

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4047932号
(P4047932)

(45) 発行日 平成20年2月13日 (2008. 2. 13)

(24) 登録日 平成19年11月30日 (2007. 11. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 201/08	(2006. 01)	C O 7 C 201/08
C O 7 C 205/59	(2006. 01)	C O 7 C 205/59
C O 7 C 303/40	(2006. 01)	C O 7 C 303/40
C O 7 C 311/51	(2006. 01)	C O 7 C 311/51
C O 7 B 43/02	(2006. 01)	C O 7 B 43/02

請求項の数 13 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願平10-521124
(86) (22) 出願日	平成9年10月28日 (1997. 10. 28)
(65) 公表番号	特表2001-504098 (P2001-504098A)
(43) 公表日	平成13年3月27日 (2001. 3. 27)
(86) 国際出願番号	PCT/GB1997/002952
(87) 国際公開番号	W01998/019978
(87) 国際公開日	平成10年5月14日 (1998. 5. 14)
審査請求日	平成16年9月7日 (2004. 9. 7)
(31) 優先権主張番号	9622784.8
(32) 優先日	平成8年11月1日 (1996. 11. 1)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)
(31) 優先権主張番号	9715846.3
(32) 優先日	平成9年7月28日 (1997. 7. 28)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)

(73) 特許権者

シンジェンタ リミテッド
イギリス国サリー ジーユー2 7ワイエ
イチ, ギルドフォード, サリー・リサーチ
・パーク, プリーストリー・ロード, ヨー
ロピアン・リージョナル・センター

(74) 代理人

弁理士 社本 一夫

(74) 代理人

弁理士 今井 庄亮

(74) 代理人

弁理士 増井 忠式

(74) 代理人

弁理士 栗田 忠彦

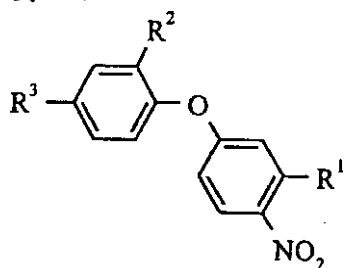
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニトロ化方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :



I

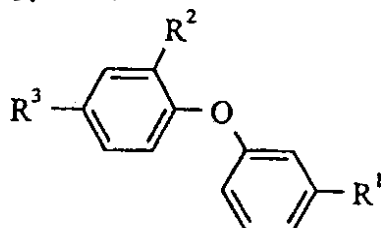
〔式中、 R^1 は水素、又は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（これらのいずれもハロゲン及びヒドロキシから選択される1個以上の置換基によって置換されていてよい）又は $COOR^4$ 、 COR^6 、 $CONR^4R^5$ 又は $CONHSO_2R^4$ であり；

R^2 は水素又はハロゲンであり；

R^3 は $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_4$ アルキニル（これらのいずれも1個以上のハロゲン原子によって置換されていてよい）又はハロゲンであり；

R^4 と R^5 とは独立に水素又は、1個以上のハロゲン原子によって置換されていてよいC

$_1 \sim C_4$ アルキルを表し；
 R^6 はハロゲン原子又は R^4 基である]
 で示される化合物の製造方法であって、
 式 I I：



10

II

[式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は式 I に関して定義した通りである]
 で示される化合物を、硝酸及び硫酸の混合物を含むニトロ化剤と反応させることを含み、
 ニトロ化が少なくとも 50 % v / v の $C_1 \sim C_4$ カルボン酸の $C_1 \sim C_6$ アルキルエステルを
 含む溶媒中で行われることを特徴とする、前記の方法。

【請求項 2】

溶媒がエチルエステル、プロピルエステル又は n - ブチルエステルである、請求項 1 に記
 載の方法。

【請求項 3】

溶媒が酢酸 n - ブチルである、請求項 2 に記載の方法。

20

【請求項 4】

溶媒が少なくとも 75 % v / v の、 $C_1 \sim C_4$ カルボン酸の $C_1 \sim C_6$ アルキルエステルを含
 む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

ニトロ化が無水酢酸の存在下で行われる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

硫酸及び硝酸が反応混合物に逐次加えられる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法
 。

【請求項 7】

硝酸が 90 % 濃度 (strength) である、請求項 6 に記載の方法。

30

【請求項 8】

硫酸：出発物質の比率が 0.1 : 1 から 0.3 : 1 までである、請求項 6 又は 7 に記載の
 方法。

【請求項 9】

反応が -15 ~ 15 の温度において行われる、請求項 1 ~ 8 のいずれかに 1 項に記載
 の方法。

【請求項 10】

R^2 がクロロであり、 R^3 がトリフルオロメチルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

式 I の化合物が 5 - (2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ) - 2
 - ニトロ安息香酸 (アシフルオルフェン) 又は 5 - (2 - クロロ - α , α , α - トリフル
 オロ - 4 - トリルオキシ) - N - メタンスルホニル - 2 - ニトロベンズアミド (ホメサフ
 ェン) である請求項 10 に記載の方法。

