

I274748

公 告 本

A4
C4

申請日期	po. 4. 9
案 號	po. 108566
類 別	C07C 43/46, 43/45, 67/42, 69/017, 45/71

(以上各欄由本局填註)(2006.01)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	製備鹵代羥基二苯基化合物之方法
	英 文	<u>Process for the preparation of halogenated hydroxydiphenyl compounds</u>
二、發明 創作人	姓 名	1.阿曼杜.迪泰杜羅 2.沃納.侯薩 3.戴特.瑞內爾 4.魯道夫.賽克
	國 籍	1.2.3.德國 4.瑞士
	住、居所	1.德國,79618 瑞費登城,布魯內維格街 18 號 2.法國,68440 伊斯雪維爾城,亞傑路 4 號 3.德國,79400 肯德恩城,渥夫舒爾街 10 號 4.瑞士,4106 桑威爾城,內肯街 19 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	汽巴特用化學品控股公司
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士,4057 巴賽爾城,克律貝街 141 號
	代 表 人 名 姓	1.漢斯-培特.威特林 2.妮可爾 科克

I274748

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

歐洲 國(地區) 申請專利，申請日期：2000.05.04案號：00810382.2 ☐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

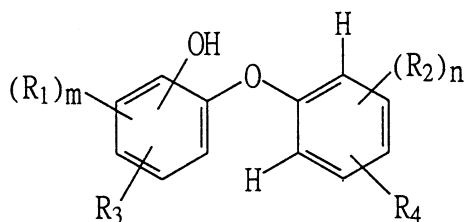
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係關於式(1)之鹵代羟基二苯基化合物的製備：

(1)



其中

R_1 及 R_2 互相獨立為 F、Cl 及 Br；

R_3 及 R_4 互相獨立為氫或 C_1 - C_4 烷基；

m 為 1 至 3；且

n 為 1 或 2；

且這些化合物用做殺菌劑，來保護有機物質免於微生物危害。

WO 99/10310 揭示一種四階段的方法，來製備 2,4,4'-三氯基-2'-羟基二苯基醚(triclosan)的方法，是將鹵代苯化合物醯化(第一階段)、以似烏曼(Ullmann-analogous)反應使用鹵代酚化合物將經醯化之化合物醚化(第二階段)、經醚化之化合物的拜爾-密里格(Baeyer-Villiger)氧化(第三階段)及後續水解。

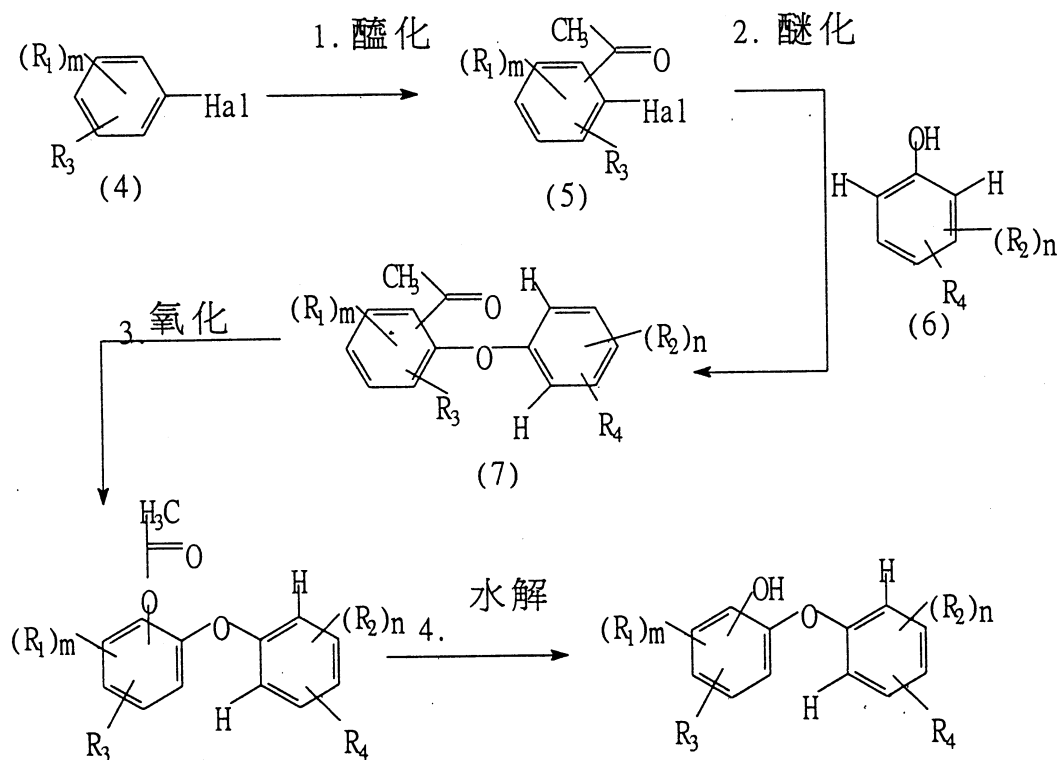
然而，此方法中的產率為中等的，特別是在 2nd 反應階段[烏曼(Ullmann)縮合]中的產率是<50%。

