

公告本

申請日期	86.10.28.
案 號	86115969
類 別	C07B 43/02

Int. Cl.

A4
C4

426650

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	硝化方法
	英 文	"NITRATION PROCESS"
二、發明 人	姓 名	1.艾安 傑佛瑞 葛拉斯罕 普瑞斯里 4.馬丁 里能 2.詹姆士 比德 默斯渥詩 5.史帝芬 馬汀 布朗 3.約翰 喜斯可 安瑟頓
	國 籍	均英國
	住、居所	1.英國赤郡布萊克里區海克瑟根屋市ZENECA研究中心 2.3.4.5.均英國西約克郡罕德斯費市李斯路ZENECA罕德斯費工作室
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商捷利康公司
	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國倫敦市史丹霍普路15號
	代 表 人 姓 名	威廉·羅伯·麥艾倫·史賓塞

426650

(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	1996年11月1日	9622784.8	☐ 有 ☒ 無主張優先權
英國	1997年7月28日	9715846.3	☐ 有 ☒ 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

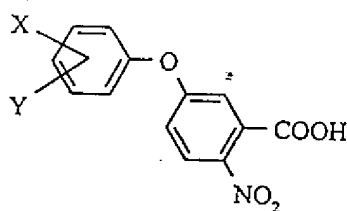
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

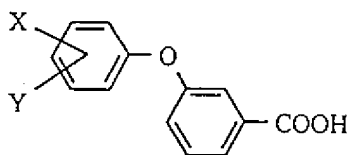
本發明係關於硝化的方法，特別是硝化芳環和異芳環化合物的方法，本發明特別使用於硝化二苯醚，以生成使用於除草劑或合成除草劑中間產物的化合物。

已知有不同的方法用於硝化芳環和異芳環化合物，最常使用的系統應用硫酸為溶劑或流體化試劑，以及硝酸或鹼金屬硝酸鹽為硝化劑。雖然在許多例子中有效用，但通常生成大量廢硫酸以及造成酸回收和處理的環境問題，一種有機溶劑的使用可以導致回收問題降低，以及在一些例子中改善產率，氯化溶劑業經描述適用於此目的，例如EP-A-0022610，為關於除草劑分子式：



其中X和Y可以是氫原子，氟原子，氯原子，溴原子，三氟甲基， OCF_2CHZ_2 ($\text{Z}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{F}$)，甲氧基，氰基， CO_2R ($\text{R}=\text{低碳烷類}$)，苯基，O-烷基， NO_2 ，或 SO_2 -低碳烷基；

描述製造這些化合物的方法，可藉由硝化下列分子式之化合物：

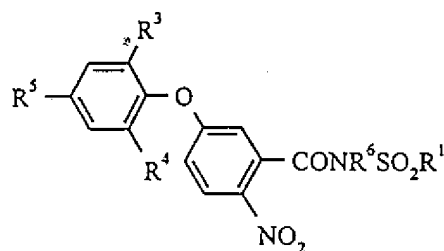


五、發明說明(2)

其中X和Y定義如上，對於這個反應的建議硝化劑包含硝酸和硫酸的混合物，以及推薦的反應溶劑為二氯甲烷，硝化方法據述可達75.4%的產率，但並無提供產物純度和其它存在的硝化異構物之純化細節。

US 4,031,131描述以同上相似的方法的製備類似的化合物，建議的硝化劑包括硝酸鉀或硝酸和硫酸的混合物，以及反應是在二氯甲烷中完成，硝化反應要求一種相當高的產率(>95%)，但也並未提供純化產物的細節，硝化反應使用硝酸和硫酸的混合物，亦可在乙酐的存在下完成。

EP-A-003416和EP-A-0274194，皆是關於合成下式之除草劑化合物：



其中，R¹為選擇性經氟基或苯基取代的烷基；

R³為氫原子，氟原子，氯原子，溴原子，碘原子，烷基，三氟甲基或氰基；

R⁴為氫原子，氟原子，氯原子，溴原子，碘原子或三氟甲基；

R⁵為氟原子，氯原子，溴原子，碘原子或三氟甲基；以及
R⁶為氫原子或C₁-C₄烷基。

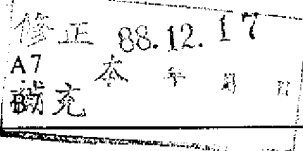
在EP-A-0003416中，這些化合物的獲得可以藉由硝化相

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

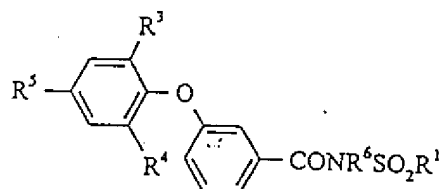
長



五、發明說明(3)

