

(由本局填寫)

|           |
|-----------|
| 承辦人代碼：    |
| 大 類：      |
| I P C 分類： |

A6  
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐有 ☐無主張優先權

英國 2000年10月27日 0026349.1 ☐有 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

裝  
訂  
線

## 五、發明說明(1)

本發明係關於製備除蟲菊殺蟲劑合成中所用之聚氟化苄基醇之方法。

順式-3-(鹵烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸與4-甲基-2,3,5,6-四氟苄基醇之酯類，尤其是特夫斯靈(tefluthrin)[2,3,5,6-四氟-4-甲基苄基順式-3-((Z)-2-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯基)-2,2-二甲基環丙烷甲酸酯]為重要之殺蟲及疥癬產物。因此期望製備所需中間物，如4-甲基-2,3,5,6-四氟苄基醇之工業上可接受及有效之方法。

製備4-甲基-2,3,5,6-四氟苄基醇之已知方法已敘述於DE3714602, GB2155464及EP31199中，但該方法包含使用昂貴之試劑如硼氫化物還原對苯甲酸或酸鹵化物，或在極低溫下使四氟苯鹵化接著甲基化。此等方法均不適用於工業上之應用，因為其使用昂貴之試劑或需要特別之低溫條件。

本申請者發現此等缺點可藉由自1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯製備4-甲基-2,3,5,6-四氟苄基醇避免，且已經設計出在工業規模下，自可輕易購得之化合物2,3,5,6-四氟對苯二腈起始，實際且有效之製備二化合物之製程。

本發明因此提供一種製備1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯之方法，包括：

- a) 使2,3,5,6-四氟對苯二腈氟化，得到2,3,5,6-四氟對苯二腈；
- b) 使2,3,5,6-四氟對苯二腈氫化，得到1,4-雙(胺基甲基)-2,3,5,6-四氟苯；及

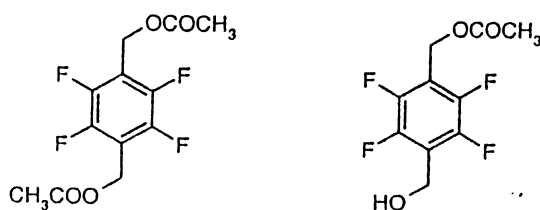
## 五、發明說明(2)

c) 將 1,4-雙(胺基甲基)-2,3,5,6-四氟苯轉化成 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯。

步驟 a)之氟化較好使用氟化物交換劑如鹼金屬氟化物例如氟化鉀，及選用之相轉移觸媒例如四甲基胺氯化物(TMAC)進行。反應較好在溶劑中進行。適用之溶劑為雙極性非質子溶劑，如二甲基甲醯胺。反應較好在溫度為 100-150°C 下進行，且較好為 130-150°C，且較好在無水條件下進行。

步驟 b)之氫化製程可依據 EP99622 中所述任一程序進行。特別適用之方法使用氫及金屬觸媒如鈀。反應可在 0°C 至約 60°C 及週遭壓力至 10 巴之高壓下進行。反應中所用適當溶劑包含醇、羧酸如甲酸、乙酸，或此二類之一與水之混合物。氫化反應較佳之溶劑為乙酸或乙酸水溶液。乙酸之莫耳比適用者為 2-10:1，但較佳者為 4-6:1。

步驟 c)較好藉由二偶氮鹽之二偶氮化及就地水解分解進行。該二偶氮化製成較好使用亞硝酸鈉水溶液及酸，在溫度為 0-100°C，較好 50-80°C 下進行。反應中胺之濃度(亞硝酸鹽添加前)適當的為 5-30%，較好為 5-15%。亞硝酸鹽對 1,4-雙(胺基甲基)-2,3,5,6-四氟苯之莫耳比適當的為 2-5:1，但較佳者為 2:1。步驟 c)完成後，產物可能含所需苄基醇產物之部分酯類(例如乙酸酯)。乙酸酯之結構如下所示。



## 五、發明說明(3)

曾發現較好使反應體為鹼性，接著將其加熱使酯水解成所需之二醇化合物。當酯類全部水解後，於產物萃取於溶劑中，於純化或後續製程中之前將反應體調整為 pH 7-10，較好為 pH 9-10。

本發明另一目的為步驟 c)之 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯可藉由下列步驟轉化成 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄基醇，

