(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201119977 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：099107019 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 03 月 11 日
(51)Int. Cl.： *C07C17/093 (2006.01)* *C07C25/02 (2006.01)*
(30)優先權：2009/03/12 歐洲專利局 09155017.8
(71)申請人：拜耳作物科學股份有限公司 (德國) BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國
(72)發明人：希姆勒 湯瑪士 HIMMLER, THOMAS (DE)
(74)代理人：黃慶源；陳彥希
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 32 頁

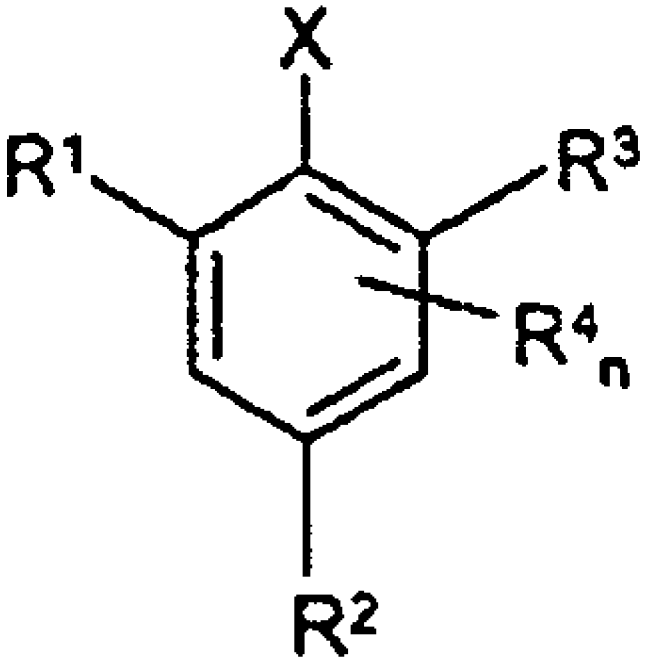
(54)名稱

製備氯基－及溴基芳複化合物之方法

PROCESS FOR PREPARING CHLORO-AND BROMOAROMATICS

(57)摘要

本發明係關於一種用於製備式(II)之氯基-或溴基芳族化合物之新穎方法，其係藉於水性氫氯酸或氫溴酸之存在下以亞硝酸鈉或亞硝酸鉀重氮化式(I)，然後視情況在附加量之氯化氫或溴化氫或鹼金屬或鹼土金屬氯化物或溴化物的存在下與鐵(II)或鐵(III)化合物反應的方式進行。



(II)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201119977 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：099107019 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 03 月 11 日
(51)Int. Cl.： *C07C17/093 (2006.01)* *C07C25/02 (2006.01)*
(30)優先權：2009/03/12 歐洲專利局 09155017.8
(71)申請人：拜耳作物科學股份有限公司 (德國) BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國
(72)發明人：希姆勒 湯瑪士 HIMMLER, THOMAS (DE)
(74)代理人：黃慶源；陳彥希
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 32 頁

(54)名稱

製備氯基－及溴基芳複化合物之方法

PROCESS FOR PREPARING CHLORO-AND BROMOAROMATICS

(57)摘要

本發明係關於一種用於製備式(II)之氯基-或溴基芳族化合物之新穎方法，其係藉於水性氫氯酸或氫溴酸之存在下以亞硝酸鈉或亞硝酸鉀重氮化式(I)，然後視情況在附加量之氯化氫或溴化氫或鹼金屬或鹼土金屬氯化物或溴化物的存在下與鐵(II)或鐵(III)化合物反應的方式進行。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用於製備氯基-及溴基芳族化合物之新穎方法。

【先前技術】

除其他用途之外，此類氯基-及溴基芳族化合物係用作製備 2-芳基丙二腈(Synlett 2006, 3167-9；WO 2004/050607)及苯基乙酸(參見(例如)Tetrahedron Letters 45 (2004) 4261-4)之起始物。此類 2-芳基丙二腈及苯基乙酸因此係用於製備具有殺蟎(參見(例如)DE-A-4216814)、殺蟲(參見(例如)WO 98/5638)或除草(參見(例如)WO 04/80962；WO 99/47525；WO 2000/78881)作用之化合物之重要中間物。

氯基-及溴基芳族化合物可藉由各種已知一段時間之方法製備。此等係(例如)直接氯化或溴化對應芳族化合物或藉由 Sandmeyer 反應將苯胺轉化成經氯基或溴基取代之芳族化合物(Houben-Weyl, 第 V/3 卷，第 846 頁及其後數頁；Houben-Weyl, 第 V/4 卷，第 437 頁及其後數頁)。

由對應苯胺製備氯基-或溴基芳族化合物之 Sandmeyer 反應一般係藉於水溶液或懸浮液中氫氯酸或氫溴酸的存在下藉由亞硝酸鈉或亞硝酸鉀的添加重氮

化苯胺，然後加入銅(I)鹽(CuCl；CuBr)以消去氮而導入氯或溴原子的方式進行。原則上亦可使用亞化學計量之銅鹽。然而，此在某些情況下無法產生令人滿意的產率。無添加金屬鹽地進行此反應之方法亦為人所知(WO 2000/78712，Ex. P1)。同樣已知者係藉於有機溶劑中無使用水地以亞硝酸烷基酯進行重氮化的方式進行此反應。後續轉化可藉由下列不同方法進行：以化學計量之銅鹽；使用亞化學計量之銅鹽及 HCl 或 HBr 氣體；或在特定情況下徹底分配所添加之過渡金屬鹽(WO 2006/084663)。

因為亞硝酸烷基酯僅具有有限熱穩定性，由技術觀點來看較佳係以亞硝酸鈉或亞硝酸鉀進行重氮化。

雖然銅鹽用於將該重氮化合物轉化成氯基-或溴基芳族化合物在工業上已實施一段時間，但其具有必須處理含銅廢棄物之缺點。一般係使用化學計量之銅(I)鹽。若嘗試利用亞化學計量比例之氯化銅(I)或溴化銅(I)降低含銅廢棄物之量，由於重氮鹽之沸點，而使該反應形成較高量之非所需副產物，例如對應酚。因此，亦已嘗試使用非銅鹽之金屬鹽進行 Sandmeyer 反應。例如，利用氯化鐵(III)製備氯基芳族化合物已為人所知(J. Chemical Society 1944; 18-19; J. Chemical Society 1944; 393-5)。然而，使用過化學計量之氯化鐵(III)。氯化鐵(II)之使用亦為人所知(Tetrahedron Letters 51 (1970) 4455-8)。藉於亞化學計量之鐵(II)鹽的存在下利用

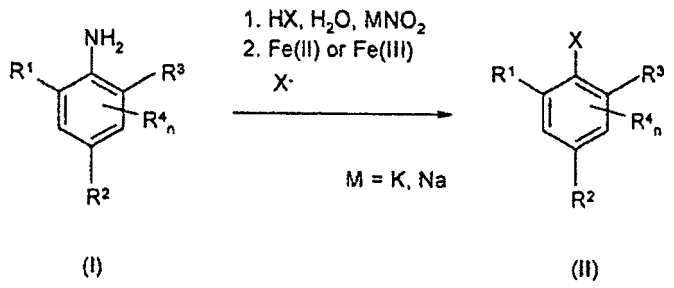
Sandmeyer反應製造氯基芳族化合物同樣已為人所知，雖然同時亦可使用氯化銅(I)(FR-A-2475535)。因此，依此方式無法完全解決含銅廢棄物之問題。

因此，某些迄今已知用於進行Sandmeyer反應以製備氯基-或溴基芳族化合物之方法具有極大缺陷及缺點，特別係以工業規模進行時。

【發明內容】

現已發現用於製備氯基-及溴基芳族化合物之Sandmeyer反應可有利地以下列方式進行：於第一步驟中，藉於水性氫氯酸或氫溴酸的存在下利用亞硝酸鈉或亞硝酸鉀以已知方式重氮化式(I)之對應苯胺，然後在第二步驟中，藉由鐵(II)或鐵(III)化合物的添加並視情況藉由含氯化物或溴化物之化合物的添加轉化成式(II)之氯基-或溴基芳族化合物。較佳係使用亞化學計量之鐵(II)或(III)化合物。不再需要使用銅鹽，如氯化銅(I)。

根據本發明用於製備式(II)化合物之方法可藉由下列流程說明：



(I) (II)

在式(I)及(II)中，

5

X　　係氯或溴，

R^1, R^2 及 R^3 係相同或不同的並獨立地為氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-鹵烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、視情況經取代之 C_3-C_6-環烷基或 C_4-C_6-環烯基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-鹵烷氧基、視情況經取代之苯基、苯氧基、雜環基或雜芳基或氰基、C_1-C_6-烷基胺基或二(C_1-C_6-烷基)胺基，