40

【請求項 12】

式 I の化合物がアシフルオルフェンであり、アシフルオルフェンをホメサフェンに転化さ
 せる工程をさらに含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

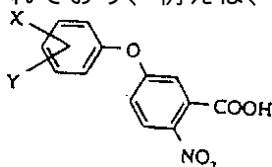
アシフルオルフェンをその酸塩化物に転化させる工程及び、この酸塩化物をメタンスルホ
 ンアミドと反応させて、ホメサフェンを得る工程を含む、請求項 12 に記載の方法。

50

【発明の詳細な説明】

本発明はニトロ化方法に関し、特に、芳香族及びヘテロ芳香族化合物のニトロ化方法に関する。この方法は、ジフェニルエーテルをニトロ化して、除草剤として又は除草剤の合成の中間体として有効である化合物を得るために特に有用である。

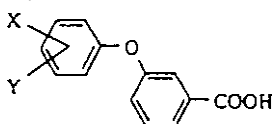
芳香族及びヘテロ芳香族化合物をニトロ化させるための種々な方法が知られている。最も一般的に用いられる系は溶剤又は流動化剤としての硫酸と、ニトロ化剤としての硝酸またはアルカリ金属硝酸塩とを用いる。多くの場合に有効であるとしても、多量の廃棄硫酸がしばしば発生し、この酸の回収又は廃棄は環境問題を有する。硫酸を含まない方法が可能である。例えば、米国特許第 2, 435, 314 号および第 2, 435, 544 号を参照。あるいは有機溶剤の使用は廃棄問題の軽減をもたらすことができ、場合によっては、収量の改良を生じることができる。塩素化溶剤はこの目的のために適切であるとして述べられており、例えば、式：



[式中、XとYとはH、F、Cl、Br、CF₃、OF₂CHZ₂ (Z = Cl、Br、F)、OCH₃、CN、CO₂R (R = 低級アルキル)、C₆H₅、O-アルキル、NO₂又はSO₂-低級アルキルであることができる]

で示される除草剤に関するEP-A-0022610は、

式：



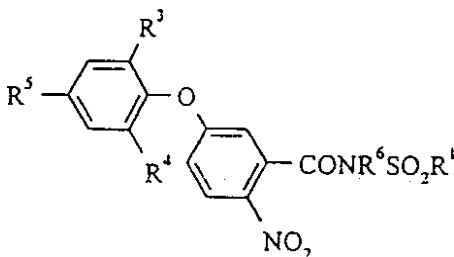
[式中、XとYとは上記で定義した通りである]

で示される化合物をニトロ化することによる、これらの化合物の製造方法を述べている。この反応のために提案されたニトロ化剤は硝酸と硫酸との混合物を包含し、望ましい反応溶媒はジクロロメタンである。このニトロ化方法は75.4%の収率を生じるといわれているが、生成物の純度又は他のニトロ化異性体の生成についての詳細は記載されていない

。米国特許第 4, 031, 131 号は、同様な方法で製造される上記と同様な化合物を述べている。提案されたニトロ化剤は硝酸カリウム又は硝酸と硫酸との混合物を包含し、反応はジクロロメタン中で行われる。このニトロ化反応に関して、極めて高い収率 (> 95%) が主張されているが、この場合にも、生成物の純度について詳細は記載されていない。硝酸と硫酸との混合物を用いるニトロ化反応は無水酢酸の存在下で行うこともできる。

EP-A-0003416とEP-A-0274194の両方は、

式：



[式中、R¹はフッ素で所望により置換されたアルキル又は所望により置換されたフェニルであり；

R³はH、F、Cl、Br、I、アルキル、トリフルオロメチル又はCNであり；

R⁴はH、F、Cl、Br、I又はトリフルオロメチルであり；

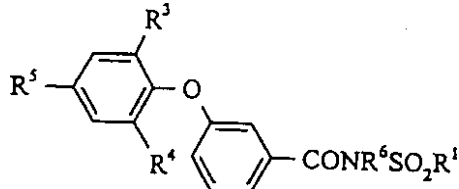
R⁵はF、Cl、Br、I又はトリフルオロメチルであり；

R^6 はH又は $C_1 - C_4$ アルキルである]

で示される除草性化合物の合成に関する。

EP - A - 0 0 0 3 4 1 6では、これらの化合物は、対応カルボン酸若しくはカルボキサミドをニトロ化して、次いでスルホンアミドに転化させることによって、又はスルホンアミド自体をニトロ化することによって得ることができる。ニトロ化反応は実施例7に述べられており、実施例7では溶媒は1, 2 - ジクロロエタンであり、ニトロ化剤は硝酸カリウムと濃硫酸との混合物である。

