80–86 °C].

1,1,4-Tribrom-3,3-difluorbutan-2-on (12) (neu)

45,0 g (0,37 mol) (2,2-Difluor-1-methylcyclopropyl)methylether werden mit 240 g (1,5 mol) Brom und 300 ml Wasser 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt, mit Ether extrahiert, die organische Phase getrocknet und destilliert [Ausbeute: 85,5 g (67% d.Th.); K_{p16} : 101–103 °C; IR: 1770 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$: $\delta=3,79$ (t, $J_{\text{HF}}=13$ Hz, 2H), 6,40 (s, 1H) ppm; $^{19}\text{F-NMR}$: $\delta=23,4$ (t, $J_{\text{HF}}=13$ Hz, 2F) ppm].

3-Brom-2,2-difluorpropansäure (13) (neu)

Die Haloform-Reaktion von 1,1,4-Tribrom-3,2-difluorbutan-2-on kann ohne dessen vorherige Isolierung durchgeführt werden. Dazu wird eine Reaktionsmischung wie oben hergestellt und ein weiteres Äquivalent Brom zugetropft. Anschließend tropft man unter Eiskühlung 45% ige Natronlauge (ca. 10 Mol-Äquivalente) zu und läßt über Nacht rühren. Es wird mit Hydrogensulfit-Lösung entfärbt, mit konz. Salzsäure angesäuert, mit Ether extrahiert, getrocknet und destilliert [Ausbeute: 44,8 g (64% d.Th.); K_{p14} : 90 °C; Fp: 49–50 °C; IR: 1760 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$: $\delta=3,78$ (t, $J_{\text{HF}}=13$ Hz, 2H), 10,28 (s, 1H) ppm; $^{19}\text{F-NMR}$: $\delta=26,8$ (t, $J_{\text{HF}}=13$ Hz, 2F) ppm].

3-Brom-2,2-difluorpropansäurechlorid (14) (vgl. auch Ref. 18)

50 g (0,26 mol) 3-Brom-2,2-difluorpropansäure und 37,5 g (0,32 mol) Thionylchlorid werden bei Raumtemperatur bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Nach Zugabe von 1 ml DMF wird nochmals bis Ende der Gasentwicklung gerührt. Anschließend wird direkt destilliert [Ausbeute: 46 g (84% d.Th.); K_{pND} : 111–112 °C; IR: 1790 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$: $\delta=3,79$ (t, $J_{\text{HF}}=12,5$ Hz, 2H) ppm].

3-Brom-2,2-difluorpropansäureethylester (17) (vgl. auch Ref. 18)

19 g (91 mmol) 3-Brom-2,2-difluorpropansäurechlorid werden zu 60 ml Ethanol getropft und 3 h zum Rückfluß erhitzt. Es wird mit Wasser verdünnt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat entsäuert, getrocknet und destilliert [Ausbeute: 14,5 g (73% d.Th.); K_{p50} : 78–80 °C; IR: 1760 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$: $\delta=1,38$ (t, $J_{\text{HH}}=7,5$ Hz, 3H), 3,74 (t, $J_{\text{HF}}=12,5$ Hz, 2H), 4,39 (q, $J_{\text{HH}}=7,5$ Hz, 2H) ppm].

α -Fluoracrylsäurefluorid (15) (vgl. auch Ref. 13)

Zu einer gut gerührten Suspension aus 25 g (0,38 mol) Zink (Säuregewaschen) und 50 ml trockenem Diglyme werden bei 100 °C langsam 52 g (0,25 mol) 3-Brom-2,2-difluorpropansäurechlorid getropft. Das Produkt wird über eine kleine Vigreux-Kolonne direkt in die Vorlage destilliert, die zur Stabilisierung 10 mg 4-Methoxyphenol enthält. Die Badtemperatur wird anschließend bis 170 °C gesteigert [Ausbeute: 15 g (=65% d.Th.); K_{pND} : 28–31 °C; IR: 1830 cm^{-1} (C=O)].