對的羧酸或羧醯胺以及或是藉由硝化磺醯胺本身，接著轉換至磺醯胺，描述在例 7 中的一種硝化反應，其中溶劑為 1,2-二氯乙烷，而硝化劑為一種硝酸鉀和濃硫酸的混合物。

EP-A-0274194 描述一種下式化合物之硝化作用方法：



該硝化反應係藉由使用一種硝化劑，如濃硝酸或硝酸鈉，或是其和硫酸的混合物來進行；所使用之反應溶劑係一種不受硝化影響的溶劑，這類溶劑的例子包括鹵化溶劑，如二氯甲烷，二氯乙烷，二氯丙烷，氟氯碳物，以及芳香族溶劑，如硝基苯。

然而，以上所提到之方法，並無任一可特別適用於工業上之大規模量產，因為彼等普遍皆具有在反應中會生成所欲產物和其它硝化異構物混合物之問題；二苯醚化合物之硝化異構物通常極難彼此分離，且其它異構物之量通常太高，致使最終產物無法滿足除草劑法規主管當局之要求；且若係該硝化產物、而非所欲之除草劑本身、被用以作為合成除草劑之中間產物，則情況更加難以處理因為硝化化合物之混合物意味著倘欲滿足單離硝化後異構物之需求，將必須使用超過所需量之大量其它試劑；因此，必須確認

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

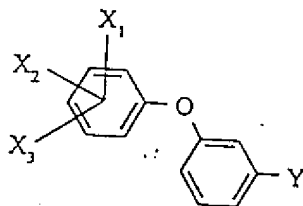
訂

分

五、發明說明(4)

硝化方法可生成包含最高可能比例之所欲異構物之產物混合物。

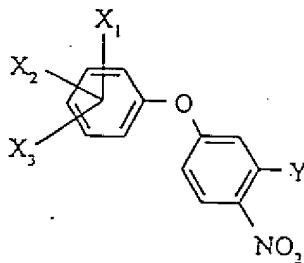
由這類的硝化方法取得異構物混合物的問題在 GB-A-2103214 中予以確認，其描述一種方法，其中下式化合物：



其中每一 X_1 ， X_2 ，以及 X_3 為氫原子，氟原子，氯原子，溴原子，三氟甲基 (CF_3)， OCF_2CHZ_2 (其中 Z 為氟原子，氯原子或溴原子)， OCF_3 ，氰基 (CN)， CO_2R (R 為低碳烷基)，苯基，低碳烷氧基， NO_2 或 SO_2R (R 為低碳烷基) 以及最少 X_1 ， X_2 和 X_3 之一異於氫原子，以及

Y 為 CO_2R (R 為低碳烷基) 或羧基；

經硝化後得到產物分子式：



其中 X_1 ， X_2 和 X_3 和 Y 的定義如上。

五、發明說明 (5)

硝化反應使用一種硝酸和硫酸的混合物，在一種有機溶劑(如二氯甲烷)中完成；欲保持反應系統無水狀態，可藉由加入乙酸酐達成；GB-A-2103214描述可能改善相對於阿息氟分(acifluorfen)(所欲的硝化產物)的選擇性；建議起始物：溶劑：乙酐之比率為1:2.66:1.4，這個反應是在45℃溫度下進行，維持3小時；反應混合物允許靜置以便有機相和水相分層，以及有機溶劑可藉由蒸餾移除；PCT/GB96/01892關於一種類似的方法，其中較佳的溶劑為鹵化溶劑，名為四氯乙烯(TCE)。

如上所描述的先前技藝硝化方法，因此一般於鹵化溶劑中進行，而在許多方面，這些有用的溶劑確有缺點，最嚴重的一個是當它們排放時，對環境存在一種威脅，過程會導致於環境的破壞，變得越來越不被接受，因此如果能發現可選擇的溶劑將有很大的助益；然而不管它們潛在環境的助益，工業上的硝化很少使用非鹵化的溶劑。

1981年劍橋大學出版社Schofield在"芳香族的硝化反應"中描述使用醋酸、硝基甲烷、噁吩烷、乙腈以及酯類為硝化溶劑；US 4,306,900指出醋酸為硝化二苯酯的溶劑，然而在所有這些的例子中，溶劑是難以處理以及和水是可混合的，造成回收和再利用的問題。

Tetrahedron, 1989, 45(9), 2719-2730描述在不同的有機溶劑，包括乙酸乙酯以及鹵化溶劑(如二氯甲烷)中，使用 Bu_4NNO_3 和 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 研究硝化芳香族化合物的選擇性。

