



등록특허 10-2720359



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월23일
(11) 등록번호 10-2720359
(24) 등록일자 2024년10월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 201/12 (2006.01) *B01J 31/22* (2006.01)
C07C 201/16 (2006.01) *C07C 205/06* (2006.01)
C07C 231/22 (2006.01) *C07C 237/28* (2006.01)
C07C 253/14 (2006.01) *C07C 253/32* (2006.01)
C07C 255/60 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 201/12 (2013.01)
B01J 31/2226 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7033226
- (22) 출원일자(국제) 2015년05월29일
심사청구일자 2020년05월22일
- (85) 번역문제출일자 2016년11월28일
- (65) 공개번호 10-2017-0013249
- (43) 공개일자 2017년02월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/033131
- (87) 국제공개번호 WO 2015/184229
국제공개일자 2015년12월03일

- (30) 우선권주장
62/004,459 2014년05월29일 미국(US)
62/027,275 2014년07월22일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

JP05132450 A*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 서희민

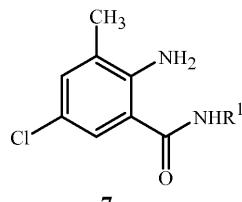
(54) 발명의 명칭 공기 산화에 의한 3-메틸-2-니트로벤조산의 제조 공정

(57) 요약

3-메틸-2-니트로벤조산의 제조 방법이 개시되며, 본 방법에서는 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠을 산소 공급원 및 개시제의 존재 하에서 산화 촉매와 배합하되, 단 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠의 99% 미만이 산화된다.

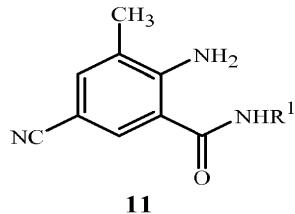
화학식 7 및 화학식 11의 화합물의 제조 방법이 또한 개시되는데, 본 방법은 상기에 개시된 방법에 의해 제조된 3-메틸-2-니트로벤조산을 사용하는 것을 특징으로 한다.

[화학식 7]



(뒷면에 계속)

[화학식 11]



(여기서, R¹은 C₁-C₇ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 C₄-C₇ 알킬사이클로알킬임).

(52) CPC특허분류

C07C 201/16 (2013.01)
C07C 205/06 (2013.01)
C07C 231/22 (2013.01)
C07C 237/28 (2013.01)
C07C 253/14 (2013.01)
C07C 253/32 (2013.01)
C07C 255/60 (2013.01)
B01J 2531/845 (2013.01)
Y02P 20/582 (2020.08)

(72) 발명자

스펜스, 루퍼트

캐나다 케이7엠 4지3 온타리오 킹스톤 웰본 애비뉴
200

수리세티, 벤카테스와라 라오

캐나다 케이7엠 8이6 온타리오 킹스톤 뮤어필드 크
레스 699

크로포드, 사라 메이

캐나다 케이7엠 4씨2 온타리오 킹스톤 팔커크 테라
스 136

(56) 선행기술조사문헌

JP2001011026 A*
 JP2000290235 A*
 JP2008523069 A*
 US05591890 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

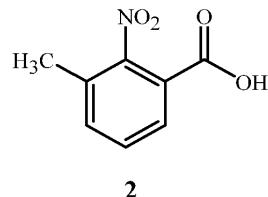
명세서

청구범위

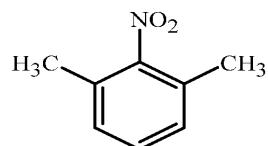
청구항 1

화학식 1의 화합물을 산소 공급원 및 개시제의 존재 하에서 산화 촉매와 접촉시키는 단계, 및 화학식 1의 화합물의 99% 미만이 산화되는 경우 반응을 종료시키는 단계를 포함하며, 여기서 산소 공급원은 공기, 산소 가스가 풍부한 캐리어 가스 또는 산소 가스를 포함하는 것인, 화학식 2의 화합물의 제조 방법:

[화학식 2]



[화학식 1]



1

청구항 2

제1항에 있어서, 산화 촉매는 코발트(II), 코발트(III), 망간(II), 망간(III), 철(II) 또는 철(III) 염, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 산화 촉매는 코발트(II) 아세테이트 4수화물을 포함하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 산소 공급원은 공기를 포함하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 개시제는 아세트알데하이드, 프로피온알데하이드, 메타알데하이드, 파라알데하이드 또는 메틸에틸케톤, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 개시제는 아세트알데하이드를 포함하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 1의 화합물, 산화 촉매, 산소 공급원 및 개시제는 적합한 용매의 존재 하에서 접촉되는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 적합한 용매는 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 헥산산, 2-에틸헥산산, 아세트산 무수물, o-다이클로로벤젠 또는 클로로벤젠, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 적합한 용매는 아세트산 또는 아세트산 및 물의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 화학식 1의 화합물, 산화 촉매, 산소 공급원 및 개시제를 접촉시킴으로써 형성된 혼합물은 60 °C 내지 150°C의 온도로 가열되거나, 또는 혼합물은 90°C 내지 115°C의 온도로 가열되는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 화학식 1의 화합물, 산화 촉매, 산소 공급원 및 개시제를 접촉시킴으로써 형성된 혼합물은 1400 kPa 내지 6900 kPa로 가압되거나, 또는 혼합물은 3500 kPa로 가압되는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 50% 미만이 산화되는 경우 반응을 종료하는 방법.

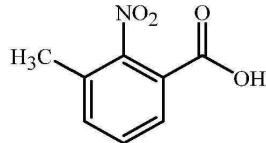
청구항 13

제1항에 있어서, 여과에 의해 화학식 2의 화합물을 단리하는 단계 및 여과액을 추가의 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 및 선택적인 추가의 산화 촉매 및 용매와 배합한 후 후속의 산화 런(run)에서 직접 재순환(recycling)시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 14

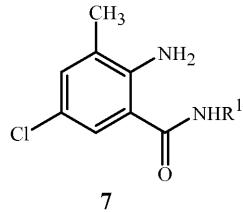
제1항의 방법에 따라 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계, 및 이후 화학식 2의 화합물을 사용하여 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 화학식 7의 화합물의 제조 방법:

[화학식 2]



2

[화학식 7]



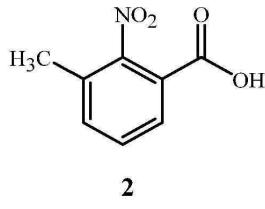
7

(여기서, R¹은 C₁-C₇ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 C₄-C₇ 알킬사이클로알킬임).

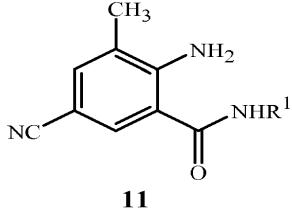
청구항 15

제1항의 방법에 따라 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계, 및 이후 화학식 2의 화합물을 사용하여 화학식 11의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 화학식 11의 화합물의 제조 방법:

[화학식 2]



[화학식 11]

(여기서, R¹은 C₁-C₇ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 C₄-C₇ 알킬사이클로알킬임).

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명**배경기술**

[0001]

선택적이고 비용-효과적인 3-메틸-2-니트로벤조산을 제조하기 위한 추가 방법에 대한 필요성이 존재한다. 3-메틸-2-니트로벤조산은 리낙시피르(Rynaxypyr)® 및 사이아지피르(Cyazypyr)®와 같은 농약의 제조 시에 중간체로서 유용하다.

[0002]

모노-알킬 오르토-니트로알킬방향족 화합물의 산화가 야콥센(Jacobsen)의 미국 특허 제5,591,890호에 예시되어 있다. 2개 이상의 알킬 기를 갖는 오르토-니트로알킬방향족 화합물 내의 하나의 알킬 기의 선택적 산화는 이 특허에 개시되어 있지 않다.

[0003]

2-니트로-p-자일론의 산화가 문헌[Jacobson and Ely, *Chemical Industries* 1996, 68, 87-96]에 개시되어 있다. 2개 이상의 알킬 기를 갖는 오르토-니트로알킬방향족 화합물 내의 하나의 알킬 기의 선택적 산화는 이 간행물에 개시되어 있지 않다.

[0004]

H₂SO₄와 화학량론적 CrO₃를 사용한 2-니트로-m-자일론의 산화가 일본 특허 JP05132450호에 개시되어 있다.

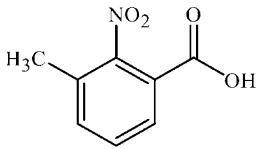
발명의 내용

[0005]

본 발명은, 화학식 1의 화합물을 산소 공급원 및 개시제의 존재 하에서 산화 촉매와 접촉시키는 단계를 포함하여, 단 화학식 1의 화합물의 99% 미만이 산화되는, 화학식 2의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0006]

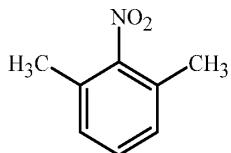
[화학식 2]



[0007]

[0008]

[화학식 1]



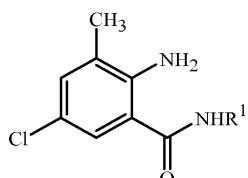
[0009]

[0010]

본 발명은 또한, 상기에 개시된 방법에 의해 제조된 화학식 2의 화합물을 사용하는 것을 특징으로 하는, 화학식 7의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0011]

[화학식 7]



[0012]

[0013]

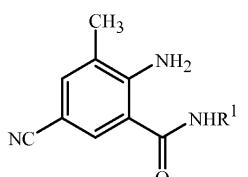
(여기서, R¹은 C₁-C₇ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 C₄-C₇ 알킬사이클로알킬임).

[0014]

본 발명은 또한, 상기에 개시된 방법에 의해 제조된 화학식 2의 화합물을 사용하는 것을 특징으로 하는, 화학식 11의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0015]

[화학식 11]



[0016]

[0017]

(여기서, R¹은 C₁-C₇ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 C₄-C₇ 알킬사이클로알킬임).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하다", "포함하는", "구비하다", "구비하는", "가지다", "갖는", "함유하다", "함유하는", "특징으로 하는" 또는 이들의 임의의 다른 변형은 명백하게 나타낸 임의의 제한을 조건으로 하여 비배타적인 포함 사항을 뜻하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 요소들의 목록을 포함하는 조성물, 혼합물, 공정, 방법, 물품, 또는 장치는 반드시 그러한 요소만으로 제한되지는 않고, 명확하게 열거되지 않거나 그러한 조성물, 혼합물, 공정, 방법, 물품, 또는 장치에 내재적인 다른 요소를 포함할 수도 있다.

[0019]

연결구 "이루어진"은 명시되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분을 제외한다. 청구범위 중에서라면, 이는 인용된 것과 통상적으로 관련된 불순물을 제외하고는 인용된 것 이외의 물질을 포함하지 않을 것이다. 어구 "이

루어진"이 전문 직후보다는 청구범위의 본문 절에 나타나 있는 경우에는, 그러한 절에 나타낸 요소만을 제한하며; 다른 요소는 전체로서의 청구범위에서 배제되지 않는다.

[0020] 연결구 "본질적으로 이루어진"은 문자 그대로 개시된 것에 더하여, 재료, 단계, 특징부, 구성요소, 또는 요소를 포함하는 조성물, 방법, 물품, 또는 장치를 정의하기 위해 사용되며, 다만, 이들 추가의 재료, 단계 특징부, 구성요소, 또는 요소는 청구된 발명의 기본적이고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는다. 용어 "본질적으로 이루어진"은 "포함하는"과 "이루어진" 사이의 중간 입장을 차지한다. 본 발명자가 개방형 용어, 예컨대 "포함하는"으로 발명 또는 그의 부분을 정의하는 경우에는, (달리 기술되지 않는 한) 용어 "본질적으로 이루어진" 또는 "이루어진"을 사용하여 이러한 발명을 또한 기재하는 것으로 해석되어야 한다는 것을 용이하게 이해하여야 한다.

[0021] 또한, 명백히 반대로 기술되지 않는다면, "또는"은 포괄적인 '또는'을 말하며 배타적인 '또는'을 말하는 것은 아니다. 예를 들어, 조건 A 또는 B는 하기 중 어느 하나에 의해 충족된다: A는 참(또는 존재함)이고 B는 거짓(또는 존재하지 않음), A는 거짓(또는 존재하지 않음)이고 B는 참(또는 존재함), 및 A 및 B 둘 모두가 참(또는 존재함). 또한, 본 발명의 요소 또는 구성요소 앞의 부정관사("a" 및 "an")는 그 요소 또는 구성요소의 경우(즉, 존재)의 수에 관해서는 비제한적인 것으로 의도된다. 따라서, 부정관사("a" 또는 "an")는 하나 또는 적어도 하나를 포함하는 것으로 파악되어야 하며, 그 요소 또는 구성요소의 단수형은 그 수가 명백하게 단수임을 의미하는 것이 아니라면 복수형을 또한 포함한다.

[0022] 본 명세서 및 청구범위에 언급된 바와 같이, 화학식 1의 화합물은 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠이고, 화학식 2의 화합물은 3-메틸-2-니트로벤조산이다.

[0023] 본 명세서 및 청구범위에 언급된 바와 같이, 단독으로 또는 "알킬사이클로알킬"과 같은 복합어에 사용되는 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지형 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, 또는 상이한 부틸, 펜틸 또는 헥실이성질체들을 포함한다. 용어 "사이클로알킬"은, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 용어 "알킬사이클로알킬"은 사이클로알킬 모이어티(moiet) 상에서의 알킬 치환을 나타내고, 예를 들어 에틸사이클로프로필, *i*-프로필사이클로부틸, 3-메틸사이클로펜틸 및 4-메틸사이클로헥실을 포함한다. 치환기 내의 총 탄소 원자수는 C_i-C_j 접두사로 나타내며, 여기서 i 및 j는 1 내지 7의 수이다. 예를 들어, C_4-C_7 알킬사이클로알킬은 메틸사이클로프로필(즉, C_4 알킬사이클로알킬) 내지 부틸사이클로프로필 또는 메틸사이클로헥실(즉, C_7 알킬사이클로알킬)을 나타낸다.

[0024] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "배합"은 화학 반응을 촉진시키도록 둘 이상의 화합물을 가까이 접촉시킬 목적으로 "혼합하거나", "섞거나" 또는 "조합하는" 행동을 나타낸다. 예를 들어, 발명의 내용에 기재된 바와 같은 소정의 기질들, 시약들 또는 성분들, 시약들은 이러한 기질들, 시약들 또는 성분들이 서로 화학적으로 반응하여 새로운 생성물이 형성될 수 있도록 하는 방식으로 적절한 베셀(vessel), 용기 또는 장치 내에서 서로 "배합"된다.

[0025] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "선택적으로 산화시키는"은 화학식 1의 화합물에 매달린 2개의 " CH_3 " 모이어티들 중 단지 하나만을 " CO_2H " 모이어티로 전환시키는 것(즉, 화학식 1의 화합물을 화학식 2의 화합물로 선택적으로 전환시키는 것)을 의미한다. "화학식 1의 화합물의 99% 미만이 산화된다"라는 언급은 화학식 1의 화합물의 적어도 1%가 미반응된 상태로 회수된다는 것을 의미한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "전환율"은 반응된 화학식 1의 화합물의 %로서 정의된다. "화학식 1의 화합물의 99% 미만이 산화된다"라는 언급은 화학식 1의 화합물의 (산화 생성물로의) 전환율이 99% 미만임을 의미한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "선택성"은 생성된 화학식 2의 화합물의 몰수를 반응된 화학식 1의 화합물의 몰수로 나눈 값(즉, [(2)의 몰수 / (1)의 몰수] × 100)으로서 정의된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "수율"은 사용된 출발 물질(즉, 화학식 1의 화합물)의 양을 기준으로 하여 회수된 생성물(즉, 화학식 2의 화합물)의 몰 백분율을 지칭한다.

[0026] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "가압"은 성분들의 혼합물을 압력 하에 두는 활동을 지칭한다. 가압은 전형적으로 단일 또는 다수의 기질(들), 시약(들) 또는 성분(들)이 들어 있는 베셀, 용기 또는 장치 내로 압축ガ스를 도입함으로써 달성된다. 본 명세서에 기재된 실시 형태들 중 어느 하나의 실시 형태에 기재된 바와 같이, 가압은 베셀, 용기 또는 장치를 포함하는 부분 폐쇄 시스템 내에 들어 있는 반응 혼합물에 가스를 첨가함으로써 수행된다. 상기 베셀, 용기 또는 장치의 개구는 기지의 압력에서 가스의 탈출을 가능하게 하기 위하여 배리어(barrier)로 이루어져 있다. 가압은 통상 질소 또는 "산소 공급원"으로 수행되는데, 이때 산소 공급원은

공기, 공기가 풍부한 캐리어 가스, 산소 가스가 풍부한 캐리어 가스, 또는 산소 가스 단독을 포함한다. 안전성을 이유로, 먼저 베셀을 질소로 가압하고, 이어서 베셀을 목표 작동 온도로 또는 그 부근으로 가열하고, 이어서 질소로부터 산소 공급원으로 교환하는 것이 바람직하다.