α -Fluoracrylsäureethylester (18) (vgl. auch Ref. 8)

5 g (23 mmol) 3-Brom-2,2-difluorpropansäureethylester werden bei 100 °C in eine Suspension aus 5 g (77 mmol) Zink, 10 ml Wasser und einem Tropfen konz. Schwefelsäure getropft. Das Produkt destilliert dabei azeotrop ab. Das Destillat wird mit 10 mg 4-Methoxyphenol stabilisiert, mit Ether extrahiert und die organische Phase getrocknet. Nach Filtration und Abdampfen des Lösungsmittel verbleibt reines Produkt [Ausbeute: 1,5 g (55% d.Th.); $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1,36$ (t, $J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 3H), 4,38 (q, $J_{\text{HF}} = 7,5$ Hz, 2H), 5,31 (dd, $J_{\text{HF}} = 13$ Hz, *cis*, $J_{\text{HH}} = 2,5$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J_{\text{HF}} = 42,5$ Hz, *trans*, $J_{\text{HH}} = 2,5$ Hz, 1H) ppm].

 *α -Fluoracrylsäure-*n*-butylester (16) (vgl. auch Ref. 19)*

Zu einer Mischung aus 37 g (0,5 mol) *n*-Butanol, 50,5 g (0,5 mol) Triethylamin und 20 mg 2-Methoxyphenol in 500 ml Ether werden bei 15–20 °C 50 g (0,54 mol) α -Fluoracrylsäurefluorid getropft. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur ist der Umsatz vollständig. Es wird filtriert, mit kalter verdünnter Salzsäure gewaschen, getrocknet und über eine Vigreux-Kolonnen destilliert [Ausbeute: 60 g (82% d.Th.); $K_{\text{p}30}$: 66–67 °C; IR: 1740 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0,95$ (t, $J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 3H), 1,41 (sex., $J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H), 1,79 (quin., $J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H), 4,24 (t, $J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H), 5,30 (dd, $J_{\text{HF}} = 14$ Hz, *cis*, $J_{\text{HH}} = 2,5$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J_{\text{HF}} = 43$ Hz, *trans*, $J_{\text{HH}} = 2,5$ Hz, 1H) ppm].

2,3-Dichlor-2-fluor-1-nitropropan (20) (vgl. auch Ref. 20)

In einem 40 l VA-Gefäß werden zu einer Mischung aus 3430 ml (82,8 mol) Salpetersäure (wasserfrei 100%) und 18 l HF (wasserfrei) bei –10 °C 6742 g (60,7 mol) 2,3-Dichlorpropen binnen 11 h dosiert. Nach vollständiger Zugabe wird noch 3 h nachgerührt und der Ansatz auf Eis gegeben. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und abgetrennt. Der Wassergehalt des Produkts liegt bei ca. 0,5% (Karl-Fischer). Mit Calciumchlorid getrocknete Ware hat einen Wassergehalt von <0,1% [Ausbeute: 7724 g (feucht), 72% d.Th.; Reinheit: 97%; $K_{\text{p}0,07}$: 48–50 °C; n_{D}^{24} : 1,4578; IR: 1560 cm^{-1} (NO_2)]. Die Rohware wurde feucht weiter umgesetzt zur 2,3-Dichlor-2-fluorpropansäure (21).

2,3-Dichlor-2-fluorpropansäure (21) (neu)

1170 g (6,65 mol) 2,3-Dichlor-2-fluor-1-nitropropan (97%) werden zu einer auf 145–150 °C erwärmten Mischung aus 1500 ml konzentrierter Schwefelsäure und 10 ml Wasser binnen 5 h getropft. Es wird noch kurz nachgerührt und der Ansatz auf Eis gegeben. Es wird zuerst mit Chloroform und dann mit Diethylether gut extrahiert und die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend werden die organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingengt und im Wasserstrahlvakuum destilliert [Ausbeute: 925,6 g (87% d.Th.); $K_{\text{p}18}$: 98–101 °C; Fp: 30 °C; IR: 2950, 1760 cm^{-1} ; GC/MS(CI): 161, 125, 91]. Zur Herstellung der niederen Ester wird die Säure nicht isoliert sondern direkt mit dem entsprechenden Alkohol umgesetzt.

2,3-Dichlor-2-fluorpropancarbonsäurechlorid (22) (vgl. auch Ref. 21)

Eine Mischung aus 1096,5 g (6,8 mol) 2,3-Dichlor-2-fluorpropancarbonsäure (92%), 2052 g (17,3 mol) Thionylchlorid und 1 g Lithiumchlorid wird langsam aufgeheizt und bis Ende der Gasentwicklung bei 78–80 °C gerührt. Nach ca. 16 h ist der Umsatz vollständig (GC). Anschließend wird erst das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert, der Rückstand mit Benzol versetzt, nochmals ein Vorlauf genommen und dann das Produkt destilliert [Ausbeute: 665 g (60% d.Th.); $K_{p_{50}}$: 54 °C; IR: 1780 cm^{-1} ; GC/MS: 179/181].