令人驚訝地，已經發現：對第二反應階段而言，若使用

五、發明說明 (7)

在鄰位上不進一步取代之鹵代酚化合物做為烏曼(Ullmann)縮合的起始化合物，可達到遠為更高的產率。

因此本發明係關於一種製備鹵代羟基二苯基化合物的四階段方法，其在式(1)的 2'-及 6'-位置上不進一步地被取代，其中在第一階段中鹵代苯化合物被醯化，在第二階段中經醯化之化合物使用在鄰位上不進一步地被取代之鹵代酚化合物醚化，在第三階段中，經醚化之化合物被氧化，且在第四階段中，經氧化之化合物被水解，其中第二階段的反應是在 K_2CO_3 及任何想要之銅觸媒存在下進行，其中所用之 K_2CO_3 的濃度是從 0.5 至 3 莫耳，以式(6)中所用之酚化合物為基礎，根據下列的反應圖：



五、發明說明 (7)

在上圖中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 及 n 為式(1)中所示。

在第一反應步驟(醯化反應)中，製備式(5)的化合物。通常，此反應在路易斯(Lewis)酸-例如：鹵化鋁，特別是氯化鋁-的存在下進行。在此情況下，路易斯酸使用 1 至 3 的莫耳份量，較佳為 1.25 至 2，以式(5)的鹵代化合物為基礎。用於此反應的可能醯化試劑為醯基鹵，特別是乙醯基氯。

C_1 - C_4 烷基較佳為直鏈或有分支之烷基基團，例如：甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、第二-丁基或第三-丁基。

路易斯酸及醯化試劑較佳使用等莫耳份量。反應在慣用於費里多-克雷福斯(Freidel-Crafts)反應的溶劑中進行，例如：硝基苯、二氯基苯、氯化甲烷或氯化乙烷。此反應階段的反應時間扮演次要的角色，並可在廣泛的界限中變化，例如：從 1 至 18 小時。

在第二反應階段中，製備式(7)的化合物。式(6)鹵代酚化合物之游離 OH 基的醚化在使用 K_2CO_3 的鹼性介質中，並存在例如：金屬銅、氧化銅(I)及銅(II)、鹵化銅及醋酸銅、或 $CuCO_3 \times Cu(OH)_2$ 的銅觸媒下，且於例如：甲苯或二甲苯異構物混合物之惰性有機溶劑中進行。然而，該反應也可在例如：DMF 或 DMSO 的極性溶劑存在下進行。

此反應步驟的反應時間通常是 1 至 24 小時，較佳為 2 至 10 小時；溫度範圍是從 80 至 250°C，較佳為 100 至 170°C。

五、發明說明(中)