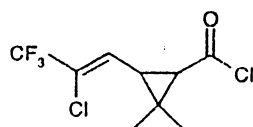
i) 使 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯鹵化，得到 2,3,5,6-四氟-4-(鹵甲基)苄基醇；及

ii) 使 2,3,5,6-四氟-4-(鹵甲基)苄基醇氫化，得到 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄基醇。

步驟 i)之鹵化(其中之鹵基為例如氯或溴)較好使用鹵化劑如鹽酸水溶液或氫溴酸水溶液進行。反應較好在二相中，在溶劑存在下進行。適當之溶劑為惰性且與水互溶之溶劑，如芳系烴例如甲苯。反應係在溫度為 50-150℃ 下進行，且較好在 75-100℃ 下進行。

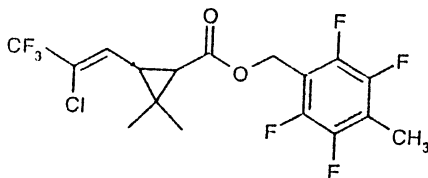
步驟 ii)之氫化可在與上述步驟 b)中所列類似製程條件下進行，但在鹼存在下，以吸收釋出之鹵化氫。適當之鹼為鹼金屬或鹼土金屬氫化物或碳酸鹽或鹼土金屬氧化物。適當之溶劑為醇、酯或芳系烴。

依本發明另一目的，係使 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄基醇與順式-Z3-(2-氯-1,1,1-三氟-2-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷碳醯氯反應，



## 五、發明說明(4)

得到特夫斯靈。



反應進行之適當條件敘述於例如 EP-A-31199 中。

依本發明之一較佳具體例，係使 2,3,5,6-四氟對苯二腈在羧酸溶劑例如乙酸中氫化，且使氫化體過篩後直接通入二偶氮化階段中(步驟 c))，且不再需要其他酸。

依另一較佳具體例，係以溶劑如甲基異丁基酮(MiBK)自反應體萃取 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯，減壓移除溶劑且添加第二種溶劑，第二種溶劑適用於步驟 i)之鹵化反應。適用之第二種溶劑為甲苯。

依另一較佳具體例，係將步驟 c)之 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯直接萃取於亦用於步驟 i)之鹵化反應中之溶劑中。適當之溶劑為對酸性水溶液安定之溶劑，如芳系烴(例如甲苯、二甲苯或鹵基苯)或鹵化之烴(例如乙烯二氯化物或五氯乙烯)。

下列實例說明本發明之方法及化合物。

<sup>1</sup>H NMR 係在 Bruker AS 200 (200 MHz <sup>1</sup>H)光譜儀上，使用 TMS 當作參考標準進行。氣相層析分析係以 Hewlett Packard 5890 Series II 進行。加壓下之化反應係在裝置氣體誘發渦輪攪拌器之 1 升不銹鋼高壓釜中，於 1000 rpm 下進行。氮氣之飼入係經過 Buchi 氣體控制器類 6002，經由捏合管，以 Jelabo FP40 槽加熱及冷卻。鈀/碳類 58 觸媒係

## 五、發明說明(5)

由 Johnson Matthey Ltd. 供給。

實例 1

該實例敘述 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯之製備

## 步驟 a. 2,3,5,6-四氟對苯二腈之製備

將氟化鉀(117.7 克)及 DMF(330 克)注入 1 升裝置冷凝器、沖氮器及外部加熱冷卻螺管之雙層瓶中。使混合物在氮氣下攪拌 5 分鐘，隨後取出樣品(5 毫升)且分析含水量，以確定反應混合物含 <0.2wt% 之水。接著注入 2,3,5,6-四氟對苯二腈(120 克)及四甲基胺氯化物(1.55 克)，且在攪拌下使反應混合物加熱至 115°C。反應在氮氣及 115°C 下維持 6 小時，隨後取出樣品以測定反應是否已經完全(亦即單氟雜質 <0.2%)。反應混合物於 115°C 下進一步加熱 30 分鐘(若需要)。使反應冷卻至 70°C，且自反應槽經過底部流出閥滴入在常溫下攪拌之 2 升含水(670 克)燒杯中。過濾所得漿料，且以水(3×300 毫升)洗滌氟餅。在過濾器上部分乾燥 2,3,5,6-四氟對苯二腈，且注入適當之儲槽中。該反應產生 97.8 克以水濕潤之糊料。GC 分析顯示濃度為 78.6%，且產率為 85.2%。