2,3-Dichlor-2-fluorpropansäuremethylester (23a) (vgl. auch Ref. 21)

In eine schwefelsaure Lösung aus 2,3-Dichlor-2-fluorpropansäure, hergestellt aus 500 g (2,84 mol) 2,3-Dichlor-2-fluor-1-nitropropan, 750 ml konzentrierter Schwefelsäure und 1 ml Wasser werden 182 g (5,68 mol) Methanol getropft und 2 h bei Rückfluß gerührt. Der Ansatz wird auf Eis gegeben, gut mit Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Rohware wird destilliert [Ausbeute: 230 g (47% d.Th.); $K_{p_{22}}$: 60–62 °C; IR: 3000, 2950, 1780 cm^{-1}].

2,3-Dichlor-2-fluorpropansäureethylester (23b) (vgl. auch Ref. 21)

In eine schwefelsaure Lösung aus 2,3-Dichlor-2-fluorpropansäure, hergestellt aus 500 g (2,84 mol) 2,3-Dichlor-2-fluor-1-nitropropan, 750 ml konzentrierter Schwefelsäure und 1 ml Wasser werden 261 g (5,68 mol) Ethanol zugetropft und 2 h bei Rückfluß gerührt. Der Ansatz wird auf Eis gegeben, gut mit Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Rohware wird destilliert [Ausbeute: 301 g (63% d.Th.); $K_{p_{22}}$: 70–72 °C; IR: 2970, 1780, 1420 cm^{-1}].

2,3-Dichlor-2-fluorpropansäure-n,s-butylester (23c) (neu)

In eine schwefelsaure Lösung aus 2,3-Dichlor-2-fluorpropansäure, hergestellt aus 1000 g (5,7 mol) 2,3-Dichlor-2-fluor-1-nitropropan, 1400 ml konzentrierter Schwefelsäure und 100 ml Wasser werden 837 g (11,3 mol) n-Butanol getropft und 3 h bei Rückfluß gerührt. Der Ansatz wird auf Eis gegeben, gut mit Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Rohware wird destilliert [Ausbeute: 767 g (75% d.Th.); $K_{p_{22}}$: 95–99 °C; IR: 1770 cm^{-1}].

2,3-Dichlor-2-fluorpropancarbonsäure-n-butylester (24a) (neu)

Zu einer Mischung aus 159 g (2,15 mol) n-Butanol, 217 g (2,15 mol) Triethylamin in 1200 ml trockenem Diethylether tropft man bei 15–20 °C 350 g (1,95 mol) 2,3-Dichlor-2-fluorpropan-carbonsäurechlorid. Es wird noch 2 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird auf 0 °C abgekühlt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und gut mit Diethylether gewaschen. Die Etherphasen werden einmal mit verdünnter Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und anschließend destilliert [Ausbeute: 360 g (83% d.Th.); $K_{p_{26}}$: 99–101 °C; IR: 2950, 1780 cm^{-1}].

2,3-Dichlor-2-fluor-propansäureamid (24b) (neu)

In eine Mischung aus 36 g (0,2 mol) **22** in 150 ml Diethylether wird bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam bis zur Sättigung Ammoniak-Gas eingeleitet. Verbrauch: 12 g (0,8 mol). Der Ansatz wird anschließend auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und gut mit Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt [Ausbeute: 31,7 g (99% d.Th.); Fp: $66\text{--}67\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR: 3310, 3150, 1695, 1420, 1220, 1145, 1060, 910, 740 cm^{-1}].

2,3-Dichlor-2-fluor-propansäurediethylamid (24c) (neu)

Zu einer Mischung aus 40 g (0,22 mol) 2,3-Dichlor-2-fluorpropansäurechlorid in 100 ml trockenem Diethylether werden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 32 g (0,44 mol) Diethylamin in 50 ml trockenem Diethylether getropft. Es wird kurz nachgerührt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und gut mit trockenem Diethylether gewaschen. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. [Ausbeute: 43,2 g (94% d.Th.); K_{PND} : $192\text{--}195\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR: 2950, 1660, 1440 cm^{-1}].