Tetrahedron, 1996, 52(31), 10427-10440描述在醋酸中(包

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

含約20%體積比的乙酸乙酯)使用硝酸硝化3-苯基-異喹啉-1-(2H)-酮生成3-苯基-4-硝基-異喹啉-1-(2H)-酮以及其它微量非特性的硝化衍生物。

本發明提供一種以硝化劑(包含硝酸或硝酸和硫酸的混合物)硝化芳香族或異芳香族化合物的方法,其特徵在硝化係在一種 C_1-C_4 羧酸之 C_1-C_6 烷基酯。(包含最少50%體積比)中進行。

本發明的方法是在硝化芳族或雜芳族化合物上芳香苯環上的碳;本發明方法較佳為選擇性單一硝化芳族或雜芳族化合物。

在目前應用的方法,使用酯類溶劑是無毒的,可回收以及當一個意外釋放事件對環境不存在威脅。預期使用非鹵化溶劑以得到對環境的助益,此方法在效能上將稍犧牲,但令人驚訝的是,發現當硝化在 C_1-C_4 羧酸之 C_1-C_6 烷基酯溶劑(包含最少50%體積比)中進行時並非此種情況。

在本發明的內容中,名辭"芳族化合物"指一個化合物包含芳香環系統,而為單,雙,或叁環,這類環系統的例子包括苯基,萘基,蒽基,以及菲基。

名辭"雜芳族化合物"指一個化合物包括一個芳香環系統,含有最少一個雜原子,可為單,雙或叁環,單環較佳。最多包含四個,雙環系統最多包含五個雜原子,較佳選自氮,氧,和硫原子。較佳的是氮原子在這個環中可以被第四化(quaternised)或氧化;這類環系統的例子包括呋喃基,噻吩基,吡喀基,吡唑基,咪唑基,1,2,3-三唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

基，1,2,4-三唑基，四唑基，噁唑基，異噁唑基，噻唑基，異噻唑基，1,2,3-噁二噁唑基，1,2,4-噁二噁唑基，1,3,4-噁二噁唑基，1,2,5-噁二噁唑基，1,2,3-二氮噻唑基，1,2,4-二氮噻唑基，1,3,4-二氮噻唑基，1,2,5-二氮噻唑基，1,2,3,4-三氮噁唑基，1,2,3,5-三氮噁唑基，1,2,3,4-三氮噻唑基，1,2,3,5-三氮噻唑基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，吡嗪基，三吡嗪基，1,2,4-三吡嗪基，1,3,5-三吡嗪基，1,2,4,5-四吡嗪基，苯并呋喃基，苯異呋喃基，苯并噻吩基，苯異噻吩基，碘吡咯，異碘吡咯，吡唑，苯并噻唑基，苯異噻唑基，苯并噁唑基，苄異噁唑基，苯并咪唑基，喹啉基，異喹啉基，噌啉基，2,3-二氮雜萘基，喹啉基，噁喹啉基，萘啶基，苯并三吡嗪基，嘌呤基，喋啶素基，和吡啶素基。

根據本發明的方法，芳族或雜芳族化合物經過硝化，可以選擇性的被一個或多個取代基取代；取代基的例子包括 C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中任何取代基選擇性的被一個或多個選擇性的如鹵原子或羥基作取代；鹵族如氟原子，氯原子，溴原子或碘原子， C_1-C_6 烷氧基選擇性的由鹵素取代，例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，二氟甲氧基，三氟甲氧基，四氟甲氧基；芳基，如選擇性經取代的苯基；芳氧基，如選擇性取代的苯氧基；氰基；硝基；胺基；單或雙 C_1-C_6 烷胺基；羥胺基；鹽基，如乙鹽基或三氟乙鹽基； $S(O)_n C_1-C_6$ 烷基或 $S(O)_n C_1-C_6$ 鹵烷基，其中 n 為 0，1 或 2，如甲硫基，甲基亞砷基，甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

基碲基，三氟甲硫基，三氟甲基亞碲基或三氟甲基碲基；
 SCN ； SF_5 ； COOR^4 ； COR^6 ； CONR^4R^5 或 $\text{CONHSO}_2\text{R}^4$ ；其中 R^4
 和 R^5 為每一個獨立的氫原子或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，選擇性的被一
 個或多個氫原子取代，以及 R^6 為一個鹵原子或 $-\text{R}^4$ 基。

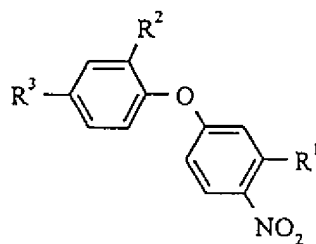
當有超過一個取代基時，取代基可以是相同的或不同的。

根據本發明方法，硝化芳族或雜芳族化合物，最好是包括一個經取代的苯環。

根據本發明方法，硝化芳族或雜芳族化合物，較佳的是包括一個二苯醚，其中苯環選擇性獨立的被一個或多個基取代，該基選自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基， $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基，任一取代基可以選擇性以一個或多個的鹵原子或羥基；鹵基； COOR^4 ； COR^6 ； CONR^4R^5 或 $\text{CONHSO}_2\text{R}^4$ 取代；其中 R^4 和 R^5 為每一個獨立的氫原子或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基選擇性的被一個或多個氫原子作取代，以及 R^6 為一個鹵原子或 $-\text{R}^4$ 基。