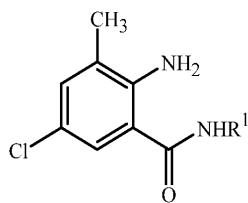
- [0027] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "런(run)", "패스(pass)" 또는 "배치(batch)"는 초기 실험 후에 수행되는 후속 실험을 지칭하는데, 여기서는 성분들(화학식 1의 화합물, 산화 촉매 또는 용매) 중 일부가 초기 실험으로부터 재순환(recycle)되거나 기원한다.
- [0028] 본 명세서에서 사용되는 압력 단위는 비교를 위하여 다른 간행물에 사용되는 압력 단위로 변환될 수 있다. 예를 들어, 500 p.s.i.g.는 34.0 atm 또는 34.5 bar 또는 3450 kPa 또는 $3,450,000$ 뉴턴/미터²(N/m²)이다. 약어 p.s.i.g.는 (실험 장치에서 사용되는) 게이지에서 측정될 때 제곱인치당 파운드이다(1 p.s.i.g.는 6.8948×10^3 파스칼이다). 압력은 대기압(atm), bar(대략 대기 압력 또는 100,000 Pa로 정의됨), 파스칼(단위 면적당 힘의 단위 또는 제곱미터당 1 뉴턴) 또는 킬로 파스칼(kPa은 파스칼을 1000으로 나눈 값으로서 정의됨)로 측정될 수 있다. 추가로 알아두어야 할 점은 본 명세서에서 사용된 약어 3.45e+006은 3.45×10^6 또는 3,450,000을 의미한다는 것이다.
- [0029] 본 발명의 실시 형태들은 하기를 포함한다:
- [0030] 실시 형태 1. 화학식 1의 화합물을 산소 공급원 및 개시제의 존재 하에서 산화 촉매와 접촉시키는 단계를 포함하되, 화학식 1의 화합물의 99 몰% 미만이 산화되는, 화학식 2의 화합물의 제조 방법.
- [0031] 실시 형태 1a. 실시 형태 1에 있어서, 화학식 1의 화합물, 산화 촉매, 산소 공급원 및 개시제는 접촉되어 혼합물을 형성하는, 방법.
- [0032] 실시 형태 2. 실시 형태 1 또는 실시 형태 1a에 있어서, 산화 촉매(금속 촉매)는 코발트(II), 코발트(III), 망간(II), 망간(III), 철(II) 또는 철(III) 염, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0033] 실시 형태 3. 실시 형태 2에 있어서, 산화 촉매는 코발트(II) 또는 코발트(III) 염, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0034] 실시 형태 4. 실시 형태 3에 있어서, 산화 촉매는 코발트(II) 아세테이트 또는 탄산코발트(II)를 포함하는, 방법.
- [0035] 실시 형태 5. 실시 형태 3 또는 실시 형태 4에 있어서, 산화 촉매는 코발트(II) 아세테이트 4수화물을 포함하는, 방법.
- [0036] 실시 형태 6. 실시 형태 1 내지 실시 형태 5 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 화학식 1의 화합물 대비 산화 촉매(금속 촉매)의 중량%는 약 0.01% 내지 약 20%인, 방법.
- [0037] 실시 형태 7. 실시 형태 6에 있어서, 화학식 1의 화합물 대비 산화 촉매의 중량%는 약 0.1% 내지 약 10%인, 방법.
- [0038] 실시 형태 8. 실시 형태 7에 있어서, 화학식 1의 화합물 대비 산화 촉매의 중량%는 약 0.5% 내지 약 7%인, 방법.
- [0039] 실시 형태 9. 실시 형태 8에 있어서, 화학식 1의 화합물 대비 산화 촉매의 중량%는 약 0.75% 내지 약 5%인, 방법.
- [0040] 실시 형태 10. 실시 형태 9에 있어서, 화학식 1의 화합물 대비 산화 촉매의 중량%는 약 1% 내지 약 3%인, 방법.
- [0041] 실시 형태 11. 실시 형태 10에 있어서, 화학식 1의 화합물 대비 산화 촉매의 중량%는 약 2%인, 방법.
- [0042] 실시 형태 12. 실시 형태 1 내지 실시 형태 11 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 산소 공급원은 공기, 산소 가스가 풍부한 캐리어 가스, 또는 산소 가스를 포함하는, 방법.
- [0043] 실시 형태 12a. 실시 형태 1 내지 실시 형태 11 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 산소 공급원은 공기, 공기가 풍부한 캐리어 가스, 산소 가스가 풍부한 캐리어 가스, 또는 산소 가스를 포함하는, 방법.
- [0044] 실시 형태 13. 실시 형태 12에 있어서, 산소 공급원은 공기, 또는 산소 가스가 풍부한 캐리어 가스를 포함하는, 방법.

- [0045] 실시 형태 13a. 실시 형태 12a에 있어서, 산소 공급원은 공기 또는 공기가 풍부한 캐리어 가스를 포함하는, 방법.
- [0046] 실시 형태 14. 실시 형태 13에 있어서, 산소 공급원은 공기를 포함하는, 방법.
- [0047] 실시 형태 14a. 실시 형태 13a에 있어서, 산소 공급원은 공기를 포함하는, 방법.
- [0048] 실시 형태 15. 실시 형태 1 내지 실시 형태 14a 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 개시제는 아세트알데하이드, 프로피온알데하이드, 메타알데하이드, 파라알데하이드 또는 메틸에틸케톤, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0049] 실시 형태 16. 실시 형태 15에 있어서, 개시제는 아세트알데하이드, 프로피온알데하이드 또는 파라알데하이드, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0050] 실시 형태 17. 실시 형태 16에 있어서, 개시제는 아세트알데하이드를 포함하는, 방법.
- [0051] 실시 형태 18. 실시 형태 1 내지 실시 형태 17 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 화학식 1의 화합물, 산화촉매, 산소 공급원 및 개시제는 적합한 용매의 존재 하에서 접촉되는, 방법.
- [0052] 실시 형태 19. 실시 형태 18에 있어서, 적합한 용매는 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 헥산산, 2-에틸헥산산, 아세트산 무수물, o-다이클로로벤젠 또는 클로로벤젠, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0053] 실시 형태 20. 실시 형태 19에 있어서, 적합한 용매는 아세트산, 프로피온산, 헥산산 또는 2-에틸헥산산, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0054] 실시 형태 21. 제20항에 있어서, 적합한 용매는 아세트산을 포함하는, 방법.
- [0055] 실시 형태 22. 실시 형태 18 내지 실시 형태 21 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 적합한 용매는 물을 추가로 포함하는, 방법.
- [0056] 실시 형태 23. 실시 형태 22에 있어서, 적합한 용매는 아세트산 또는 아세트산 및 물의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0057] 실시 형태 24. 실시 형태 23에 있어서, 적합한 용매는 아세트산 및 물의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0058] 실시 형태 25. 실시 형태 24에 있어서, 적합한 용매는 아세트산 중 10 중량% 미만의 물의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0059] 실시 형태 26. 실시 형태 25에 있어서, 적합한 용매는 아세트산 중 5 중량% 미만의 물의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0060] 실시 형태 27. 실시 형태 26에 있어서, 적합한 용매는 아세트산 중 1 중량% 미만의 물의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0061] 실시 형태 28. 실시 형태 1 내지 실시 형태 27 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 4% 내지 약 90%인, 방법.
- [0062] 실시 형태 28a. 실시 형태 28에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 4% 내지 약 80%인, 방법.
- [0063] 실시 형태 28b. 실시 형태 28에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 4% 내지 약 70%인, 방법.
- [0064] 실시 형태 29. 실시 형태 28a에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 20% 내지 약 75%인, 방법.
- [0065] 실시 형태 29a. 실시 형태 28b에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 20% 내지 약 60%인, 방법.
- [0066] 실시 형태 30. 실시 형태 29에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 40% 내지 약 70%인, 방법.
- [0067] 실시 형태 30a. 실시 형태 29a에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 30% 내지 약 50%인,

방법.

- [0068] 실시 형태 31. 실시 형태 30에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 67%인, 방법.
- [0069] 실시 형태 31a. 실시 형태 30a에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 50%인, 방법.
- [0070] 실시 형태 32. 실시 형태 1 내지 실시 형태 31a 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 화학식 1의 화합물, 산화 촉매, 산소 공급원 및 개시제를 접촉시킴으로써 형성된 혼합물은 약 60°C 내지 약 150°C의 온도로 가열되는, 방법.
- [0071] 실시 형태 33. 실시 형태 32에 있어서, 혼합물은 약 80°C 내지 약 120°C의 온도로 가열되는, 방법.
- [0072] 실시 형태 34. 실시 형태 33에 있어서, 혼합물은 약 90°C 내지 약 115°C의 온도로 가열되는, 방법.
- [0073] 실시 형태 35. 실시 형태 34에 있어서, 혼합물은 약 100°C의 온도로 가열되는, 방법.
- [0074] 실시 형태 36. 실시 형태 1 내지 실시 형태 35 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 화학식 1의 화합물, 산화 촉매, 산소 공급원 및 개시제를 접촉시킴으로써 형성된 혼합물은 약 1400 kPa(약 200 p.s.i.g 또는 0.345e+006 뉴턴/미터²) 내지 약 6900 kPa(약 1000 p.s.i.g 또는 6.89e+006 뉴턴/미터²)로 가압되는, 방법.
- [0075] 실시 형태 37. 실시 형태 36에 있어서, 혼합물은 약 1700 kPa(약 250 p.s.i.g. 또는 1.72e+006 뉴턴/미터²) 내지 약 5200 kPa(약 750 p.s.i.g 또는 5.17e+006 뉴턴/미터²)로 가압되는, 방법.
- [0076] 실시 형태 38. 실시 형태 37에 있어서, 혼합물은 약 2100 kPa(약 300 p.s.i.g. 또는 2.07e+006 뉴턴/미터²) 내지 약 4800 kPa(약 700 p.s.i.g 또는 4.83e+006 뉴턴/미터²)로 가압되는, 방법.
- [0077] 실시 형태 39. 실시 형태 38에 있어서, 혼합물은 약 2800 kPa(약 400 p.s.i.g. 또는 2.76e+006 뉴턴/미터²) 내지 약 4100 kPa(약 600 p.s.i.g 또는 4.14e+006 뉴턴/미터²)로 가압되는, 방법.
- [0078] 실시 형태 40. 실시 형태 39에 있어서, 혼합물은 약 3500 kPa(약 500 p.s.i.g 또는 3.45e+006 뉴턴/미터²)로 가압되는, 방법.
- [0079] 실시 형태 41. 실시 형태 1 내지 실시 형태 40 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 화학식 1의 화합물의 약 90% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 90% 미만이 전환되는), 방법.
- [0080] 실시 형태 42. 실시 형태 41에 있어서, 화학식 1의 화합물의 약 80% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 80% 미만이 전환되는), 방법.
- [0081] 실시 형태 43. 실시 형태 42에 있어서, 화학식 1의 화합물의 70% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 70% 미만이 전환되는), 방법.
- [0082] 실시 형태 44. 실시 형태 43에 있어서, 화학식 1의 화합물의 60% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 60% 미만이 전환되는), 방법.
- [0083] 실시 형태 45. 실시 형태 44에 있어서, 화학식 1의 화합물의 50% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 50% 미만이 전환되는), 방법.
- [0084] 실시 형태 46. 실시 형태 45에 있어서, 화학식 1의 화합물의 40% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 40% 미만이 전환되는), 방법.
- [0085] 실시 형태 47. 실시 형태 46에 있어서, 화학식 1의 화합물의 30% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 30% 미만이 전환되는), 방법.
- [0086] 실시 형태 48. 실시 형태 47에 있어서, 화학식 1의 화합물의 20% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 20% 미만이 전환되는), 방법.
- [0087] 실시 형태 49. 실시 형태 1 내지 실시 형태 48 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 선택성은 40% 초과인, 방법.
- [0088] 실시 형태 50. 실시 형태 49에 있어서, 선택성은 50% 초과인, 방법.

- [0089] 실시 형태 51. 실시 형태 50에 있어서, 선택성은 60% 초파인, 방법.
- [0090] 실시 형태 52. 실시 형태 51에 있어서, 선택성은 70% 초파인, 방법.
- [0091] 실시 형태 53. 실시 형태 52에 있어서, 선택성은 80% 초파인, 방법.
- [0092] 실시 형태 54. 실시 형태 53에 있어서, 선택성은 90% 초파인, 방법.
- [0093] 실시 형태 55. 실시 형태 1 내지 실시 형태 54 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 여과하고 선택적으로 세척 용매로 세척함으로써 화학식 2의 화합물을 단리하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0094] 실시 형태 56. 실시 형태 1 내지 실시 형태 55 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 세척 용매는 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 헥산산, 아세트산 무수물, *o*-다이클로로벤젠 및 클로로벤젠, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 적어도 하나의 용매를 포함하는, 방법.
- [0095] 실시 형태 57. 실시 형태 56에 있어서, 세척 용매는 물을 추가로 포함하는, 방법.
- [0096] 실시 형태 58. 실시 형태 56 및 실시 형태 57에 있어서, 세척 용매는 아세트산 또는 아세트산 및 물의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0097] 실시 형태 59. 실시 형태 1 내지 실시 형태 58 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 여과에 의해 화학식 2의 화합물을 단리하는 단계 및 단리된 화학식 2의 화합물을 재결정화 용매로부터 재결정화함으로써 정제하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0098] 실시 형태 60. 실시 형태 1 내지 실시 형태 59 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 재결정화 용매는 아세트산 또는 아세트산 및 물의 혼합물 또는 아세트산, 물 및 알칼리 금속 수산화물의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0099] 실시 형태 61. 실시 형태 1 내지 실시 형태 58 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 여과에 의해 화학식 2의 화합물을 단리하는 단계 및 단리된 화학식 2의 화합물을 수성 염기 중에 용해시킨 후 수성 산을 첨가하여 침전시킴으로써 정제하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0100] 실시 형태 62. 실시 형태 61에 있어서, 수성 염기는 수성 수산화나트륨이고, 수성 산은 수성 염산인, 방법.
- [0101] 실시 형태 63. 실시 형태 1 내지 실시 형태 58 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 여과에 의해 화학식 2의 화합물을 단리하는 단계는 여과액을 추가의 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 및 선택적인 추가의 산화 촉매 및 용매와 배합한 후 후속의 산화 런에서 직접 재순환시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0102] 실시 형태 63a. 실시 형태 1 내지 실시 형태 54 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 여과에 의해 화학식 2의 화합물을 단리하는 단계 및 여과액을 추가의 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 및 선택적인 추가의 산화 촉매 및 용매와 배합한 후 후속의 산화 런에서 직접 재순환시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0103] 실시 형태 D0. 화학식 1의 화합물로부터 제조된 화학식 2의 화합물을 사용하여, 화학식 7의 화합물을 제조하기 위한 발명의 요약에 기재된 방법.
- [0104] 실시 형태 D1. 실시 형태 D0에 있어서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 63a 중 어느 하나의 실시 형태에 기재된 방법에 의해 제조된 화학식 2의 화합물을 사용하는 것을 특징으로 하는, 화학식 7의 화합물을 제조하기 위한 방법으로서,
- [0105] [화학식 7]



7

[0106]

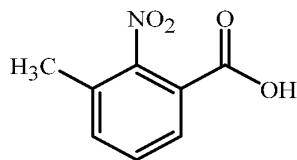
[0107] (여기서, R¹은 C₁-C₇ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 C₄-C₇ 알킬사이클로알킬임);

[0108]

(A) 화학식 2의 화합물을 환원제와 접촉시켜 화학식 3의 화합물을 형성하는 단계:

[0109]

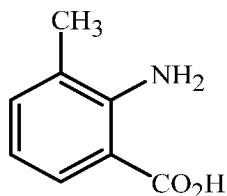
[화학식 2]



[0110]

[0111]

[화학식 3]



[0112]

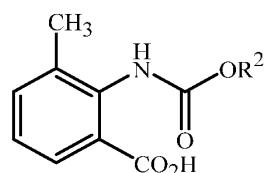
;

[0113]

(B) 화학식 3의 화합물을 $R^2OC(=O)Cl$ 와 접촉시켜 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:

[0114]

[화학식 4]



[0115]

[0116]

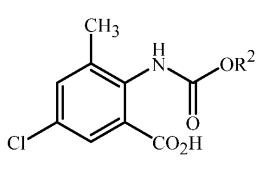
(여기서, R^2 는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 알케닐이며, 각각은 최대 3개의 할로겐 및 최대 1개의 페닐로 선택적으로 치환됨);

[0117]

(C) 화학식 4의 화합물을 염소화제와 접촉시켜 화학식 5의 화합물을 형성하는 단계:

[0118]

[화학식 5]



[0119]

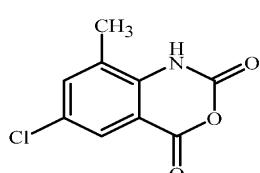
;

[0120]

(D) 화학식 5의 화합물을 환화제와 접촉시켜 화학식 6의 화합물을 형성하는 단계:

[0121]

[화학식 6]

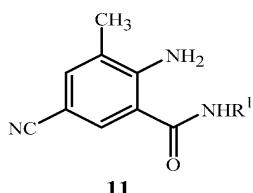


[0122]

;

- [0123] (E) 화학식 6의 화합물을 R^1NH_2 와 접촉시켜 화학식 7의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0124] 실시 형태 D2. 실시 형태 D1에 있어서, R^1 은 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬인, 방법.
- [0125] 실시 형태 D3. 실시 형태 D2에 있어서, R^1 은 메틸, 아이소프로필, 사이클로프로필 또는 t -부틸인, 방법.
- [0126] 실시 형태 D4. 실시 형태 D3에 있어서, R^1 은 메틸 또는 t -부틸인, 방법.
- [0127] 실시 형태 D5. 실시 형태 D4에 있어서, R^1 은 메틸인, 방법.
- [0128] 실시 형태 D6. 실시 형태 D4에 있어서, R^1 은 t -부틸인, 방법.
- [0129] 실시 형태 D7. 실시 형태 D1 내지 실시 형태 D6 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, R^2 는 C_1-C_4 알킬인, 방법.
- [0130] 실시 형태 D8. 실시 형태 D7에 있어서, R^2 는 메틸 또는 에틸인, 방법.
- [0131] 실시 형태 D9. 실시 형태 D8에 있어서, R^2 는 에틸인, 방법.
- [0132] 실시 형태 D10. 실시 형태 D1 내지 실시 형태 D9 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 환화제는 PBr_3 인, 방법.
- [0133] 실시 형태 D11. 실시 형태 D1 내지 실시 형태 D10 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 염소화제는 HCl 및 H_2O_2 인, 방법.
- [0134] 실시 형태 E0. 화학식 1의 화합물로부터 제조된 화학식 2의 화합물을 사용하여, 화학식 11의 화합물을 제조하기 위한 발명의 요약에 기재된 방법.
- [0135] 실시 형태 E1. 실시 형태 E0에 있어서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 63a 중 어느 하나의 실시 형태에 기재된 방법에 의해 제조된 화학식 2의 화합물을 사용하는 것을 특징으로 하는, 화학식 11의 화합물을 제조하기 위한 방법으로서,

[화학식 11]

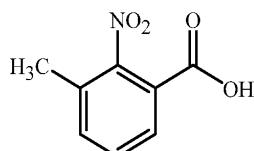


[0137]

[0138] (여기서, R^1 은 C_1-C_7 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_4-C_7 알킬사이클로알킬임);

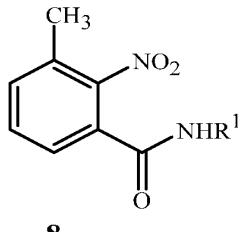
[0139] (A) 화학식 2의 화합물을 활성화제 및 R^1NH_2 와 접촉시켜 화학식 8의 화합물을 형성하는 단계:

[화학식 2]



[0141]

[화학식 8]

**8**

[0143]

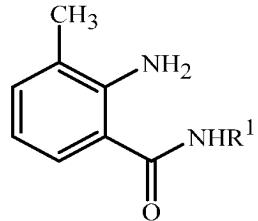
;

[0144]

(B) 화학식 8의 화합물을 환원제와 접촉시켜 화학식 9의 화합물을 형성하는 단계:

[0145]

[화학식 9]

**9**

[0146]

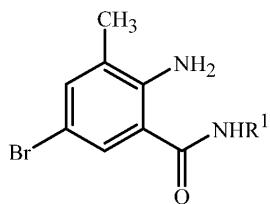
;

[0147]

(C) 화학식 9의 화합물을 브롬화제와 접촉시켜 화학식 10의 화합물을 형성하는 단계:

[0148]

[화학식 10]

**10**

[0149]

;

[0150]

(D) 화학식 10의 화합물을 시안화제와 접촉시켜 화학식 11의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

[0151]

실시 형태 E2. 실시 형태 E1에 있어서, R¹은 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 사이클로알킬인, 방법.

[0152]

실시 형태 E3. 실시 형태 E2에 있어서, R¹은 메틸, 아이소프로필, 사이클로프로필 또는 t-부틸인, 방법.

[0153]

실시 형태 E4. 실시 형태 E3에 있어서, R¹은 메틸 또는 t-부틸인, 방법.

[0154]

실시 형태 E5. 실시 형태 E4에 있어서, R¹은 메틸인, 방법.

[0155]

실시 형태 E6. 실시 형태 E4에 있어서, R¹은 t-부틸인, 방법.