EP - A - 0 0 2 7 4 1 9 4は式：



10

で示される化合物のニトロ化方法を述べている。

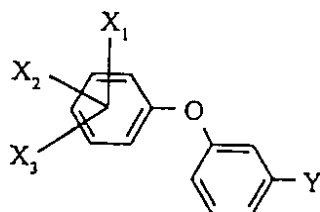
ニトロ化反応は例えば濃硝酸又は硝酸ナトリウム、又はこれらと硫酸との混合物のようなニトロ化剤を用いて行われる。反応溶媒はニトロ化に耐性である溶媒であり、このような溶媒の例は、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、ジクロロプロパン、クロロフルオロカーボンのようなハロゲン化溶媒と、例えばニトロベンゼンのような芳香族溶媒とを包含する。

しかし、上記方法のいずれも、反応が必要な生成物と他のニトロ化異性体との混合物を生じるという共通した問題をこれらの方法の全てが有するために、工業的規模で用いるために特に満足できるというものではない。ジフェニルエーテル化合物のニトロ化異性体はしばしば、相互から分離することが極めて困難であり、他の異性体の量が多すぎるので、最終生成物は除草剤の規制当局の要件を満たすことができない。ニトロ化生成物が必要な除草剤自体ではなく除草剤合成の中間体である場合には、ニトロ化化合物の混合物は、ニトロ化異性体を十分に分離することができた場合に必要であるよりも多量の他の試薬を用いなければならないことを意味するので、この問題はさらに悪化する傾向がある。それ故、ニトロ化方法が、割合ができるだけ最大となるように目的異性体を含有する生成物混合物を生成することを保証することが、重要である。

20

このようなニトロ化方法から異性体混合物を得るという問題は、GB - A - 2 1 0 3 2 1 4において認識されており、この特許は式：

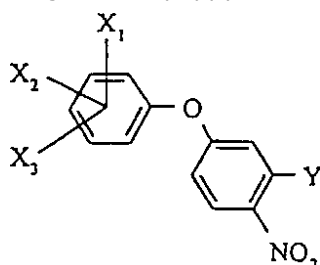
30



[式中、 X_1 、 X_2 及び X_3 の各々はH、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_2CHZ_2 (Z はF、Cl又はBrである)、 OCF_3 、CN、 CO_2R (R は低級アルキルである)、フェニル、低級アルコキシ、 NO_2 又は SO_2R (R は低級アルキルである)であり、 X_1 、 X_2 及び X_3 の少なくとも1つはH以外であり； Y は CO_2R (R は低級アルキルである)又はカルボキシである]

40

で示される化合物をニトロ化して、式：



50

[式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び Y は上記で定義した通りである]

で示される生成物を得る方法を述べている。

ニトロ化は例えばジクロロメタンのような有機溶媒中で硝酸と硫酸との混合物を用いて行われる。無水酢酸の添加によって、反応系を無水に維持することが望ましいことが強調されており、GB-A-2103214はこのことがアシフルオルフェン(acifluorfen) (目的ニトロ化生成物)に関する選択性を改良することを可能にすると述べている。出発物質：溶媒：無水酢酸の望ましい比率は1：2.66：1.4である。この反応を45の温度で行って、3時間放置する。次に、反応混合物を静置して、有機相と水相とを分離させ、有機溶媒を留去した。PCT/GB96/01892は同様な方法に関し、この方法では好ましい溶媒はこの場合もハロゲン化溶媒、即ち、テトラクロロエチレン(TCE)である。

10

したがって、上記先行技術のニトロ化方法は一般にハロゲン化溶媒中で行われる。これらは多くの点で有用な溶媒であるが、欠点を有しており、最も重要な欠点の1つは、これらが放出されるならば環境に対する脅威になるということである。環境破壊をもたらす方法はますます受容されなくなりつつあるので、代替え溶媒を見いだすことができるならば、非常に有益であると考えられる。しかし、非塩素化溶媒はそれらの潜在的な環境的利益にも拘わらず、工業的ニトロ化に殆ど用いられていない。

Schofield, "Aromatic Nitration", Cambridge University Press, 1981, は酢酸、ニトロメタン、スルホラン、アセトニトリル及びエーテルのニトロ化溶媒としての使用を述べている。米国特許第4,306,900号はジフェニルエーテルのニトロ化のための溶媒として酢酸を開示している。しかし、これらの場合の全てにおいて、その溶媒は取り扱いが困難であり、回収と再使用とを問題あるものにする水混和性である。