本發明方法特別使用在硝化二苯酯化合物，其使用於如除草劑或合成除草劑的中間產物。

因此，根據更進一步的方面，本發明在提供一種合成化合物分子式：



I

五、發明說明(9)

其中 R^1 是氫原子或 C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基(可選擇性地由一個或多個選自氫或鹵基的取代基作取代)或 $COOR^4$ ， COR^6 ， $CONR^4R^5$ 或 $CONHSO_2R^4$ ；

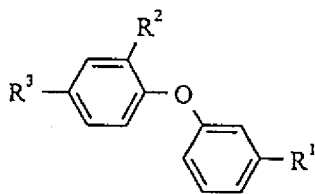
R^2 為氫原子或鹵基。

R^3 為 C_1-C_4 烷基， C_2-C_4 烯基或 C_2-C_4 炔基(均可選擇性地為一個或多個鹵原子取代基取代)或鹵基；

R^4 和 R^5 分別代示氫原子或選擇性以一個或多個氫原子取代的 C_1-C_4 烷基；以及

R^6 為一個氫原子或一 R^4 基。

本方法包括令分子式 II 的化合物：



II

其中 R^1 ， R^2 ， R^3 如分子式 I 定義；

與一種硝化劑(包括硝酸或硝酸和硫酸的混合物)反應，其特徵在於硝化是在一種包括至少 50 體積 % 之 C_1-C_4 羧酸之 C_1-C_6 烷酯基之溶劑中進行。

名辭 " C_1-C_6 烷基" 指一個包含 1 至 6 個碳原子的飽和碳氫直鏈或支鏈，例子包括甲基，乙基，正丙基，第三丁基，正戊基以及正己基；名辭 " C_1-C_4 烷基" 指一個 1 至 4 個碳原子的烷基，為 C_1-C_6 烷基的副支。

五、發明說明 (10)

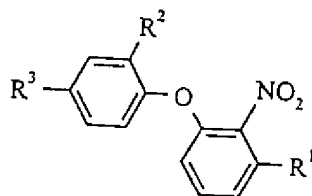
名辭" C_2-C_6 烯基"指一個包含2至6個碳原子的碳氫直鏈或支鏈，以及最少有一個雙鍵；例子包括乙烯基，烯丙基，丙烯基以及己烯基；名辭" C_2-C_4 烯基"指一個2至4個碳原子的烯基，為 C_2-C_6 烯基的副支。

名辭" C_2-C_6 炔基"指一個包含2至6個碳原子的碳氫直鏈或支鏈，以及最少有一個參鍵；例子包括乙炔、丙炔以及己炔；名辭" C_2-C_4 炔基"為 C_2-C_6 炔基的副支，以及指一個2至4個碳原子的炔基。

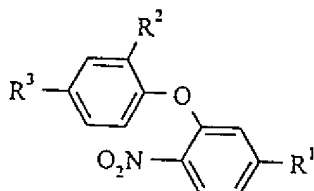
名辭"鹵素"指氟，氯，溴和碘；以及相對的鹵基指氟原子，氯原子，溴原子以及碘原子。

在本發明的內容中，通式I的化合物指出為4-硝基異構物；硝化反應可以產生異於所欲的4-硝基異構物以外的種種異構物，包括下列的單硝基異構物；

2-硝基異構物：



以及6-硝基異構物



同時會產生最少有三種不同的雙硝基異構物。

五、發明說明(11)

本發明特別有利於生成非常低程度的雙硝化反應，事實上雙硝化異構物比例遠低於當反應是在PCT/GB96/01892所描述的一種特別適宜的TCE溶劑中進行者；雙硝基化異構物的程度也低於其它鹵化溶劑，如1,2-二氯乙烷(EDC)。

使用本發明的方法，比起相對在鹵化溶劑完成的方法，不但雙硝化異構物的程度降低，2-硝基以及6-硝基異構物的比例，比起許多鹵化溶劑，也相當的低；在PCT/GB96/01892中，TCE為選擇的溶劑，因為其使用可導致在產物的混合物中相當低比例的2-硝基以及6-硝基異構物；意外地發現，當使用一種 C_1 - C_4 羧酸的 C_1 - C_6 烷基酯基(包含至少50體積%)溶劑，2-以及6-硝基異構物的比例，在反應於TCE進行的反應程度可相比較，而遠較在其它如EDC溶劑之鹵化溶劑中進行者為低。