所用鹼(K_2CO_3)的濃度較佳是每莫耳從 0.8 至 2 莫耳，且非常特別是 0.9 至 1.1 莫耳，以所用之酚化合物為基礎。

式(6)之酚化合物較佳地以確定過量來使用。

在第三反應階段(氧化)中，製備式(8)的化合物。

式(7)之醯化化合物氧化成式(8)之化合物[拜爾-密里格(Baeyer-Villiger)氧化]，可使用不同的氧化劑進行。適當的氧化劑是例如：

-於催化量之過氯酸存在下，稀釋過醋酸及醋酸酐的混合物；

-在水中之間-氯基過苯甲酸(MCPBA)；

-二過氧基十二烷基二酸(DPDDA)；

-稀釋過醋酸及醋酸酐和硫酸的混合物；

-過苯甲酸(PBA)；

-硼酸鈉及三氟醋酸的混合物；

-甲酸、過氧化氫、醋酸酐、五氧化磷及醋酸的混合物

；

-醋酸、過氧化氫、醋酸酐及五氧化磷的混合物；

-過氧化氫/硫酸/醋酸的混合物；

- $K_2S_2O_8$ 甲酸、硫酸的混合物及 1:1 水/甲醇混合物；

-醋酸及單過氧化順丁烯二酸之鉀鹽的混合物；

-三氯甲烷、單過氧化順丁烯二酸之鉀鹽與硫酸氫鈉的混合物；

-順丁烯二酸酐、醋酸酐、過氧化氫及三氯甲烷的混合

五、發明說明(5)

物；

-順丁烯二酸酐、尿素-過氧化氫錯合物與醋酸的混合

物；

-單過鄰苯二甲酸鎂；

-醋酸酐、硫酸及 H_2O_2 的混合物；

-二氯基醋酸及 H_2O_2 的混合物。

間-氯基過苯甲酸(MCPBA)或過氧化氫/硫酸/醋酸的混合物較佳地被用於氧化。

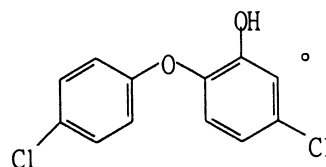
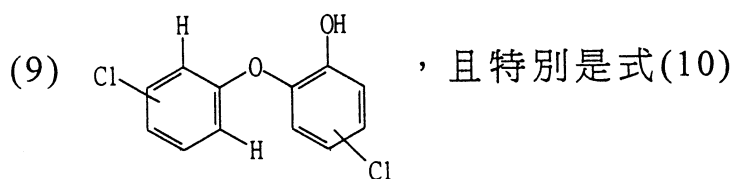
若想要，可另外添加商業上可得之濕潤劑到氧化劑中。反應時間落於廣汎的範圍內，且範圍是從約 0.5 至約 15 小時，較佳為 1 至約 8 小時。反應溫度範圍是從 -20 至約 100°C，較佳是從 0 至約 85°C。

後續的水解在酸性或鹼性介質中全量地進行，產生所要之式(1)的鹵代羥基二苯基醚。

根據本發明之方法較佳地係關於式(1)之鹵代羥基二苯基化合物的製備，其中

R_1 及 R_2 為 Cl。

非常特佳的式(1)化合物具有式



五、發明說明 (b)

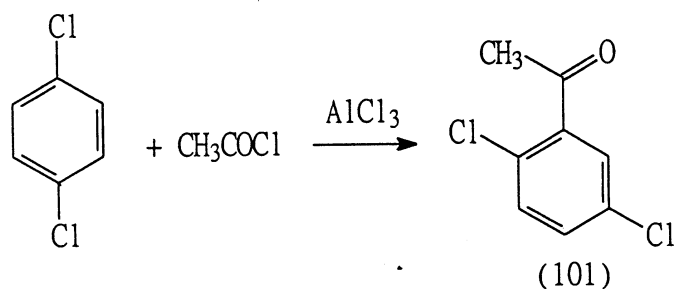
根據本發明製備之鹵代羥基二苯基化合物在水中為不溶的，且溶於稀釋的氫氧化鈉及氫氧化鉀溶液和幾乎所有的有機溶劑中。由於這些溶解度的要求，其用於控制微生物-特別是細菌-及用來保護有機物質及物件免於受微生物攻擊的應用性是非常多用途的。因此其可以稀釋或未稀釋之形式應用於這些，例如：與濕潤或分散劑一起，例如：肥皂或人造清潔劑，用於消毒及清潔人的皮膚及雙手、硬質物件及牙科衛生組合物中。