20

Tetrahedron, 1989, 45(9), 2719~2730は、酢酸エチルと例えばジクロロメタンのようなハロゲン化溶媒とを含めた、多様な有機溶媒中で Bu_4NNO_3 と $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ とを用いた芳香族ニトロ化の選択性の研究を述べている。

Tetrahedron, 1996, 52(31), 10427~10440は、約20% v/v 酢酸エチルを含有する酢酸中で硝酸を用いて3-フェニル-イソキノリン-1-(2H)-オンをニトロ化して、3-フェニル-4-ニトロ-イソキノリン-1-(2H)-オンと微量の他の未同定のニトロ化誘導体のトレースを得ることを述べている。

30

本発明は、硝酸と硫酸との混合物を含むニトロ化剤による芳香族又はヘテロ芳香族化合物のニトロ化方法であって、少なくとも50% v/vの C_1 - C_4 カルボン酸 C_1 - C_6 アルキルエステルを含む溶媒中でニトロ化を行うことを特徴とする方法を提供する。

本発明の方法では、ニトロ化されるのは芳香族又はヘテロ芳香族化合物の芳香環炭素である。本発明の方法を用いると、芳香族又はヘテロ芳香族化合物は好ましくは選択的にモノニトロ化される。

本出願の方法に溶媒として用いられるエステルは非毒性で、容易に回収可能であり、偶発的に放出される場合にも環境に対する脅威を呈示しない。非ハロゲン化溶媒を用いることの環境的利益を得るために、この方法の効率が何らかの点で害を受けることが予想されていたと考えられる。しかし、意外にも、少なくとも50% v/vの C_1 - C_4 カルボン酸 C_1 - C_6 アルキルエステルを含む溶媒中でニトロ化を行う場合には、このことが該当しないことが判明している。

40

本発明に関して、“芳香族化合物”なる用語は、単環状、二環状又は三環状でありうる芳香環系を含む化合物を意味する。このような環系の例はフェニル、ナフタレニル、アントラセニル及びフェナントレニルを包含する。

“ヘテロ芳香族化合物”なる用語は、単環状、二環状又は三環状でありうる、少なくとも1つのヘテロ原子を含有する芳香環系を含む化合物を意味する。好ましくは、単環は4個まで、二環系は5個までのヘテロ原子を含有し、これらは好ましくは窒素、酸素及び硫黄から選択される。環中の窒素原子は四級化又は酸化されることができる。このような環系の例はフリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾ

50

リル、1, 2, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 2, 3, 4 - オキサトリアゾリル、1, 2, 3, 5 - オキサトリアゾリル、1, 2, 3, 4 - チアトリアゾリル、1, 2, 3, 5 - チアトリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、1, 2, 4, 5 - テトラジニル、ベンゾフリル、ベンズイソフリル、ベンゾチエニル、ベンズイソチエニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、プテリジニル及びインドリジニルを包含する。

本発明の方法によってニトロ化される芳香族又はヘテロ芳香族化合物は、1個以上の置換基によって所望により置換されることができる。置換基の例は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル若しくは $C_2 - C_6$ アルキニル（これらのいずれも所望により、例えばハロゲン及びヒドロキシから選択される1個以上の置換基によって置換されることができる）；ハロ、例えばフルオロ、プロモ若しくはヨード；ハロゲンによって所望により置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、*n* - プロポキシ、*iso* - プロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ若しくはテトラフルオロエトキシ；アリー

ール、例えば、所望により置換されたフェニル；アリーロキシ、例えば、所望により置換されたフェニロキシ；シアノ；ニトロ；アミノ；モノ - 若しくはジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシアルキルアミノ；アシル、例えば、アセチル若しくはトリフルオロアセチル； $S(O)_n C_1 - C_6$ アルキル若しくは $S(O)_n C_1 - C_6$ ハロアルキル〔式中、*n*は0、1若しくは2である〕、例えばメチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニル若しくはトリフルオロメチルスルホニル； SCN ； SF_5 ； $COOR^4$ ； COR^6 ； $CONR^4R^5$ 若しくは $CONHSO_2R^4$ を包含し、上記において、 R^4 と R^5 とそれぞれ独立的に水素又は、1個以上のハロゲン原子によって所望により置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^6 はハロゲン原子若しくは R^4 基である。

1個より多くの置換基が存在する場合に、置換基は同じものでも、異なるものでもよい。本発明の方法によってニトロ化される芳香族又はヘテロ芳香族化合物は好ましくは置換フェニル環を含む。