 α -Fluoracrylsäure-methylester (25a) (vgl. auch Ref. 21)

Zu einer Mischung aus 10 g frisch aktiviertem Zink, 50 ml Wasser und einem Tropfen konzentrierter Schwefelsäure wird bei $100\text{--}110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 10 g (57 mmol) 2,3-Dichlor-3-fluorpropansäuremethylester getropft. Das Produkt destilliert azeotrop mit Wasser ab. Das Destillat wird mit Diethylether extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand destilliert. Das Destillat wird mit 4-(2,6,6-Trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-buten-2-ol (Jonol) stabilisiert [Ausbeute: 1,8 g (52% d.Th.); K_{PND} : $90\text{--}93\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR: 2900, 1750, 1320, 1150 cm^{-1}].

 α -Fluoracrylsäure-ethylester (25b) (vgl. auch Ref. 8)

Zu einer Mischung aus 50 g frisch aktiviertem Zink, 100 ml Wasser und einem Tropfen konzentrierter Schwefelsäure wird bei $100\text{--}110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 50 g (0,26 mol) 2,3-Dichlor-3-fluorpropansäureethylester getropft. Das Produkt wird azeotrop mit Wasser abdestilliert. Das Destillat wird mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird destilliert. Das Destillat wird mit 4-(2,6,6-Trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-buten-2-ol (Jonol) stabilisiert [Ausbeute: 21 g (77% d.Th.); K_{PND} : $107\text{--}110\text{ }^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1,36$ (t, $J_{\text{HH}} = 7,5\text{ Hz}$, 3H), 4,38 (q, $J_{\text{HF}} = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 5,31 (dd, $J_{\text{HF}} = 13\text{ Hz}$, *cis*, $J_{\text{HH}} = 2,5\text{ Hz}$, 1H), 5,68 (dd, $J_{\text{HF}} = 42,5\text{ Hz}$, *trans*, $J_{\text{HH}} = 2,5\text{ Hz}$, 1H) ppm; IR: 2950, 1740, 1320, 1170 cm^{-1}].

 *α -Fluoracrylsäure-*n,s*-butylester (25c) (vgl. auch Ref. 19)*

Zu einer Mischung aus 500 g frisch aktiviertem Zink, 1200 ml Wasser und 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure werden bei $100\text{--}110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 970 g (4,5 mol) **23c** getropft und das Produkt azeotrop abdestilliert. Die organische Phase des Destillates wird abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Die

wäßrige Phase wird gut mit Dichlorethan extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die vereinigten organischen Phasen werden gemeinsam destilliert. Das Produkt wird mit 4-(2,6,6-Trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-buten-2-ol (Jonol) stabilisiert [Ausbeute: 540,5 g (92%); K_{p22} : 49–51 °C].

α -Fluoracrylsäure-n-butylester (26a) (vgl. auch Ref. 19)

Zu einer Mischung aus 340 g Zink, 700 ml Wasser und 1 ml konzentrierter Schwefelsäure werden bei 110 °C 338 g (1,56 mol) 2,3-Dichlor-2-fluorpropansäure-n-butylester getropft. Das Produkt destilliert azeotrop mit Wasser ab. Vom Destillat wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige gut mit Diethylether extrahiert. Die Phasen werden getrocknet und die Etherphase anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird destilliert [Ausbeute: 146,5 g (73% d.Th.); K_{p24} : 49–51 °C; $^1\text{H-NMR}$: $\delta=0,95$ (t, $J_{\text{HH}}=7,5$ Hz, 3H), 1,41 (sex., $J_{\text{HH}}=7,5$ Hz, 2H), 1,79 (quin., $J_{\text{HH}}=7,5$ Hz, 2H), 4,24 (t, $J_{\text{HH}}=7,5$ Hz, 2H), 5,30 (dd, $J_{\text{HF}}=14$ Hz, *cis*, $J_{\text{HH}}=2,5$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J_{\text{HF}}=43$ Hz, *trans*, $J_{\text{HH}}=2,5$ Hz, 1H) ppm; IR: 1740, 1660 cm^{-1}].

α -Fluoracrylsäureamid (26b) (vgl. auch Ref. 22)

Zu einer Mischung aus 20 g frisch aktiviertem Zink, 100 ml Wasser, 1 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure und 20 ml Tetrahydrofuran werden 20 g (0,125 mol) **24b** portionsweise zugegeben. Die Reaktion verläuft leicht exotherm. Nach 1 Stunde ist der Umsatz vollständig. Der Ansatz wird filtiert und gut mit Dichlorethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt [Ausbeute: 3 g (27% d.Th.); Fp: 114–115 °C; IR: 3350, 3200, 1680, 1640, 1420, 1200, 1100, 900 cm^{-1}]. Das Produkt wird mit 4-(2,6,6-Trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-buten-2-ol (Jonol) stabilisiert.