最重要的是使用一種 C_1 - C_4 羧酸的 C_1 - C_6 烷基酯基(包含最少50%體積比)的溶劑，相較於鹵化溶劑可使反應物和產物能夠得到較好的溶解度，這可以轉而增加反應的效率。

如先前類似的硝化反應在鹵化溶劑中進行，本發明的助益在先前技藝中未被預期。

雖然可以使用任何 C_1 - C_4 羧酸的 C_1 - C_6 烷基酯(包含最少50%體積比)或及其混合物，短鏈的烷基為較佳；因此本發明中較佳的溶劑為 C_1 - C_4 羧酸的 C_1 - C_4 烷基酯，如乙基，丙基，或正丁基酯；理由在於必需使用一種足夠極性的溶劑，以溶解起始物和產物，以及短鏈酯類較長鏈者具有較大的極性，相似地，醋酸和丙酸的酯類比丁酸的酯類為適

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (12)

合。

較佳的溶劑包括乙酸乙酯和乙酸正丁酯，特別是乙酸正丁酯。

根據本發明方法所使用的溶劑，較佳為 C_1 - C_4 羧酸的 C_1 - C_4 烷基酯(包含最少75%體積比)，較佳的為包含最少90%體積比的 C_1 - C_4 羧酸 C_1 - C_4 烷基酯。

同時發現，如本發明的方法是在乙酸酐的存在下時將有助益；乙酐相對於起始物如分子式II化合物的莫耳比率，較佳的為由1:1至3:1。

反應溫度扮演一種決定不同的單硝化異構物比例的角色，當反應溫度降低時，較大比例的所欲異構物產生，反應溫度因此為一折衷的方法，因為明顯的如因為冷卻量的需要，操作反應溫度低於某一特定程度，在經濟上是不可實行的；在本發明的方法中，較佳的溫度範圍為由約 -15°C 至約 15°C ，較佳的為由 -10°C 至 10°C ，更佳的是 $<0^{\circ}\text{C}$ 。

同時發現溶劑相對於起始物重的比率所占的優勢，如分子式II的化合物(包含任何存在的異構物)不大於8.5:1，較佳的比率為由1.5:1至4:1。

如所提到的，使用本方法硝化劑為硝酸或硝酸和硫酸的混合物，硝酸和硫酸的混合物(混合酸)可含有例如由30至45%的純硝酸，更典型的由約30至35%的純硝酸。

當所選擇的硝化劑為一混合酸時，其將一般加入反應混合物中約30分鐘至15小時的時間，然而加入的速率隨著所選擇的反應溶劑而不同，適用於許多溶劑為加入約1至6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (13)

小時的時間，或較佳的是2至4小時。

在本發明的方法中硝酸和硫酸皆使用時，藉由連續性的加入這些酸至反應混合物，可降低過度硝化的程度；發現特別有利的是，加入硫酸至起始物如分子式II化合物的混合物，以及乙醚為選擇的溶劑，接著加入硝酸，當使用一連續的加入硫酸和硝酸，硝酸較佳的強度為 $\geq 90\%$ ，例如90-97%的強度。使用 $\geq 90\%$ 的強度的優點在於比起使用如70%強度的硝酸需要較短的反應時間。硫酸對使用在反應的起始物質之莫耳比一般高至1.5:1，然而硫酸對起始物質的比率由0.1:1至0.3:1為較佳。

當本發明的方法是使用於製備分子式I的化合物時，特別較佳者為 R^2 為氯原子及 R^3 為三氟甲基者，式I的化合物特佳者為 R^1 為COOH或CONHSO₂CH₃者，這些化合物為5-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)-2-硝基苯甲酸(acifluorfen)以及5-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)-N-甲烷磺醯基-2-硝基苯甲醯胺(fomesafen)，兩者皆為有力的除草劑。

除了其正面上可以當作除草劑，阿息氟分(acifluorfen)也可作為合成氟美賽分(fomesafen)的中間產物，因此，根據本發明更進一步方面提供一個方法，如上所描述其中分子式I的化合物為阿息氟分，以及進一步的包含轉換阿息氟分至氟美賽分的步驟；阿息賽分可轉換至本身酸的氯化物，並可和甲基磺醯胺反應生成氟美賽分，這些步驟皆可藉由簡單的方法完成，如EP-A-0003416所描述。

本發明將舉例如下面的方法，其中使用以下的簡稱：

五、發明說明 (14)

$$\text{pph} - \text{parts per hundred} = \frac{\text{副產物的重量份量} \times 100}{\text{所欲產物的份量}}$$

"混合酸"包含33.4%的硝酸和66.6%的硫酸。

產率和品質的結果給在表1，酯溶劑系統的改進溶液特徵舉例如表2。

例1

在乙酸酯溶劑中硝化N-甲烷磺醯基3-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)苯甲醯胺的一般方法