より好ましくは、本発明の方法によってニトロ化される芳香族又はヘテロ芳香族化合物は、フェニル環が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル又は $C_2 - C_6$ アルキニル（これらのいずれも所望により、例えばハロゲン及びヒドロキシから選択される1個以上の置換基によって置換されることができる）；ハロ； $COOR^4$ ； COR^6 ； $CONR^4R^5$ 又は $CONHSO_2R^4$ （上記において、 R^4 と R^5 とはそれぞれ独立的に水素又は、1個以上のハロゲン原子によって所望により置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^6 はハロゲン原子若しくは R^4 基である）から選択される1個以上の基によって独立的に所望により置換されたジフェニルエーテルを含む。

本発明による方法は、除草剤として又は除草剤合成における中間体として有用であるジフェニルエーテル化合物のニトロ化のために特に有用である。

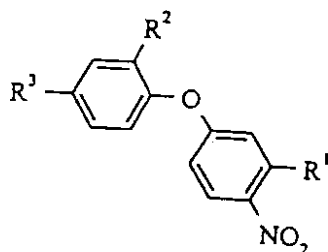
それ故、本発明の他の態様によると、式 I：

10

20

30

40



I

[式中、 R^1 は水素、又は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル若しくは $C_2 - C_6$ アルキニル（これらのいずれも所望により、ハロゲン及びヒドロキシから選択される1個以上の置換基によって置換されることができ）、または、 $COOR^4$ 、 COR^6 、 $CONR^4$ 、 R^5 又は $CONHSO_2R^4$ であり；

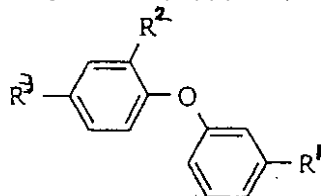
R^2 は水素又はハロゲンであり；

R^3 は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル若しくは $C_2 - C_4$ アルキニル（これらのいずれも所望により、1個以上のハロゲン原子によって置換されることができ）又はハロゲンであり；

R^4 と R^5 とは独立的に水素又は、1個以上のハロゲン原子によって所望により置換された $C_1 - C_4$ アルキルを表し；

R^6 はハロゲン原子若しくは R^4 基である]

で示される化合物の、式 II :



II

[式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は式 I に関して定義した通りである]

で示される化合物を硝酸と硫酸との混合物を含むニトロ化剤と反応させることを含む製造方法であって、少なくとも50% v/vの $C_1 - C_4$ カルボン酸 $C_1 - C_6$ アルキルエステルを含む溶媒中でニトロ化を行うことを特徴とする方法を提供する。

“ $C_1 - C_6$ アルキル”なる用語は、炭素原子1～6個を含有する飽和の直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を意味する。例はメチル、エチル、*n*-プロピル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル及び*n*-ヘキシルを包含する。“ $C_1 - C_4$ アルキル”なる用語は、 $C_1 - C_6$ アルキルの部分セット（subset）であり、炭素原子1～4個を有するアルキル基を意味する。

“ $C_2 - C_6$ アルケニル”なる用語は、炭素原子2～6個を含有し、少なくとも1個の二重結合を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を意味する。例はエテニル、アリル、プロペニル及びヘキセニルを包含する。“ $C_2 - C_4$ アルケニル”なる用語は、 $C_2 - C_6$ アルケニルの部分セットであり、炭素原子2～4個を有するアルケニル基を意味する。

“ $C_2 - C_6$ アルキニル”なる用語は、炭素原子2～6個を含有し、少なくとも1個の三重結合を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を意味する。例はエチニル、プロピニル及びヘキシニルを包含する。“ $C_2 - C_4$ アルキニル”なる用語は、 $C_2 - C_6$ アルキニルの部分セットであり、炭素原子2～4個を有するアルキニル基を意味する。

“ハロゲン”なる用語はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味し、対応する用語“ハロ”はフルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを意味する。

本発明に関して、一般式 I の化合物は4-ニトロ異性体と呼ばれる。ニトロ化反応では、必要な4-ニトロ異性体以外の種々な異性体が生成される可能性があり、これらはモノ-ニトロ異性体；

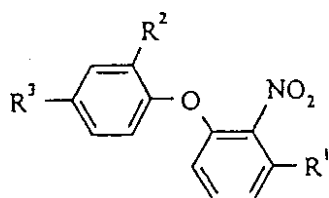
2-ニトロ異性体；

10

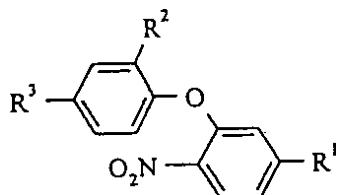
20

30

40



及び 6 - ニトロ異性体：



を包含する。

さらに、生成されることができるとも 3 種類のジニトロ異性体が存在する。

本発明の方法は、非常に低レベルのジニトロ化を生じるにすぎないので、特に有利である。実際に、ジニトロ化異性体の割合は、PCT/GB96/01892 に特に有利な溶媒として述べられている TCE 中で反応を行う場合に比べてはるかに低い。ジニトロ化異性体の割合はまた、例えばエチレンジクロリド (EDC) のような、他のハロゲン化溶媒によるよりもはるかに低い。