[0156]

본 발명의 상기 실시 형태 1 내지 실시 형태 63a, 실시 형태 D0 내지 실시 형태 D11 또는 실시 형태 E0 내지 실시 형태 E6 중 임의의 실시 형태는 임의의 방식으로 조합될 수 있다.

[0157]

주목할 만한 추가의 실시 형태들은 하기를 포함한다:

[0158]

실시 형태 A1. (i) 1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1)을 금속 촉매와 배합하는 단계; (ii) 생성된 혼합물을 산소 공급원 및 개시제의 존재 하에서 압력 하에서 가열하는 단계; 및 (iii) 1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1)의 99 몰% 미만을 산화시키는 단계를 포함하는, 3-메틸-2-나트로벤조산(2)의 제조 방법.

[0159]

실시 형태 A2. 실시 형태 A1에 있어서, 단계 i)에서의 1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1)은 선택적으로 용매 중에 용해되는, 방법.

- [0160] 실시 형태 A3. 실시 형태 A2에 있어서, 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)은 용매 중에 용해되는, 방법.
- [0161] 실시 형태 A4. 실시 형태 A3에 있어서, 용매는 비산화성 용매, 및 그의 혼합물로부터 선택되는, 방법.
- [0162] 실시 형태 A5. 실시 형태 A4에 있어서, 용매는 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 헥산산, 아세트산 무수물, o-다이클로로벤젠 및 클로로벤젠, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 방법.
- [0163] 실시 형태 A6. 실시 형태 A5에 있어서, 용매는 아세트산, 프로피온산 및 헥산산, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 방법.
- [0164] 실시 형태 A7. 실시 형태 A6에 있어서, 용매는 아세트산인, 방법.
- [0165] 실시 형태 A8. 실시 형태 A3 내지 실시 형태 A6 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 용매는 아세트산, 프로피온산 및 헥산산, 및 이들과 물의 혼합물로부터 선택되는, 방법.
- [0166] 실시 형태 A9. 실시 형태 A3 내지 실시 형태 A6 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 용매는 아세트산 및 프로피온산, 및 이들과 물의 혼합물로부터 선택되는, 방법.
- [0167] 실시 형태 A10. 실시 형태 A3 내지 실시 형태 A6 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 용매는 아세트산과 물의 혼합물인, 방법.
- [0168] 실시 형태 A11. 실시 형태 A10에 있어서, 용매는 물 중 적어도 75% 아세트산의 혼합물인, 방법.
- [0169] 실시 형태 A12. 실시 형태 A11에 있어서, 용매는 물 중 적어도 90% 아세트산의 혼합물인, 방법.
- [0170] 실시 형태 A13. 실시 형태 A12에 있어서, 용매는 물 중 적어도 95% 아세트산의 혼합물인, 방법.
- [0171] 실시 형태 A14. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A13 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 용매 대 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 중량비는 약 100:1 내지 약 0.05:1인, 방법.
- [0172] 실시 형태 A15. 실시 형태 A14에 있어서, 용매 대 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 중량비는 약 20:1 내지 약 0.075:1인, 방법.
- [0173] 실시 형태 A16. 실시 형태 A15에 있어서, 용매 대 1,3-다이메틸-2-니트로벤zen(1)의 중량비는 약 10:1 내지 약 0.1:1인, 방법.
- [0174] 실시 형태 A17. 실시 형태 A16에 있어서, 용매 대 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 중량비는 약 10:1 내지 약 0.25:1인, 방법.
- [0175] 실시 형태 A18. 실시 형태 A17에 있어서, 용매 대 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 중량비는 약 10:1 내지 약 0.5:1인, 방법.
- [0176] 실시 형태 A19. 실시 형태 A18에 있어서, 용매 대 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 중량비는 약 5:1 내지 약 0.66:1인, 방법.
- [0177] 실시 형태 A19a. 실시 형태 A18에 있어서, 용매 대 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 중량비는 약 0.5:1인, 방법.
- [0178] 실시 형태 A20. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A19a 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 금속 촉매는 코발트(II), 코발트(III), 망간(II), 망간(III), 철(II) 또는 철(III) 금속 촉매인, 방법.
- [0179] 실시 형태 A21. 실시 형태 A20에 있어서, 금속 촉매는 코발트(II) 또는 코발트(III) 금속 촉매인, 방법.
- [0180] 실시 형태 A22. 실시 형태 A21에 있어서, 금속 촉매는 코발트(II) 아세테이트 또는 탄산코발트(II)인, 방법.
- [0181] 실시 형태 A23. 실시 형태 A22에 있어서, 금속 촉매는 코발트(II) 아세테이트 4수화물인, 방법.
- [0182] 실시 형태 A24. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A23 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 대비 금속 촉매의 중량%는 약 0.01% 내지 약 25%인, 방법.
- [0183] 실시 형태 A25. 실시 형태 A24에 있어서, 금속 촉매의 중량%는 약 0.1% 내지 약 15%인, 방법.
- [0184] 실시 형태 A26. 실시 형태 A25에 있어서, 금속 촉매의 중량%는 약 0.5% 내지 약 10%인, 방법.
- [0185] 실시 형태 A27. 실시 형태 A26에 있어서, 금속 촉매의 중량%는 약 0.75% 내지 약 7%인, 방법.

- [0186] 실시 형태 A28. 실시 형태 A27에 있어서, 금속 촉매의 중량%는 약 1% 내지 약 5%인, 방법.
- [0187] 실시 형태 A29. 실시 형태 A28에 있어서, 금속 촉매의 중량%는 약 2% 내지 약 4%인, 방법.
- [0188] 실시 형태 A29a. 실시 형태 A29에 있어서, 금속 촉매의 중량%는 약 2%인, 방법.
- [0189] 실시 형태 A30. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A29a 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 가열은 적어도 약 60°C의 온도에 이르는, 방법.
- [0190] 실시 형태 A31. 실시 형태 A30에 있어서, 가열은 적어도 약 70°C의 온도에 이르는, 방법.
- [0191] 실시 형태 A32. 실시 형태 A30 또는 실시 형태 A31에 있어서, 가열은 약 150°C 이하의 온도에 이르는, 방법.
- [0192] 실시 형태 A33. 실시 형태 A30 또는 실시 형태 A31에 있어서, 가열은 약 120°C 이하의 온도에 이르는, 방법.
- [0193] 실시 형태 A34. 실시 형태 A30 또는 실시 형태 A31에 있어서, 가열은 약 110°C 이하의 온도에 이르는, 방법.
- [0194] 실시 형태 A35. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A34 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 가열은 약 100°C의 온도에 이르는, 방법.
- [0195] 실시 형태 A36. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A35 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 압력은 약 50 p.s.i.g(0.345e+006 뉴턴/미터²) 내지 약 1000 p.s.i.g(약 1.38e+006 뉴턴/미터² 내지 약 6.89e+006 뉴턴/미터²)인, 방법.
- [0196] 실시 형태 A37. 실시 형태 A36에 있어서, 압력은 약 250 내지 약 750 p.s.i.g(약 1.72e+006 뉴턴/미터² 내지 약 5.17e+006 뉴턴/미터²)인, 방법.
- [0197] 실시 형태 A38. 실시 형태 A37에 있어서, 압력은 약 300 내지 약 700 p.s.i.g(약 2.07e+006 뉴턴/미터² 내지 약 4.83e+006 뉴턴/미터²)인, 방법.
- [0198] 실시 형태 A39. 실시 형태 A38에 있어서, 압력은 약 400 내지 약 600 p.s.i.g(약 2.76e+006 뉴턴/미터² 내지 약 4.14e+006 뉴턴/미터²)인, 방법.
- [0199] 실시 형태 A40. 실시 형태 A39에 있어서, 압력은 약 500 p.s.i.g(약 3.45e+006 뉴턴/미터²)인, 방법.
- [0200] 실시 형태 A41. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A40 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 개시제는 아세트알데하이드, 프로파온알데하이드, 메타알데하이드, 파라알데하이드 또는 메틸에틸케톤인, 방법.
- [0201] 실시 형태 A42. 실시 형태 A41에 있어서, 개시제는 아세트알데하이드, 프로파온알데하이드 또는 파라알데하이드인, 방법.
- [0202] 실시 형태 A43. 실시 형태 A42에 있어서, 개시제는 아세트알데하이드인, 방법.
- [0203] 실시 형태 A44. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A39 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 산소 공급원은 공기, 산소 가스가 풍부한 캐리어 가스, 또는 산소 가스를 포함하는, 방법.
- [0204] 실시 형태 A45. 실시 형태 A44에 있어서, 산소 공급원은 공기, 또는 산소 가스가 풍부한 캐리어 가스를 포함하는, 방법.
- [0205] 실시 형태 A46. 실시 형태 A45에 있어서, 산소 공급원은 공기를 포함하는, 방법.
- [0206] 실시 형태 A47. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A46 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 산화는 1,3-다이메틸-2-ニ트로벤젠(1)의 95 몰% 미만인, 방법(즉, 1,3-다이메틸-2-ニ트로벤젠(1)의 95 몰% 미만이 산화되는, 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A46 중 어느 하나의 실시 형태의 방법).
- [0207] 실시 형태 A48. 실시 형태 A47에 있어서, 산화는 90 몰% 미만인, 방법.
- [0208] 실시 형태 A49. 실시 형태 A48에 있어서, 산화는 80 몰% 미만인, 방법.
- [0209] 실시 형태 A50. 실시 형태 A49에 있어서, 산화는 70 몰% 미만인, 방법.

- [0210] 실시 형태 A51. 실시 형태 A50에 있어서, 산화는 60 몰% 미만인, 방법.
- [0211] 실시 형태 A52. 실시 형태 A51에 있어서, 산화는 50 몰% 미만인, 방법.
- [0212] 실시 형태 A53. 실시 형태 A52에 있어서, 산화는 45 몰% 미만인, 방법.
- [0213] 실시 형태 A54. 실시 형태 A53에 있어서, 산화는 40 몰% 미만인, 방법.
- [0214] 실시 형태 A55. 실시 형태 A54에 있어서, 산화는 35 몰% 미만인, 방법.
- [0215] 실시 형태 A56. 실시 형태 A55에 있어서, 산화는 30 몰% 미만인, 방법.
- [0216] 실시 형태 A57. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A56 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 선택성은 40% 초과인, 방법.
- [0217] 실시 형태 A58. 실시 형태 A57에 있어서, 선택성은 55% 초과인, 방법.
- [0218] 실시 형태 A59. 실시 형태 A58에 있어서, 선택성은 65% 초과인, 방법.
- [0219] 실시 형태 A60. 실시 형태 A59에 있어서, 선택성은 75% 초과인, 방법.
- [0220] 실시 형태 A61. 실시 형태 A60에 있어서, 선택성은 85% 초과인, 방법.
- [0221] 실시 형태 A62. 실시 형태 A61에 있어서, 선택성은 90% 초과인, 방법.
- [0222] 실시 형태 A63. 실시 형태 A62에 있어서, 선택성은 95% 초과인, 방법.
- [0223] 실시 형태 A64. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A63 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 여과에 의해 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 단리하는 단계인 단계 iv)를 추가로 포함하는, 방법.
- [0224] 실시 형태 A65. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A64 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 여과하고 선택적으로 세척 용매로 세척함으로써 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 단리하는 단계인 단계 iv)를 추가로 포함하는, 방법.
- [0225] 실시 형태 A66. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A63 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 결정화하고, 여과하고, 선택적으로 세척 용매로 세척함으로써 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 단리하는 단계인 단계 iv)를 추가로 포함하는, 방법.
- [0226] 실시 형태 A67. 실시 형태 A65 또는 실시 형태 A66에 있어서, 세척 용매는 비산화성 용매, 및 그의 혼합물로부터 선택되는, 방법.
- [0227] 실시 형태 A68. 실시 형태 A67에 있어서, 세척 용매는 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 빌례르산, 헥산산, 아세트산 무수물, α -다이클로로벤젠 및 클로로벤젠, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 방법.
- [0228] 실시 형태 A69. 실시 형태 A68에 있어서, 세척 용매는 아세트산, 프로피온산 및 헥산산, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 방법.
- [0229] 실시 형태 A70. 실시 형태 A69에 있어서, 세척 용매는 아세트산 및 프로피온산, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 방법.
- [0230] 실시 형태 A71. 실시 형태 A65 또는 실시 형태 A66에 있어서, 세척 용매는 아세트산, 및 아세트산과 물의 혼합물로부터 선택되는, 방법.
- [0231] 실시 형태 A72. 실시 형태 A71에 있어서, 세척 용매는 아세트산과 물의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0232] 실시 형태 A73. 실시 형태 A72에 있어서, 세척 용매는 적어도 50% 아세트산과 물의 혼합물인, 방법.
- [0233] 실시 형태 A74. 실시 형태 A73에 있어서, 세척 용매는 적어도 75% 아세트산과 물의 혼합물인, 방법.
- [0234] 실시 형태 A75. 실시 형태 A65 내지 실시 형태 A74 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 세척 용매는 반응 용매와 동일한(즉, 세척 용매는 실시 형태 A2 내지 실시 형태 A13 중 어느 하나의 실시 형태에 기재된 용매와 동일한), 방법.
- [0235] 실시 형태 A76. 실시 형태 A65 내지 실시 형태 A67 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 세척 용매는 아세트산인, 방법.
- [0236] 실시 형태 A77. 실시 형태 A65 내지 실시 형태 A67 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 세척 용매는 물인, 방

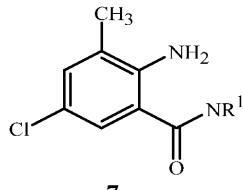
법.

- [0237] 실시 형태 A78. 실시 형태 A64 내지 실시 형태 A77 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 재결정화함으로써 상기 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 정제하는 단계인 단계 v)를 추가로 포함하는, 방법.
- [0238] 실시 형태 A79. 실시 형태 A64 내지 실시 형태 A77 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 아세트산 또는 아세트산 및 물을 포함하는 혼합물로부터 재결정화함으로써 상기 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 정제하는 단계인 단계 v)를 추가로 포함하는, 방법.
- [0239] 실시 형태 A80. 실시 형태 A64 내지 실시 형태 A77 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 아세트산 또는 아세트산 및 물의 혼합물 또는 아세트산, 물 및 알칼리 금속 수산화물의 혼합물로부터 재결정화함으로써 상기 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 정제하는 단계인 단계 v)를 추가로 포함하는, 방법.
- [0240] 실시 형태 A81. 실시 형태 A64 내지 실시 형태 A77 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 아세트산 또는 아세트산, 물 및 수산화나트륨의 혼합물로부터 재결정화함으로써 상기 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 정제하는 단계인 단계 v)를 추가로 포함하는, 방법.
- [0241] 실시 형태 A82. 실시 형태 A64 내지 실시 형태 A77 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 염기 중에 용해시키고 산을 첨가하여 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 침전시킴으로써 상기 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 정제하는 단계인 단계 v)를 추가로 포함하는, 방법.
- [0242] 실시 형태 A83. 실시 형태 A64 내지 실시 형태 A77 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 수성 수산화나트륨 중에 용해시키고 수성 염산을 첨가하여 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 침전시킴으로써 상기 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 정제하는 단계인 단계 v)를 추가로 포함하는, 방법.
- [0243] 실시 형태 A84. 실시 형태 A64 내지 실시 형태 A83 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 여과는 단계 iv)의 여과액을 재순환시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0244] 실시 형태 A85. 실시 형태 A84에 있어서, 여과는 단계 iv)의 여과액을 농축시키는 단계 및 농축된 여과액을 재순환시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0245] 실시 형태 A86. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A85 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 단계 vi)은 실시 형태 A64에 기재된 단계 iv)로부터 생성된 여과액(즉, 모액)을 첨가하는 단계를 추가로 포함하며, 여과액은 추가의 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 및 선택적인 추가의 금속 촉매와 배합한 후 후속 산화 런에서 직접 사용되는, 방법.
- [0246] 실시 형태 A87. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A86 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 단계 vi)은 실시 형태 65A 또는 실시 형태 66A에 기재된 단계 iv)로부터 생성된 여과액(즉, 모액 및 세척 용매 여과액)을 첨가하는 단계를 추가로 포함하며, 여과액은 추가의 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 및 선택적인 추가의 금속 촉매와 배합한 후 제2 산화 런에서 둘 모두 직접 사용되는, 방법.
- [0247] 실시 형태 A88. 실시 형태 A1에 있어서, 단계 i)에서의 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)은 선택적으로 용매 중에 용해되고; 금속 촉매는 코발트(II), 코발트(III), 망간(II), 망간(III), 철(II) 또는 철(III) 금속 촉매이고; 가열은 적어도 약 60°C의 온도에 이르고; 가압은 약 0.345e+006 N/m² 내지 약 6.89e+006 N/m²이고; 개시제는 아세트알데하이드, 프로피온알데하이드, 메타알데하이드, 파라알데하이드 또는 메틸에틸케톤이고; 산소 공급원은 공기, 산소 가스가 풍부한 캐리어 가스, 또는 산소 가스를 포함하는, 방법.
- [0248] 실시 형태 A89. 실시 형태 A88에 있어서, 금속 촉매는 코발트(II) 또는 코발트(III) 금속 촉매이고; 가열은 적어도 약 70°C의 온도에 이르고; 가압은 약 2.07e+006 N/m² 내지 약 4.83e+006 N/m²이고; 산소 공급원은 공기 또는 산소 가스가 풍부한 캐리어 가스를 포함하고; 산화는 90 몰% 미만인, 방법.
- [0249] 실시 형태 A90. 실시 형태 A89에 있어서, 용매는 비산화성 용매, 및 그의 혼합물로부터 선택되고; 금속 촉매는 코발트(II) 아세테이트 4수화물이고; 가열은 약 150°C 이하의 온도에 이르고; 가압은 약 2.76e+006 N/m² 내지 약 4.14e+006 N/m²이고; 개시제는 아세트알데하이드이고; 산소 공급원은 공기를 포함하는, 방법.

[0250] 실시 형태 A91. 실시 형태 A90에 있어서, 용매는 아세트산과 물의 혼합물이고; 압력은 약 3.45e+006 N/m²이고; 가열은 약 110°C 이하의 온도에 이르는, 방법.

[0251] 실시 형태 B0. 제1항의 방법에 의해 제조된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 사용하는 것을 특징으로 하는, 화학식 7의 화합물의 제조 방법:

[화학식 7]



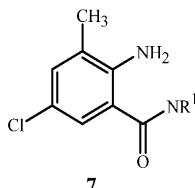
[0253]

[0254] (여기서, R¹은 C₁-C₇ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 C₄-C₇ 알킬사이클로알킬임).