α -Fluoracrylsäure-diethylamid (26c) (neu)

Zu einer Mischung aus 5 g Zink, 50 ml Wasser und einem Tropfen konzentrierter Schwefelsäure wird bei 100–110 °C 5 g (23 mmol) 2,3-Dichlor-2-fluor-propansäure-diethylamid getropft und azeotrop abdestilliert. Das Destillat wird mit Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt [Ausbeute: 2,6 g (79% d.Th.); $K_{p\text{ND}}$: 143–145 °C; IR: 3500, 2980, 1640 cm^{-1}].

Synthesen

Über Elementarfluorierung von Acrylsäure-Derivaten

Durch Fluorierung von Acrylsäureester **1** bzw. Acrylsäurechlorid **2** sind die 2,3-Difluorpropansäure-Derivate **3** bzw. **5** zugänglich. Der Ester **3** wird nicht isoliert, sondern direkt mit halbkonzentrierter Salpetersäure zur 2,3-Difluorpropansäure **4** verseift. Diese kann in die α -Fluoracrylsäure **7** [16] bzw. in das 2,3-Difluorpropansäurechlorid **5** [13] überführt werden.

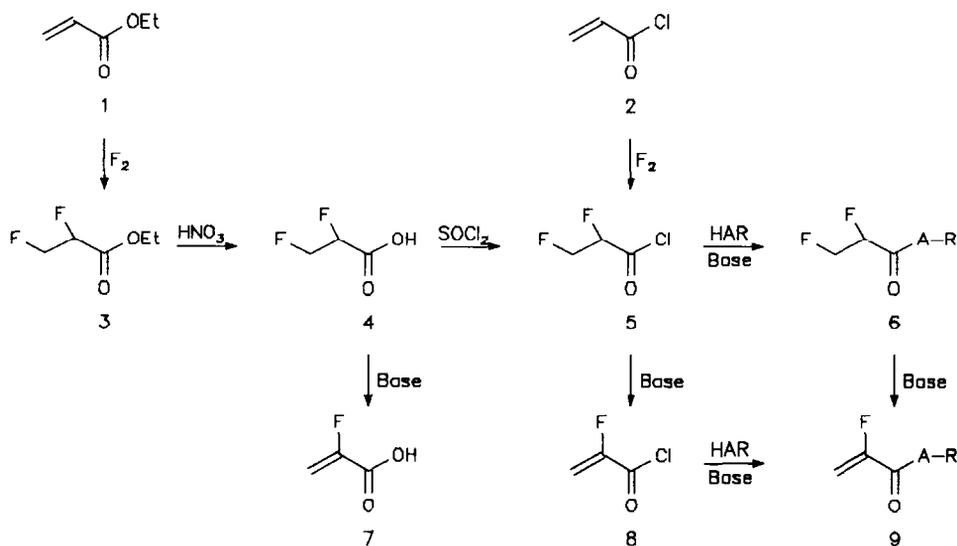
Ausgehend vom Säurechlorid **5** bestehen zur Herstellung von α -Fluoracrylsäurederivaten **9** mehrere Alternativen (Schema 1):

- Umsetzung mit einem Nucleophil zu 2,3-Difluorpropansäurederivaten **6** mit anschließender HF-Abspaltung;
- HF-Abspaltung zu α -Fluoracrylsäurefluorid **8** und anschließende Umsetzung mit Nucleophilen;
- HF-Abspaltung ohne Isolierung des α -Fluoracrylsäurefluorids **8** und Umsetzung mit Nucleophilen im 'Eintopf-Verfahren'.

Durch Elementarfluorierung geeigneter Acrylsäure-Derivate eröffnet sich ein bequemer Zugang zu 2,3-Difluorpropansäure-Verbindungen, aus denen durch einfache Standardreaktionen α -Fluoracrylsäure-Derivate zugänglich sind. Der Einsatz von elementarem Fluor im ersten Reaktionsschritt erfordert eine entsprechende Sicherheitstechnik. Im Labor konnten nach dieser Synthese kg-Mengen hergestellt werden.