本発明の方法を用いると、ハロゲン化溶媒中で行われる同様な方法によるよりもジニトロ化異性体のレベルが低いのみでなく、2 - 及び 6 - ニトロ異性体の割合も多く、ハロゲン化溶媒によるよりもかなり低い。PCT/GB96/01892 では、TCE の使用は生成物混合物中の 2 - 及び 6 - ニトロ異性体の極めて低い割合をもたらすので、TCE は選択すべき溶媒である。予想外に、少なくとも 50 % v/v の C₁ - C₄ カルボン酸 C₁ - C₆ アルキルエステルを溶媒として用いる場合には、2 - 及び 6 - ニトロ異性体のレベルは、反応を TCE 中で行う場合のレベルに匹敵するものであり、反応を例えば EDC のような他のハロゲン化溶媒中で行う場合よりもはるかに低いことが判明した。

全てのなかで最も重要なことには、溶媒としての少なくとも 50 % v/v の C₁ - C₄ カルボン酸 C₁ - C₆ アルキルエステルの使用が、ハロゲン化溶媒によって達成されうるよりも、反応物及び生成物のはるかに良好な可溶化を可能にすることである。このことは結果として反応の効率を高める。

今までの同様なニトロ化の全てはハロゲン化溶媒中で行われていたので、本発明の利点が従来技術から予想されなかったのは当然と思われる。

任意の C₁ - C₄ カルボン酸 C₁ - C₆ アルキルエステル又はその混合物を用いることができるが、短い鎖のアルキル基が好ましい。それ故、本発明のために好ましい溶媒は C₁ - C₄ カルボン酸の C₁ - C₄ アルキルエステル、例えばエチルエステル、プロピルエステル又は n - ブチルエステルである。この理由は、出発物質と生成物とを溶解するほど十分に極性の溶媒を用いることが必要であり、短い鎖のエステルの方が長い鎖のエステルよりも大きく極性であるからである。同様に、酢酸及びプロピオン酸のエステルはブタン酸エステルよりも適切であると考えられる。

好ましい溶媒は酢酸エチルと酢酸 n - ブチル、特に酢酸 n - ブチルを包含する。

本発明による方法に用いられる溶媒は、好ましくは少なくとも 75 % v/v の C₁ - C₄ カルボン酸 C₁ - C₆ アルキルエステル、より好ましくは少なくとも 90 % v/v の C₁ - C₄ カルボン酸 C₁ - C₆ アルキルエステルを含む。

本発明の方法を無水酢酸の存在中に行うならば、幾つかの利点が存在することが判明している。無水酢酸の、出発物質 (例えば、式 II 化合物) に対するモル比率は好ましくは約 1 : 1 から約 3 : 1 までである。

反応温度は種々なモノニトロ化異性体の割合の決定に関係しており、反応温度が低くなるにつれて、より大きな割合の目的異性体が製造される。温度が一定レベル未満であるならば、必要な冷却度のために反応を操作することが明らかに商業的に実行不能になるので、反応温度は妥協である。本発明の方法のために好ましい温度範囲は約 - 15 ~ 約 15

10

20

30

40

50

、好ましくは - 10 ~ 10 、より好ましくは < 0 である。

溶媒の、出発物質、例えば式 I 化合物（存在する如何なる異性体をも含む）に対する重量比率が 8 : 5 : 1 以下であることも有利であると判明しており、この比率が 1 : 5 : 1 から 4 : 1 までであることが好ましい。

上述したように、この方法に用いられるニトロ化剤は硝酸と硫酸との混合物である。硝酸と硫酸との混合物（混合酸）は例えば約 30 % ~ 約 45 % の純粋硝酸、より典型的には約 30 % ~ 35 % の純粋硝酸を含有することができる。

混合酸ニトロ化剤は約 30 分間から 15 時間までの期間にわたって反応混合物に典型的に加えられる。しかし、添加速度は選択される反応溶媒に応じて変化し、約 1 ~ 6 時間にわたる、又は好ましくは 2 ~ 4 時間にわたる添加が多くの溶媒にとって適当である。

これらの酸を反応混合物に連続的に加えることによって過剰ニトロ化のレベルをさらに減ずることができる。選択された溶媒中に出発物質、例えば式 I 化合物と酢酸との混合物に硫酸を加え、その後に硝酸を加えることが特に有利であると判明している。硫酸と硝酸との逐次添加を用いる場合には、硝酸は好ましくは 90 % 濃度、例えば 90 ~ 97 % 濃度である。90 % 濃度の硝酸の使用は、例えば 70 % 濃度の硝酸を用いた同様な反応よりも短い反応時間を要するという利点を有する。反応に用いられる硫酸：出発物質の比率は一般に 1 : 5 : 1 までであるが、0 : 1 : 1 から 0 : 3 : 1 までの硫酸：出発物質の比率が好ましい。