R^4　　係鹵素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-鹵烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、視情況經取代之 C_3-C_6-環烷基或 C_4-C_6-環烯基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-鹵烷氧基、視情況經取代之苯基、苯氧基、雜環基或雜芳基或氰基、C_1-C_6-烷基胺基或二(C_1-C_6-烷基)胺基，

R^1, R^2 及 R^3 較佳係相同或不同的並獨立地為氫、氟、氯、溴、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、視情況經取代之環丙基或環戊基、C_1-C_4-烷氧基、視情況經取代之苯基或苯氧基或氰基，

R^4　　較佳係氟、氯、溴、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、視情況經取代之環丙基或環戊基、C_1-C_4-烷氧基、視情況經取代之苯基或苯氧基或氰基，

R^1, R^2 及 R^3 更佳係相同或不同的並獨立地為氫、氯、溴、甲基、乙基、異丙基、正丙基或環丙基，

R^4　　更佳係氯、溴、甲基、乙基、異丙基、正丙基或環丙基，

R^1　　最佳係 C_1-C_4-烷基(強調甲基、乙基或異丙基)，

R^2　　最佳係氫、C_1-C_4-烷基或鹵素(強調氫、甲基或氯)，

R^3　　最佳係氫或 C_1-C_4-烷基(強調氫、甲基或乙基)，

n　　係 0、1 或 2，

n　　較佳係 0 或 1，

n　　更佳係 0 或 1，

n　　最佳係 0。

上式所列符號之定義係使用統稱，其一般代表下列取代基：

鹵素：氟、氯、溴及碘

烷基：具有 1 至 8 個碳原子之飽和、直鏈或分支烴基，例如 C_1-C_6-烷基如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基及 1-乙基-2-甲基丙基；庚基、辛基。

鹵烷基：具有 1 至 8 個碳原子之直鏈或分支烷基，其中此等基團中部分或所有氫原子係經上列鹵素原子置換，例如 C_1-C_3-鹵烷基如氯甲基、溴甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、

二氯氟甲基、氯二氟甲基、1-氯乙基、1-溴乙基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基及1,1,1-三氟丙-2-基。

烯基：具有2至8個碳原子及一位於任何位置之雙鍵之不飽和、直鏈或分支烴基，例如C_2-C_6-烯基如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、4-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-1-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-1-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,3-

二甲基-3-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、3,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-甲基-1-丙烯基及1-乙基-2-甲基-2-丙烯基。

炔基：具有2至8個碳原子及一位於任何位置之參鍵之直鏈或分支烴基，例如C_2-C_6-炔基如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、3-甲基-1-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-乙基-2-丙炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-甲基-4-戊炔基、4-甲基-1-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、1,1-二甲基-2-丁炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、1,2-二甲基-3-丁炔基、2,2-二甲基-3-丁炔基、3,3-二甲基-1-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-乙基-3-丁炔基及1-乙基-1-甲基-2-丙炔基。

環烷基：具有3至8個碳環成員之單環飽和烴基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

環烯基：具有4至8個碳環成員及至少一個雙鍵之

單環非芳族烴基，如環戊烯-1-基、環己烯-1-基、環庚-1,3-二烯-1-基。

雜環基/雜芳基：含有高達 4 個氮原子或者 1 個氮原子及高達 2 個另外選自 N、O 及 S 之雜原子之未經取代或經取代、不飽和或完全或部分飽和雜環 5-至 7-員環或不飽和或完全或部分飽和雜環 3-至 8-員環，例如環氧乙烷基、氮丙啶基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、3-異噁唑啶基、4-異噁唑啶基、5-異噁唑啶基、3-異噻唑啶基、4-異噻唑啶基、5-異噻唑啶基、3-吡唑啶基、4-吡唑啶基、5-吡唑啶基、2-噁唑啶基、4-噁唑啶基、5-噁唑啶基、2-噻唑啶基、4-噻唑啶基、5-噻唑啶基、2-咪唑啶基、4-咪唑啶基、1,2,4-噁二唑啶-3-基、1,2,4-噁二唑啶-5-基、1,2,4-噻二唑啶-3-基、1,2,4-噻二唑啶-5-基、1,2,4-三唑啶-3-基、1,3,4-噁二唑啶-2-基、1,3,4-噻二唑啶-2-基、1,3,4-三唑啶-2-基、2,3-二氫呋喃-2-基、2,3-二氫呋喃-3-基、2,4-二氫呋喃-2-基、2,3-二氫噻吩-2-基、2,3-二氫噻吩-3-基、2,4-二氫噻吩-2-基、2-吡咯啉-2-基、2-吡咯啉-3-基、3-吡咯啉-2-基、3-吡咯啉-3-基、2-異噁唑啉-3-基、3-異噁唑啉-3-基、4-異噁唑啉-3-基、2-異噁唑啉-4-基、3-異噁唑啉-4-基、4-異噁唑啉-4-基、2-異噁唑啉-5-基、3-異噁唑啉-5-基、4-異噁唑啉-5-基、2-異噻唑啉-3-基、3-異噻唑啉-3-基、4-異噻唑啉-3-基、2-異噻唑啉-4-基、3-異噻唑啉-4-基、4-異噻唑啉-4-基、

2-異噻唑啉-5-基、3-異噻唑啉-5-基、4-異噻唑啉-5-基、2,3-二氫吡唑-1-基、2,3-二氫吡唑-2-基、2,3-二氫吡唑-3-基、2,3-二氫吡唑-4-基、2,3-二氫吡唑-5-基、3,4-二氫吡唑-1-基、3,4-二氫吡唑-3-基、3,4-二氫吡唑-4-基、3,4-二氫吡唑-5-基、4,5-二氫吡唑-1-基、4,5-二氫吡唑-3-基、4,5-二氫吡唑-4-基、4,5-二氫吡唑-5-基、2,3-二氫噁唑-2-基、2,3-二氫噁唑-3-基、2,3-二氫噁唑-4-基、2,3-二氫噁唑-5-基、3,4-二氫噁唑-2-基、3,4-二氫噁唑-3-基、3,4-二氫噁唑-4-基、3,4-二氫噁唑-5-基、3,4-二氫噁唑-2-基、3,4-二氫噁唑-3-基、3,4-二氫噁唑-4-基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1,3-二噁烷-5-基、2-四氫哌喃基、4-四氫哌喃基、2-四氫噻吩基、3-六氫嗒吩基、4-六氫嗒吩基、2-六氫嘧啶基、4-六氫嘧啶基、5-六氫嘧啶基、2-哌吩基、1,3,5-六氫三吩-2-基及 1,2,4-六氫三吩-3-基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、3-異噻唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,3,4-噻二唑-2-基及 1,3,4-三唑-2-基、1-吡咯基、1-吡唑基、1,2,4-三唑-1-基、1-咪唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,3,4-三唑-1-基、3-嗒吩基、4-嗒吩基、2-

嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、2-吡咔基、1,3,5-三咔-2-基及 1,2,4-三咔-3-基。

根據本發明方法令人驚訝地可以優於早先已知方法之較佳選擇性及高產率製備式(II)化合物。

根據本發明方法中用於該反應之溶劑係水及氯化氫或溴化氫之水性溶液。

根據本發明方法中用於重氮化之氯化氫或溴化氫之用量可在寬界限內變化。該用量至少為根據已知方法在亞硝酸鈉或亞硝酸鉀的存在下完全重氮化式(I)之苯胺所需。

在該方法之第一步驟中用於重氮化之亞硝酸鈉或亞硝酸鉀的量係藉由已知方法選擇而使用剛好不超過所需量或輕微過量，而輕微過量可在重氮化完成後以已知方式藉由(例如)磺胺酸的添加再度去除。

該重氮化可在-20℃至+60℃之溫度下以已知方式進行。較佳係-10℃至+30℃之溫度。

該反應之第一步驟之反應時間係 1 至 6 小時。

根據本發明方法之第二步驟係在鐵(II)或鐵(III)鹽的存在下將該重氮鹽轉化成式(II)之氯基-或溴基芳族化合物。

根據本發明方法中鐵(II)或鐵(III)化合物之用量不重要。例如，每莫耳苯胺可使用 0.005 至 2 莫耳之鐵(II)或鐵(III)化合物。較佳係每莫耳苯胺使用 0.01 至 1 莫耳。特佳係每莫耳苯胺使用 0.05 至 0.75 莫耳。

鐵(II)或鐵(III)化合物之實例包括：硫酸鐵(II)、硫酸鐵(III)、氯化鐵(II)、氯化鐵(III)、溴化鐵(II)、溴化鐵(III)、氟化鐵(II)、氟化鐵(III)、乙酸鐵(II)、丙酸鐵(II)、硬脂酸鐵(II)、磺胺酸鐵(II)、草酸鐵(II)、草酸鐵(III)、檸檬酸鐵(III)、葡萄糖酸鐵(III)、乙醯丙酮酸鐵(II)、乙醯丙酮酸鐵(III)、硝酸鐵(III)、磷酸鐵(III)、硫酸鐵(II)銨、硫酸鐵(III)銨、氧化鐵(II,III)及氧化鐵(III)。較佳係硫酸鐵(II)、硫酸鐵(III)、氯化鐵(II)、氯化鐵(III)、溴化鐵(II)及溴化鐵(III)。