Über die Ringöffnung von (2,2-Difluor-1-methyl-cyclo-propyl)-methylether

Im Zusammenhang mit der Bearbeitung der Substanzklasse der Fluorhaltigen Cyclopropane fiel unser Interesse auf den bekannten, leicht zugänglichen (2,2-Difluor-1-methylcyclopropyl)methylether **11** [17] der ein beacht-



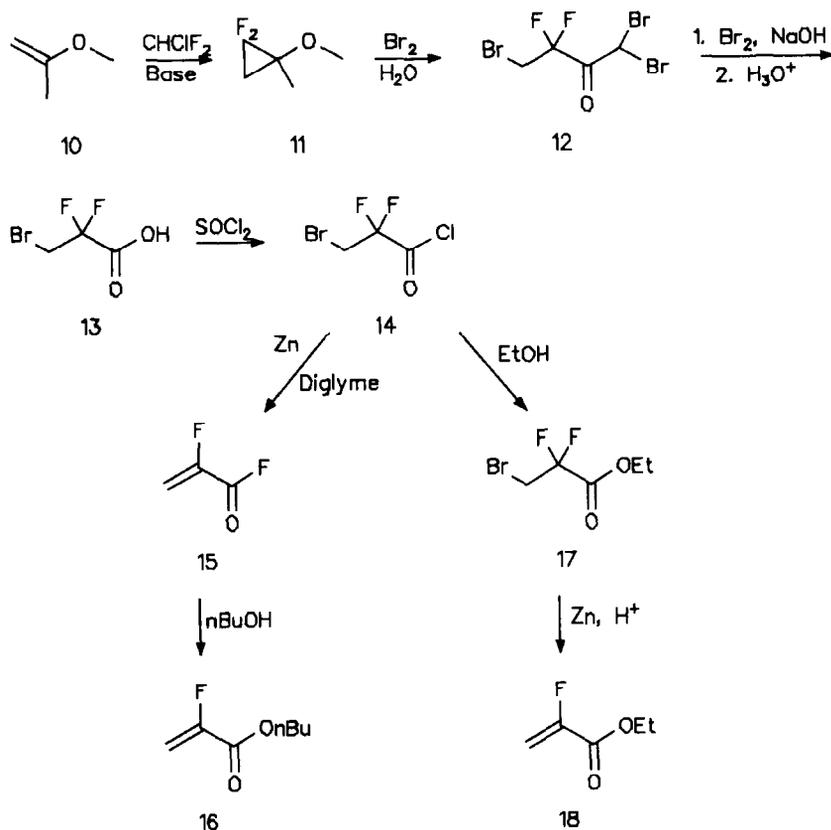
Verbindung	A	R	Methode
9a	-O-	2,2,3,4,4,4-Hexafluorbutyl	a
9b	-O-	(<i>cis/trans</i> -2 <i>H</i> -Octafluorocyclopentyl)-methyl	b
9c	-NH-	d-Menthyl	c

Schema 1.

liches Synthesepotential für Fluorzwischenprodukte aufweisen sollte. Eine neue Synthese von α -Fluoracrylsäurefluorid ausgehend von **11** zeigt Schema 2.

Die ionische elektrophile Ringöffnung von **11** mit Brom führt zum (2-Brom-1,1-difluorethyl)methylketon, welches unter den Reaktionsbedingungen direkt zum Keton **12** weiterbromiert wird. Letzteres kann isoliert werden oder direkt durch Zugabe von Natronlauge und weiterem Brom einer Haloform-Reaktion unterworfen werden. Die so erhaltene Säure **13** kann problemlos in ihr Säurechlorid **14** überführt werden, dessen Dehalogenierung mittels Zink unter gleichzeitiger Fluorierung das α -Fluoracrylsäurefluorid **15** liefert. Auch aus den Estern, z.B. aus Ethylester **17**, ist die Einführung der Doppelbindung durch Dehalogenierung möglich. Aus dem Säurefluorid **15** sind die Ester leicht zugänglich. Hier sei beispielhaft die einfache Herstellung von reinem *n*-Butylester **16** aufgeführt.