## 步驟 b. 1,4-雙(胺基甲基)-2,3,5,6-四氟苯之製備

將水(258 克)、乙酸(179 克)、2,3,5,6-四氟苯糊料(90.6 克，100%wt)、濕潤劑(Nopco 8050)(0.15 克)及 5%鈀/碳觸媒(1.8 克，100%wt)注入高壓釜中。密封蓋且開始將氮氣注入高壓釜中，移除殘留氧氣接著以氫氣加壓至 5 巴，隨後關閉氣體控制器。啟動攪拌器且以 Buchi 控制器使壓力自

## 五、發明說明(6)

動維持在 5 巴。手動偵測溫度，且使用外部加熱/冷卻槽，藉由手動插入控制反應之放熱。反應溫度開始為 5°C，且在氬氣進入第 120 分鐘內上升至 30°C。氬氣消耗以 Buchi 氣體控制器控制。持續進行反應直到氬氣終止消耗為止(一般為 4 小時)。釋出殘留之壓力，且以氬氣沖洗高壓釜。以高壓釜底部排出閥排出高壓釜之內容物，接著以小量水洗滌。以過濾移除消耗之觸媒。合併濾液及洗滌濾餅之水，且針對產物 1,4-雙(胺基甲基)-2,3,5,6-四氟苯分析。該反應產生 83.4 克之二胺，相當於反應產率為 88.6%。

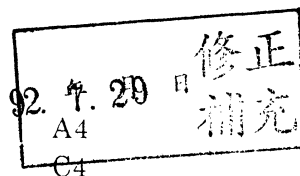
步驟 c. 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯之製備

將 1,4-雙(胺基甲基)-2,3,5,6-四氟苯(68.6 克)、乙酸(104 克)、水(451 克)及以矽為主之消泡劑(0.2 克)注入 1 升分離頸反應瓶中，且全程維持攪拌。使瓶維持在 25°C，且在 90 分鐘內添加亞硝酸鈉水溶液(36%，134.2 克)。反應溫度在添加過程中會上升至 70°C。反應於 70°C 下再維持 30 分鐘，接著完全添加亞硝酸鹽。對反應取樣，且使用澱粉-碘化物紙分析殘留之亞硝酸鈉。當確定已消耗過量之亞硝酸鈉後(澱粉-碘化物紙變成藍色)，使反應冷卻至 60°C。接著以氫氧化鈉處理水解產物之副產物乙酸酯。添加足量之 47% 氫氧化鈉水溶液，使 pH 值上升至 >11.5。溫度隨後升至 90°C 持溫 30 分鐘，之後再檢查確認其 pH>11.5。若 pH 不大於 11.5，則再添加氫氧化鈉溶液，且再維持攪拌 30 分鐘。使反應溫度降低至 60°C，且藉由添加鹽酸將 pH 調整為 9。再以 4-甲基戊-2-酮(MiBK，2×250 毫升)萃取溶液，合併

# 公告本

|      |                                   |
|------|-----------------------------------|
| 申請日期 | 90.12.4                           |
| 案 號  | 090130005                         |
| 類 別  | C07C 209/48, 211/59, 29/69, 33/46 |

(以上各欄由本局填註)



中文說明書替換頁(92年7月)

555734

## 發明專利說明書

|                 |               |                                                                                       |
|-----------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>新 型 名 稱 | 中 文           | 製備1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯之方法                                                          |
|                 | 英 文           | A PROCESS FOR THE PREPARATION OF<br>1,4-BIS(HYDROXYMETHYL)-2,3,5,6-TETRAFLUOROBENZENE |
| 二、發明<br>創 作 人   | 姓 名           | 雷蒙 文森 哈文 喬斯<br>RAYMOND VINCENT HEAVON JONES                                           |
|                 | 國 籍           | 英國                                                                                    |
|                 | 住、居所          | 英國葛蘭蒙斯郡亞斯路                                                                            |
| 三、申請人           | 姓 名<br>(名 稱)  | 英商辛堅塔股份有限公司<br>SYNGENTA LIMITED                                                       |
|                 | 國 籍           | 英國                                                                                    |
|                 | 住、居所<br>(事務所) | 英國雪瑞郡哈斯米爾市弗赫斯特路                                                                       |
|                 | 代 表 人 姓 名     | 喬安那 卡曼 查德勒<br>JOANNA CARMEN CHANDLER                                                  |