下列的實例說明本發明而不限制之。

製備實例

實例 1: 製備 2,5-二氯基乙醯苯(第一反應階段)

反應圖:



147 克(1.0 莫耳)之對-二氯基苯，在具有附加滴定漏斗、攪拌器及回流冷凝管之裝置中，於 60℃ 下被完全熔融。120 克(0.9 莫耳)之無水 AlCl_3 被添加到熔融物中。然後將 39.3 克(0.5 莫耳)之乙醯氯在 60℃ 下、約 1 小時之時段內逐滴添加到容易攪拌之懸浮物中，緩慢造成澄清的溶液。再加熱至 110℃ 之後，混合物在此溫度下攪拌 7 小時。在冷

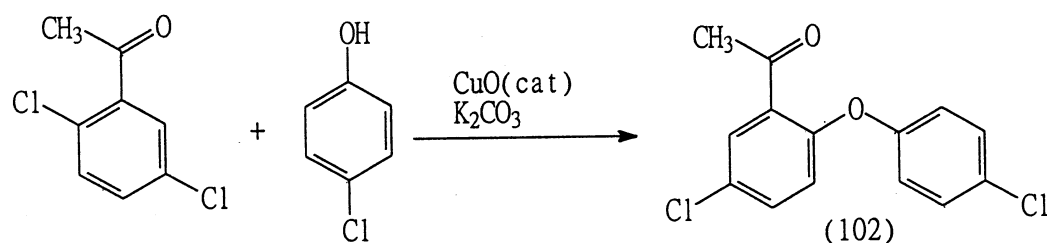
五、發明說明(9)

卻至室溫之後，棕色反應質量小心地傾析到 200 毫升水及 200 克冰的混合物中而被水解。在有外部冷卻之水解期間，該混合物溫度被保持在 30 及 40°C 之間。在相分離之後，較低之有機相以 400 毫升的水洗滌，並且在新鮮相分離之後，加以分餾。水相被丟棄。

產率:66 克的 2,5-二氯基乙醯苯(理論的 70%，以乙醯氯為基礎)。

實例 2:製備 1-(5-氯基-2,4-二氯苯氧基)苯基乙酮(第二反應階段)

反應圖:



164.4 克的 K_2CO_3 (1.03 莫耳)、0.86 克的氧化銅(II)及 600 克的二甲苯異構物混合物起初被導入，並且 132.5 克的 4-氯基酚及 189.2 克的 2,5-二氯基乙醯苯被有攪拌地導入，灰色的懸浮物在 144°C 下被加熱至回流，且在水分離器中蒸餾掉 8 克的水。在 145°C、滯留時間 2.5 小時之後，反應質量冷卻至 80°C，添加 500 克的水且該混合物被攪拌 15 分鐘。然後在分離漏斗中等待相分離。較下方的水相被分離(670 克)。在所餘之有機相中的轉化(去鹽反應質量；921

五、發明說明(8)