[0255] 실시 형태 B1. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A87 중 어느 하나의 실시 형태에 기재된 방법에 의해 제조된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 특징으로 하는, 화학식 7의 화합물의 제조 방법으로서,

[0256]

[화학식 7]



[0257]

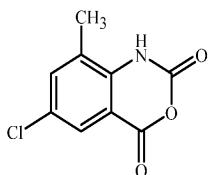
[0258] (여기서, R¹은 C₁-C₇ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 C₄-C₇ 알킬사이클로알킬임);

[0259]

R¹NH₂의 존재 하에서 6-클로로-8-메틸-2H-3,1-벤족사진-2,4(1H)-다이온(6)으로부터;

[0260]

[화학식 6]

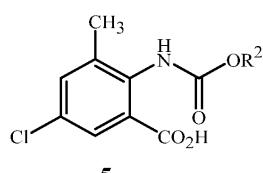


[0261]

[0262] 환화제의 존재 하에서 화학식 5의 화합물로부터:

[0263]

[화학식 5]

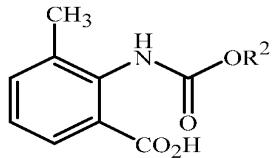


[0264]

[0265] (여기서, R²는 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₆ 알케닐이며, 각각은 최대 3개의 할로겐 및 최대 1개의 페닐로 선택적으로 치환됨);

[0266] HCl 및 H₂O₂의 존재 하에서 화학식 4의 화합물로부터;

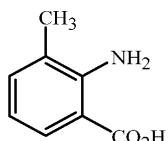
[0267] [화학식 4]



[0268]

R²OC(=O)Cl의 존재 하에서 2-아미노-3-메틸벤조산(3)으로부터;

[0270] [화학식 3]



[0271]

환원제의 존재 하에서 3-메틸-2-니트로벤조산(2)으로부터 제조되는, 방법.

[0273]

실시 형태 B2. 실시 형태 B1에 있어서, R¹은 C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 사이클로알킬인, 방법.

[0274]

실시 형태 B3. 실시 형태 B2에 있어서, R¹은 메틸, 아이소프로필, 사이클로프로필 또는 t-부틸인, 방법.

[0275]

실시 형태 B4. 실시 형태 B3에 있어서, R¹은 메틸 또는 t-부틸인, 방법.

[0276]

실시 형태 B5. 실시 형태 B4에 있어서, R¹은 메틸인, 방법.

[0277]

실시 형태 B6. 실시 형태 B4에 있어서, R¹은 t-부틸인, 방법.

[0278]

실시 형태 B7. 실시 형태 B1 내지 실시 형태 B6 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, R²는 C₁-C₄ 알킬인, 방법.

[0279]

실시 형태 B8. 실시 형태 B7에 있어서, R²는 메틸 또는 에틸인, 방법.

[0280]

실시 형태 B9. 실시 형태 B8에 있어서, R²는 에틸인, 방법.

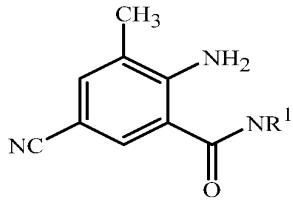
[0281]

실시 형태 B10. 실시 형태 B1 내지 실시 형태 B9 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 환화제는 PBr₃인, 방법.

[0282]

실시 형태 C0. 제1항의 방법에 의해 제조된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 사용하는 것을 특징으로 하는, 화학식 11의 화합물의 제조 방법:

[0283] [화학식 11]

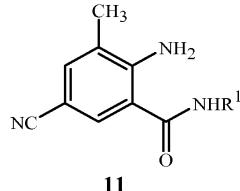


[0284]

(여기서, R¹은 C₁-C₇ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 C₁-C₄ 알킬사이클로알킬임).

[0286] 실시 형태 C1. 실시 형태 A1 내지 실시 형태 A87 중 어느 하나의 실시 형태에 기재된 방법에 의해 제조된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 특징으로 하는, 화학식 11의 화합물의 제조 방법으로서,

[0287] [화학식 11]

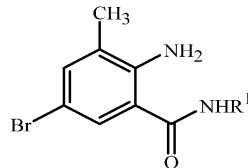


[0288]

[0289] (여기서, R^1 은 C_1-C_7 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_4-C_7 알킬사이클로알킬임);

[0290] 시아나이드 공여체의 존재 하에서 화학식 10의 화합물로부터;

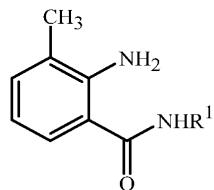
[0291] [화학식 10]



[0292]

[0293] 브롬의 존재 하에서 화학식 9의 화합물로부터;

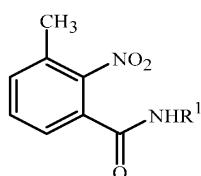
[0294] [화학식 9]



[0295]

[0296] 환원제의 존재 하에서 화학식 8의 화합물로부터;

[0297] [화학식 8]



[0298]

[0299] 활성화제 및 R^1NH_2 에 의한 연속적인 처리에 의해 3-메틸-2-니트로벤조산(2)으로부터 제조되는, 방법.

[0300] 실시 형태 C2. 실시 형태 C1에 있어서, R^1 은 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬인, 방법.

[0301] 실시 형태 C3. 실시 형태 C2에 있어서, R^1 은 메틸, 아이소프로필, 사이클로프로필 또는 *t*-부틸인, 방법.

[0302] 실시 형태 C4. 실시 형태 C3에 있어서, R^1 은 메틸 또는 *t*-부틸인, 방법.

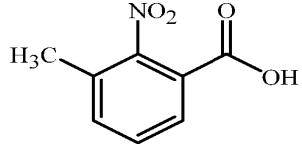
[0303] 실시 형태 C5. 실시 형태 C4에 있어서, R^1 은 메틸인, 방법.

[0304] 실시 형태 C6. 실시 형태 C4에 있어서, R¹은 t-부틸인, 방법.

[0305] 본 발명의 다른 태양은 하기에 관한 것이다:

[0306] 실시 형태 F1. 화학식 1의 화합물을 산소 공급원 및 개시제와 접촉시키는 단계를 포함하되, 단 화학식 1의 화합물의 99% 미만이 산화되는, 화학식 2의 화합물의 제조 방법:

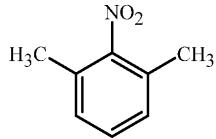
[0307] [화학식 2]



2

[0308]

[화학식 1]



1

[0310]

[0311] 실시 형태 F2. 실시 형태 F1에 있어서, 산소 공급원은 공기, 공기가 풍부한 캐리어 가스, 산소 가스가 풍부한 캐리어 가스, 또는 산소 가스를 포함하는, 방법.

[0312]

실시 형태 F3. 실시 형태 F2에 있어서, 산소 공급원은 공기 또는 공기가 풍부한 캐리어 가스를 포함하는, 방법.

[0313]

실시 형태 F4. 실시 형태 F3에 있어서, 산소 공급원은 공기를 포함하는, 방법.

[0314]

실시 형태 F5. 실시 형태 F1 내지 실시 형태 F4 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 개시제는 아세트알데하이드, 프로피온알데하이드, 메타알데하이드, 파라알데하이드 또는 메틸에틸케톤, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.

[0315]

실시 형태 F6. 실시 형태 F5에 있어서, 개시제는 아세트알데하이드, 프로피온알데하이드 또는 파라알데하이드, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.

[0316]

실시 형태 F7. 실시 형태 F6에 있어서, 개시제는 아세트알데하이드를 포함하는, 방법.

[0317]

실시 형태 F8. 실시 형태 F1 내지 실시 형태 F7 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 화학식 1의 화합물, 산소 공급원 및 개시제는 적합한 용매의 존재 하에서 접촉되는, 방법.

[0318]

실시 형태 F9. 실시 형태 F8에 있어서, 적합한 용매는 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 헥산산, 2-에틸헥산산, 아세트산 무수물, o-다이클로로벤젠 또는 클로로벤젠, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.

[0319]

실시 형태 F10. 실시 형태 F9에 있어서, 적합한 용매는 아세트산, 프로피온산, 헥산산 또는 2-에틸헥산산, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.

[0320]

실시 형태 F11. 실시 형태 F10에 있어서, 적합한 용매는 아세트산을 포함하는, 방법.

[0321]

실시 형태 F12. 실시 형태 F1 내지 실시 형태 F11 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 적합한 용매는 물을 추가로 포함하는, 방법.

[0322]

실시 형태 F13. 실시 형태 F12에 있어서, 적합한 용매는 아세트산 또는 아세트산 및 물의 혼합물을 포함하는, 방법.

[0323]

실시 형태 F14. 실시 형태 F13에 있어서, 적합한 용매는 아세트산 및 물의 혼합물을 포함하는, 방법.

[0324]

실시 형태 F15. 실시 형태 F14에 있어서, 적합한 용매는 아세트산 중 10 중량% 미만의 물의 혼합물을 포함하는, 방법.

- [0325] 실시 형태 F16. 실시 형태 F15에 있어서, 적합한 용매는 아세트산 중 5 중량% 미만의 물의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0326] 실시 형태 F77. 실시 형태 F16에 있어서, 적합한 용매는 아세트산 중 1 중량% 미만의 물의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0327] 실시 형태 F18. 실시 형태 F1 내지 실시 형태 F17 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 4% 내지 약 90%인, 방법.
- [0328] 실시 형태 F19. 실시 형태 F18에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 4% 내지 약 80%인, 방법.
- [0329] 실시 형태 F20. 실시 형태 F19에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 4% 내지 약 70%인, 방법.
- [0330] 실시 형태 F21. 실시 형태 F19에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 20% 내지 약 75%인, 방법.
- [0331] 실시 형태 F22. 실시 형태 F20에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 20% 내지 약 60%인, 방법.
- [0332] 실시 형태 F23. 실시 형태 F21에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 40% 내지 약 70%인, 방법.
- [0333] 실시 형태 F24. 실시 형태 F22에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 30% 내지 약 50%인, 방법.
- [0334] 실시 형태 F25. 실시 형태 F23에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 67%인, 방법.
- [0335] 실시 형태 F26. 실시 형태 F24에 있어서, 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%는 약 50%인, 방법.
- [0336] 실시 형태 F27. 실시 형태 F1 내지 실시 형태 F26 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 화학식 1의 화합물, 산소 공급원 및 개시제를 접촉시킴으로써 형성된 혼합물은 약 60°C 내지 약 150°C의 온도로 가열되는, 방법.
- [0337] 실시 형태 F28. 실시 형태 F27에 있어서, 혼합물은 약 80°C 내지 약 120°C의 온도로 가열되는, 방법.
- [0338] 실시 형태 F29. 실시 형태 F28에 있어서, 혼합물은 약 90°C 내지 약 115°C의 온도로 가열되는, 방법.
- [0339] 실시 형태 F30. 실시 형태 F29에 있어서, 혼합물은 약 100°C의 온도로 가열되는, 방법.
- [0340] 실시 형태 F31. 실시 형태 F1 내지 실시 형태 F30 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 화학식 1의 화합물, 산소 공급원 및 개시제를 접촉시킴으로써 형성된 혼합물은 약 1400 kPa(약 200 p.s.i.g 또는 0.345e+006 뉴턴/미터²) 내지 약 6900 kPa(약 1000 p.s.i.g 또는 6.89e+006 뉴턴/미터²)로 가압되는, 방법.
- [0341] 실시 형태 F32. 실시 형태 F31에 있어서, 혼합물은 약 1700 kPa(약 250 p.s.i.g. 또는 1.72e+006 뉴턴/미터²) 내지 약 5200 kPa(약 750 p.s.i.g 또는 5.17e+006 뉴턴/미터²)로 가압되는, 방법.
- [0342] 실시 형태 F33. 실시 형태 F32에 있어서, 혼합물은 약 2100 kPa(약 300 p.s.i.g. 또는 2.07e+006 뉴턴/미터²) 내지 약 4800 kPa(약 700 p.s.i.g 또는 4.83e+006 뉴턴/미터²)로 가압되는, 방법.
- [0343] 실시 형태 F34. 실시 형태 F33에 있어서, 혼합물은 약 2800 kPa(약 400 p.s.i.g. 또는 2.76e+006 뉴턴/미터²) 내지 약 4100 kPa(약 600 p.s.i.g 또는 4.14e+006 뉴턴/미터²)로 가압되는, 방법.
- [0344] 실시 형태 F35. 실시 형태 F34에 있어서, 혼합물은 약 3500 kPa(약 500 p.s.i.g 또는 3.45e+006 뉴턴/미터²)로 가압되는, 방법.
- [0345] 실시 형태 F36. 실시 형태 F1 내지 실시 형태 F35 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 화학식 1의 화합물의 약 90% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 90% 미만이 전환되는), 방법.
- [0346] 실시 형태 F37. 실시 형태 F36에 있어서, 화학식 1의 화합물의 약 80% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약

80% 미만이 전환되는), 방법.

[0347] 실시 형태 F38. 실시 형태 F37에 있어서, 화학식 1의 화합물의 70% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 70% 미만이 전환되는), 방법.

[0348] 실시 형태 F39. 실시 형태 F38에 있어서, 화학식 1의 화합물의 60% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 60% 미만이 전환되는), 방법.

[0349] 실시 형태 F40. 실시 형태 F39에 있어서, 화학식 1의 화합물의 50% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 50% 미만이 전환되는), 방법.

[0350] 실시 형태 F41. 실시 형태 F40에 있어서, 화학식 1의 화합물의 40% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 40% 미만이 전환되는), 방법.

[0351] 실시 형태 F42. 실시 형태 F41에 있어서, 화학식 1의 화합물의 30% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 30% 미만이 전환되는), 방법.

[0352] 실시 형태 F43. 실시 형태 F42에 있어서, 화학식 1의 화합물의 20% 미만이 산화되는(화학식 1의 화합물의 약 20% 미만이 전환되는), 방법.

[0353] 실시 형태 F44. 실시 형태 F1 내지 실시 형태 F43 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 선택성은 40% 초과인, 방법.

[0354] 실시 형태 F45. 실시 형태 F44에 있어서, 선택성은 50% 초과인, 방법.

[0355] 실시 형태 F46. 실시 형태 F45에 있어서, 선택성은 60% 초과인, 방법.

[0356] 실시 형태 F47. 실시 형태 F46에 있어서, 선택성은 70% 초과인, 방법.

[0357] 실시 형태 F48. 실시 형태 F47에 있어서, 선택성은 80% 초과인, 방법.

[0358] 실시 형태 F49. 실시 형태 F48에 있어서, 선택성은 90% 초과인, 방법.

[0359] 실시 형태 F50. 실시 형태 F1 내지 실시 형태 F49 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 여과하고 선택적으로 세척 용매로 세척함으로써 화학식 2의 화합물을 단리하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0360] 실시 형태 F51. 실시 형태 F1 내지 실시 형태 F50 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 세척 용매는 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 빌레르산, 헥산산, 아세트산 무수물, o-다이클로로벤젠 및 클로로벤젠, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 적어도 하나의 용매를 포함하는, 방법.

[0361] 실시 형태 F52. 실시 형태 F51에 있어서, 세척 용매는 물을 추가로 포함하는, 방법.

[0362] 실시 형태 F53. 실시 형태 F51 및 실시 형태 F52에 있어서, 세척 용매는 아세트산 또는 아세트산 및 물의 혼합물을 포함하는, 방법.

[0363] 실시 형태 F54. 실시 형태 F1 내지 실시 형태 F53 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 여과에 의해 화학식 2의 화합물을 단리하는 단계 및 단리된 화학식 2의 화합물을 재결정화 용매로부터 재결정화함으로써 정제하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0364] 실시 형태 F55. 실시 형태 F1 내지 실시 형태 F54 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 재결정화 용매는 아세트산 또는 아세트산 및 물의 혼합물 또는 아세트산, 물 및 알칼리 금속 수산화물의 혼합물을 포함하는, 방법.

[0365] 실시 형태 F56. 실시 형태 F1 내지 실시 형태 F53 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 여과에 의해 화학식 2의 화합물을 단리하는 단계 및 단리된 화학식 2의 화합물을 수성 염기 중에 용해시킨 후 수성 산을 첨가하여 침전시킴으로써 정제하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

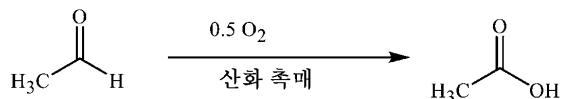
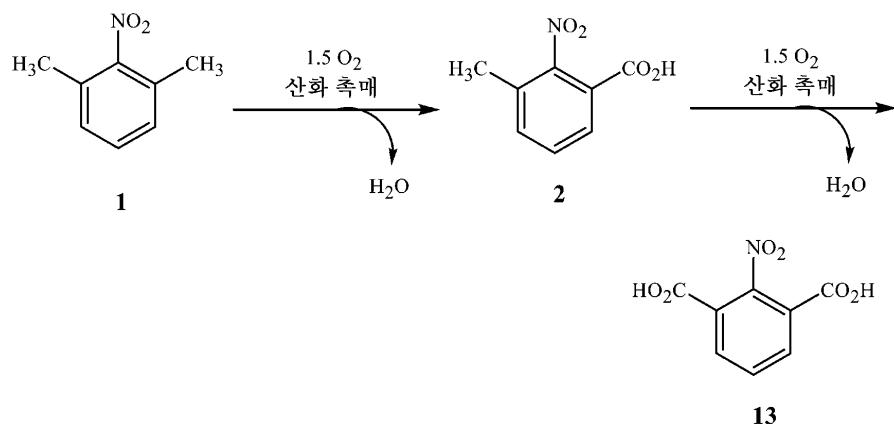
[0366] 실시 형태 F57. 실시 형태 F56에 있어서, 수성 염기는 수성 수산화나트륨이고, 수성 산은 수성 염산인, 방법.

[0367] 실시 형태 F58. 실시 형태 F1 내지 실시 형태 F53 중 어느 하나의 실시 형태에 있어서, 여과에 의해 화학식 2의 화합물을 단리하는 단계는 여과액을 추가의 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 및 용매와 배합한 후 후속의 산화 런에서 직접 재순환시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0368] 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명은 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(화학식 1의 화합물)을 3-메틸-2-니트로벤조산(화학식 2의 화합물)선택적으로 산화시키는 공정이다. (화학식 1의 화합물에서) 2개의 아릴 메틸 기의 존재 하에서 하나의 아릴 메틸 기를 선택적으로 산화시키는 것은 출발 화학식 1의 화합물의 부분 전환에 의해(즉, 화학식 1의 화합물 모두가 반응되기 전에 반응을 정지시킴으로써) 달성된다. 부분 전환은 다이-산화 생성물(2-니트로-1,3-벤젠파이카르복실산, 화학식 13의 화합물)의 최소한의 오염으로 모노-산화 생성물(화학식 2의 화합물)의 생성을 가능하게 한다.

본 공정은 화학식 1의 화합물의 선택적 산화를 제공하며, 이는 화학식 1의 화합물을 산소 공급원 및 개시제의 존재 하에서 산화 촉매와 접촉시키는 단계를 포함하되, 화학식 1의 화합물의 99% 미만이 산화된다. 산화 방법을 위한 대표적인 화학식이 하기에 나타나 있다. 대표적인 개시제(아세트알데하이드)가 또한 산화 공정의 일부로서 나타나 있다.



본 공정에 사용하기에 적합한 산화 촉매(대안적으로 금속 촉매로 불림)는 코발트(II), 코발트(III), 망간(II), 망간(III), 철(II), 철(III) 또는 지르코늄(IV)의 금속 염, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 산화 촉매는 코발트(II), 코발트(III), 망간(II), 망간(III), 철(II) 또는 철(III) 염, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 적합한 염의 예에는 아세테이트, 프로페오네이트, 부티레이트, 탄산염, 산화물 및 수산화물이 포함된다. 특히 적합한 산화 촉매는 코발트(II) 아세테이트, 코발트(II) 아세테이트 4수화물 또는 탄산코발트(II)를 포함한다. 코발트(II) 아세테이트 4수화물이 특히 유용하고 경제적이다.