在各情況下，此等鐵化合物之名單亦指存在之水合物形式。

在根據本發明方法之第二步驟中，除了重氮化所用之氯化氫或溴化氫之外，較佳係使用附加量之氯化氫或溴化氫以達重氮鹽至氯或溴化合物之最大轉化量。

在此亦可使用鹼金屬或鹼土金屬氯化物或溴化物代替氯化氫或溴化氫。鹼金屬或鹼土金屬氯化物或溴化物之實例包括氯化鋰、氯化鈉、氯化鉀、氯化鎂、氯化鈣、溴化鋰、溴化鈉、溴化鉀及溴化鎂。

較佳係氯化鋰、氯化鈉、氯化鉀、溴化鋰、溴化鈉及溴化鉀。

氯化物或溴化物另外在根據本發明方法之第二步驟中之用量可在寬界限內變化。其一般每莫耳式(I)之苯胺為 0 至 20 莫耳，較佳係每莫耳式(I)之苯胺為 0.5 至 15 莫耳。

根據本發明方法之第二步驟所用的溶劑較佳係水。水之用量係受各情況下所用氯化物或溴化物之用量及溶解度所影響或源於所用氯化氫或溴化氫水性溶液之濃度。一般而言，藉由選擇儘可能小之水量將可達到高時空產率。

根據本發明方法之第二步驟係在 20℃至 120℃之溫度下進行。較佳係 30℃至 100℃之溫度。

根據本發明方法之第二步驟的反應時間係 1 至 6 小時。

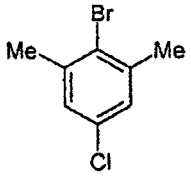
根據本發明用於製備式(II)化合物之方法較佳係經設計以使該等步驟依序無分離該中間物地完成。

藉由下列製備實例說明根據本發明方法製備式(II)化合物。

【實施方式】

實例 1：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯



在 65 毫升 48%水性 HBr 之初始進料中分批加入 15.56 克[0.1 莫耳]之 4-氯基-2,6-二甲基苯胺。在 80℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 15 分鐘。然後將其冷卻至-10℃並在近 40 分鐘內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入

8 克[0.116 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 35 毫升水之溶液。加入 80 毫克之磺胺酸。然後在約 25 分鐘內將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 80℃之 28.6 克[0.103 莫耳]$FeSO_4x7\ H_2O$ 溶於 65 毫升之 62%水性 HBr 的溶液。然後另外在 80℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 125 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相兩次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 17.2 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 95.6%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 75%)。

實例 2：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯

該程序係如實例 1，除了僅使用 13.9 克[0.05 莫耳]之 $FeSO_4x7\ H_2O$。此獲得 19.7 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 97.7%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 87%)。

實例 3：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯

該程序係如實例 1，除了僅使用 6.95 克[0.025 莫耳]之 $FeSO_4x7\ H_2O$。此獲得 20.7 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 97.1%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 91%)。

實例 4：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯

該程序係如實例 1，除了僅使用 3.475 克[0.0125 莫耳]之 $FeSO_4x7\ H_2O$。此獲得 21.5 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 92%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 90%)。

實例 5：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯

該程序係如實例 1，除了僅使用 1.668 克[0.006 莫耳]之 $FeSO_4x7\ H_2O$。此獲得 21.4 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 84.8%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 83%)。

比較例 1：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯

在 75 毫升 48%水性 HBr 之初始進料中分批加入 19.67 克[0.12 莫耳]之 4-氯基-2,6-二甲基苯胺。在 80℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 15 分鐘。然後將該混合物冷卻至-10℃並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 9.6 克[0.139 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 45 毫升水之溶液。加入 100 毫克之磺胺酸。然後在約 35 分鐘內，將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 80℃

之 17.93 克[0.125 莫耳]Cu(I)Br 溶於 75 毫升之 62%水性 HBr 的溶液。然後另外在 80℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 125 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相二次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 20.2 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 95.5%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 73%)。

比較例 2：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯

該程序係如比較例 1，除了僅使用 8.607 克[0.06 莫耳]之 Cu(I)Br。此獲得 23.6 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 81.9%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 73%)。

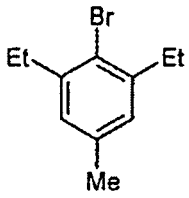
比較例 3：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯

該程序係如比較例 1，除了僅使用 4.304 克[0.03 莫耳]之 Cu(I)Br。此獲得 23.7 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 82%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 74%)。

實例 6：

2,6-二乙基-4-甲基溴基苯



在 65 毫升 48%水性 HBr 之初始進料中分批加入 16.33 克[0.1 莫耳]之 2,6-二乙基-4-甲基苯胺。在 80℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 15 分鐘。然後將其冷卻至-10℃並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 8 克[0.116 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 35 毫升水之溶液。加入 80 毫克之磺胺酸。然後在約 30 分鐘內，將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 80℃之 13.9 克[0.05 莫耳]$FeSO_4x7\ H_2O$ 溶於 65 毫升之 62%水性 HBr 的溶液。然後另外在 80℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 125 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相兩次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 21.3 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 94.6%之 2,6-二乙基-4-甲基溴基苯(理論值之 89%)。

實例 7：

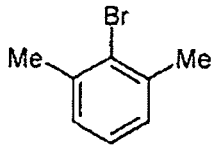
2,6-二乙基-4-甲基溴基苯

該程序係如實例 6，除了在該方法之第二個步驟中使用 7.5 克[0.75 莫耳]NaBr 溶於 70 毫升水之溶液替代氫溴酸。此獲得 21.9 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 93.3%之 2,6-二乙基-4-甲基溴基苯(理論值之

90%)。

實例 8：

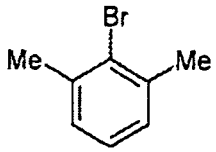
2,6-二甲基溴基苯



在 65 毫升 48%水性 HBr 之初始進料中分批加入 12.12 克[0.1 莫耳]之 2,6-二甲基苯胺。在 80℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 15 分鐘。然後將其冷卻至-10℃並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 8 克[0.116 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 35 毫升水之溶液。加入 80 毫克之磺胺酸。然後在約 30 分鐘內，將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 80℃之 13.9 克[0.05 莫耳]$FeSO_4x7\ H_2O$ 溶於 65 毫升之 62%水性 HBr 的溶液。然後另外在 80℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 125 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相兩次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 17.4 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 83%之 2,6-二甲基溴基苯(理論值之 78%)。

比較例 4：

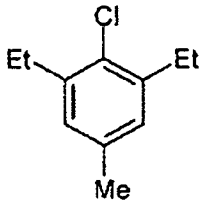
2,6-二甲基溴基苯



在 125 毫升 48%水性 HBr 之初始進料中分批加入 24.24 克[0.2 莫耳]之 2,6-二甲基苯胺。在 80℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 15 分鐘。然後將其冷卻至-10℃並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 16 克[0.232 莫耳]$NaNO_2$溶於 70 毫升水之溶液。加入 160 毫克之磺胺酸。然後在約 45 分鐘內，將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 60℃之 31.6 克[0.22 莫耳]Cu(I)Br 溶於 130 毫升之 62%水性 HBr 的溶液。然後另外在 80℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 250 毫升之水混合，分離各相並以每次 100 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 50 毫升之水及飽和水性 NaCl 溶液清洗合併有機相，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 33.3 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 75.6%之 2,6-二甲基溴基苯(理論值之 68%)。

實例 9：

2,6-二乙基-4-甲基氯基苯

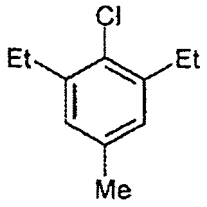


在 65 毫升 36%水性 HCl 之初始進料中分批加入 16.33 克[0.1 莫耳]之 2,6-二乙基-4-甲基苯胺。在 65℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 5 分鐘。然後將其冷卻至-10℃

並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 8 克[0.116 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 35 毫升水之溶液。加入 80 毫克之磺胺酸。然後在約 30 分鐘內，將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 70℃之 13.9 克[0.05 莫耳]$FeSO_4x7\ H_2O$ 溶於 65 毫升之 36%水性 HCl 的溶液。然後另外在 65-75℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 200 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相兩次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 17.3 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 87.6%之 2,6-二乙基-4-甲基氯基苯(理論值之 83%)。