## 五、發明說明 ( 7 )

有機萃取液，且以定量 GLC 分析，分析得到 90% 產率之 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯。NMR 數據：4.7 (4H,s)。

實例 2

該實例敘述 4-甲基-2,3,5,6-四氟-苄基醇之製備

步驟 i. 2,3,5,6-四氟-4-(溴甲基)苄基醇之製備

將 80 克實例 1 中製備之含 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯之 MiBK 溶液注入裝置蒸餾塔(回流回去及全部抽出二者)之 1 升反應瓶中。以蒸餾移除溶劑，接著蒸氣蒸餾。添加甲苯(303 克)，且以共沸蒸餾移除殘留之水。攪拌溶液且加熱至 60°C 30 分鐘，且將 Silcolapse (0.2 克)及 48% 氫溴酸水溶液(109.3 克)添加於反應混合物中，且加熱至 95°C。蒸餾裝置在反應開始 30 分鐘內於 95°C 下回流回去。隨後，在分離器中收集甲苯水共沸物，且使甲苯層回流回到反應槽中。反應在 95°C 下加熱 5.5 小時。以水(150 毫升)將混合物冷卻至 55°C，且添加 48% 氫溴酸(36.6 克)。使該分離之混合物在 55°C 下攪拌 15 分鐘，接著在移除水相前使其沉降 30 分鐘。留下之甲苯/產物層以預製備之水(150 毫升)及 40% 乙酸鈉水溶液(36 克)之混合物進一步洗滌，且在排出水性緩衝液層之前攪拌且沉降。針對 2,3,5,6-四氟-4-(溴甲基)苄基醇產物分析甲苯層，得到產率為 96.2%。

步驟 ii. 4-甲基-2,3,5,6-四氟-苄基醇之製備

下列程序使用還原器，其為 1 升玻璃高壓釜，操作體積為 350-500 毫升，裝置氣體分散反應器(1000 rpm)、氣體經過經 Buchi 氣體控制器型號 6002 之捏合管飼入，加熱及冷

## 五、發明說明 ( 8 )

卻係以 Jelabo FP40 槽控制。將甲醇(362 克)、水(6 克)、2,3,5,6-四氟-4-(溴甲基)苄基醇(95.1 克, 100%wt)、氧化鎂(18.1 克)及 5%鈦/碳觸媒, Johnson Matthey Type 58(0.8 克, 100%wt)注入高壓釜中。密封蓋且開始將氮氣注入高壓釜中, 移除殘留氧氣接著以氮氣加壓至 2.5 巴, 隨後關閉氣體控制器。啟動攪拌器且以 Buchi 控制器使壓力自動維持在 2.5 巴。反應全程中藉由外部加熱/冷卻槽將反應溫度控制在 50°C。氮氣消耗以 Buchi 氣體控制器控制。持續進行反應直到氮氣終止消耗為止(一般為 60 至 90 分鐘)。釋出殘留之壓力, 且以氮氣沖洗高壓釜。以高壓釜底部排出閥排出高壓釜之內容物, 接著以小量甲醇(30 克)洗滌。以濾餅可接受之甲醇洗滌液(2×30 克)過濾移除消耗之觸媒及無機鹽。合併濾液及濾餅洗滌液, 且分析產物具有 60.4 克 2,3,5,6-四氟-4-甲基苄基醇, 相當於反應產率為 89.4%。NMR 數據: 4.8 (2H,d), 2.3 (3H,s), 2.0 (1H,t)。

## 實例 3

該實例敘述 2,3,5,6-四氟-4-甲基苄基順式-3-((Z)-2-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸酯之製備

將順式-Z3-(2-氯-1,1,1-三氟-2-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷碳醯氯(257 克)注入裝置攪拌器、溫度計、次表面氮氣輸入及雙層滴加漏斗之反應器中。將氮氣注入酸性氯化物中, 且在後續加工中維持輸入。將融熔 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄基醇(188.1 克)注入滴加漏斗中。漏斗中之溫度維持在 80°C。於 3 小時內將醇注入酸性氯化物混合物中。添加過程