克)以 HPLC 的方式測量。產率:257.0 克的式(102)化合物(理論的 91.3%)。

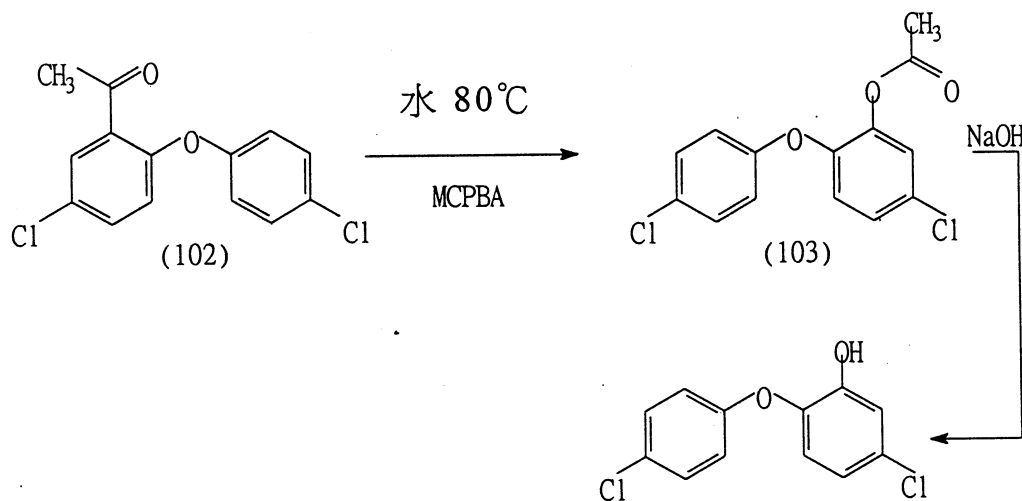
實例 3:製備 1-(5-氯基-2,4-二氯苯氧基)苯基)乙酮(第二反應階段)，使用鹼性碳酸銅做為觸媒。

步驟如實例 2 中所述，不同的是使用碳酸銅($\text{CuCO}_3 \times \text{Cu(OH)}_2$)取代氧化銅(II)。

產率:260.7 克的式(102)化合物(理論的 92.6%)。

實例 4:製備 5-氯基-2-(4-氯苯氧基)酚(第三及第四反應階段)

反應圖:



14 克的式(102)乙醯基化合物於 20°C 下，使用濕潤劑而被懸浮於 100 毫升去離子水中。29 克的 70%3-氯基過苯甲酸(MCPBA)被分散於其中，且該混合物有攪拌地被加熱

五、發明說明(9)

。從 52℃ 形成樹脂/水相；該混合物被加熱至約 80℃，並在此溫度下保持 7 小時。

以 0.5 克的亞硫酸氫鈉處理，以破壞過量的過氧化物。以添加 50 毫升的二甲苯異構物混合物及 9 克的 10 當量濃度 NaOH 而獲得兩個澄清相。具有 pH 約為 12 的水相被分離出來；包含式(103)化合物的溶劑相以水洗滌直到中性。

爲了將酯水解，二甲苯相以 24 克的 10%NaOH 處理，並在回流(約 95℃)下攪拌 5 小時。然後二甲苯相被分離出來，且灰棕色的水相在 25℃ 下使用 4 克的 34%鹽酸調整 pH 約為 3。在此情況下，產物的沉澱物爲沙狀的灰白色形式，且在過濾之後，可完全地在抽濾上以水洗滌。在乾燥後，獲得具有熔點 73 至 74℃ 之式(104)的粗製產物。

在從石油醚 80/110 中再結晶之後，獲得無色結晶、具有熔點 74 至 74.5℃ 的純物質。

實例 5:製備 5-氨基-2-(4-氨基苯氧基)酚(第三及四反應階段)

a)製備拜爾-密里格(Baeyer-Villiger)反應(=BV 試劑)

起初導入 300 克的無水醋酸。

102 克的 96%硫酸被量入(內部溫度<30℃)。

106.2 克的 50%過氧化氫溶液在內部溫度維持<20℃ 下被量入。

然後該混合物在 20℃ 下再攪拌一小時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

b) 製備拜爾-密里格(Baeyer-Villiger)起始混合物)(BV 起始混合物)