實例 10：

2,6-二乙基-4-甲基氯基苯

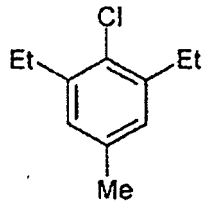


在 65 毫升 36%水性 HCl 之初始進料中分批加入 16.33 克[0.1 莫耳]之 2,6-二乙基-4-甲基苯胺。在 65℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 5 分鐘。然後將其冷卻至-10℃並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 8 克[0.116 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 35 毫升水之溶液。加入 80 毫克之磺胺酸。然後在約 30 分鐘內，將冷卻至-10℃之

重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 70℃之 8.36 克[0.05 莫耳]$FeCl_3$溶於 65 毫升之 36%水性 HCl 的溶液。然後另外在 65-75℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 200 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相兩次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 18.1 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 89%之 2,6-二乙基-4-甲基氯基苯(理論值之 88%)。

實例 11：

2,6-二乙基-4-甲基氯基苯



在 65 毫升 36%水性 HCl 之初始進料中分批加入 16.33 克[0.1 莫耳]之 2,6-二乙基-4-甲基苯胺。在 50℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 5 分鐘。然後將其冷卻至-10℃並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 8 克[0.116 莫耳]$NaNO_2$溶於 35 毫升水之溶液。加入 80 毫克之磺胺酸。然後在約 30 分鐘內，將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 65℃之 4.18 克[0.025 莫耳]$FeCl_3$溶於 65 毫升之 36%水性 HCl 的溶液。然後另外在 65℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷

卻至室溫並與 200 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相兩次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 17.9 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 93.1%之 2,6-二乙基-4-甲基氯基苯(理論值之 91%)。

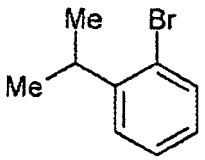
實例 12：

2,6-二乙基-4-甲基氯基苯

該程序係如實例 10，除了在第二個步驟中使用 7.85 克[0.785 莫耳]LiCl 溶於 40 毫升水之溶液替代氫氯酸。此獲得 17 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 90.3%之 2,6-二乙基-4-甲基氯基苯(理論值之 84%)。

實例 13：

2-異丙基溴基苯

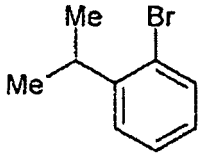


在 65 毫升 48%水性 HBr 之初始進料中分批加入 13.5 克[0.1 莫耳]之 2-異丙基苯胺。在 80℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 15 分鐘。然後將其冷卻至-10℃並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 8 克[0.116 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 35 毫升水之溶液。加入 80 毫克之磺胺酸。然後在約 30 分鐘內，將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 70℃之 13.9 克[0.05 莫

耳]$FeSO_4x7\ H_2O$ 溶於 65 毫升之 62%水性 HBr 的溶液。然後另外無進一步加熱地攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 125 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相兩次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 18.75 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 82.3%之 2-異丙基溴基苯(理論值之 77.5%)。

比較例 5：

2-異丙基溴基苯



該程序係如實例 13，除了在 7.17 克[0.05 莫耳]Cu(I)Br 取代 $FeSO_4x7\ H_2O$ 之存在下進行反應。此產生 18.2 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 65.4%之 2-異丙基溴基苯(理論值之 65.4%)。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：99107019

※申請日：99.3.11　※IPC 分類：C07C 17/093 (2006.01)

C07C 25/02 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

製備氯基-及溴基芳族化合物之方法

PROCESS FOR PREPARING CHLORO- AND BROMOAROMATICS

二、中文發明摘要：

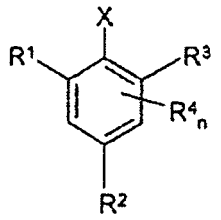
本發明係關於一種用於製備式(II)之氯基-或溴基芳族化合物之新穎方法，其係藉於水性氫氯酸或氫溴酸之存在下以亞硝酸鈉或亞硝酸鉀重氮化式(I)，然後視情況在附加量之氯化氫或溴化氫或鹼金屬或鹼土金屬氯化物或溴化物的存在下與鐵(II)或鐵(III)化合物反應的方式進行。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a novel process for preparing chloro- or bromoaromatics of the formula (II) by diazotizing the formula (I) by means of sodium nitrite or potassium nitrite in the presence of aqueous hydrochloric or hydrobromic acids and then reacting with an iron(II) or iron(III) compound, optionally in the presence of additional amounts of hydrogen chloride or hydrogen bromide or alkali metal or alkaline earth metal chlorides or bromides.

七、申請專利範圍：

1. 一種用於製備式(II)化合物之方法，



(II)

其中，

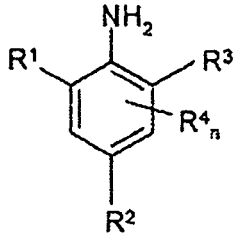
X　係氯或溴，

R^1, R^2及R^3係相同或不同的並獨立地為氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-鹵烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、視情況經取代之 C_3-C_6-環烷基或 C_4-C_6-環烯基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-鹵烷氧基、視情況經取代之苯基、苯氧基、雜環基或雜芳基或氰基、C_1-C_6-烷基胺基或二(C_1-C_6-烷基)胺基，

R^4　係鹵素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-鹵烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、視情況經取代之 C_3-C_6-環烷基或 C_4-C_6-環烯基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-鹵烷氧基、視情況經取代之苯基、苯氧基、雜環基或雜芳基或氰基、C_1-C_6-烷基胺基或二(C_1-C_6-烷基)胺基，

n係 0、1 或 2，

其特徵在於該式(I)化合物



(I)

(其中 R^1, R^2, R^3, R^4 及 n 各如上所定義)

係藉於水性氫氯酸或氫溴酸之存在下以亞硝酸鈉或亞硝酸鉀重氮化，然後藉由鐵(II)或鐵(III)化合物及視情況附加量之氯化氫或溴化氫或鹼金屬或鹼土金屬氯化物或溴化物的添加轉化。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之製備式(I)化合物之方法，其中

X 係氯或溴，

R^1, R^2 及 R^3 係相同或不同的並獨立地為氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-鹵烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、視情況經取代之 C_3-C_6-環烷基或 C_4-C_6-環烯基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-鹵烷氧基、視情況經取代之苯基、苯氧基、雜環基或雜芳基或氰基、C_1-C_6-烷基胺基或二(C_1-C_6-烷基)胺基，

R^4 係鹵素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-鹵烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、視情況經取代之 C_3-C_6-環烷基或 C_4-C_6-環烯基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-鹵烷氧基、視情況經取代之苯基、苯氧基、雜環基或雜芳基或氰基、C_1-C_6-烷基胺基或二(C_1-C_6-烷基)胺基，

n係0、1或2。

3. 根據申請專利範圍第1項之製備式(I)化合物之方法，其中

X　係氯或溴，

R^1, R^2及R^3係相同或不同的並獨立地為氫、氟、氯、溴、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、視情況經取代之環丙基或環戊基、C_1-C_4-烷氧基、視情況經取代之苯基或苯氧基或氰基，

R^4　係氟、氯、溴、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、視情況經取代之環丙基或環戊基、C_1-C_4-烷氧基、視情況經取代之苯基或苯氧基或氰基，

n　係0或1。

4. 根據申請專利範圍第1項之製備式(I)化合物之方法，其中

X　係氯或溴，

R^1, R^2及R^3係相同或不同的並獨立地為氫、氯、溴、甲基、乙基、異丙基、正丙基或環丙基，

R^4　係氯、溴、甲基、乙基、異丙基、正丙基或環丙基，

n　係0或1。

5. 根據申請專利範圍第1項之製備式(I)化合物之方法，其中

X　係氯或溴，

R^1　係C_1-C_4-烷基，

R^2　係氫、C_1-C_4-烷基或鹵素，

R^3 係氫或 C_1-C_4-烷基，

n 係 0。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於使用亞化學計量之鐵(II)或鐵(III)化合物。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之方法，其特徵在於鐵(II)或鐵(III)化合物之用量係每莫耳式(I)之苯胺為 0.01 至 1 莫耳。

8. 根據申請專利範圍第 6 項之方法，其特徵在於鐵(II)或鐵(III)化合物之用量係每莫耳式(I)之苯胺為 0.05 至 0.75 莫耳。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於該所用鐵化合物為硫酸鐵(II)、硫酸鐵(III)、氯化鐵(II)、氯化鐵(III)、溴化鐵(II)、溴化鐵(III)、氟化鐵(II)、氟化鐵(III)、乙酸鐵(II)、丙酸鐵(II)、硬脂酸鐵(II)、磺胺酸鐵(II)、草酸鐵(II)、草酸鐵(III)、檸檬酸鐵(III)、葡萄糖酸鐵(III)、乙醯丙酮酸鐵(II)、乙醯丙酮酸鐵(III)、硝酸鐵(III)、磷酸鐵(III)、硫酸鐵(II)銨、硫酸鐵(III)銨、氧化鐵(II,III)、氧化鐵(III)或特定水合物(若存在)。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之方法，其特徵在於該所用鐵化合物為硫酸鐵(II)、硫酸鐵(III)、氯化鐵(II)、氯化鐵(III)、溴化鐵(II)、溴化鐵(III)或特定水合物(若存在)。

11. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於第二步驟中所用之額外氯化物或溴化物來源係鹼金屬或鹼土金屬氯化物或溴化物。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之方法，其特徵在於使用氯化鋰、氯化鈉、氯化鉀、氯化鎂、氯化鈣、溴化鋰、溴化鈉、溴化鉀或溴化鎂。
13. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於第二步驟中所用之額外氯化物或溴化物來源係氯化氫或溴化氫。
14. 根據申請專利範圍第 1 至 13 項之方法，其中無使用銅鹽。

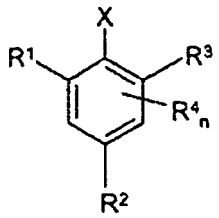
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　無　）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(II)

201119977

99.10.22

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：99107019

※申請日：99.3.11 ※IPC 分類：C07K 17/093 (2006.01)

C07C 25/02 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

製備氯基-及溴基芳族化合物之方法

PROCESS FOR PREPARING CHLORO- AND BROMOAROMATICS

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種用於製備式(II)之氯基-或溴基芳族化合物之新穎方法，其係藉於水性氫氯酸或氫溴酸之存在下以亞硝酸鈉或亞硝酸鉀重氮化式(I)，然後視情況在附加量之氯化氫或溴化氫或鹼金屬或鹼土金屬氯化物或溴化物的存在下與鐵(II)或鐵(III)化合物反應的方式進行。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a novel process for preparing chloro- or bromoaromatics of the formula (II) by diazotizing the formula (I) by means of sodium nitrite or potassium nitrite in the presence of aqueous hydrochloric or hydrobromic acids and then reacting with an iron(II) or iron(III) compound, optionally in the presence of additional amounts of hydrogen chloride or hydrogen bromide or alkali metal or alkaline earth metal chlorides or bromides.

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用於製備氯基-及溴基芳族化合物之新穎方法。

【先前技術】

除其他用途之外，此類氯基-及溴基芳族化合物係用作製備 2-芳基丙二腈(Synlett 2006, 3167-9；WO 2004/050607)及苯基乙酸(參見(例如)Tetrahedron Letters 45 (2004) 4261-4)之起始物。此類 2-芳基丙二腈及苯基乙酸因此係用於製備具有殺蟎(參見(例如)DE-A-4216814)、殺蟲(參見(例如)WO 98/5638)或除草(參見(例如)WO 04/80962；WO 99/47525；WO 2000/78881)作用之化合物之重要中間物。

氯基-及溴基芳族化合物可藉由各種已知一段時間之方法製備。此等係(例如)直接氯化或溴化對應芳族化合物或藉由 Sandmeyer 反應將苯胺轉化成經氯基或溴基取代之芳族化合物(Houben-Weyl, 第 V/3 卷，第 846 頁及其後數頁；Houben-Weyl, 第 V/4 卷，第 437 頁及其後數頁)。

由對應苯胺製備氯基-或溴基芳族化合物之 Sandmeyer 反應一般係藉於水溶液或懸浮液中氫氯酸或氫溴酸的存在下藉由亞硝酸鈉或亞硝酸鉀的添加重氮

化苯胺，然後加入銅(I)鹽(CuCl；CuBr)以消去氮而導入氯或溴原子的方式進行。原則上亦可使用亞化學計量之銅鹽。然而，此在某些情況下無法產生令人滿意的產率。無添加金屬鹽地進行此反應之方法亦為人所知(WO 2000/78712，Ex. P1)。同樣已知者係藉於有機溶劑中無使用水地以亞硝酸烷基酯進行重氮化的方式進行此反應。後續轉化可藉由下列不同方法進行：以化學計量之銅鹽；使用亞化學計量之銅鹽及 HCl 或 HBr 氣體；或在特定情況下徹底分配所添加之過渡金屬鹽(WO 2006/084663)。

因為亞硝酸烷基酯僅具有有限熱穩定性，由技術觀點來看較佳係以亞硝酸鈉或亞硝酸鉀進行重氮化。

雖然銅鹽用於將該重氮化合物轉化成氯基-或溴基芳族化合物在工業上已實施一段時間，但其具有必須處理含銅廢棄物之缺點。一般係使用化學計量之銅(I)鹽。若嘗試利用亞化學計量比例之氯化銅(I)或溴化銅(I)降低含銅廢棄物之量，由於重氮鹽之沸點，而使該反應形成較高量之非所需副產物，例如對應酚。因此，亦已嘗試使用非銅鹽之金屬鹽進行 Sandmeyer 反應。例如，利用氯化鐵(III)製備氯基芳族化合物已為人所知(J. Chemical Society 1944; 18-19; J. Chemical Society 1944; 393-5)。然而，使用過化學計量之氯化鐵(III)。氯化鐵(II)之使用亦為人所知(Tetrahedron Letters 51 (1970) 4455-8)。藉於亞化學計量之鐵(II)鹽的存在下利用

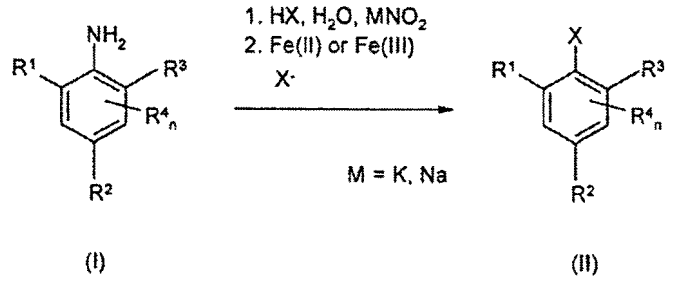
Sandmeyer反應製造氯基芳族化合物同樣已為人所知，雖然同時亦可使用氯化銅(I)(FR-A-2475535)。因此，依此方式無法完全解決含銅廢棄物之問題。

因此，某些迄今已知用於進行Sandmeyer反應以製備氯基-或溴基芳族化合物之方法具有極大缺陷及缺點，特別係以工業規模進行時。

【發明內容】

現已發現用於製備氯基-及溴基芳族化合物之Sandmeyer反應可有利地以下列方式進行：於第一步驟中，藉於水性氫氯酸或氫溴酸的存在下利用亞硝酸鈉或亞硝酸鉀以已知方式重氮化式(I)之對應苯胺，然後在第二步驟中，藉由鐵(II)或鐵(III)化合物的添加並視情況藉由含氯化物或溴化物之化合物的添加轉化成式(II)之氯基-或溴基芳族化合物。較佳係使用亞化學計量之鐵(II)或(III)化合物。不再需要使用銅鹽，如氯化銅(I)。

根據本發明用於製備式(II)化合物之方法可藉由下列流程說明：



(I) (II)

在式(I)及(II)中，

X　　係氯或溴，

R^1, R^2 及 R^3 係相同或不同的並獨立地為氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-鹵烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、視情況經取代之 C_3-C_6-環烷基或 C_4-C_6-環烯基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-鹵烷氧基、視情況經取代之苯基、苯氧基、雜環基或雜芳基或氰基、C_1-C_6-烷基胺基或二(C_1-C_6-烷基)胺基，

R^4　　係鹵素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-鹵烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、視情況經取代之 C_3-C_6-環烷基或 C_4-C_6-環烯基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-鹵烷氧基、視情況經取代之苯基、苯氧基、雜環基或雜芳基或氰基、C_1-C_6-烷基胺基或二(C_1-C_6-烷基)胺基，

R^1, R^2 及 R^3 較佳係相同或不同的並獨立地為氫、氟、氯、溴、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、視情況經取代之環丙基或環戊基、C_1-C_4-烷氧基、視情況經取代之苯基或苯氧基或氰基，

R^4　　較佳係氟、氯、溴、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、視情況經取代之環丙基或環戊基、C_1-C_4-烷氧基、視情況經取代之苯基或苯氧基或氰基，

R^1, R^2 及 R^3 更佳係相同或不同的並獨立地為氫、氯、溴、甲基、乙基、異丙基、正丙基或環丙基，

R^4　　更佳係氯、溴、甲基、乙基、異丙基、正丙基或環丙基，

R^1　　最佳係 C_1-C_4-烷基(強調甲基、乙基或異丙基)，

R^2　　最佳係氫、C_1-C_4-烷基或鹵素(強調氫、甲基或氯)，

R^3　　最佳係氫或 C_1-C_4-烷基(強調氫、甲基或乙基)，

n　　係 0、1 或 2，

n　　較佳係 0 或 1，

n　　更佳係 0 或 1，

n　　最佳係 0。

上式所列符號之定義係使用統稱，其一般代表下列取代基：

鹵素：氟、氯、溴及碘

烷基：具有 1 至 8 個碳原子之飽和、直鏈或分支烴基，例如 C_1-C_6-烷基如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基及 1-乙基-2-甲基丙基；庚基、辛基。