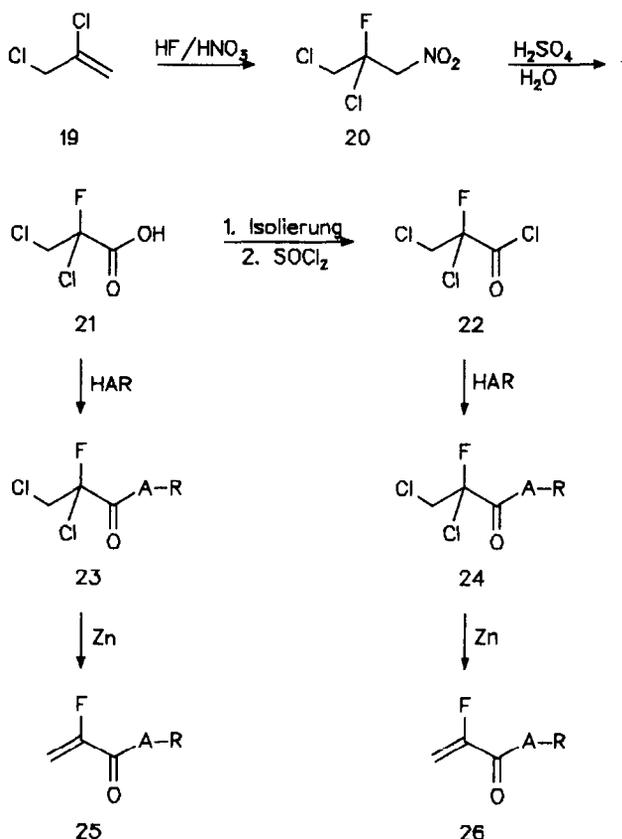
Hiermit steht ein weiterer einfacher Zugang zu α -Fluoracrylsäure-Derivaten im Labormaßstab zur Verfügung.



Schema 2.

Über die Nitrofluorierung von 2,3-Dichlorpropen mit HF/HNO₃ und anschließender oxidativer Hydrolyse

Die konjugierte Addition der Gruppen Fluor und Nitro an Alkene ('Nitrofluorierung') ist eine präparativ wertvolle Methode zur Einführung eines Fluor-Atoms aus Fluorwasserstoff [23]. Man beobachtet Markownikow-Orientierung mit oft geringer Spezifität, wenn sich die Kationen-Stabilitäten nicht hinreichend unterscheiden [24]. Wird die 2-Position jedoch mit einem



Verbindung	A	R	Verbindung	A	R	Methode
23a	-O-	Me	25a	-O-	Me	a
23b	-O-	Et	25b	-O-	Et	a
23c	-O-	Bu ⁿ	25c	-O-	Bu ⁿ	a
24a	-O-	Bu ⁿ	26a	-O-	Bu ⁿ	a
24b	-NH-	H	26b	-NH-	H	b
24c	-NEt-	Et	26c	-NEt-	Et	b

Schema 3.

Halogen-Atom stabilisiert, wie z.B. im 2,3-Dichlorpropen, entsteht regioselektiv nur das 'Markownikow-Produkt' [20].

Das 2,3-Dichlor-2-fluor-1-nitropropan erschien uns als geeignetes Zwischenprodukt zur Synthese der α -Fluoracrylsäure (Schema 3).

Für die Umsetzung von 2,3-Dichlorpropen mit HF/HNO₃ konnten schnell geeignete Bedingungen gefunden werden. Das Produkt braucht keiner Destillation (Zersetzungsgefahr!) unterworfen werden, und wird nach einfacher Wäsche mit Wasser ohne Trocknung direkt im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. Der typische Wassergehalt von **20** liegt bei ca. 0,5% (Karl-Fischer).

Die oxidative Hydrolyse einiger Fluoralkyl-nitromethane zu Fluoralkyl-carbonsäuren ist aus der Literatur bekannt [25]. Angewendet auf die Umsetzung von **20** liefert dieses Verfahren unter geeigneten Bedingungen die 2,3-Dichlor-2-fluorpropansäure **21** in guten Ausbeuten. Die Carbonsäure **21** kann extraktiv isoliert werden (z.B. zur Umsetzung zum Säurechlorid **22**), was in vielen Fällen aber nicht nötig ist. Die Umsetzung der Säure **21** zum Säurechlorid **22** kann mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid erfolgen. Die Derivatisierung aus dem Säurechlorid gelingt problemlos nach Standardprozeduren. Die Ausbeuten liegen zwischen 80 und 98%. Die Umsetzung zu den Estern kann auch aus dem Gemisch der Säure **21** und der Schwefelsäure erfolgen. Dazu wird der entsprechende Alkohol einfach zu dem Reaktionsgemisch gegeben und bis zum Reaktionsende erwärmt. Die Ester **23** werden dann extraktiv isoliert.

Die Dechlorierung der verschiedenen 2,3-Dichlor-2-fluorpropansäure-Derivate gelingt mit Zink nach zwei etwas unterschiedlichen Methoden.