本発明の方法を式 I の化合物の製造に用いる場合には、 R^2 がクロロであり、 R^3 がトリフルオロメチルであることが特に好ましい。特に好ましい式 I の化合物は、 R^1 が COOH 又は $\text{CONHSO}_2\text{CH}_3$ である化合物である。これらの化合物は 5 - (2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ) - 2 - ニトロ安息香酸（アシフルオルフェン（acifluorfen））と、5 - (2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ) - N - メタンスルホニル - 2 - ニトロベンズアミド（ホメサフェン（fomesafen））であり、これらの両方共が強力な除草剤である。

アシフルオルフェンは、それ自体で除草剤である他に、ホメサフェン合成の中間体として役立つこともできる。それ故、本発明の他の態様によると、式 I の化合物がアシフルオルフェンであり、アシフルオルフェンをホメサフェンに転化させる工程をさらに含む、上述した方法を提供する。アシフルオルフェンをその酸塩化物に転化させ、この酸塩化物を次にメタンスルホンアミドと反応させて、ホメサフェンを得ることができ、これらの工程の両方を例えば EP - A - 0 0 0 3 4 1 6 に述べられている、慣用的な方法によって行うことができる。

本発明を次に下記実施例によって説明する、下記実施例では次の略号を用いる：

p p h : 100 分の 1 部数 (parts per hundred)

= 副生成物の重量部数 x 100

目的生成物の重量部数

“混合酸” : 33 . 4 % の硝酸と 66 . 6 % の硫酸との混合物

収率と性質とに関する結果は表 1 に示す。エステル溶媒系の改良された溶液特性は表 2 に示す。

実施例

アセテートエステル溶媒中での N - メタンスルホニル 3 - (2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ) ベンズアミドの一般的ニトロ化方法

N - メタンスルホニル 3 - (2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ) ベンズアミド (86 % 濃度、10 g) をアセテートエステル溶媒 (表 1) 中に溶解した。この溶液に、無水酢酸 (表 1) と硫酸 (0 . 1 g) とを加えた。反応塊 (reaction mass) を 0 ~ 5 に冷却し、混合酸 (7 . 2 g) をこの温度において効率的に攪拌しながら 2 時間にわたって加えた。生成物の、出発物質に対する比率が 100 : 1 以下になるまで、必要に応じて混合酸をさらに少量添加した。水 (10 g) を最終反応混合物に加えて、

生ずる水性酸性相を分離した。溶媒相を水（50 g）によって洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、蒸発させて、N - メタンスルホニル 2 - ニトロ - 5 - （2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ）ベンズアミド（表 1）を得た。

実施例 2

2 - ニトロ - 5 - （2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ）安息香酸（アシフルオルフェン）を得るための 3 - （2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ）安息香酸の一般的ニトロ化方法

3 - （2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ）安息香酸（86 % 濃度、10 g）をアセテートエステル溶媒と無水酢酸（表 1）との混合物中に必要に応じて穏やかに加温することによって溶解した。硫酸（0.1 g）を加え、混合物を 0 ~ 5 に冷却した。混合酸（6.3 g）をこの温度において効率的に攪拌しながら 2 時間にわたって加えた。反応を完成させるために 0 ~ 5 においてさらにある一定の期間経た後に、少量の水を加え、生ずる水性酸性相を分離した。溶媒相を水（14 g）によって洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、蒸発させて、2 - ニトロ - 5 - （2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ）安息香酸（表 1）を得た。

10

実施例 3

硝酸 / 硫酸の分割添加を用いた、2 - ニトロ - 5 - （2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ）安息香酸（アシフルオルフェン）を得るための 3 - （2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ）安息香酸のニトロ化

無水酢酸（37.7 g）を酢酸 n - ブチル（85.8 g）中の 3 - （2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ）安息香酸（86 % 濃度、45 g）に 35 において加えた。硫酸（98 %、12.2 g）を徐々に加え、混合物を 0 に冷却した。次に、硝酸（90 %、10.4 g）を、温度が - 5 ~ 0 に維持されるように、3 時間にわたって徐々に加えた。硝酸の添加の完了時に、反応を 0 の水（60 g）によって停止した。混合物を 50 ~ 60 に加温し、水層を除去した。溶媒層を 60 の水（2 x 100 g）によって洗浄し、水層を除去した。溶媒と酢酸とを留去して、2 - ニトロ - 5 - （2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ）安息香酸（85 %）と、2' - ニトロ異性体（7.5 ~ 8.5 p p h）と、全ジニトロ（~ 0.5 p p h）とを得た。