鹵烷基：具有 1 至 8 個碳原子之直鏈或分支烷基，其中此等基團中部分或所有氫原子係經上列鹵素原子置換，例如 C_1-C_3-鹵烷基如氯甲基、溴甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、

二氯氟甲基、氯二氟甲基、1-氯乙基、1-溴乙基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基及1,1,1-三氟丙-2-基。

烯基：具有2至8個碳原子及一位於任何位置之雙鍵之不飽和、直鏈或分支烴基，例如C_2-C_6-烯基如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、4-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-1-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-1-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,3-

二甲基-3-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、3,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-甲基-1-丙烯基及1-乙基-2-甲基-2-丙烯基。

炔基：具有2至8個碳原子及一位於任何位置之參鍵之直鏈或分支烴基，例如C_2-C_6-炔基如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、3-甲基-1-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-乙基-2-丙炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-甲基-4-戊炔基、4-甲基-1-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、1,1-二甲基-2-丁炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、1,2-二甲基-3-丁炔基、2,2-二甲基-3-丁炔基、3,3-二甲基-1-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-乙基-3-丁炔基及1-乙基-1-甲基-2-丙炔基。

環烷基：具有3至8個碳環成員之單環飽和烴基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

環烯基：具有4至8個碳環成員及至少一個雙鍵之

單環非芳族烴基，如環戊烯-1-基、環己烯-1-基、環庚-1,3-二烯-1-基。

雜環基/雜芳基：含有高達 4 個氮原子或者 1 個氮原子及高達 2 個另外選自 N、O 及 S 之雜原子之未經取代或經取代、不飽和或完全或部分飽和雜環 5-至 7-員環或不飽和或完全或部分飽和雜環 3-至 8-員環，例如環氧乙烷基、氮丙啶基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、3-異噁唑啶基、4-異噁唑啶基、5-異噁唑啶基、3-異噻唑啶基、4-異噻唑啶基、5-異噻唑啶基、3-吡唑啶基、4-吡唑啶基、5-吡唑啶基、2-噁唑啶基、4-噁唑啶基、5-噁唑啶基、2-噻唑啶基、4-噻唑啶基、5-噻唑啶基、2-咪唑啶基、4-咪唑啶基、1,2,4-噁二唑啶-3-基、1,2,4-噁二唑啶-5-基、1,2,4-噻二唑啶-3-基、1,2,4-噻二唑啶-5-基、1,2,4-三唑啶-3-基、1,3,4-噁二唑啶-2-基、1,3,4-噻二唑啶-2-基、1,3,4-三唑啶-2-基、2,3-二氫呋喃-2-基、2,3-二氫呋喃-3-基、2,4-二氫呋喃-2-基、2,3-二氫噻吩-2-基、2,3-二氫噻吩-3-基、2,4-二氫噻吩-2-基、2-吡咯啉-2-基、2-吡咯啉-3-基、3-吡咯啉-2-基、3-吡咯啉-3-基、2-異噁唑啉-3-基、3-異噁唑啉-3-基、4-異噁唑啉-3-基、2-異噁唑啉-4-基、3-異噁唑啉-4-基、4-異噁唑啉-4-基、2-異噁唑啉-5-基、3-異噁唑啉-5-基、4-異噁唑啉-5-基、2-異噻唑啉-3-基、3-異噻唑啉-3-基、4-異噻唑啉-3-基、2-異噻唑啉-4-基、3-異噻唑啉-4-基、4-異噻唑啉-4-基、

2-異噻唑啉-5-基、3-異噻唑啉-5-基、4-異噻唑啉-5-基、2,3-二氫吡唑-1-基、2,3-二氫吡唑-2-基、2,3-二氫吡唑-3-基、2,3-二氫吡唑-4-基、2,3-二氫吡唑-5-基、3,4-二氫吡唑-1-基、3,4-二氫吡唑-3-基、3,4-二氫吡唑-4-基、3,4-二氫吡唑-5-基、4,5-二氫吡唑-1-基、4,5-二氫吡唑-3-基、4,5-二氫吡唑-4-基、4,5-二氫吡唑-5-基、2,3-二氫噁唑-2-基、2,3-二氫噁唑-3-基、2,3-二氫噁唑-4-基、2,3-二氫噁唑-5-基、3,4-二氫噁唑-2-基、3,4-二氫噁唑-3-基、3,4-二氫噁唑-4-基、3,4-二氫噁唑-5-基、3,4-二氫噁唑-2-基、3,4-二氫噁唑-3-基、3,4-二氫噁唑-4-基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1,3-二噁烷-5-基、2-四氫哌喃基、4-四氫哌喃基、2-四氫噻吩基、3-六氫嗒吩基、4-六氫嗒吩基、2-六氫嘧啶基、4-六氫嘧啶基、5-六氫嘧啶基、2-哌吩基、1,3,5-六氫三吩-2-基及 1,2,4-六氫三吩-3-基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、3-異噻唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,3,4-噻二唑-2-基及 1,3,4-三唑-2-基、1-吡咯基、1-吡唑基、1,2,4-三唑-1-基、1-咪唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,3,4-三唑-1-基、3-嗒吩基、4-嗒吩基、2-

嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、2-吡咔基、1,3,5-三咔-2-基及 1,2,4-三咔-3-基。

根據本發明方法令人驚訝地可以優於早先已知方法之較佳選擇性及高產率製備式(II)化合物。

根據本發明方法中用於該反應之溶劑係水及氯化氫或溴化氫之水性溶液。

根據本發明方法中用於重氮化之氯化氫或溴化氫之用量可在寬界限內變化。該用量至少為根據已知方法在亞硝酸鈉或亞硝酸鉀的存在下完全重氮化式(I)之苯胺所需。

在該方法之第一步驟中用於重氮化之亞硝酸鈉或亞硝酸鉀的量係藉由已知方法選擇而使用剛好不超過所需量或輕微過量，而輕微過量可在重氮化完成後以已知方式藉由(例如)磺胺酸的添加再度去除。

該重氮化可在-20℃至+60℃之溫度下以已知方式進行。較佳係-10℃至+30℃之溫度。

該反應之第一步驟之反應時間係 1 至 6 小時。

根據本發明方法之第二步驟係在鐵(II)或鐵(III)鹽的存在下將該重氮鹽轉化成式(II)之氯基-或溴基芳族化合物。

根據本發明方法中鐵(II)或鐵(III)化合物之用量不重要。例如，每莫耳苯胺可使用 0.005 至 2 莫耳之鐵(II)或鐵(III)化合物。較佳係每莫耳苯胺使用 0.01 至 1 莫耳。特佳係每莫耳苯胺使用 0.05 至 0.75 莫耳。

鐵(II)或鐵(III)化合物之實例包括：硫酸鐵(II)、硫酸鐵(III)、氯化鐵(II)、氯化鐵(III)、溴化鐵(II)、溴化鐵(III)、氟化鐵(II)、氟化鐵(III)、乙酸鐵(II)、丙酸鐵(II)、硬脂酸鐵(II)、磺胺酸鐵(II)、草酸鐵(II)、草酸鐵(III)、檸檬酸鐵(III)、葡萄糖酸鐵(III)、乙醯丙酮酸鐵(II)、乙醯丙酮酸鐵(III)、硝酸鐵(III)、磷酸鐵(III)、硫酸鐵(II)銨、硫酸鐵(III)銨、氧化鐵(II,III)及氧化鐵(III)。較佳係硫酸鐵(II)、硫酸鐵(III)、氯化鐵(II)、氯化鐵(III)、溴化鐵(II)及溴化鐵(III)。

在各情況下，此等鐵化合物之名單亦指存在之水合物形式。

在根據本發明方法之第二步驟中，除了重氮化所用之氯化氫或溴化氫之外，較佳係使用附加量之氯化氫或溴化氫以達重氮鹽至氯或溴化合物之最大轉化量。

在此亦可使用鹼金屬或鹼土金屬氯化物或溴化物代替氯化氫或溴化氫。鹼金屬或鹼土金屬氯化物或溴化物之實例包括氯化鋰、氯化鈉、氯化鉀、氯化鎂、氯化鈣、溴化鋰、溴化鈉、溴化鉀及溴化鎂。

較佳係氯化鋰、氯化鈉、氯化鉀、溴化鋰、溴化鈉及溴化鉀。

氯化物或溴化物另外在根據本發明方法之第二步驟中之用量可在寬界限內變化。其一般每莫耳式(I)之苯胺為 0 至 20 莫耳，較佳係每莫耳式(I)之苯胺為 0.5 至 15 莫耳。

根據本發明方法之第二步驟所用的溶劑較佳係水。水之用量係受各情況下所用氯化物或溴化物之用量及溶解度所影響或源於所用氯化氫或溴化氫水性溶液之濃度。一般而言，藉由選擇儘可能小之水量將可達到高時空產率。