(a) Leicht flüchtige Produkte werden hergestellt, indem man das Ausgangsmaterial in eine auf 100 °C erwärmte Suspension aus säureaktiviertem Zink in Wasser tropft und das α -Fluoracrylsäure-Derivat als Azeotrop mit Wasser direkt abdestilliert.

(b) Schwerer flüchtige Produkte werden hergestellt, indem man das Ausgangsmaterial, frisch aktiviertes Zink und Wasser bei Raumtemperatur gut rührt und nach beendeter Reaktion extraktiv aufarbeitet.

Da in einfachen Verfahren nur preiswerte Chemikalien verwendet werden, ist eine technische Realisierung dieses Verfahrens am aussichtsreichsten. Wir sehen diesen Weg als bisher besten Zugang zu α -Fluoracrylsäure-Derivaten an.

References

- 1 B. Block, C. Cavalli und D. Charrier, (nach ONERA), *Ger. Offen* 2 950 491(1980/78).
- 2 C. U. Pittmann, M. Ueda, K. Iri und Y. Imai, *Macromolecules*, 13 (1980) 1031.
- 3 A. Ohmori, N. Tomihashi und T. Kitahara (nach Daikin Kogyo Co.), *Eur. Pat.* 128 516(1984/83) und *Eur. Pat.* 128 517(1984/83).
- 4 A. Ohmori und K. Ishiwari (nach Daikin Kogyo Co.), *Eur. Pat.* 158 113(1985/84).
- 5 A. Ohmori, T. Yasuhara, N. Izutani und Y. Ueda (nach Daikin Kogyo Co.), *Eur. Pat.* 180 913(1985/84).
- 6 B. Block, C. Cavalli und D. Charrier (nach Office National d'Etude, France), *US Pat.* 4 197 466(1981/79).

- 7 R. Heumüller, G. Siegemund, G. Wieners und P. Herbrechtsmeier (nach Hoechst AG), *Eur. Pat. 0 203 462*(1986/85).
- 8 (a) A. Thenappan und D. J. Burton, *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 4639; (b) A. Thenappan und D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.*, 48 (1990) 153.
- 9 H. Takahashi, T. Konoike, T. Tsuji und W. Nagata (nach Shionogi & Co. Ltd.), *Eur. Pat. 0 127 920*(1984/83).
- 10 H. Molines, T. Nguyen und C. Wakselmann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1985) 754, 756.
- 11 A. Ohmori, T. Kitahara und S. Takagi (nach Daikin Ind. Ltd.), *Eur. Pat. 0 136 668*(1985/84).
- 12 F. G. Drakesmith, R. D. Richardson, O. J. Stewart und P. Tarrant, *J. Org. Chem.*, 33 (1968) 286.
- 13 L. S. Boguslavskaya, N. Chuvatkin, T. V. Morosava, I. Y. Panteleeva, A. Kartashov und A. P. Sineokov, *Zh. Org. Khim.*, 23 (1987) 1173.
- 14 L. S. Boguslavskaya, K. V. Yarovykh und A. B. Buloviyatova, *Zh. Org. Khim.*, 5 (1969) 1932.
- 15 J. A. Brocks, R. Kosfeld, P. Sartori und M. Schmeisser, *Chem. Ber.*, 103 (1970) 1692.
- 16 A. L. Henne und C. J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, 76 (1954) 479.
- 17 M. Kamel, W. Kimpenhaus und J. Buddrus, *Chem. Ber.*, 109 (1976) 2351.
- 18 R. Joylan, H. Molines, R. Labia und M. Wakselman, *J. Med. Chem.*, 31 (1988) 370.
- 19 H. Gault und Ph. Bouvier, *C.R. Acad. Sci., Ser. C*, 268 (1969) 354.
- 20 A. G. Talybov, I. C. Mursakulov, M. M. Guseinov und V. A. Smit, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, (1982) 654.
- 21 M. Suefuji (nach Daikin Kogyo Co.), *Jpn. Pat. 60 158 134*(1984/85).
- 22 A. Ohmori und T. Yasuhara (nach Daikin Kogyo Co.), *Eur. Pat. 279 331*(1987/88).
- 23 G. A. Olah und M. Nojima, *Synthesis*, (1973) 785.
- 24 I. L. Knunjants, L. S. German und I. N. Rozhkov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, (1963) 1946.
- 25 I. L. Knunjants, L. S. German und I. N. Rozhkov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, (1962) 1950.