20

表に用いた略号

ベンズアミド：N - メタンスルホニル 3 - （2 - クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ）ベンズアミド

30

安息香酸：3 - （2 クロロ - α , α , α - トリフルオロ - 4 - トリルオキシ）安息香酸

E t A c：酢酸エチル

n - B u A c：酢酸 n - ブチル

D C M：ジクロロメタン

E D C：1, 2 - ジクロロエタン

T C E：テトラクロロエタン

表 1

反応物	溶媒		温度 ℃	無水 酢酸 モル／ モル	収率 %	生成物組成 (p p h)		
	名称	量 (g)				2'-ニトロ	6'-ニトロ	過剰 ニトロ化
ベンズアミド	EtAc	65	0~5	3	76.1	8.1	8.0	1.1
ベンズアミド	EtAc	*40	0~5	2	70.5	8.3	6.8	0.1
ベンズアミド	n-BuAc	86	0~5	3	75.6	8.2	8.7	0.4
ベンズアミド	n-BuAc	*40	0~5	2	71.0	7.9	6.6	0.4
安息香酸	EtAc	29	0~5	2	88.6	7.6	4.3	0.7
安息香酸	EtAc	29	-10	2	87.4	7.8	4.3	0.4
安息香酸	EtAc	23.2	0~5	2	85.6	8.4	4.9	0.5
安息香酸	EtAc	15.6	0~5	2	83.2	8.3	4.9	1.8
安息香酸	EtAc	15.6	-10	2	85.4	7.5	4.3	1.2
安息香酸	n-BuAc	38.6	0~5	2	84.9	7.4	4.3	0.2
安息香酸	n-BuAc	22.6	0~5	2	88.4	7.1	4.3	1.1
安息香酸	n-BuAc	15.3	0~5	2	86.3	7.2	4.2	1.8
安息香酸	EDC	30	0~5	1.7	84.0	9.5	4.8	2.3
安息香酸	TCE	27	0~5	2	85.3	7.0	3.6	6.0

* 仕上げ処理中に加えられた追加の溶媒

表 2

反応物	溶媒		温度	無水酢酸	反応塊の
	名称	量 (g)	℃	モル／モル	物理的形狀
ベンズアミド	E t A c	* 4 0	0 ~ 5	2	薄い可動なスラリー
	n - B u A c	* 4 0	0 ~ 5	2	薄い可動なスラリー
	D C M	5 0	0 ~ 5	2	両方共不溶な反応物
	T C E	5 0	0 ~ 5	2	と生成物は攪拌が困難なスラリーを生じる
安息香酸	E t A c	1 5 . 6	0 ~ 5	2	全体を通して均質な
	n - B u A c	1 5 . 6	0 ~ 5	2	溶液
	E D C	3 1	0 ~ 5	1 . 7	生成物が部分的に析出
	T C E	2 7	0 ~ 5	2	生成物が形成されるにつれて析出

10

20

* 仕上げ処理中に加えられた追加の溶媒

フロントページの続き

(74)代理人

弁理士 小林 泰

(74)代理人

弁理士 藍原 誠

(72)発明者 ブラウン, スティーブン・マーチン

イギリス国 ウェスト・ヨークシャー エイチディー2 1エフ エフ, フッダーズフィールド,
リーズ・ロード, ピーオーボックス・エイ38, ゼネカ・フッダーズフィールド・ワークス

(72)発明者 マックスワーシー, ジェイムズ・ピーター

イギリス国 ウェスト・ヨークシャー エイチディー2 1エフ エフ, フッダーズフィールド,
リーズ・ロード, ピーオーボックス・エイ38, ゼネカ・フッダーズフィールド・ワークス

(72)発明者 レノン, マーチン

イギリス国 ウェスト・ヨークシャー エイチディー2 1エフ エフ, フッダーズフィールド,
リーズ・ロード, ピーオーボックス・エイ38, ゼネカ・フッダーズフィールド・ワークス

(72)発明者 アサートン, ジョン・ヒースコート

イギリス国 ウェスト・ヨークシャー エイチディー2 1エフ エフ, フッダーズフィールド,
リーズ・ロード, ピーオーボックス・エイ38, ゼネカ・フッダーズフィールド・ワークス

(72)発明者 ブレイストレー, イアン・ジェフリー・グラッサム

イギリス国 マンチェスター エム9 8ズイーエス, ブラックレー, ヘキサゴン・ハウス, ピー
オーボックス 42, ゼネカ・スペシャルティーズ

審査官 関 美祝

(56)参考文献 特開平07-061953(JP, A)

特開平02-028140(JP, A)

米国特許第02435314(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C201/08

C07C205/59

C07C303/40

C07C311/51

C07B 43/02

C07B 61/00