根據本發明方法之第二步驟係在 20℃至 120℃之溫度下進行。較佳係 30℃至 100℃之溫度。

根據本發明方法之第二步驟的反應時間係 1 至 6 小時。

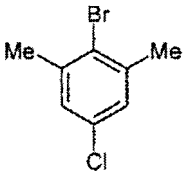
根據本發明用於製備式(II)化合物之方法較佳係經設計以使該等步驟依序無分離該中間物地完成。

藉由下列製備實例說明根據本發明方法製備式(II)化合物。

【實施方式】

實例 1：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯



在 65 毫升 48%水性 HBr 之初始進料中分批加入 15.56 克[0.1 莫耳]之 4-氯基-2,6-二甲基苯胺。在 80℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 15 分鐘。然後將其冷卻至-10℃並在近 40 分鐘內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入

8 克[0.116 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 35 毫升水之溶液。加入 80 毫克之磺胺酸。然後在約 25 分鐘內將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 80℃之 28.6 克[0.103 莫耳]$FeSO_4x7\ H_2O$ 溶於 65 毫升之 62%水性 HBr 的溶液。然後另外在 80℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 125 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相兩次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 17.2 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 95.6%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 75%)。

實例 2：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯

該程序係如實例 1，除了僅使用 13.9 克[0.05 莫耳]之 $FeSO_4x7\ H_2O$。此獲得 19.7 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 97.7%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 87%)。

實例 3：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯

該程序係如實例 1，除了僅使用 6.95 克[0.025 莫耳]之 $FeSO_4x7\ H_2O$。此獲得 20.7 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 97.1%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 91%)。

實例 4：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯

該程序係如實例 1，除了僅使用 3.475 克[0.0125 莫耳]之 $FeSO_4x7\ H_2O$。此獲得 21.5 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 92%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 90%)。

實例 5：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯

該程序係如實例 1，除了僅使用 1.668 克[0.006 莫耳]之 $FeSO_4x7\ H_2O$。此獲得 21.4 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 84.8%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 83%)。

比較例 1：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯

在 75 毫升 48%水性 HBr 之初始進料中分批加入 19.67 克[0.12 莫耳]之 4-氯基-2,6-二甲基苯胺。在 80℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 15 分鐘。然後將該混合物冷卻至-10℃並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 9.6 克[0.139 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 45 毫升水之溶液。加入 100 毫克之磺胺酸。然後在約 35 分鐘內，將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 80℃

之 17.93 克[0.125 莫耳]Cu(I)Br 溶於 75 毫升之 62%水性 HBr 的溶液。然後另外在 80℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 125 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相二次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 20.2 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 95.5%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 73%)。

比較例 2：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯

該程序係如比較例 1，除了僅使用 8.607 克[0.06 莫耳]之 Cu(I)Br。此獲得 23.6 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 81.9%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 73%)。

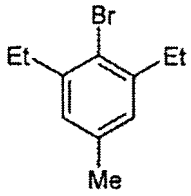
比較例 3：

4-氯基-2,6-二甲基溴基苯

該程序係如比較例 1，除了僅使用 4.304 克[0.03 莫耳]之 Cu(I)Br。此獲得 23.7 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 82%之 4-氯基-2,6-二甲基溴基苯(理論值之 74%)。

實例 6：

2,6-二乙基-4-甲基溴基苯



在 65 毫升 48%水性 HBr 之初始進料中分批加入 16.33 克[0.1 莫耳]之 2,6-二乙基-4-甲基苯胺。在 80℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 15 分鐘。然後將其冷卻至-10℃並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 8 克[0.116 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 35 毫升水之溶液。加入 80 毫克之磺胺酸。然後在約 30 分鐘內，將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 80℃之 13.9 克[0.05 莫耳]$FeSO_4x7\ H_2O$ 溶於 65 毫升之 62%水性 HBr 的溶液。然後另外在 80℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 125 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相兩次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 21.3 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 94.6%之 2,6-二乙基-4-甲基溴基苯(理論值之 89%)。

實例 7：

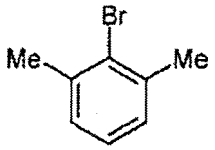
2,6-二乙基-4-甲基溴基苯

該程序係如實例 6，除了在該方法之第二個步驟中使用 7.5 克[0.75 莫耳]NaBr 溶於 70 毫升水之溶液替代氫溴酸。此獲得 21.9 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 93.3%之 2,6-二乙基-4-甲基溴基苯(理論值之

90%)。

實例 8：

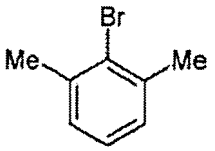
2,6-二甲基溴基苯



在 65 毫升 48%水性 HBr 之初始進料中分批加入 12.12 克[0.1 莫耳]之 2,6-二甲基苯胺。在 80℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 15 分鐘。然後將其冷卻至-10℃並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 8 克[0.116 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 35 毫升水之溶液。加入 80 毫克之磺胺酸。然後在約 30 分鐘內，將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 80℃之 13.9 克[0.05 莫耳]$FeSO_4x7\ H_2O$ 溶於 65 毫升之 62%水性 HBr 的溶液。然後另外在 80℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 125 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相兩次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 17.4 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 83%之 2,6-二甲基溴基苯(理論值之 78%)。

比較例 4：

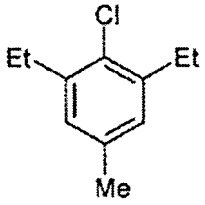
2,6-二甲基溴基苯



在 125 毫升 48%水性 HBr 之初始進料中分批加入 24.24 克[0.2 莫耳]之 2,6-二甲基苯胺。在 80℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 15 分鐘。然後將其冷卻至-10℃並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 16 克[0.232 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 70 毫升水之溶液。加入 160 毫克之磺胺酸。然後在約 45 分鐘內，將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 60℃之 31.6 克[0.22 莫耳]Cu(I)Br 溶於 130 毫升之 62%水性 HBr 的溶液。然後另外在 80℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 250 毫升之水混合，分離各相並以每次 100 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 50 毫升之水及飽和水性 NaCl 溶液清洗合併有機相，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 33.3 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 75.6%之 2,6-二甲基溴基苯(理論值之 68%)。

實例 9：

2,6-二乙基-4-甲基氯基苯

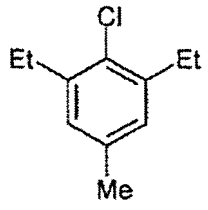


在 65 毫升 36%水性 HCl 之初始進料中分批加入 16.33 克[0.1 莫耳]之 2,6-二乙基-4-甲基苯胺。在 65℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 5 分鐘。然後將其冷卻至-10℃

並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 8 克[0.116 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 35 毫升水之溶液。加入 80 毫克之磺胺酸。然後在約 30 分鐘內，將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 70℃之 13.9 克[0.05 莫耳]$FeSO_4x7\ H_2O$ 溶於 65 毫升之 36%水性 HCl 的溶液。然後另外在 65-75℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 200 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相兩次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 17.3 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 87.6%之 2,6-二乙基-4-甲基氯基苯(理論值之 83%)。

實例 10：

2,6-二乙基-4-甲基氯基苯

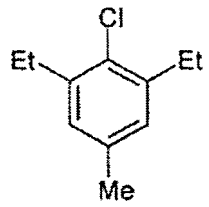


在 65 毫升 36%水性 HCl 之初始進料中分批加入 16.33 克[0.1 莫耳]之 2,6-二乙基-4-甲基苯胺。在 65℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 5 分鐘。然後將其冷卻至-10℃並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 8 克[0.116 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 35 毫升水之溶液。加入 80 毫克之磺胺酸。然後在約 30 分鐘內，將冷卻至-10℃之

重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 70℃之 8.36 克[0.05 莫耳]$FeCl_3$溶於 65 毫升之 36%水性 HCl 的溶液。然後另外在 65-75℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 200 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相兩次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 18.1 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 89%之 2,6-二乙基-4-甲基氯基苯(理論值之 88%)。

實例 11：

2,6-二乙基-4-甲基氯基苯



在 65 毫升 36%水性 HCl 之初始進料中分批加入 16.33 克[0.1 莫耳]之 2,6-二乙基-4-甲基苯胺。在 50℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 5 分鐘。然後將其冷卻至-10℃並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 8 克[0.116 莫耳]$NaNO_2$溶於 35 毫升水之溶液。加入 80 毫克之磺胺酸。然後在約 30 分鐘內，將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 65℃之 4.18 克[0.025 莫耳]$FeCl_3$溶於 65 毫升之 36%水性 HCl 的溶液。然後另外在 65℃下攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷

卻至室溫並與 200 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相兩次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 17.9 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 93.1%之 2,6-二乙基-4-甲基氯基苯(理論值之 91%)。

