

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07C209/48
C07C211/29
C07C 29/09
C07C 33/46
C07C 67/14
C07C 69/743



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01818020.5

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1213992C

[22] 申请日 2001.10.18 [21] 申请号 01818020.5
[30] 优先权
[32] 2000.10.27 [33] GB [31] 0026348.3
[86] 国际申请 PCT/GB2001/004692 2001.10.18
[87] 国际公布 WO2002/034707 英 2002.5.2
[85] 进入国家阶段日期 2003.4.25
[71] 专利权人 辛甄塔有限公司
地址 英国萨里郡
[72] 发明人 R·V·H·琼斯 S·M·布朗
审查员 韩 平

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜 刘 冬

权利要求书 2 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇的制备

[57] 摘要

一种制备 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇的方法,包括:将 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺氢化形成 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇;和将 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇转化为 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇。该方法还任选包括另一个步骤,将 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇与顺式-Z-3-(2-氯-1,1,1-三氟-2-丙基)-2,2-二甲基环丙酰氯反应形成七氟菊酯。还要求保护 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺和其盐。

ISSN 1008-4274

1. 一种生产 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇的方法, 包括:
 - a) 将 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄腈氢化形成 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄胺; 和
 - 5 b) 将 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄胺转化为 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇。
2. 根据权利要求 1 的方法, 其中步骤 b) 的进行是通过重氮化 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄胺然后通过就地水解得到的重氮盐。
3. 根据权利要求 2 的方法, 其中在将 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄胺转化成 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇的步骤之后进行
10 水解反应, 以便将酯副产物转化成所需的 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇。
4. 根据权利要求 3 的方法, 其中来自氢化步骤 a) 的在羧酸中的反应物在除去氢化催化剂后直接送入重氮化步骤 b)。
5. 根据权利要求 2-4 任一项的方法, 其中将含有 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇的反应物调节到 pH7-10, 并将 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇萃取到溶剂中。
15
6. 一种制备七氟菊酯的方法, 包括权利要求 1 的步骤 a) 和 b), 还包括将 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇与顺式-Z 3-(2-氯-1, 1, 1-三氟-2-丙烯基)-2, 2-二甲基环丙酰氯反应形成七氟菊
20 酯的步骤。
7. 根据权利要求 6 的方法, 其中步骤 b) 的进行是通过重氮化 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄胺然后通过就地水解得到的重氮盐。
8. 根据权利要求 7 的方法, 其中在将 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄胺转化成 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇的步骤之后进行水解
25 反应, 以便将酯副产物转化成所需的 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇。
9. 根据权利要求 8 的方法, 其中来自氢化步骤 a) 的在羧酸中的反应物在除去氢化催化剂后直接送入重氮化步骤 b)。
10. 根据权利要求 7-9 任一项的方法, 其中将含有 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇的反应物调节到 pH7-10, 并将 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇萃取到溶剂中。
30

11. 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄胺和其盐。

4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇的制备

本发明涉及在合成拟除虫菊酯(pyrethroid)农药中所用的多氟
5 代苄醇的制备方法以及在该方法中所用的中间体。

顺式-3-(卤代链烯基)-2,2-二甲基环丙烷羧酸与4-甲基-
2,3,5,6-四氟苄醇的酯,尤其七氟菊酯(tefluthrin)[顺式-
3-((Z)-2-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯基)-2,2-二甲
基环丙烷羧酸2,3,5,6-四氟-4-甲基苄基酯]是重要的杀虫剂
10 和杀螨剂产品。因此,需要一种工业上可接受的有效方法用于制备必
要的中间体,诸如4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇。

在DE3714602、GB2155464和EP31199中描述了制备4-甲基-
2,3,5,6-四氟苄醇的已知方法,但是这些方法涉及了原料苯甲酸
或酸的卤化物的还原,其使用了非常昂贵的试剂,诸如氢硼化物;或
15 在非常低的温度将四氟化苯锂化,然后甲基化。这些方法不适合工业
应用,因为它们使用了昂贵的试剂或需要特定的低温条件。

本申请人已经发现通过从2,3,5,6-四氟-4-甲基苄腈制备
4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇可避免这些反应,并且已经设计出
有效可行的完成该过程的方法。

20 因此提供了一种生产4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇的方法,
包括:

a) 将4-甲基-2,3,5,6-四氟苄腈氢化形成4-甲基-2,3,
5,6-四氟苄胺;和

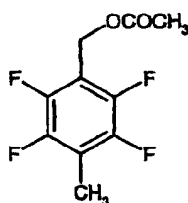
b) 将4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺转化为4-甲基-2,3,
25 5,6-四氟苄醇。

步骤a)的氢化过程可根据EP99622中的任何过程进行。特别适合
的方法是使用氢和诸如钨的金属催化剂。反应可在0℃至约60℃和环
境压力至10bar加压下进行。用于该反应的适合溶剂包括醇类;羧酸,
诸如甲酸、乙酸;或这些溶剂与水的混合物。用于反应的优选的溶剂
30 是乙酸或含水乙酸。乙酸的摩尔比以2-10:1为宜,优选4-6:1。

步骤b)优选通过重氮化和就地将重氮盐水解来进行。反应适合使
用亚硝酸钠水溶液和酸在0-100℃、优选50-80℃进行。有利地将

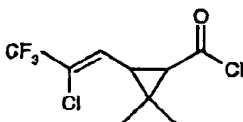
酸引入步骤 b) 中, 在诸如乙酸的羧酸中形成来自氢化步骤的苄胺乙酸盐溶液, 然后通过例如过滤除去氢化催化剂。