본 공정에 유용한 산화 촉매의 양은 비교적 넓은 범위에 걸쳐 변동될 수 있다. 화학식 1의 화합물 대비 산화 촉매(금속 촉매)의 중량%는 약 0.01% 내지 약 20%의 범위일 수 있다. 화학식 1의 화합물 대비 산화 촉매의 매우 유용한 중량%는 약 0.5% 내지 약 7%이다. 화학식 1의 화합물 대비 산화 촉매의 특히 유용한 중량%는 약 1% 내지 약 3%이다.

본 발명에 적합한 산소 공급원은 공기, 공기가 풍부한 캐리어 가스, 산소 가스가 풍부한 캐리어 가스, 또는 산소 가스일 수 있다. 적절한 비반응성 캐리어 가스의 예는 질소 가스이다. 공기가 경제적 이유로 특히 바람직한 산소 공급원이다. 산소 공급원은 가장 전형적으로는 다중포트 분배관 또는 딥튜브(dip tube)를 통해 반응 혼합물의 표면 아래에서 도입된다. 산소 공급원은 주위 온도에서 반응 내로 도입될 수 있거나 또는 그것은 반응 동안 냉각 공급원을 제공하지 않도록 하기 위하여 반응 온도 부근으로 예열될 수 있다. 산소 공급원의 유량은 변동될 수 있고 밤응 속도를 조절하기 위해 사용될 수 있다.

개시제는 산화 촉매와 함께 "촉진제"로서 작용한다. 개시제/촉진제가 산화 촉매를 "활성" 산화 상태로 유지하도록 작용하는 메커니즘이 제시되어 있다(문헌[Jacobson and Ely, *Chemical Industries* 1996, 68, 87-96]). 개시제는 일반적으로 지방족 알데하이드 또는 케톤, 예컨대 아세트알데하이드, 프로피온알데하이드, 파라알데하이드, 메타알데하이드 또는 메틸 에틸케톤으로부터 선택된다. 아세트알데하이드가 그의 입수 가능성 및 낮은 가격으로 인해 특히 유용하다. 본 발명의 실시 형태에서, 아세트알데하이드 개시제는 Co(II) 산화 촉매와 반응하여 그것을 Co(III)로 전환시킨다. Co(III) 산화 촉매는 출발 화학식 1의 화합물 상의 메틸 기의 산화를 매개하는 수소 원자 추출을 개시할 수 있는 퍼옥시 라디칼을 생성한다. 아세트알데하이드는 아세트산으로 산화되며, 아세트산은 산화 반응에 해롭지 않다. 개시제가 본 발명으로부터 제거된다면 산화 반응이 일어나지 않을 것이

다. 개시제는 반응 전체에 걸쳐 연속 공급되고, 가장 전형적으로는 다중포트 분배관 또는 딥 튜브를 통해 반응 혼합물의 표면 아래에서 도입된다. 개시제는 액체로서 또는 선택적인 내산화성 용매를 갖는 용액 상태로 도입 될 수 있다. 개시제의 유량은 변동될 수 있고 반응 속도를 조절하기 위해 사용될 수 있다.

[0376] 본 발명은 용매의 부재 하에서 또는 적합한 용매의 존재 하에서 실시될 수 있다. 선택적인 용매는 내산화성(즉, 산화 속도가 화학식 1 및 2의 화합물의 산화 속도보다 사실상 더 느린 용매)이고 반응물질 (reactant)들을 혼탁, 또는 바람직하게는 용해시키기에 적합해야 한다. 지방족 카르복실산이 본 발명의 공정에 특히 적합한 용매이다. 유용한 용매는 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 헥산산, 2-에틸헥산산, 아세트산 무수물, o-다이클로로벤젠 및 클로로벤젠, 및 이들의 혼합물이다. 특히 유용한 용매는 아세트산, 프로피온산, 헥산산 및 2-에틸헥산산 및 이들의 혼합물이다. 아세트산이 경제성, 입수가능성 및 환경 허용성의 이유로 바람직한 용매이다. 또한, 개시제로서 아세트알데하이드의 사용으로 생성되는 부산물(아세트산)이 용매의 일부가 될 것이다. 물이 또한 선택적으로 반응 혼합물에 첨가될 수 있다. 그러나, 너무 많은 물은 산화 반응을 느리게 하고 반응물질들 및 생성물의 용해도에 영향을 줄 수 있다. 바람직하게는, 용매의 물 함량은 10 중량% 미만이다. 용매의 특히 유용한 물 함량은 1 중량% 미만이다. 물은 산화 공정의 부산물이다.

[0377] 놀랍게도, 용매에 대한 출발 화학식 1의 화합물의 광범위한 농도가 본 발명에서 허용된다. 본 공정은 적합한 용매 중 약 4 중량% 내지 약 90 중량%의 화학식 1의 화합물의 선택적 산화를 제공한다[여기서, 중량%는 (화학식 1의 화합물의 중량을 화학식 1의 화합물 + 용매의 합계 중량으로 나눈 값) x 100이다]. 더 높은 농도가 더 경제적이다. 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%의 특히 유용한 범위는 약 20% 내지 약 75%이다. 적합한 용매 중 화학식 1의 화합물의 중량%의 특별히 유용한 범위는 약 40% 내지 약 70%이다. 산화의 선택성은 시험된 유용한 범위 전체에 걸쳐 예기치 않게도 높다.

[0378] 본 공정의 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 압력 하에서 그리고 승온에서 선택적으로 산화된다. 본 발명의 최적 작동 온도는 약 60°C 내지 약 150°C이다. 반응은 더 낮은 온도에서는 매우 느리고, 더 높은 온도에서는 증가된 부반응으로 인해 잠재적으로 덜 선택적이다. 유용한 온도 범위는 약 80°C 내지 약 120°C이다. 특히 유용한 온도 범위는 약 90°C 내지 약 115°C이다.

[0379] 본 발명의 압력 범위는 산소의 존재 하에서 가연성 용매 및 개시제를 사용하여 작업하는 것의 안전성 문제에 의해 주로 결정된다. 압력 범위는 용매의 인화점에 따라 변동될 수 있다. 더 높은 압력은 반응에 걸쳐 헤드 스페이스 내의 용매의 양을 감소시킨다. 압력은 약 200 p.s.i.g. ($1.38e+006 \text{ N/m}^2$ 또는 약 1400 kPa) 내지 약 1000 p.s.i.g. ($6.89e+006 \text{ N/m}^2$ 또는 약 6900 kPa)의 범위일 수 있다. 유용한 압력 범위는 약 250 p.s.i.g. ($1.72e+006 \text{ N/m}^2$ 또는 약 1700 kPa) 내지 약 750 p.s.i.g. ($5.17e+006 \text{ N/m}^2$ 또는 약 5200 kPa)이다. 매우 유용한 압력 범위는 약 300 p.s.i.g. ($2.07e+006 \text{ N/m}^2$ 또는 약 2100 kPa) 내지 약 700 p.s.i.g. ($4.83e+006 \text{ N/m}^2$ 또는 약 4800 kPa)이다. 특히 유용한 압력 범위는 약 400 p.s.i.g. ($2.76e+006 \text{ N/m}^2$ 또는 약 2800 kPa) 내지 약 600 p.s.i.g. ($4.14e+006 \text{ N/m}^2$ 또는 약 4100 kPa), 또는 약 500 p.s.i.g. ($3.45e+006 \text{ N/m}^2$ 또는 약 3500 kPa)이다. 반응 베셀은 반응의 시작 시에 질소 가스로 통상 가압되고, 이어서 공기로 대체되어 반응을 개시한다. 고압에서의 작동은 반응 혼합물 중에 용해되는 산소의 농도를 증가시킨다.

[0380] 이 공정에서 최적 수율을 얻기 위하여, 화학식 1의 화합물의 전환은 화학식 1의 화합물의 99% 미만이 산화되도록 제어된다. 작동성(operability)에 결정적이지는 않지만, 최적 공정 생산성에 있어서 화학식 1의 화합물의 전환이 적어도 약 10%인 것(화학식 1의 화합물의 적어도 10%가 산화됨)이 바람직하다. 화학식 1의 화합물의 전환을 약 90% 미만으로 제어하는 것이 바람직하다. 화학식 1의 화합물의 전환을 약 70% 미만으로 제어하는 것이 더 바람직하다. 최적 선택성을 얻기 위하여, 화학식 1의 화합물의 전환을 약 50% 미만으로 제어하는 것(화학식 1의 화합물의 50% 미만이 산화됨)이 바람직하다. 화학식 1의 화합물의 전환의 제어는 화학식 2의 화합물을 고선택성으로 제공한다.

[0381] 이 공정은 완전 혼합 압력 베셀 내에서 수행될 수 있으며, 이 베셀에 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1), 금속 촉매, 선택적인 용매, 및 선택적인 물이 먼저 첨가된다. 압력 반응기는 반응물질들 및 촉매와 양립 가능한 스테인리스 강 또는 하스텔로이(Hastelloy)[®]와 같은 종래의 재료로 제조될 수 있다. 이 공정에 사용되는 반응기는 종종, 내부 코일 및/또는 반응기 재킷 내에서 고온 오일을 순환시키는 오일 가열 유닛에 의한 온도 제어기 및 교반기가 구비된다. 일반적으로, 화학식 1의 화합물, 금속 촉매, 선택적인 용매, 및 선택적인 물이 적합한 반응기에 장입되고, 반응기가 질소와 같은 불활성 가스로 가압되고, 혼합물이 원하는 반응 온도로 가열될 수 있

다. 일단 반응기 내용물이 원하는 온도에 있으면, 산소 공급원 및 개시제의 연속 유동이 시작될 수 있다. 약 5 내지 30분의 유도 기간이 통상적이며, 약 5 내지 약 10°C의 급속한 온도 증가에 의해 표시되는데, 이러한 온도 증가는 반응기 가열 및 냉각 시스템의 적절한 조정에 의해 반응 온도를 원하는 범위 내에 유지하도록 제어될 수 있다. 본 발명을 위한 산화 반응기에는 작동 동안 반응 혼합물의 샘플링을 가능하게 하는 고압 샘플 라인이 구비되어야 한다. 출발 물질의 %전환율 및 불순물의 생성이 가스 크로마토그래피 분석에 의해 모니터링될 수 있다. 반응은 출발 화학식 1의 화합물의 원하는 전환 수준에 도달할 때 종료된다. 반응은 반응기로의 산소 공급원 및 개시제의 유동을 정지함으로써 종료되고, 이후에 반응 혼합물의 질소 퍼지가 행해진다. 혼합물은 생성물의 단리 전에 선택적으로 냉각되고 감압된다.

[0382] 화학식 2의 화합물은 다양한 방법에 의해 단리될 수 있다. 선택적인 부분 농축 후에, 반응 혼합물을 냉각시켜 화학식 2의 화합물을 결정화할 수 있다. 생성물은 여과에 의해 회수되고, 선택적으로 (만약 사용하였다면) 반응 용매로, 또는 대안적으로 수성 아세트산으로 세척된 후, 물로 세척될 수 있다. 세척 동안 생성물 손실을 최소화하기 위하여, 여과 케이크는 또한, 화학식 2의 화합물은 난용성이고 화학식 1의 화합물은 매우 가용성인 용매, 예컨대 헥산 또는 헵탄으로 세척될 수 있다. 이어서, 단리된 고체는 건조되거나, 또는 그것이 추가로 정제되어야 하는 경우에는, 습윤 케이크로서 가공될 수 있다.

[0383] 여과액 및 세척액은 추가로 가공되어 그 안에 들어 있는 출발 물질, 생성물, 촉매 및 용매를 회수할 수 있다. 예를 들어, 모액(mother liquor)(즉, 첫 번째 단리 여과로부터의 여과액)은 진공 하에서 농축되어, 재사용 또는 추가 정제를 위한 용매 및 부산물 아세트산을 회수할 수 있다. 이어서, 잔류 물질을 냉각시켜 화학식 2의 화합물의 두 번째 수득물(crop)(이는 첫 번째 수득물과 동일한 방식으로 세척 및 건조될 수 있음)을 제공하고, 미반응된 화학식 1의 화합물의 회수를 가능하게 할 수 있다.

[0384] 필요하다면, 단리된 화학식 2의 화합물은 용매, 예컨대 카르복실산 또는 카르복실산 및 물의 혼합물로부터 재결정화될 수 있다. 빙초산 및 수성 아세트산이, 화학식 2의 화합물을 재결정화하여 고순도 생성물을 제공하는 데 특히 유용하다. 재결정화된 생성물은 여과에 의해 회수되고 선택적으로 재결정화 용매 및/또는 물로 세척될 수 있다. 화학식 13의 화합물(2-니트로-1,3-벤zen다이카르복실산)을 함유하는 화학식 2의 화합물을 재결정화하는 경우, 소량의 수산화나트륨 또는 다른 염기를 첨가하여, 화학식 2의 화합물과 공결정화되는 화학식 13의 화합물의 양을 감소시키는 것이 유리하다.

[0385] 화학식 2의 화합물은 또한, 먼저 수성 염기(예를 들어, 수성 탄산나트륨) 중에 용해시키고, 이어서 산(예를 들어, 수성 염산)을 첨가하여 원하는 화학식 2의 화합물을 침전시킴으로써 정제될 수 있다. 침전된 생성물은 여과에 의해 회수되고 선택적으로 재결정화 용매 및/또는 물로 세척될 수 있다.

[0386] 화학식 2의 화합물의 단리 후에 얻어진 모액(여과액)은 미반응된 화학식 1의 화합물, 화학식 2의 화합물, 촉매, 용매, 물 및 불순물을 포함한다. 산화 촉매, 예컨대 코발트 아세테이트는 문헌에 알려진 방법에 의해, 예를 들어 코발트 아세테이트 용액을 탄산나트륨 용액으로 처리한 후 여과하여 탄산코발트를 회수함으로써 회수될 수 있다.

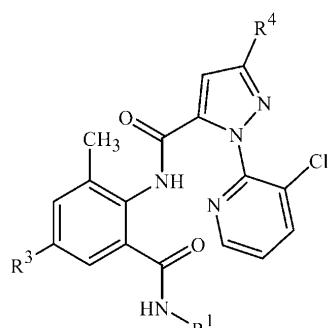
[0387] 본 산화 공정은 화학식 1의 화합물의 전환율을 제한하는 것을 수반하기 때문에, 미반응된 화학식 1의 화합물은 회수되거나 또는 직접 재사용되는 것이 바람직하다. 미반응된 화학식 1의 화합물을 회수하기 위하여 2가지 가능한 경로가 사용될 수 있다. 첫 번째, 부분 압력 하에서의 생성물 회수 공정으로부터의 여과액의 분별 종류가 미반응된 화학식 1의 화합물을 단리하는 데 사용될 수 있다. 그러나, 화학식 2의 화합물은 열적으로 불안정하고 화학식 2의 화합물의 존재 하에서의 조(crude) 화학식 1의 화합물의 종류는 주의해서 수행되어야 함에 유의해야 한다. 잔류 화학식 2의 화합물을 제거하기 위한 전처리 공정(예를 들어, 수성 추출 공정)이 종류 전에 요구될 수 있다. 두 번째 경로는 화학식 1의 화합물을 함유하는 여과액을 산화 공정 내로 직접 다시 간단히 재도입하는 것이다. 이러한 경로에서, 여과액은 추가의 새로운 화학식 1의 화합물 및 코발트(II) 아세테이트 4수화물(선택적으로, 용매 중)로 재제형화될 수 있다. 이어서, 재제형화된 혼합물은 산화 공정에 직접 사용될 수 있거나, 또는 사용 전에 농축되어 화학식 1의 화합물의 원하는 농도를 제공하고/하거나 물을 제거할 수 있다. 화학식 1의 화합물의 직접 재순환은 산화 공정의 고선택성으로 인해 가능하다. 산화 공정을 통한 수회의 실험(또는 패스) 후에, 화학식 1의 화합물을 종류시켜, 반복된 재순환을 통해 측적된 불순물을 제거하는 것이 필요할 수 있다.

[0388] 본 발명의 다른 태양은, 화학식 1의 화합물을 산소 공급원 및 개시제와 접촉시키는 단계를 포함하되, 화학식 1의 화합물의 99% 미만이 산화되는, 화학식 2의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 이러한 산화 방법은 산화 촉매의 존재를 필요로 하지 않고, 실시예 18에 입증되어 있다. 무촉매 방법 또한 1회 이상의 재순환 단계를 수

반할 수 있다. 무촉매 산화 공정에서의 재순환은 화학식 1의 화합물의 전환율을 제한하는 것, 여과하여 화학식 2의 화합물을 제거하는 것 및 미반응된 화학식 1의 화합물을 회수하거나 또는 다른 무촉매 산화 공정에서 이를 직접 재사용하는 것을 수반한다. 산화 촉매가 산화 무촉매 방법에 비하여 본 발명의 선택성 및 생산성을 개선하기는 하지만, 본 발명은 산화 촉매의 존재 없이 이용될 수 있다.

[0389] 반응도식 1 내지 11에 기재된 바와 같은 하기의 방법들 및 변형들 중 하나 이상이 화학식 7 및 11의 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 화학식 7, 8, 9, 10 및 11의 화합물에서의; 그리고 하기의 화학식 R^1NH_2 의 화합물에서의 R^1 의 정의는 달리 기재되지 않는 한 발명의 내용에서 상기에 정의된 바와 같다. 화학식 4 및 5의 화합물에서의; 그리고 하기의 화학식 $R^2OC(=O)Cl$ 의 화합물에서의 R^2 의 정의는 달리 기재되지 않는 한 실시 형태 B1에서 상기에 정의된 바와 같다. 화학식 7A의 화합물은 화학식 7의 화합물의 하위세트이고, 화학식 7A에 대한 모든 치환체는 화학식 7의 화합물에 대해 상기에 정의된 바와 같다.