92年7.29

修正  
補充

## 五、發明說明 ( 9 )

中，最大之反應溫度為 45℃。添加完成後，反應物之溫度上升至 95℃，且維持 2 小時。使用 GC 分析測定酸性氯化物是否已完全轉化，且未留下過量之反應物。使混合物冷卻至 60℃，且排出融熔反應體，稱重且分析。反應產出 423.3 克融熔 2,3,5,6-四氟-4-甲基苄基順式-3-((Z)-2-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸酯，相對於已知之標準分析顯示該物質為 92.5wt%，且總反應產率為 96.5%。NMR 數據：6.9 (1H,d)，5.1-5.4 (2H,q)，2.3 (3H,s)，2.2 (1H,t)，2.0 (1H,d)，1.3 (6H,s)。

裝

訂

線

## 四、中文發明摘要(發明之名稱： 製備1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯之方法 )

本發明係關於一種製備1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯之方法，包括使2,3,5,6-四氟對苯二腈氟化，得到2,3,5,6-四氟對苯二腈，使2,3,5,6-四氟對苯二腈氫化，得到1,4-雙(胺基甲基)-2,3,5,6-四氟苯，且將1,4-雙(胺基甲基)-2,3,5,6-四氟苯轉化成1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯。

英文發明摘要(發明之名稱： A PROCESS FOR THE PREPARATION OF  
1,4-BIS(HYDROXYMETHYL)-2,3,5,6-  
TETRAFLUOROBENZENE )

A process for the preparation of 1,4-bis(hydroxymethyl)-2,3,5,6-tetrafluorobenzene comprising fluorinating 2,3,5,6-tetrachloroterephthalonitrile to obtain 2,3,5,6-tetrafluoroterephthalonitrile, hydrogenating 2,3,5,6-tetrafluoroterephthalonitrile to give 1,4-bis(aminomethyl)-2,3,5,6-tetrafluorobenzene and converting 1,4-bis(aminomethyl)-2,3,5,6-tetrafluorobenzene to 1,4-bis(hydroxymethyl)-2,3,5,6-tetrafluorobenzene.

## 六、申請專利範圍

1. 一種製備 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯之方法，包括：
  - a)使 2,3,5,6-四氟對苯二腈氟化，得到 2,3,5,6-四氟對苯二腈；
  - b)使 2,3,5,6-四氟對苯二腈氫化，得到 1,4-雙(胺基甲基)-2,3,5,6-四氟苯；及
  - c)將 1,4-雙(胺基甲基)-2,3,5,6-四氟苯轉化成 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯。
2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中之步驟 c)係藉由 1,4-雙(胺基甲基)-2,3,5,6-四氟苯之二偶氮化，接著使所得二偶氮鹽就地水解分解進行。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，尚包括下列步驟
  - i)使 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯鹵化，得到 4-(鹵甲基)-2,3,5,6-四氟苄基醇，其中之鹵基為氯或溴；及
  - ii)使 4-(鹵甲基)-2,3,5,6-四氟苄基醇氫化，得到 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄基醇。
4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，該方法尚包括使 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄基醇與順式-Z 3-(2-氯-1,1,1-三氟-2-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷氯化物反應，形成特夫斯靈(tefluthrin)之步驟。
5. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中 1,4-雙(胺基甲基)-2,3,5,6-四氟苯轉化成 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯後，進行水解反應以轉化 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯。
6. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中 2,3,5,6-四氟對苯

## 六、申請專利範圍

二腈係在酸溶液中氫化，且使氫化體再過篩後直接通入二偶氮化階段(步驟 c)，使之不需要其他之酸。

7. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中含 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯之反應體調整至 pH 7-10，且將 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯萃取於溶劑中。
8. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中步驟 c)之 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯自反應體萃取於溶劑中，如甲基異丁基酮(MiBK)，減壓移除溶劑，且添加第二種溶劑，第二種溶劑適用於使 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯轉化成 4-(鹵甲基)-2,3,5,6-四氟-苄基醇。
9. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中步驟 c)之 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯直接萃取於亦用於使 1,4-雙(羥基甲基)-2,3,5,6-四氟苯轉化成 4-(鹵甲基)-2,3,5,6-四氟-苄基醇之溶劑中。