在反应 (在亚硝酸盐加入前) 中胺的浓度以 5 - 30% 为宜, 优选 5 - 15%。亚硝酸盐对胺的摩尔比以 1 - 2: 1 为宜, 优选 1: 1。完成重氮化反应后, 产物可能含有一些所需苄醇产物的酯 (例如乙酸酯)。乙酸酯的结构如下所示。



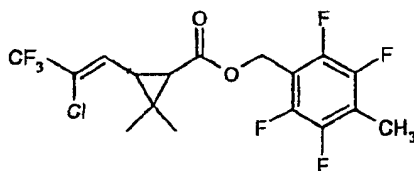
已经发现有利的是将碱加入反应物, 然后加热水解酯形成所需的醇化合物。一旦酯被完全水解, 在用溶剂萃取产物进行提纯或用于后继步骤之前, 将反应物调节到 pH7 - 10, 优选 pH9 - 10。

在本发明的另一个方面, 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇与顺式-2,3-(2-氯-1,1,1-三氟-2-丙烯基)-2,2-二甲基环丙烷酰氯反应,



形成七氟菊酯。

20



在例如 EP-A-31199 中描述了用于进行该反应的适合条件。

化合物 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺及其盐是新化合物, 因

此构成了本发明的另一个方面。

下面的实施例用于详细说明本发明的方法和化合物。

¹H NMR 在 Bruker AS 200 (200 MHz ¹H) 分光计上进行, 使用 TMS 作为参照标准。气相色谱分析用 Hewlett Packard 5890 Series II 得到。在压力下的氢化反应在 1 升不锈钢高压釜中进行, 其装配了 1000rpm 气感涡轮搅拌器。氢气原料经 6002 型 Buchi 气体控制器通过下降管, 通过 Jelabo FP40 浴控制加热和冷却。58 型负载在碳上的钨催化剂由 Johnson Matthey Ltd. 提供。

10 实施例 1

该实施例描述了 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇的制备。

步骤 a 制备 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄胺

30.0g 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄腈 (0.1556mol)、0.3g 湿润剂 (Nopco 8050)、1.40g Johnson Matthey 58 型钨碳催化剂、150g 冰醋酸和 217g 水的混合物在 5bar 氢气气压下搅拌。用 3 小时将反应温度从开始的 5℃ 上升到 30℃, 然后再继续反应 2 小时, 直到再没有氢气被吸收。通过过滤除去催化剂, 用二氯甲烷洗涤固体残留物。含水滤液的样品蒸发至干燥, 进一步在真空下在 40℃ 干燥, 得到 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄胺乙酸盐白色固体产物, 熔点 113-114℃。NMR (200 MHz D₂O); δ 1.90 (3H, s), 2.17 (2H, m), 2.24 (3H, t, J=2.2Hz)。该固体然后作为技术标准用于评价所剩溶液的浓度。估计溶液为 3.84% 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄胺。基于 583.1g 滤液, 得到的分离总产率为 73.8%。通过将反应物碱化分离游离碱的样品。NMR (200 MHz D₂O); δ 2.08 (2H, m), 2.17 (3H, t, J=2.2Hz), 3.86 (2H, s)。

GC-MS: M+=192.

步骤 b 制备 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇

来自上一步骤的 400g 3.84% 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄胺溶液 (0.0795mol) 与 0.2g 硅氧烷消泡剂一起加入 1 升蒸汽夹层反应烧瓶。向该搅拌的溶液中加入 30 分钟加入 28.6g 36% 亚硝酸钠溶液 (0.149mol), 在加料期间温度从 25℃ 上升到 70℃。然后反应在 70℃ 再保持 35 分钟。通过加入 98g 47% 氢氧化钠溶液将反应物调节到

pH11-12, 加热到 90℃1 小时。然后进行冷却, 将温度降低到 60℃, 通过加入 9g 37% 盐酸将 pH 调节到 8。反应混合物然后冷却到 25℃, 将 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇产物萃取到 150ml 二氯甲烷中, 用溶剂小心地彻底洗涤反应容器。蒸发除去溶剂, 得到 17.1g 粉白色的固体, 基于已知的标准进行分析, 确认其为 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇, 浓度 90.1wt% (0.0794mol, 99.8% 产率, 基于 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇的产率 73.8%)。

实施例 2

10 该实施例描述了顺式-3-((Z)-2-氯-3, 3, 3-三氟-丙-1-烯基)-2, 2-二甲基环丙羧酸 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄基酯 (tefluthrin)。

顺式-Z 3-((2-氯-1, 1, 1-三氟-2-丙烯基))-2, 2-二甲基环丙酰氯 (257g) 置于装有搅拌器、温度计、表面下的氮气入口和蒸汽夹层滴液漏斗的反应器中。对酰氯喷射氮气并在整个后继过程中保持。熔融的 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄醇 (188.1g) 加入滴液漏斗。在漏斗中的温度保持在 80℃。用 3 小时将醇加入酰氯混合物中。在加料期间最高的反应温度允许达到 45℃。加料完成时, 反应物温度上升到 95℃并保持 2 小时。GC 分析用于确认是否全部酰氯已经消耗并且没有过量的反应物剩余。混合物冷却到 60℃, 排出熔融的反应物, 称重并分析。反应得到 423.3g 熔融的顺式-3-((Z)-2-氯-3, 3, 3-三氟-丙-1-烯基)-2, 2-二甲基环丙羧酸 4-甲基-2, 3, 5, 6-四氟苄基酯, 基于已知标准的分析表明该物质为 92.5wt%, 总反应产率为 96.5%。