[0390] 발명의 내용에 기재된 바와 같이, 본 발명의 다른 태양은 화학식 2의 화합물로부터 제조될 수 있는(발명의 내용에서의 화학식 1의 화합물의 산화에 대해 기재된 방법에 의해 제조된 바와 같은 화학식 2의 화합물을 사용하는 것을 특징으로 하는) 화합물에 관한 것이다. 예를 들어, 화학식 2의 화합물을 하기 반응도식 1 내지 11에 기재된 바와 같은 화학식 7 및 11의 화합물을 제조하는 데 궁극적으로 사용될 수 있다. 화학식 7 및 11의 화합물은 다시, 국제 특허 출원 공개 WO 2006/062978호에서의 실시예 7 내지 실시예 20에 기재된 소정의 살충제에서 유용한 중간체이다. 특히, 하기에 나타낸 A(클로란트라닐리프롤), B(시안트라닐리프롤), C(테트라닐리프롤) 및 D와 같은 화합물은 화학식 2의 화합물로부터 제조된(발명의 내용에서의 화학식 1의 화합물의 산화에 대해 기재된 방법에 의해 제조된 바와 같은 화학식 2의 화합물을 사용하는 것을 특징으로 하는) 화학식 7 또는 11의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0391]

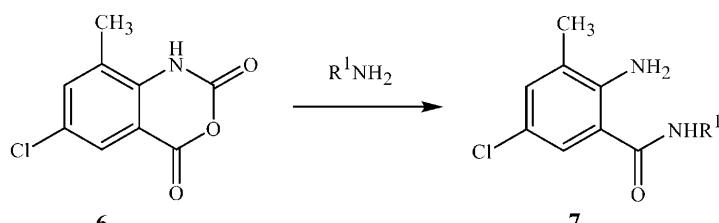
화합물	R^1	R^3	R^4
A	CH ₃	Cl	Br
B	CH ₃	CN	Br
C	CH ₃	CN	[5-(트라이플루오로메틸)-2H-테트라졸-2-일]메틸
D	t-Bu	Cl	-OCF ₃

[0392]

[0393] 하기의 반응도식 1에 나타낸 바와 같이, 화학식 7의 화합물은 상응하는 화학식 6의 화합물(6-클로로-8-메틸-2H-3,1-벤족사진-2,4(1H)-다이온)로부터 제조될 수 있으며, 여기서 화학식 R^1NH_2 의 아민은 개환 시약으로서 사용될 수 있다. 이러한 변환은 국제 특허 출원 공개 WO2006/062978호의 실시예 1, 및 국제 특허 출원 공개 WO2008/010897호의 실시예 2 내지 실시예 5에 기재되어 있다.

[0394]

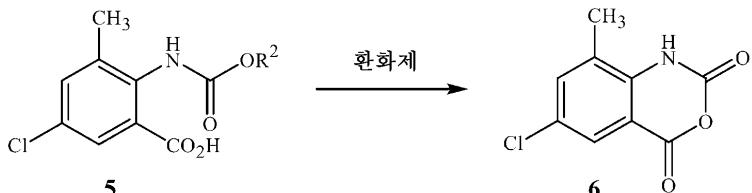
[반응도식 1]



[0395]

[0396] 반응도식 2에 나타낸 바와 같이, 화학식 6의 화합물은 화학식 5의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 6의 화합물의 형성은 화학식 5의 화합물을 환화제, 예컨대 삼브롬화인과 접촉시킴으로써 달성될 수 있지만, 많은 그러한 환화제는 문헌에 알려져 있다. 이러한 변환의 예는 국제 특허 출원 공개 WO2008/010897호의 실시예 1에서 찾을 수 있다.

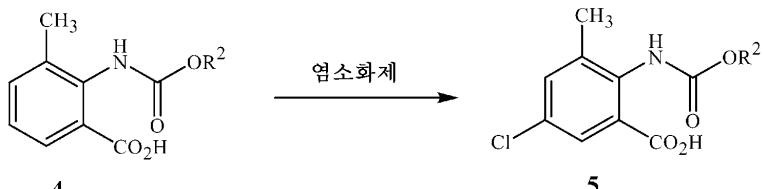
[0397] [반응도식 2]



[0398]

[0399] 화학식 5의 화합물은 반응도식 3에 나타낸 바와 같이 화학식 4의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 5의 화합물의 형성은 화학식 4의 화합물을 염소화제와 접촉시킴으로써 달성될 수 있다. 이러한 염소화에는 수성 염산과 과산화수소의 접촉에 의해 생성되는 발생기 염소(nascent chlorine)의 사용이 특히 유용하다. 이러한 유형의 화학적 변화은, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO2008/010897호에서 참조예 1에 기재된 바와 같이 알려져 있다.

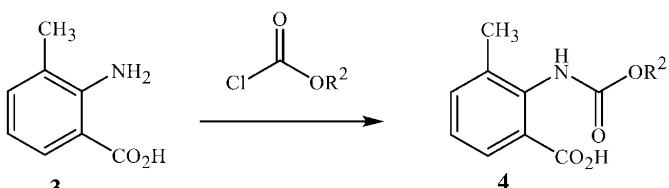
[0400] [반응도식 3]



[0401]

[0402] 화학식 4의 화합물은 반응도식 4에 나타낸 바와 같이 염기성 조건 하에서 다양한 클로로포르메이트를 이용하여 화학식 3의 화합물(2-아미노-3-메틸벤조산, 이는 또한 3-메틸안트라닐산으로도 알려짐)로부터 제조될 수 있다. 이러한 유형의 아크릴화 아닐린 유도체의 제조는 문헌에 잘 알려져 있다. 화학식 4의 화합물의 형성은 화학식 3의 화합물을 화학식 $R^2OC(=O)Cl$ 의 알킬 클로로포르메이트와 접촉시킴으로써 달성될 수 있다. 대표적인 예(여기서, R^2 는 CH_2CH_3 임)는 문헌[J. Chem. and Eng. Data 1968, 13(4), 577-9]에서 찾을 수 있다.

[0403] [반응도식 4]

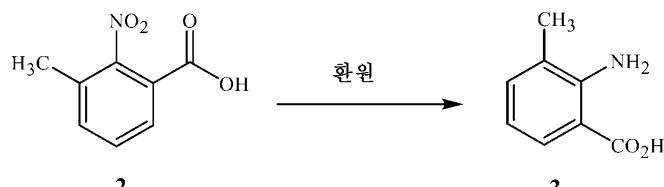


[0404]

[0405] 화학식 3의 화합물의 제조는 발명의 내용에 기재된 바와 같이 제조된 화학식 2의 화합물의 촉매적 또는 화학량론적 환원에 의해 달성될 수 있다. 화학량론적 방법은 아세트산 중 아연에 의한 환원을 포함한다. 환원의 촉매적 방법은 하이드록실 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 아이소프로판을 중에서 탄소 상의 팔라듐 또는 산화팔라듐 촉매의 존재 하에서의 화워을 포함한다.

[0406]

[반응도식 5]



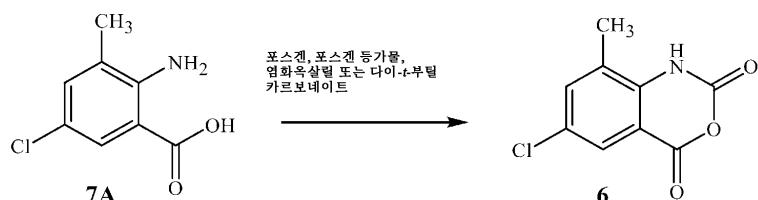
[0407]

[0408]

대안적으로, 화학식 6의 화합물은 반응도식 6에 나타낸 바와 같이 화학식 7A의 화합물(2-아미노-5-클로로-3-메틸벤조산)로부터 제조될 수 있다. 화학식 6의 화합물은 화학 문헌에 잘 기재되어 있는 다양한 알려진 방법에 의해 화학식 7A의 화합물로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 7A의 화합물과 포스겐 또는 포스겐 등가물의 반응은 화학식 6의 화합물을 높은 수율로 제공할 수 있다. 이러한 방법에 대한 주요 참고문헌을 위해서는, 문헌[Coppola, *Synthesis* 1980, 505], 및 문헌[Fabis et al., *Tetrahedron* 1998, 10789]을 참조한다. 대안적인 방법은 염화옥살릴 또는 boc-무수물(다이-t-부틸 카르보네이트)의 사용을 포함한다.

[0409]

[반응도식 6]



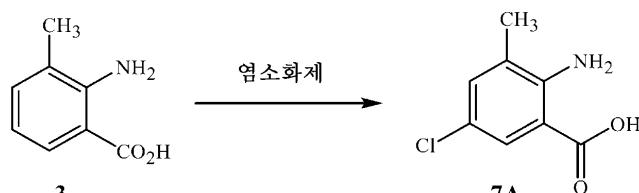
[0410]

[0411]

화학식 7A의 화합물은 다시, 화학식 3의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 7A의 화합물의 형성은 화학식 3의 화합물을 염소화제, 예컨대 염소, "양성-염소(positive-chlorine)" 시약, 예컨대 트라이클로로아이소시아누르산 및 N-클로로석신이미드 - 국제 특허 출원 공개 WO 2006/062978호의 실시예 2에 기재된 바와 같음 -, 및 염소화 시약, 예컨대 과산화수소 및 염화수소를 포함하는 혼합물과 접촉시킴으로써 달성될 수 있다.

[0412]

[반응도식 7]



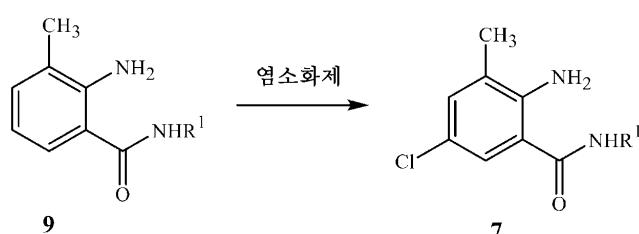
[0413]

[0414]

화학식 7의 화합물은 화학식 9의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 7의 화합물의 형성은 화학식 9의 화합물을 염소화제, 예컨대 염소, "양성-할로겐" 시약, 예컨대 트라이클로로아이소시아누르산 및 N-클로로석신이미드, 및 할로겐화 시약, 예컨대 과산화수소 및 염화수소를 포함하는 혼합물과 접촉시킴으로써 달성될 수 있는데, 이는 국제 특허 출원 공개 WO 2006/062978호에서의 실시예 5, 단계 B에 기재된 바와 같다.

[0415]

[반응도식 8]



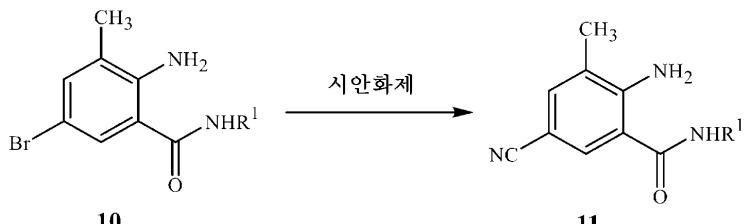
[0416]

[0417]

본 발명의 다른 태양에서, 전술된 바와 같은 화학식 1의 화합물의 공기 산화에 의해 제조된 화학식 2의 화합물은 화학식 11의 화합물을 제조하기 위한 유용한 중간체이다. 이러한 중간체는 국제 특허 출원 공개 WO 2006/062978호에서의 실시예 15 내지 실시예 20에 기재된 바와 같은 살충제의 합성에 유용하다. 화학식 11의 화합물은 화학식 10의 화합물의 시안화에 의해 제조될 수 있다. 화학식 11의 화합물의 형성은 화학식 10의 화

합물을 i) 구리, 니켈 또는 팔라듐으로 이루어진 촉매; ii) 질소 또는 인 리간드; 및 iii) 선택적인 요오드 공급원의 존재 하에서 시안화제 또는 시안화물 공여체와 접촉시킴으로써 달성될 수 있다. 이러한 변환을 위한 유용한 절차는 국제 특허 출원 공개 WO 2006/062978호에서의 실시예 6, 단계 B에서뿐만 아니라 국제 특허 출원 공개 WO 2008/070158호, 국제 특허 출원 공개 WO 2008/082502호, 국제 특허 출원 공개 WO 2009/006061호, 국제 특허 출원 공개 WO 2009/061991호, 국제 특허 출원 공개 WO 2009/085816호, 및 국제 특허 출원 공개 WO 2009/111553호에도 기재되어 있다. 화학식 11의 화합물의 형성은 또한 화학식 10의 화합물을 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 쌍극성 비양성자성 용매 중 시안화구리와 접촉시킴으로써 달성될 수 있다.

[반응도식 9]



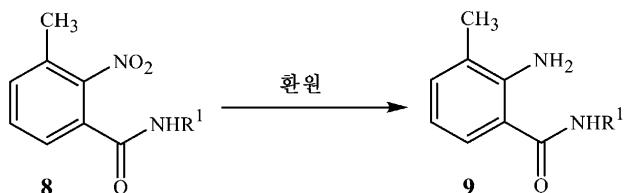
화학식 10의 화합물은 반응도식 10에 나타낸 바와 같이 당업계에 알려진 다양한 브롬화제에 의해 화학식 9의 화합물의 처리에 의해 제조될 수 있다. 화학식 10의 화합물을 제조하기 위한 방법은 브롬을 함유하는 가스를 사용하는 처리에 의한 화학식 9의 화합물의 브롬화를 수반하는데, 이는 국제 특허 출원 공개 WO 2008/082502호에서의 참조예 1의 절차에 의해 예시된 바와 같다. 대안적으로, 화학식 10의 화합물은, 브롬 및 N-브로모석신이미드(NBS), 그리고 과산화수소 및 브롬화수소를 포함하는 혼합물을 포함한, 문헌에 알려진 다양한 브롬화제를 사용하여 화학식 9의 화합물의 브롬화에 의해 제조될 수 있다. 이를 방법을 기재하는 주요 참고문헌을 위해서는, 국제 특허 출원 공개 WO 98/16503호의 반응도식 IV 및 실시예 132, 국제 특허 출원 공개 WO 2006/068669호의 반응도식 11, 국제 특허 출원 공개 WO 2003/015519호에서의 반응도식 4 및 실시예 1, 단계 A, 및 국제 특허 출원 공개 WO 2006/062978호에서의 반응도식 15 및 실시예 6, 단계 A를 참조한다.

[반응도식 10]



화학식 9의 화합물의 형성은 화학식 8의 화합물의 환원에 의해 달성될 수 있다. 전형적인 환원 절차는 하이드록실 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올 및 아이소프로판을 중에서 금속 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐 또는 산화팔라듐 촉매의 존재 하에서의 수소에 의한 환원을 수반한다. 예를 들어, 문헌[Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15, 4898-4906]에 있는 반응도식 1을 참조한다. 이러한 환원은 또한 아세트산 중 아연의 존재 하에서 수행될 수 있다. 니트로 기를 환원시키기 위한 이들 및 다른 방법은 화학 문헌에 잘 기재되어 있다.

[반응도식 11]

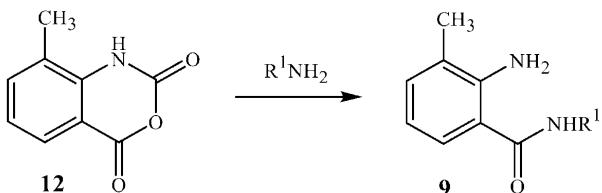


화학식 8의 화합물의 형성은 화학식 2의 화합물을 카르복실산 활성화제로 처리한 후, 화학식 $R^1\text{NH}_2$ 의 1차 아민으로 처리함으로써 달성될 수 있으며, 이때 화학식 2의 화합물은 발명의 내용에 기재된 방법에 의해 제조되는 것을 특징으로 한다. 화학식 2의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 카르복실산 활성화제는 알킬 클로로포르메이

트(예를 들어, 문헌[Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters]2005, 15, 4898-4906]에서의 반응도식 1을 참조), 염화티오닐(국제 특허 출원 공개 WO2012/00700호), 및 염화옥살릴(문헌[Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters]2010, 20, 1128-1133])을 포함한다. 카르복실산과 아미드를 상호전환하기 위한 많은 다른 방법이 화학 문헌에 잘 기재되어 있다.

- [0427] 대안적으로, 화학식 9의 화합물의 형성은 문헌[L. H. Sternbach et al., *J. Org. Chem.* 1971, 36, 777-781] 및 국제 특허 출원 공개 WO 2006/062978호에서의 실시예 5, 단계 A에 의해 기재된 것과 같은 절차를 사용함으로써 화학식 12의 화합물(8-메틸-2*H*-3,1-벤족사진-2,4(1*H*)-다이온)을 화학식 $R^1\text{NH}_2$ 의 1차 아민으로 처리함으로써 달성을 수 있다.

[반응도식 12]



- [0429]

- 화학식 12의 화합물은 화학식 3의 화합물을 포스겐 또는 포스겐 등가물과 반응시킴으로써 또는 화학 문헌에 잘 기재되어 있는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다.

- [0431]

상술한 설명을 이용하는 당업자라면 본 발명을 최대한으로 이용할 수 있을 것으로 여겨진다. 따라서, 하기 실시예는 단순히 예시하는 것으로 해석되어야 하며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 달리 나타낸 경우를 제외하고는, 백분율은 중량 기준이다. 산화 반응기에는 딥-튜브 샘플링 라인(dip-tube sampling line)을 구비하였다. 런 동안의 반응 혼합물의 샘플링은 화학식 1의 화합물의 소비 및 화학식 2의 화합물의 형성이 모니터링될 수 있게 하였다. 반응의 모니터링은, 공정으로부터 채취된 샘플을 테트라하이드로푸란 중에 희석시키고 N,O -비스(트라이메틸실릴)트라이플루오르아세트아미드로 유도체화하여 사용하여, 가스 크로마토그래프(예를 들어, GC) 분석을 사용하여 수행하였다. GC 방법은 화학식 1의 화합물, 화학식 2의 화합물 및 화학식 13의 화합물에 대한 비례되는 반응 인자(response factor)를 제공하였다. 이는 GC 면적% 데이터를 사용하여 성분 정규화 중량 분율을 계산할 수 있게 하였다. 이어서, 정규화 중량 분율 데이터를 사용하여 몰분율 및 반응 몰 전환율 및 선택성을 계산하였다.

- [0432]

생성물의 GC 분석은 제브론(Zebron) ZB5MSi GC 모세관 컬럼(미국 캘리포니아주 90501-1430 토런스 소재의 페노메네스(Phenomenex))이 장착된 FID 검출기를 구비한 GC(미국 매사추세츠주 01821 빌레리카 소재의 브루커(Bruker))를 사용하여 수행하였다. 컬럼 치수는 5 m, 1.0 mm 필름 × 0.25 mm 내경이고, 사용된 온도 프로그램은 25°C/min으로 60°C부터 300°C까지이고, 이어서 0.4분 동안 300°C로 유지하였다. 하기 표에서, "Ex."는 실시예를 의미하고, "Conv."는 전환율을 의미하고, "Select."는 선택성을 의미하고, "Calc'd"는 계산치를 의미하고, "(1)"은 화학식 1의 화합물을 의미하고, "(2)"는 화학식 2의 화합물을 의미하고, "(13)"은 화학식 13의 화합물을 의미하고, "N.D."는 결정되지 않음을 의미하고, "NAA"는 중성자 활성화 분석(Neutron Activation Analysis)을 의미한다.

- [0433]

생성물의 LC 분석은 키нетекс(Kinetex) 2.6 μm XB-C18 LC 컬럼(미국 캘리포니아주 90501-1430 토런스 소재의 페노메넥스)이 장착된 다이오드 어레이 UV 검출기를 구비한 LC(미국 캘리포니아주 95051 산타 클라라 소재의 애질런트(Agilent))를 사용하여 수행하였다. 컬럼 치수는 4.6 mm \times 100 mm였다. 컬럼은 45°C로 유지하였다. 이동상은 물 중 0.1% v/v 아세트산(A) 및 아세토니트릴(B)로 구성되었다. 이동상 프로그램은 3분 동안 90%A/10%B이고, 12분에 걸쳐 20%A/80%B로 변화되고, 이어서 3분 동안 20%A/80%B였다.