N-甲烷磺醯基3-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)苯甲醯胺(86%強度，10克)溶於乙酸酯溶劑(表1)中，加入乙酸酐(表1)和硫酸(0.1克)於此溶液中。這個反應團冷卻至0-5°C以及混合酸(7.2克)在這個溫度加入，經過2小時有效的攪拌，進一步少量加入所需的混合酸直到產物相對於起始物的比率為100:1或更低。加入水(10克)於最後的反應混合物中，以及將所得水溶液酸層分離，溶劑層經過水(50克)洗，硫酸鎂(MgSO₄)除水並蒸餾，得到N-甲烷磺醯基2-硝基-5-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)苯甲醯胺(表1)。

例2

硝化3-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)苯甲酸生成2-硝基-5-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)苯甲酸(acifluorfen)之一般方法

3-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)苯甲酸(86%強度，10克)如需要則藉由溫和的加熱溶於一種乙酸酯和乙酸酐的混合物(表1)，加入硫酸(0.1克)，以及混合物冷卻至0-5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

°C，混合酸(6.3克)在這個溫度加入，經過2小時有效的攪拌，經過進一步的期間至反應完全，加入少許水以及將所得水溶液酸分離，溶劑層用水(14克)洗，硫酸鎂(MgSO₄)除水並蒸餾，得到2-硝基-5-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)苯甲酸(表1)。

例3

利用加入分離的硝酸/硫酸硝化3-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)苯甲酸生成2-硝基-5-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)苯甲酸(acifluorfen)

乙酸酐(37.7克)在乙酸丁酯(85.8克)中，35°C下加入3-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)苯甲酸(86%強度，45克)，硫酸(98%，12.2克)緩慢加入，以及將混合物冷卻至0°C，硝酸(90%，10.4克)接著緩慢加入，約經過3小時並維持溫度在-5°C至0°C，硝酸加入完全後，在0°C下用水(60克)結束反應，混合物加熱至50-60°C，以及將水層移開，溶劑層在60°C下用水(2×100克)洗，以及將水層移開，溶劑和醋酸藉由蒸餾移開，生成2-硝基-5-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)苯甲酸(85%)，2'-硝基異構物(7.5至8.5 pph)，總雙硝基物(~0.5 pph)。

在表中使用的縮寫

苯甲醯胺 -	N-甲烷磺醯基3-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)苯甲醯胺
苯甲酸 -	3-(2-氯- α, α, α -三氟-4-甲苯氧基)苯甲酸
EtAc -	乙酸乙酯

五、發明說明 (16)

nBuAc - 乙酸正丁酯
 DCM - 二氯甲烷
 EDC - 1,2-二氯乙烷
 TCE - 四氯乙烷

表 1

反應物	溶劑		溫度°C	乙酸酐 莫耳/ 莫耳	產率%	產物的組成物(pph)		
	簡寫	量(g)				2'-硝基	6'-硝基	過度硝化
苯甲醯胺	EtAc	65	0-5	3	76.1	8.1	8.0	1.1
苯甲醯胺	EtAc	*40	0-5	2	70.5	8.3	6.8	0.1
苯甲醯胺	n-BuAc	86	0-5	3	75.6	8.2	8.7	0.4
苯甲醯胺	n-BuAc	*40	0-5	2	71.0	7.9	6.6	0.4
苯甲酸	EtAc	29	0-5	2	88.6	7.6	4.3	0.7
苯甲酸	EtAc	29	-10	2	87.4	7.8	4.3	0.4
苯甲酸	EtAc	23.2	0-5	2	85.6	8.4	4.9	0.5
苯甲酸	EtAc	15.6	0-5	2	83.2	8.3	4.9	1.8
苯甲酸	EtAc	15.6	-10	2	85.4	7.5	4.3	1.2
苯甲酸	n-BuAc	38.6	0-5	2	84.9	7.4	4.3	0.2
苯甲酸	n-BuAc	22.6	0-5	2	88.4	7.1	4.3	1.1
苯甲酸	n-BuAc	15.3	0-5	2	86.3	7.2	4.2	1.8
苯甲酸	EDC	30	0-5	1.7	84.0	9.5	4.8	2.3
苯甲酸	TCE	27	0-5	2	85.3	7.0	3.6	6.0

* 在反應中另加溶劑

五、發明說明 (17)