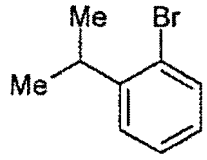
實例 12：

2,6-二乙基-4-甲基氯基苯

該程序係如實例 10，除了在第二個步驟中使用 7.85 克[0.785 莫耳]LiCl 溶於 40 毫升水之溶液替代氫氯酸。此獲得 17 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 90.3%之 2,6-二乙基-4-甲基氯基苯(理論值之 84%)。

實例 13：

2-異丙基溴基苯

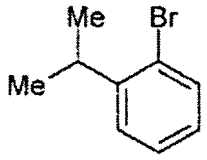


在 65 毫升 48%水性 HBr 之初始進料中分批加入 13.5 克[0.1 莫耳]之 2-異丙基苯胺。在 80℃下攪拌所得濃稠懸浮液達 15 分鐘。然後將其冷卻至-10℃並在近 1 小時內以使溫度不超過-5℃的速率逐滴加入 8 克[0.116 莫耳]$NaNO_2$ 溶於 35 毫升水之溶液。加入 80 毫克之磺胺酸。然後在約 30 分鐘內，將冷卻至-10℃之重氮鹽懸浮液計量送入一已加熱至 70℃之 13.9 克[0.05 莫

耳]$FeSO_4x7\ H_2O$ 溶於 65 毫升之 62%水性 HBr 的溶液。然後另外無進一步加熱地攪拌該反應混合物達 1 小時，令其冷卻至室溫並與 125 毫升水混合，分離各相並以每次 50 毫升二氯甲烷萃取水相三次。以每次 25 毫升之水清洗合併有機相兩次，乾燥之並在低壓下濃縮之。此獲得 18.75 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 82.3%之 2-異丙基溴基苯(理論值之 77.5%)。

比較例 5：

2-異丙基溴基苯



該程序係如實例 13，除了在 7.17 克[0.05 莫耳]Cu(I)Br 取代 $FeSO_4x7\ H_2O$ 之存在下進行反應。此產生 18.2 克之油狀物，根據 GC，該油狀物包含 65.4%之 2-異丙基溴基苯(理論值之 65.4%)。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

201119977

99.10.22

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：99107019

※申請日：99.3.11 ※IPC 分類：C07K 17/093 (2006.01)

C07C 25/02 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

製備氯基-及溴基芳族化合物之方法

PROCESS FOR PREPARING CHLORO- AND BROMOAROMATICS

二、中文發明摘要：

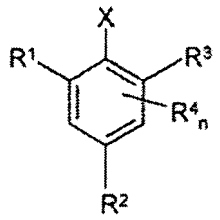
本發明係關於一種用於製備式(II)之氯基-或溴基芳族化合物之新穎方法，其係藉於水性氫氯酸或氫溴酸之存在下以亞硝酸鈉或亞硝酸鉀重氮化式(I)，然後視情況在附加量之氯化氫或溴化氫或鹼金屬或鹼土金屬氯化物或溴化物的存在下與鐵(II)或鐵(III)化合物反應的方式進行。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a novel process for preparing chloro- or bromoaromatics of the formula (II) by diazotizing the formula (I) by means of sodium nitrite or potassium nitrite in the presence of aqueous hydrochloric or hydrobromic acids and then reacting with an iron(II) or iron(III) compound, optionally in the presence of additional amounts of hydrogen chloride or hydrogen bromide or alkali metal or alkaline earth metal chlorides or bromides.

七、申請專利範圍：

1. 一種用於製備式(II)化合物之方法，



(II)

其中，

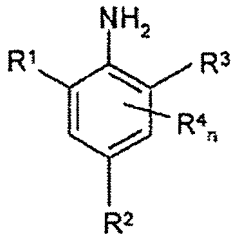
X　係氯或溴，

R^1, R^2 及 R^3 係相同或不同的並獨立地為氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-鹵烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、視情況經取代之 C_3-C_6-環烷基或 C_4-C_6-環烯基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-鹵烷氧基、視情況經取代之苯基、苯氧基、雜環基或雜芳基或氰基、C_1-C_6-烷基胺基或二(C_1-C_6-烷基)胺基，

R^4　係鹵素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-鹵烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、視情況經取代之 C_3-C_6-環烷基或 C_4-C_6-環烯基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-鹵烷氧基、視情況經取代之苯基、苯氧基、雜環基或雜芳基或氰基、C_1-C_6-烷基胺基或二(C_1-C_6-烷基)胺基，

n 係 0、1 或 2，

其特徵在於該式(I)化合物



(I)

(其中 R^1, R^2, R^3, R^4 及 n 各如上所定義)

係藉於水性氫氯酸或氫溴酸之存在下以亞硝酸鈉或亞硝酸鉀重氮化，然後藉由鐵(II)或鐵(III)化合物及視情況附加量之氯化氫或溴化氫或鹼金屬或鹼土金屬氯化物或溴化物的添加轉化。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之製備式(I)化合物之方法，其中

X 係氯或溴，

R^1, R^2 及 R^3 係相同或不同的並獨立地為氫、鹵素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-鹵烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、視情況經取代之 C_3-C_6-環烷基或 C_4-C_6-環烯基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-鹵烷氧基、視情況經取代之苯基、苯氧基、雜環基或雜芳基或氰基、C_1-C_6-烷基胺基或二(C_1-C_6-烷基)胺基，

R^4 係鹵素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-鹵烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、視情況經取代之 C_3-C_6-環烷基或 C_4-C_6-環烯基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-鹵烷氧基、視情況經取代之苯基、苯氧基、雜環基或雜芳基或氰基、C_1-C_6-烷基胺基或二(C_1-C_6-烷基)胺基，

n係0、1或2。

3. 根據申請專利範圍第1項之製備式(I)化合物之方法，其中

X　係氯或溴，

R^1, R^2及R^3係相同或不同的並獨立地為氫、氟、氯、溴、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、視情況經取代之環丙基或環戊基、C_1-C_4-烷氧基、視情況經取代之苯基或苯氧基或氰基，

R^4　係氟、氯、溴、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、視情況經取代之環丙基或環戊基、C_1-C_4-烷氧基、視情況經取代之苯基或苯氧基或氰基，

n　係0或1。

4. 根據申請專利範圍第1項之製備式(I)化合物之方法，其中

X　係氯或溴，

R^1, R^2及R^3係相同或不同的並獨立地為氫、氯、溴、甲基、乙基、異丙基、正丙基或環丙基，

R^4　係氯、溴、甲基、乙基、異丙基、正丙基或環丙基，

n　係0或1。

5. 根據申請專利範圍第1項之製備式(I)化合物之方法，其中

X　係氯或溴，

R^1　係C_1-C_4-烷基，

R^2　係氫、C_1-C_4-烷基或鹵素，

R^3 係氫或 C_1-C_4-烷基，

n 係 0。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於使用亞化學計量之鐵(II)或鐵(III)化合物。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之方法，其特徵在於鐵(II)或鐵(III)化合物之用量係每莫耳式(I)之苯胺為 0.01 至 1 莫耳。

8. 根據申請專利範圍第 6 項之方法，其特徵在於鐵(II)或鐵(III)化合物之用量係每莫耳式(I)之苯胺為 0.05 至 0.75 莫耳。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於該所用鐵化合物為硫酸鐵(II)、硫酸鐵(III)、氯化鐵(II)、氯化鐵(III)、溴化鐵(II)、溴化鐵(III)、氟化鐵(II)、氟化鐵(III)、乙酸鐵(II)、丙酸鐵(II)、硬脂酸鐵(II)、磺胺酸鐵(II)、草酸鐵(II)、草酸鐵(III)、檸檬酸鐵(III)、葡萄糖酸鐵(III)、乙醯丙酮酸鐵(II)、乙醯丙酮酸鐵(III)、硝酸鐵(III)、磷酸鐵(III)、硫酸鐵(II)銨、硫酸鐵(III)銨、氧化鐵(II,III)、氧化鐵(III)或特定水合物(若存在)。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之方法，其特徵在於該所用鐵化合物為硫酸鐵(II)、硫酸鐵(III)、氯化鐵(II)、氯化鐵(III)、溴化鐵(II)、溴化鐵(III)或特定水合物(若存在)。

11. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於第二步驟中所用之額外氯化物或溴化物來源係鹼金屬或鹼土金屬氯化物或溴化物。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之方法，其特徵在於使用氯化鋰、氯化鈉、氯化鉀、氯化鎂、氯化鈣、溴化鋰、溴化鈉、溴化鉀或溴化鎂。
13. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於第二步驟中所用之額外氯化物或溴化物來源係氯化氫或溴化氫。
14. 根據申請專利範圍第 1 至 13 項之方法，其中無使用銅鹽。

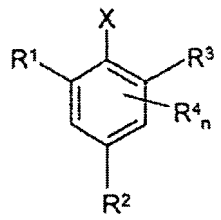
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　無　）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(II)