실시예 1 내지 실시예 9

[0435]

3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 합성(1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 5 내지 50% 로딩률로 런)

- [0436]

1 리터 하스텔로이® C-276 압력 반응기를 산소 공급원으로서 공기를 사용하는 산화 연구에 사용하였다. 반응기로의 질소 및 공기 공급 라인에, 가스 첨가 속도를 제어하기 위해 질량 유량 미터 및 밸브를 구비하였다. 반응기로부터의 통기 라인에, 반응기 압력 제어를 위한 압력 변환기에 연결된 밸브를 구비하였다. 반응기 재킷 및 내부 열 교환 코일을 통해 순환되는 오일 시스템을 사용하여 반응기를 가열하고 냉각시켰다. 반응기에는 또한,

800 rpm으로 교반하는 반응 혼합물을 위한 기계식 교반기를 구비하였다. 공기를 표면 아래(sub-surface)에서 반응 혼합물 내로 공급하였다. 아세트알데하이드를 표면 아래에서 반응 혼합물 내로 공급하였다.

[0437] 각각의 실시예에서, 코발트(II) 아세테이트 4수화물, 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(화학식 1의 화합물) 및 아세트산 중 물의 혼합물을 제조하고, 이 혼합물을 압력 반응기에 첨가하였다. 반응기를 밀봉하고, 질소로 퍼지하고, 내용물을 교반하였다. 이어서, 반응기를 질소로 500 psig(3450 kPa)로 가압하고, 가열하였다. 반응기의 내부 온도가 100°C에 접근함에 따라, 질소 공급을 정지하고, 공기를 2 SLPM(standard liter per minute, 분당 표준 리터)의 속도로 공급하였다. 이어서, 아세트알데하이드를 시린지 펌프로부터 40 mL/h의 속도로 반응기에 공급하였다. 반응은 강한 발열을 나타내었고, 반응 혼합물을 100°C로 유지하도록 반응기 재킷 온도를 조정하였다.

[0438] 아세트알데하이드의 각각의 40 mL의 분취물의 첨가 후에, 아세트알데하이드 및 공기 공급을 일시적으로 정지하고, 반응기에 질소를 공급하였다. 이어서, 여전히 압력 하에 있는 동안에 반응 혼합물의 샘플을 반응기 표면 아래 딥-튜브를 통해 채취하였다. 이어서, 질소 공급을 정지하고, 공기 및 아세트알데하이드를 목표 속도로 재시작하였다.

[0439] 원하는 총량의 아세트알데하이드를 첨가한 후에, 아세트알데하이드 및 공기 공급을 정지하고, 반응기를 질소로 퍼지하였다. 이어서, 반응 혼합물의 최종 샘플을 수집하고, 반응기를 감압하였다. 반응 혼합물을 반응기의 바닥으로부터 생성물 수집 베셀로 (여전히 대략 반응 온도에 있는 동안에) 방출하였다.

[0440] (회전 증발기를 사용하여 선택적인 농도로) 반응 혼합물이 실온으로 냉각될 수 있게 한 후에, 3-메틸-2-니트로벤조산(화학식 2의 화합물) 및 2-니트로-1,3-벤zen다이카르복실산(화학식 13의 화합물) 산화 생성물을 여과에 의해 조 고체로서 분리하였다. 실시예 1 내지 실시예 9에 대한 반응 조건이 총 반응 시간과 함께 하기 표 1A에 나타나 있다. 화학식 1의 화합물의 초기 반응 혼합물 농도는 이들 실시예에서 약 5 중량% 내지 50 중량%로 변동하였다. 화학식 2의 화합물에 대한 선택성은 [(형성된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 몰수)/(전환된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 몰수)]로 계산하였다. 실시예 1 내지 실시예 9에 대한 특정 시간에서의 전환율 및 선택성이 표 1B에 나타나 있다.

[표 1A]

실시예 1 내지 실시예 9에 대한 재료 로딩률 및 첨가 속도

	Ex.								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
재료									
1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) (g)	20	20	40	80	120	172	150	200	250
코발트(II) 아세테이트 4수화물 (g)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
물 (g)	2	2	2	2	2	2	2	2	2
아세트산 (g)	400	400	400	400	400	400	348	298	248
아세트알데하이드 속도 (mL/h)	40	40	40	40	40	40	40	40	40
공기 유량 (SLPM)	2	2	2	2	2	2	2	2	2
런 시간 (h)	4	6	4	4	2.7	2.7	4	4	4
아세트산 중 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 초기 중량%	4.8	4.8	9.1	16.7	23.1	30.1	30.1	40.2	50.2

[0442]

[표 1B]

실시예 1 내지 실시예 9에 대한 특정 시간에서의 전환율 및 선택성

Ex.	1				2				3					
	시간 (h)	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	1	2	3
(1)의 계산된 전환율 (%)	80.8	96.4	98.9	99.5	87.3	96.8	98.9	99.6	99.6	99.7	60.2	80.9	92.9	96.3
(2)에 대한 계산된 선택성 (%)	74	44	28	22	71	45	31	22	19	15	79	68	59	51

[0444]

Ex.	4				5				6			
	시간 (h)	1	2	3	4	1	2	2.7	1	2	2.7	
(1)의 계산된 전환율 (%)	36.5	58.8	76.1	84.6	19.8	39.1	54.5	17.5	32.0	42.6		
(2)에 대한 계산된 선택성 (%)	83	82	76	71	86	86	84	85	87	86		

[0445]

Ex.	7				8				9			
시간 (h)	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
(1)의 개산된 전환율 (%)	16.9	31.1	40.9	52.7	9.5	18.1	29.1	36.9	7.8	15.3	23.4	31.6
(2)에 대한 계산된 선택성 (%)	77	79	81	83	67	81	83	83	71	80	84	86

[0446]

[0447] 3-메틸-2-나트로벤조산(화학식 2의 화합물)에 대한 선택성은 1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1)의 약 10 내지 85%의 전환율에서 70% 초과로 최대화된 것으로 관찰되었다.

[0448]

실시예 10 및 실시예 11

[0449]

3-메틸-2-나트로벤조산(2)의 합성.

[0450]

1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1)에 의한 2개의 산화 실험을 실시예 1 내지 실시예 9에 기재된 것과 유사한 반응 조건 하에서 압력 반응기 내에서 완료하였다. 각각의 런에 대한 구체적인 조건은 표 2A에 제공되어 있다. 이들 런에서, 반응 시간은 5.5 h(실시예 10) 및 6.5 h(실시예 11)이었다. 반응 혼합물의 샘플을 산화 종료 시에 즉시 수집하고, GC에 의해 분석하였다. 표 2B는 GC 분석에 기초하여 실시예 10 및 실시예 11에 대해 계산된 1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1) 전환율 및 3-메틸-2-나트로벤조산(2)에 대한 선택성을 제공한다. 두 경우 모두, 1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1) 전환율은 65%를 초과한다. 실시예 10에 대한 전환율 및 선택성에 기초하여, 반응 혼합물 내의 3-메틸-2-나트로벤조산(2)의 계산된 질량은 약 103 g이었다. 실시예 11에 대한 전환율 및 선택성에 기초하여, 반응 혼합물 내의 3-메틸-2-나트로벤조산(2)의 계산된 질량은 약 110 g이었다.

[0451]

[표 2A]

실시예 10 및 실시예 11에 대한 재료 로딩률 및 첨가 속도		
	Ex. 10	Ex. 11
1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1) (g)	150	150
코발트(II) 아세테이트 4 수화물 (g)	5	5
물 (g)	2	2
아세트산 (g)	348	348
아세트알데하이드 속도 (mL/h)	40	40
공기 유량 (SLPM)	2	2
런 시간 (h)	5.5	6.5
반응 온도 (°C)	100	100
교반기 속도 (rpm)	800	800
반응기 압력 (N/m ²)	3.45e+006	3.45e+006

[0452]

[표 2B]

GC 분석에 기초한, 실시예 10 및 실시예 11에 대한 1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1) 전환율 및 3-메틸-2-나트로벤조산(2) 선택성		
	1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1)의 전환율 (몰%)	3-메틸-2-나트로벤조산(2)에 대한 선택성 (%)
Ex. 10	69.4	81.6
Ex. 11	77.2	78.8

[0454]

[0455]

실시예 10에 대한 산화 생성물을 수집하고, 70°C 및 30 mbar(3.0 kPa)에서 실험실 회전 증발기 장치를 사용하여 농축시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 농축물을 물 중 65 중량% 아세트산 용액 130 g 중에서 슬러리화하고, 이어서 조대 다공성 유리 뷔흐너(Büchner) 여과 깔때기를 사용하여 진공 여과하였다. 이어서, 수집된 고체를 물 중 65 중량% 아세트산 용액(162 g), 물 중 50 중량% 아세트산 용액(155 g) 및 물(148 g)로 세척하였다. 수일에 걸쳐 공기 건조 후, 건조 고체의 질량은 90.4 g인 것으로 확인되었다. 조 고체는 GC 분석에 의해 약 1% 1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1), 89.9% 3-메틸-2-나트로벤조산(2) 및 8.4% 2-나트로-1,3-벤젠파이카르복실산(13)의 조성을 가졌다. 조 고체를 유리 케틀 내에서 아세트산(132.7 g), 물(71.5 g) 및 수산화나트륨(2.9 g)과 배합하였다. 혼합물을 약 15분 동안 온화한 환류로 가열하였으며(약 105°C), 이 동안에 고체의 대부분이 용해되었다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각되게 하였다. 결정화된 고체를 조대 다공성 유리 뷔흐너 여과 깔때기를 사용하여 진공 여과에 의해 단리하였다. 이어서, 고체를 물 중 25 중량% 아세트산 용액(80 g) 및 물(80 g)로 세척하였다. 공기 건조 후, 건조 고체의 질량은 67.3 g인 것으로 확인되었다. 재결정화된 고체는 GC 분석에 의해 약 0.13% 1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1), 99% 3-메틸-2-나트로벤조산(2) 및 0.72% 2-나트로-1,3-벤젠파이카르복실산(13)의 조성을 가졌다. 재결정화된 3-메틸-2-나트로벤조산(2)의 계산된 단리된 몰수율은, 실시예 10의 경우,

산화 반응기에 로딩된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)을 기준으로 37%였다.

[0456] 실시예 11에 대한 산화 생성물을 수집하고, 70°C 및 30 mbar(3.0 kPa) 압력에서 실험실 회전 증발기 장치를 사용하여 농축시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 농축물을 물 중 25 중량% 아세트산 용액 124 g 중에서 슬러리화하고, 이어서 조대 다공성 유리 뷔흐너 여과 깔때기를 사용하여 진공 여과하였다. 이어서, 생성물 고체를 물 중 25 중량% 아세트산 용액(125 g)으로 세척하고 3회 물(매회 약 122 g)로 세척하였다. 이어서, 조 고체를 햅탄(205 g) 중에서 재슬러리화하고, 다시 여과하고 햅탄(68 g)으로 세척하였다. 수일에 걸쳐 공기 건조 후, 건조 고체의 질량은 107.6 g인 것으로 확인되었다. 조 고체는 GC 분석에 의해 약 1.2% 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1), 79.2% 3-메틸-2-니트로벤조산(2) 및 17.3% 2-니트로-1,3-벤젠파이카르복실산(13)의 조성을 가졌다. 조 고체를 유리 케틀 내에서 아세트산(159.4 g), 물(85.6 g) 및 수산화나트륨(6.69 g)과 배합하였다. 혼합물을 약 15분 동안 온화한 환류로 가열하였으며(약 105°C), 이 동안에 고체의 대부분이 용해되었다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각되게 하였다. 결정화된 고체를 조대 다공성 유리 뷔흐너 여과 깔때기를 사용하여 진공 여과에 의해 단리하였다. 이어서, 고체를 물 중 25 중량% 아세트산 용액(80 g)으로 세척하고, 4회 물(4 × 80 g)로 세척하였다. 공기 건조 후, 건조 고체의 질량은 74.8 g인 것으로 확인되었다. 재결정화된 고체는 GC 분석에 의해 약 0.1% 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1), 98.4% 3-메틸-2-니트로벤조산(2) 및 1.2% 2-니트로-1,3-벤젠파이카르복실산(13)의 조성을 가졌다. 재결정화된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 계산된 단리된 몰수율은, 실시예 11의 경우, 산화 반응기에 로딩된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)을 기준으로 41%였다.

[0457] 실시예 12

[0458] 재결정화에 의한 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 정제.

[0459] 조 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 수회의 산화 반응으로부터 회수하고 함께 블렌딩하였다. (실시예 5 내지 실시예 9에 예시된 바와 같이, 산화는 평균 50% 미만의 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 전환율로 완료되었다. 반응 혼합물이 실온으로 냉각되게 하고, 이어서 생성된 고체를 70 내지 100 마이크로미터 유리 필터를 사용하여 진공 여과에 의해 단리함으로써 회수를 완료하였다. 이어서, 공기 건조 및 블렌딩 전에 고체를 아세트산 및/또는 물 중 아세트산 용액(35 내지 50 중량%)으로 그리고 물로 3 내지 4회 세척하였다.) 블렌딩된 조 3-메틸-2-니트로벤조산(2)(75.05 g)을 아세트산 중 35 중량% 물 용액(300 g) 중에서 슬러리화하였다. 이어서, 혼합물을 약 30분 동안 가열 환류하여 조 물질의 대부분을 용해시켰다. 혼합물을 3시간에 걸쳐 실온으로 냉각시켰으며, 이 시간 후에는 침전물이 형성되었다. 침전물을 약한 진공 하에서 유리 25 내지 50 마이크로미터 유리 필터를 사용하여 여과에 의해 수집하였다. 이어서, 고체를 50 중량% 물-아세트산 용액(100 mL)에 이어, 물(100 mL)로 세척하였다. 생성물(64.59 g)은 GC 분석에 의해 99% 초파의 순도를 갖는 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 결정질 자유 유동 고체였다. 이 공정에 대한 조 생성물 및 정제된 생성물의 분석 데이터가 하기 표 3에 제공되어 있다.

[0460] [표 3]

재결정화 실시예

재료 정제	재료 조성			(2)의 회수율 (%)
	GC (면적%)		NAA (ppm)	
	(1)	(2)	(13)	
조 2	1.55	93.88	3.74	ND
재결정화된 2	0.00	99.14	0.86	11

[0461] [0462] 실시예 13

[0463] 수성 염기로부터의 침전에 의한 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 정제.

[0464] 조 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 수회의 산화 반응으로부터 회수하고 함께 블렌딩하였다. (실시예 5 내지 실시예 9에 예시된 바와 같이, 산화는 평균 50% 미만의 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 전환율로 완료되었다. 반응 혼합물이 실온으로 냉각되게 하고, 이어서 생성된 고체를 70 내지 100 마이크로미터 유리 필터를 사용하여 진공 여과에 의해 단리함으로써 회수를 완료하였다. 이어서, 공기 건조 및 블렌딩 전에 고체를 아세트산 및/또는 물 중 아세트산 용액(35 내지 50 중량%)으로 그리고 물로 3 내지 4회 세척하였다.) 블렌딩된 조 3-메틸-2-니트로벤조산(2)(20.16 g)을 수성 수산화나트륨 용액(1 M, 144 mL)에 첨가하고, 15분 동안 교반하여 조 물질의 대부분을 용해시켰다. 이어서, 염산의 수용액을 교반하면서 서서히 첨가하여(3 M, 39 mL), 측정된 용액의 pH가 4.48에 도달하였다. 침전된 고체를 약한 진공 하에서 25 내지 50 마이크로미터 유리 필터를 사용하여 진공 여과에 의해 단리하고, 물(100 mL)로 2회 세척하였다. 공기 건조 후에, 생성물(14.60 g)은 GC 분석에 의해 96.2%의 순도

를 갖는 3-메틸-2-나트로벤조산(2)의 황백색(off-white) 고체였다. 이 공정에 대한 조 생성물 및 정제된 생성물의 분석 데이터가 하기 표 4에 제공되어 있다.

[표 4]

염기-산 정제 실시 예

재료 정체	재료 조성 GC (면적%)			(2)의 회수율 (%)
	(1)	(2)	(13)	
조 (2)	1.83	93.70	3.86	74
pH 4.48에서 침전된 (2)	1.11	96.23	1.69	

[0466]

실시 예 14

3-메틸-2-나트로벤조산(2)의 합성(1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1)의 60% 로딩률로 런)

1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1)의 3-메틸-2-나트로벤조산(2)으로의 공기 산화에 대한 3개의 실험, 실시예 14-1, 14-2 및 14-3을 1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1)의 60 중량% 초기 로딩률로 수행하였다. 이를 실험은 실시예 1 내지 실시예 9에 대해 기재된 것과 유사한 작동 절차를 적용하여 압력 반응기 내에서 수행하였다. 각각의 실험에 대한 구체적인 조건은 표 5에 제공되어 있다.

[0470]

[표 5]

실시예 14-1, 14-2 및 14-3에 대한 재료 로딩률 및 천가 속도

	14-1	14-2	14-3
반응기 온도 (°C)	100	100	100
1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1) (g)	300	300	300
코발트(II) 아세테이트 4수화물 (g)	5	5	5
물 (g)	2	2	2
아세트산 (g)	198	198	198
아세트알데하이드 속도 (mL/h)	40	40	40
공기 유량 (slpm)	2	2	2
교반기 속도 (rpm)	800	800	800
반응기 압력 (psig)	500	500	500
런 시간 (h)	4	3.5	3.5

[0471]

실시예 14-1에서는 공정 샘플들을 매시간마다 수집하였다. 실시예 14-2 및 실시예 14-3에서는 단지 최종 반응 혼합물 샘플만을 수집하였다. 이를 샘플을 GC 분석에 의해 분석하고, 반응 전환율 및 선택성을 계산하였다. 표 6은 산화 실험 동안 채취된 매시간 및 최종 샘플에 기초하여 14-1, 14-2 및 14-3에 대해 계산된 1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1) 전환율 및 3-메틸-2-나트로벤조산(2)에 대한 선택성을 제공한다.

[0473]

[표 6]

실시예 14-1, 14-2 및 14-3에 대한 특정 시간에서의 전환율 및 선택성

시간 (h)	14-1				14-2	14-3
	1	2	3	4	3.5	3.5
(1)의 계산된 전환율 (%)	10.0	18.8	25.3	33.0	27.0	28.1
(2)에 대한 계산된 선택성 (%)	75.1	84.5	86.2	86.6	87.0	87.2

[0474]

표 5 및 표 6에서의 데이터는 산화 반응이 60 중량% 1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1)의 초기 로딩률로 작동할 수 있음을 입증한다.

[0476]

실시 예 15

3-메틸-2-나트로벤조산(2)의 합성 - 온도의 영향

[0477]

1,3-다이메틸-2-나트로벤젠(1)의 3-메틸-2-나트로벤조산(2)으로의 공기 산화에 대한 4개의 실험, 실시예 15-1, 15-2, 15-3 및 15-4를 4개의 상이한 반응 온도에서 완료하였다. 이를 실험은 실시예 1 내지 실시예 9에 대해 기재된 것과 유사한 작동 절차를 적용하여 압력 반응기 내에서 완료하였다. 각각의 실험에 대한 구체적인 조건

은 표 7에 제공되어 있다.