表 2

反應物	溶劑		溫度°C	乙酸酐 莫耳/莫耳	反應團的物理形式
	簡寫	量(g)			
苯甲醯胺	EtAc	*40	0-5	2	薄層移動性泥漿狀
	n-BuAc	*40	0-5	2	薄層移動性泥漿狀
	DCM	50	0-5	2	}反應物和產物
	TCE	50	0-5	2	}不溶生成泥漿狀 }難以攪動
苯甲酸	EtAc	15.6	0-5	2	}均相溶液
	n-BuAc	15.6	0-5	2	}遍布的
	EDC	31	0-5	1.7	產物部份沉澱
	TCE	27	0-5	2	產物形成沉澱

* 反應中另加溶劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 硝化方法)

硝化芳族或雜芳族化合物之方法，其利用一種包含硝酸或為硝酸和硫酸之混合物的硝化劑，特徵在於硝化是在一種包括 C_1 - C_4 羧酸之 C_1 - C_6 烷基酯 (包含最少 50% 體積比) 之溶劑中進行；此方法特別適用於硝化二苯醚，以得到用於除草劑或合成除草劑中間產物之化合物。

英文發明摘要 (發明之名稱： "NITRATION PROCESS")

A process for the nitration of an aromatic or heteroaromatic compound with a nitrating agent comprising nitric acid or a mixture of nitric and sulphuric acids, characterised in that nitration is performed in a solvent comprising at least 50% v/v of a C_1 - C_6 alkyl ester of a C_1 - C_4 carboxylic acid. The process is of particular use for the nitration of diphenyl ethers to give compounds which are useful as herbicides or as intermediates in the synthesis of herbicides.

426650

第 86115969 號專利申請案

申請專利範圍修正本(88 年 12 月)

A8
B8
C8
D8

修正

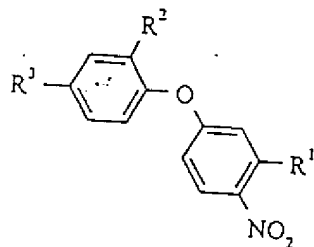
補充

本 88 年 12 月 17 日

六、申請專利範圍

公告本

1. 一種製備式 I 化合物之方法，



I

其中 R^1 係氫或 C_1 - C_6 烷基， C_2 - C_6 烯基，或 C_2 - C_6 炔基(其中之任一可視需要地經一或多個選自鹵素或羥基之取代基所取代)，或 $COOR^4$ ， COR^6 ， $CONR^4R^5$ 或 $CONHSO_2R^4$ ；

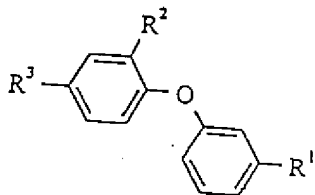
R^2 為氫或鹵基；

R^3 為 C_1 - C_4 烷基， C_2 - C_4 烯基或 C_2 - C_4 炔基(其中之任一可視需要地經一或多個鹵原子取代基所取代)或鹵基；

R^4 和 R^5 獨立地代表氫或視需要地經一或多個鹵原子取代之 C_1 - C_4 烷基；

R^6 為鹵原子或 R^4 基；

該方法包括使式 II 化合物：



II

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

其中 R^1 , R^2 , R^3 如式I中所定義：

與一含硝酸或硝酸及硫酸的混合物之硝化劑反應，其特徵為該硝化作用係於一包含至少50體積%的 C_1 - C_4 羧酸之 C_1 - C_6 烷基酯之溶劑中進行。

2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該溶劑係乙基酯、丙基酯或正丁基酯。
3. 根據申請專利範圍第2項之方法，其中該溶劑係乙酸正丁酯。
4. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該溶劑係包含最少75體積%之 C_1 - C_4 羧酸之 C_1 - C_6 烷基酯。
5. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該硝化作用係在乙酸酐之存在下進行。
6. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該硝化劑係硝酸及硫酸之混合物。
7. 根據申請專利範圍第6項之方法，其中該硫酸和硝酸係連續地加入反應混合物中。
8. 根據申請專利範圍第7項之方法，其中該硝酸之強度係 $\geq 90\%$ 。
9. 根據申請專利範圍第7項之方法，其中該硫酸：起始物之比率係自0.1:1至0.3:1。
10. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該反應係於自 -15°C 至 15°C 之溫度下進行。
11. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中 R^2 為氯原子，而 R^3 為三氯甲基。

六、申請專利範圍

12. 根據申請專利範圍第11項之方法，其中該式I化合物係5-(2-氟- α, α, α -三氟-4-甲基氧基)2-硝基苯甲酸(acifluorfen)或5-(2-氟- α, α, α -三氟-4-甲氧基)N-甲烷磺醯基-2-硝基苯甲醯胺(fomesafen)。
13. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中式I化合物係阿息氟分(acfluorfen)，該方法進一步包括轉化阿息氟分為氟美賽分之步驟。
14. 根據申請專利範圍第13項之方法，包括轉化阿息氟分至其酸氯化物以及將此酸氯化物以甲烷磺醯胺處理而生成氟美賽分之步驟。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