[0479] 실시예 15-1, 15-2, 15-3 및 15-4에서는 공정 샘플들을 매시간마다 수집하였다. 이를 샘플을 GC 분석에 의해 분석하고, 반응 전환율 및 선택성을 계산하였다. 표 8은 산화 실험 동안 채취된 매시간 샘플에 기초하여 실시예 15-1, 15-2, 15-3 및 15-4에 대해 계산된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 전환율 및 3-메틸-2-니트로벤조산(2)에 대한 선택성을 제공한다.

[0480] 표 7 및 표 8에서의 데이터는 산화 반응이 90 내지 115°C에서 3-메틸-2-니트로벤조산(2)에 대한 높은 선택성을 제공할 수 있음을 입증한다.

[표 7]

실시예 15-1, 15-2, 15-3 및 15-4에 대한 재료 로딩률 및 첨가 속도

	15-1	15-4	15-2	15-3
반응기 온도 (°C)	90	100	110	115
1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) (g)	200	200	200	200
코발트(II) 아세테이트 4 수화물 (g)	5	5	5	5
물 (g)	2	2	2	2
아세트산 (g)	300	300	300	300
아세트알데하이드 속도 (mL/h)	40	40	40	40
공기 유량 (slpm)	2	2	2	2
교반기 속도 (rpm)	800	800	800	800
반응기 압력 (psig)	500	500	500	500
런 시간 (h)	4	4	4	4

[0482]

[표 8]

실시예 15-1, 15-2, 15-3 및 15-4에 대한 특정 시간에서의 전환율 및 선택성

시간 (h)	15-1				15-4				15-2				15-3			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
(1)의 계산된 전환율 (%)	12	20	28	37	15	26	37	45	16	32	44	54	16	32	46	56
(2)에 대한 계산된 선택성 (%)	75	84	86	86	80	87	87	87	82	87	87	85	82	87	87	85

[0484]

실시예 16

3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 합성 - 재순환 공정 입증

[0485] 6개의 실험(실시예 16A 내지 실시예 16F)을 연속으로 수행하여, 조 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 회수 및 후속 산화 반응에서의 미반응된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 및 코발트 촉매의 재순환에 의한 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 3-메틸-2-니트로벤조산(2)으로의 공기 산화를 입증하였다. 실시예 16A 내지 실시예 16F에 사용된 목표 산화 조건이 표 9에 개략적으로 설명되어 있다.

[0488]

[표 9]

실시예 16A 내지 실시예 16F에 대한 목표 산화 조건

(1) 로딩량 (g)	300
코발트(II) 아세테이트·4H ₂ O 로딩량 (g)	6.25
아세트산 로딩량 (g)	300
아세트알데하이드 공급 속도 (mL/h)	40
공기 유량 (slpm)	2
런 시간 (h)	4
반응온도 (°C)	100
교반기 속도 (rpm)	800
반응기 압력 (psig)	500

[0489]

[0490] 산화 생성물을 압력 반응기로부터 수집하고, 70°C 및 30 mbar(3.0 kPa)에서 실험실 회전 증발기 장치를 사용하여 농축시켰다. 소량의 아세트산(30 내지 100 g)을 농축된 반응 혼합물에 그것이 여전히 따듯한 상태에 있는 동안에 첨가하고, 이어서 혼합물을 실온으로 냉각되게 하였다. 주위 온도에서 적어도 2시간 후에, 혼합물을 조대 다공성 유리 뷔흐너 필터를 사용하여 진공 여과하였다. 생성된 고체를 아세트산으로 2회 세척하였다(2 × 100

g). 이어서, 조 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 물로 1회 세척하고($1 \times 100\text{ g}$), 공기 건조되게 별도로 두었다. 조 고체를 GC에 의해 분석하여 재료 조성을 결정하였다.

[0491] 앞서의 실험으로부터의 여과액 및 아세트산 세척액을 배합하고, 칭량하고, LC에 의해 분석하여 잔류 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)을 정량하였다. 이어서, 이 분석에 기초하여, 일정량의 보충(make-up) 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)을 여과액 및 아세트산 세척액에 첨가하여 총 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)이 300 그램이 되게 하였다. 이제, 이것은 다음 산화 실험을 위하여 재제형화된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 공급물이었다. 이어서, 재제형화된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 용액을 606.25 그램의 총 목표 질량으로 재제형화하는 데 필요한 보충 아세트산의 양을 계산하고 별도로 두었다. 재제형화된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 용액, 보충 코발트(II) 아세테이트· $4\text{H}_2\text{O}$ 촉매 및 보충 아세트산을 산화 반응기에 첨가하였다. 이어서, 산화 반응, 생성물 회수, 및 후속 실험들을 위한 준비에서의 재제형화를 첫 번째 실험에 사용된 것과 동일한 조건 하에서 완료하였다.

[0492] 표 10은 실시예 16A 내지 실시예 16F에서의 6개의 산화 실험에 대한 실제의 원료 투입량 및 조성을 제공하고, 표 11은 실시예 16A 내지 실시예 16F에 대한 회수 공정 동안의 생성물 스트림의 질량 및 조성을 제공한다. 첫 번째 실험 런은 A로 표시한다. 후속 실험들은 완료된 실험 순서대로 B, C, D, E, F로 각각 표시한다.

[표 10]

산화 실시예 16A 내지 실시예 16F에 대한 실제의 원료 투입량

공급 재료	16A	16B	16C	16D	16E	16F
장입된 (1)의 양 (g)	299.69	137.28	118.79	119.78	131.76	113.23
재제형화된 공급물의 질량 (g)	-	608.8	517.7	512.1	515.9	504.7
장입된 아세트산 (g)	300.00	0.00	87.15	92.44	67.05	89.64
첨가된 코발트(II) 아세테이트 4 수화물 (g)	6.2515	0.5082	0.4905	0.4933	0.4961	2.6801

[표 11]

실시예 16A 내지 실시예 16F에 대한 회수 공정 동안의 생성물 스트림의 질량 및 조성

생성물	16A	16B	16C	16D	16E	16F
반응기를 빠져나가는 반응 혼합물 질량 (g)	779.73	781.57	768.98	771.53	771.08	776.22
농축된 반응 혼합물 질량 (g)	319.99	359.90	358.60	356.14	369.98	363.61
여과액 + 고체의 아세트산 행굼액 (g)	472.39	400.18	393.52	408.32	403.67	384.43
조 (2) 고체, 건조 (g)	97.19	118.41	112.95	103.76	105.03	108.06
조 (2)의 순도 (GC 면적%)	88.69	89.78	87.04	91.04	89.37	88.67
조 물질 내의 (2)의 양 (g)	86.20	106.31	98.31	94.46	93.87	95.82

[0496] [0497] 표 12는 공정에 첨가된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)에 기초한 조 3-메틸-2-니트로벤조산(2) 내의 순수한 생성물의 누적 수율을 제공한다. 초기 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 로딩량(실험 A)을 무시하면, 실시예 16A 내지 실시예 16F에 대한 데이터는 누적 수율이 실험 B 내지 F 전체에 걸쳐 약 64 내지 68%로 일정하게 유지됨을 보여준다.

[표 12]

실시예 16A 내지 실시예 16F에 대한 누적 수율

수율	16A	16B	16C	16D	16E	16F
첨가된 (1)에 기초한 조 물질 내의 (2)의 누적 수율 (%)	24.0	36.8	43.5	47.5	50.6	53.1
16A를 제외한, 첨가된 (1)에 기초한 조 물질 내의 (2)의 누적 수율 (%)	-	64.6	66.4	66.2	66.9	67.6

[0499]

[0500] 실시예 16에 대한 조 고체 내의 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 누적 수율은 하기의 방식으로 계산하였다:

[0501] 실험 A에서 실험 X까지의 조 고체 내의 (2)의 누적 수율 = [(실험 A에서 실험 X까지에서 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 총 몰수) / (실험 A에서 실험 X까지에서 로딩된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 몰수)] $\times 100$. 실험 X는 실험 B, C, D, E 또는 F 중 어느 하나이다.

[0502] 실험 B에서 실험 X까지의 조 고체 내의 (2)의 누적 수율 = [(실험 B에서 실험 X까지에서 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 총 몰수) / (실험 B에서 실험 X까지에서 로딩된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 몰수)] $\times 100$. 실험 X는 실험 C, D, E 또는 F 중 어느 하나이다.

[0503] 실시예 17

[0504] 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 합성 - 재순환 공정 입증

[0505] 10개의 실험(실시예 17A 내지 실시예 17J)을 수반하는 다중-실험 연구를 완료하여, 조 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 회수 및 후속 산화 반응에서의 미반응된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 및 코발트 촉매의 재순환에 의한 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 3-메틸-2-니트로벤조산(2)으로의 공기 산화를 입증하였다. 실시예 17A 내지 실시예 17J에 사용된 목표 산화 조건이 표 13에 개략적으로 설명되어 있다.

[0506] [표 13]

실시예 17A 내지 실시예 17J에 대한 목표 산화 조건

(1) 로딩량 (g)	400
코발트(II) 아세테이트·4H ₂ O 로딩량 (g)	7.5
아세트산 로딩량 (g)	200
아세트알데하이드 공급 속도 (mL/h)	40
공기 유량 (slpm)	2.0
런 시간 (h)	4.0*
반응 온도 (°C)	100
교반기 속도 (rpm)	1600
반응기 압력 (psig)	500

* 실험 1C 및 1F를 각각 3.7 및 2.9 시간에 종료하였다.

[0507]

앞서의 실시예들에 기재된 바와 같이 산화 반응을 완료하였다. 산화의 종료 시에, 반응기 압력 및 교반기 속도를 50 psig 및 400 rpm으로 감소시키고, 반응 생성물을 반응 온도로부터 35°C로 냉각시켰다. 이어서, 산화 생성물을 방출하고 압력 반응기로부터 수집하고, 반응기를 아세트산(약 100 g)으로 행구었다. 산화 생성물을 빙조(ice bath) 내에 넣어서 적어도 1시간 동안 냉각시키고, 이어서 차가운 혼합물을 조대 다공성 유리 뷔흐너 필터를 사용하여 진공 여과하였다. 회수된 고체를 반응기 행구 아세트산 및 아세트산(약 100 g)으로 세척하였다. 조 3-메틸-2-니트로벤조산(2)을 공기 건조되게 별도로 두었다. 조 고체를 LC에 의해 분석하여 재료 조성을 결정하였다.

[0508]

여과액 및 아세트산 세척액을 합하고 칭량하였다. 이어서, 계산된 질량의 아세트산 및 물을 승온(50 내지 80°C) 및 감압(50 내지 60 torr)에서의 증류에 의해 제거하여 농축물의 질량이 대략 465 그램이 되게 하였다. 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)(전형적으로 약 128 g)을 농축물에 첨가하여, 다음 산화 실험을 위하여 재제형화된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 공급물을 제공하였다. 이어서, 재제형화된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 용액을 대략 606 그램의 총 목표 질량이 되게 하는 데 필요한 보충 아세트산의 양을 계산하였다. 이어서, 재제형화된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 용액 및 보충 아세트산을 다중-실험 공정의 다음 실험을 위하여 산화 반응기에 첨가하였다.

[0510]

실험 17C에서는, 장비 문제로 인해 3.7시간에 산화 공정이 종료되었다. 실험 17F에서는, 장비 문제로 인해 2.9시간에 산화 공정이 종료되었다. 결과적으로, 단지 100 그램의 보충 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)만을 실험 17G에서 첨가하였다. 산화 반응 시간 및 첨가된 보충 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)에 대한 이들 최소한의 변화를 제외하고는, 동일한 조건을 모든 실험에서의 산화 반응, 생성물 회수 및 재제형화 공정에 적용하였다.

[0511]

표 14는 실시예 17A 내지 실시예 17J에서의 10개의 산화 실험에 대한 실제의 원료 투입량 및 조성을 제공한다. 표 15는 실시예 1A 내지 실시예 1J에 대한 회수 공정 동안의 생성물 스트림의 질량 및 조성을 제공한다. 첫 번째 실험 런은 A로 표시한다. 후속 실험들은 완료된 실험 순서대로 B, C, D, E, F, G, H, I 및 J로 각각 표시한다. 실험 B 내지 실험 J에서 추가의 코발트 촉매는 첨가하지 않았다.

[0512]

[표 14]

산화 실시예 1A 내지 실시예 1J에 대한 실제의 원료 투입량

공급 재료	17A	17B	17C	17D	17E	17F	17G	17H	17I	17J
장입된 (1)(g)	399.94	127.81	127.97	127.98	128.00	128.00	100.0	128.08	128.00	127.98
재제형화된 공급물의 질량(g)	-	583.36	595.26	594.62	594.47	592.11	592.12	578.95	598.13	596.35
장입된 아세트산 (g)	200.32	23.55	11.15	11.13	10.99	14.02	13.01	26.58	7.56	10.77
장입된 세로운 코발트(II) 아세테이트 4 수화물(g)	7.51	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0513]

[0514]

[표 15]

실시예 17A 내지 실시예 17J에 대한 회수 공정 동안의 생성물 스트림의 질량 및 조성

공급 재료	17A	17B	17C	17D	71E	17F	17G	17H	17I	17J
반응기를 빠져나가는 반응 혼합물 질량(g)	775.52	766.41	759.21	757.60	768.00	713.04	770.29	763.19	763.10	767.95
회수된 조(2) 고체, 건조(g)	95.15	123.14	126.83	120.2	118.47	102.61	122.46	123.88	117.92	118.13
여과액 및 아세트산 헹굼액(g)	826.14	770.76	729.45	734.90	754.98	727.75	729.03	701.57	725.67	744.66
농축된 반응 혼합물 질량(g)	457.34	469.96	467.05	467.28	462.08	464.14	453.93	471.04	468.37	-
조 고체(2)의 순도 (LC)	94.2	92.5	86.6	94.0	89.1	80.8	87.8	86.3	90.4	85.2
조 물질 내에 함유된 (2)(g)	89.63	113.90	109.83	112.99	105.56	82.92	107.48	106.91	106.60	100.65

[0515]

[0516]

표 16은 공정에 첨가된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)에 기초한 조 3-메틸-2-니트로벤조산(2) 내의 순수한 생성물의 누적 수율을 제공한다. 초기 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)로딩량(실험 A)을 무시하면, 실시예 17A 내지 실시예 17J에 대한 데이터는 누적 수율이 실험 B 내지 J 전체에 걸쳐 약 69 내지 74%로 일정하게 유지됨을 보여준다.

[0517]

[표 16]

실시예 17A 내지 실시예 17J에 대한 누적 수율

수율	17A	17B	17C	17D	71E	17F	17G	17H	17I	17J
첨가된 (1)에 기초한 조 물질 내의 (2)의 누적 수율 (%)	18.7	32.2	39.9	45.4	48.7	49.3	52.9	54.6	55.9	56.8
1A를 제외한, 첨가된 (1)에 기초한 조 물질 내의 (2)의 누적 수율 (%)	-	74.4	73.0	73.2	72.1	68.5	71.4	71.1	70.9	70.3

[0518]

조 고체 내의 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 누적 수율은 하기의 방식으로 계산하였다:

[0520]

실험 A에서 실험 X까지의 조 고체 내의 (2)의 누적 수율 = [(실험 A에서 실험 X까지에서 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 총 몰수) / (실험 A에서 실험 X까지에서 로딩된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 몰수)] × 100. 실험 X는 실험 B, C, D, E, F, G, H, I 또는 J 중 어느 하나이다.

[0521]

실험 B에서 실험 X까지의 조 고체 내의 (2)의 누적 수율 = [(실험 B에서 실험 X까지에서 단리된 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 총 몰수) / (실험 B에서 실험 X까지에서 로딩된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 몰수)] × 100. 실험 X는 실험 C, D, E, F, G, H, I 또는 J 중 어느 하나이다.

[0522]

실시예 18

[0523]

3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 합성 – 촉매의 부재

[0524]

1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 3-메틸-2-니트로벤조산(2)으로의 공기 산화에 대한 2개의 실험, 실시예 18-1 및 실시예 18-2를 첨가된 코발트 촉매 없이 완료하였다. 이들 실험은 실시예 1 내지 실시예 9에 대해 기재된 것과 유사한 작동 절차를 적용하여 압력 반응기 내에서 완료하였다. 각각의 실험에 대한 구체적인 조건은 표 17에 제공되어 있다.

[0525] 실시예 18-1에 앞서, 산화 반응기를 메탄올을 사용하여 세정하여 이전 실험들로부터 남아 있는 미량의 Co 촉매를 제거하였다. 실시예 18-1에 대한 예기치 않은 결과에 기초하여, 실시예 18-2를 완료하였다. 실시예 18-2에 앞서, 산화 반응기를 50°C의 메탄올(1 × 600 g)을 사용하여 그리고 100°C의 아세트산(2 × 600 g)으로 조심스럽게 세정하여 이전 실험들로부터 남아 있는 미량의 Co 촉매를 제거하였다.

[0526] 실시예 18-1 및 실시예 18-2의 경우, 공정 샘플들을 런의 종료 시에 수집하였다. 이를 샘플을 LC 분석에 의해 분석하고, 반응 전환율 및 수율을 계산하였다. 표 18은 산화 실험의 종료 시에 채취된 샘플에 기초하여 실시예 18-1 및 실시예 18-2에 대해 계산된 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) 전환율 및 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 수율을 제공한다.

[0527] 표 17 및 표 18에서의 데이터는 산화 반응이 촉매가 존재하지 않는 경우에도 3-메틸-2-니트로벤조산(2)를 제공할 수 있음을 입증한다.

[0528] [표 17]

실시예 18-1 및 실시예 18-2에 대한 재료 로딩률 및 첨가 속도	18-1	18-2
반응기 온도 (°C)	100	100
1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1) (g)	400	400
코발트(II) 아세테이트 4 수화물 (g)	0	0
아세트산 (g)	200	200
아세트알데하이드 속도 (mL/h)	40	40
공기 유량 (slpm)	2	2
교반기 속도 (rpm)	1600	1600
반응기 압력 (psig)	500	500
런 시간 (h)	2.3	4

[0529]

[표 18]

실시예 18-1 및 실시예 18-2에 대한 특정 시간에서의 전환율 및 수율	1-1	1-2
시간 (h)	2.3	4
(1)의 계산된 전환율 (%)	13.8	23.0
(2)에 대한 계산된 선택성 (%)	35.0	37.9

[0531]

[0532] 반응 혼합물 내의 1,3-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 전환율 및 3-메틸-2-니트로벤조산(2)의 수율은 하기의 방식으로 계산하였다:

[0533] 반응 혼합물 내의 (1)의 계산된 전환율 = $\{(\text{로딩된 } 1,3\text{-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 몰수}) - (\text{LC에 의해 측정된 반응 혼합물 내에 남아 있는 } 1,3\text{-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 몰수}) / (\text{로딩된 } 1,3\text{-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 몰수})\} \times 100$

[0534] 반응 혼합물 내의 (2)에 대한 계산된 선택성 = $[(\text{LC에 의해 측정된 반응 혼합물 내의 } 3\text{-메틸-2-니트로벤조산(2)의 몰수}) / \{(\text{로딩된 } 1,3\text{-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 몰수}) - (\text{LC에 의해 측정된 반응 혼합물 내에 남아 있는 } 1,3\text{-다이메틸-2-니트로벤젠(1)의 몰수})\}] \times 100$.