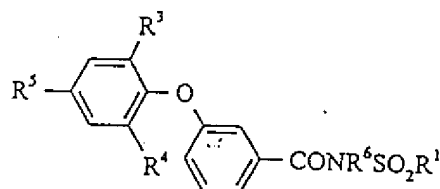
訂

線

五、發明說明(3)

對的羧酸或羧醯胺以及或是藉由硝化磺醯胺本身，接著轉換至磺醯胺，描述在例 7 中的一種硝化反應，其中溶劑為 1,2-二氯乙烷，而硝化劑為一種硝酸鉀和濃硫酸的混合物。

EP-A-0274194 描述一種下式化合物之硝化作用方法：



該硝化反應係藉由使用一種硝化劑，如濃硝酸或硝酸鈉，或是其和硫酸的混合物來進行；所使用之反應溶劑係一種不受硝化影響的溶劑，這類溶劑的例子包括鹵化溶劑，如二氯甲烷，二氯乙烷，二氯丙烷，氟氯碳物，以及芳香族溶劑，如硝基苯。

然而，以上所提到之方法，並無任一可特別適用於工業上之大規模量產，因為彼等普遍皆具有在反應中會生成所欲產物和其它硝化異構物混合物之問題；二苯醚化合物之硝化異構物通常極難彼此分離，且其它異構物之量通常太高，致使最終產物無法滿足除草劑法規主管當局之要求；且若係該硝化產物、而非所欲之除草劑本身、被用以作為合成除草劑之中間產物，則情況更加難以處理因為硝化化合物之混合物意味著倘欲滿足單離硝化後異構物之需求，將必須使用超過所需量之大量其它試劑；因此，必須確認

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

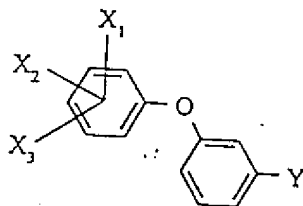
訂

分

五、發明說明(4)

硝化方法可生成包含最高可能比例之所欲異構物之產物混合物。

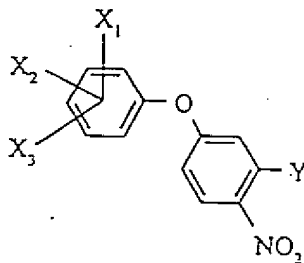
由這類的硝化方法取得異構物混合物的問題在 GB-A-2103214 中予以確認，其描述一種方法，其中下式化合物：



其中每一 X_1 ， X_2 ，以及 X_3 為氫原子，氟原子，氯原子，溴原子，三氟甲基 (CF_3)， OCF_2CHZ_2 (其中 Z 為氟原子，氯原子或溴原子)， OCF_3 ，氰基 (CN)， CO_2R (R 為低碳烷基)，苯基，低碳烷氧基， NO_2 或 SO_2R (R 為低碳烷基) 以及最少 X_1 ， X_2 和 X_3 之一異於氫原子，以及

Y 為 CO_2R (R 為低碳烷基) 或羧基；

經硝化後得到產物分子式：



其中 X_1 ， X_2 和 X_3 和 Y 的定義如上。

426650

第 86115969 號專利申請案

申請專利範圍修正本(88 年 12 月)

A8
B8
C8
D8

修正

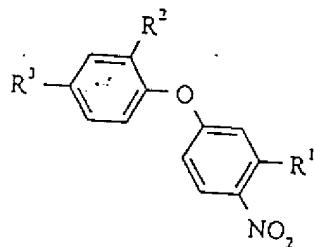
補充

本 88 年 12 月 17 日

六、申請專利範圍

公告本

1. 一種製備式 I 化合物之方法，



I

其中 R^1 係氫或 C_1 - C_6 烷基， C_2 - C_6 烯基，或 C_2 - C_6 炔基(其中之任一可視需要地經一或多個選自鹵素或羥基之取代基所取代)，或 $COOR^4$ ， COR^6 ， $CONR^4R^5$ 或 $CONHSO_2R^4$ ；

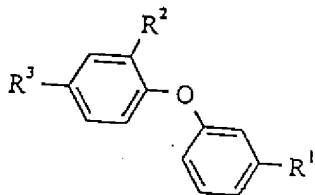
R^2 為氫或鹵基；

R^3 為 C_1 - C_4 烷基， C_2 - C_4 烯基或 C_2 - C_4 炔基(其中之任一可視需要地經一或多個鹵原子取代基所取代)或鹵基；

R^4 和 R^5 獨立地代表氫或視需要地經一或多個鹵原子取代之 C_1 - C_4 烷基；

R^6 為鹵原子或 R^4 基；

該方法包括使式 II 化合物：



II

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線