起初有冷卻地導入 450 克的無水醋酸。

440 克的 96%硫酸被量入(內部溫度 $<30^{\circ}\text{C}$)。

281.2 克的結晶 2-乙醯基-4,4'-二氯苯基醚在內部溫度 20°C 下被導入。

c) 拜爾-密里格(Baeyer-Villiger)反應

BV 試劑以 4 小時之時段(被量入 BV 起初混合物中，起初溫度 30°C)。然後反應被保持在起始溫度 40°C 下 2 小時及內部溫度 50°C 下 0.5 小時。

d) 完成反應

根據慣用的方法進行反應完成。

獲得 623 克的 2-OH-4,4'-DCDPE，為在 1,2-PG 中的 30%溶液。

此相對應於 187 克之 100%強度的 2-OH-4,4'-DCDPE(理論的 73%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

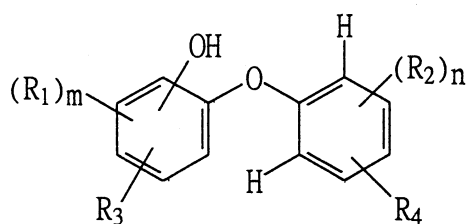
四、中文發明摘要 (發明之名稱：

)

製備鹵代羥基二苯基化合物之方法

敘述一種式(1)鹵代羥基二苯基化合物的製備方法，

(1)

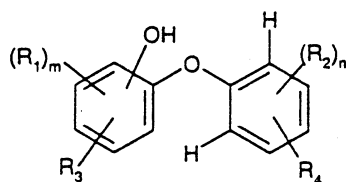


將鹵代苯化合物醯化(第一階段)，經醯化之化合物以鄰位

英文發明摘要 (發明之名稱：Process for the preparation of halogenated hydroxydiphenyl compounds)

There is described a process for the preparation of halogenated hydroxydiphenyl com-

pounds of the formula (1)



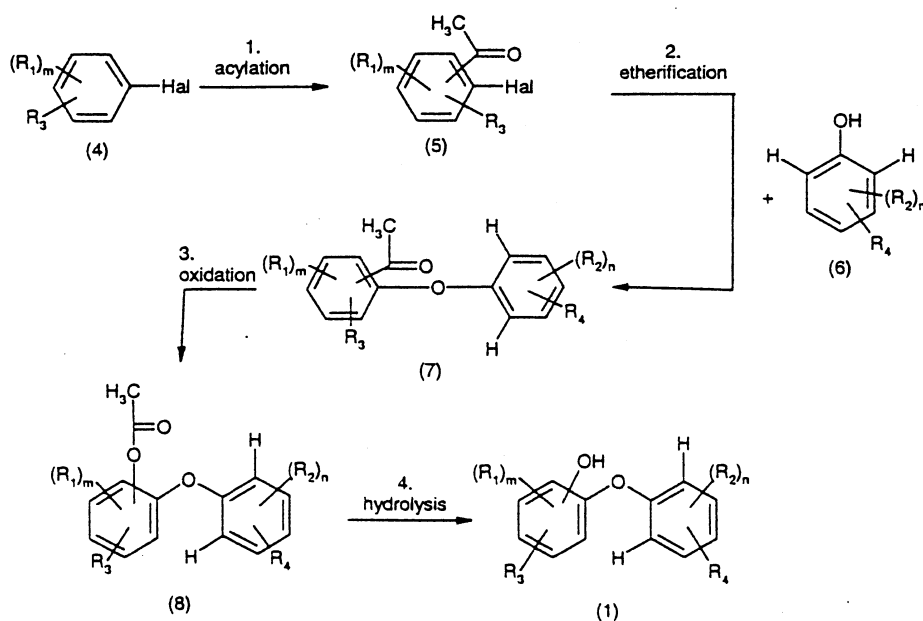
by acylation of a halogenated

benzene compound (first stage), etherification of the acylated compound with a halogenated phenol compound, which is not further substituted in the ortho-position (second stage), oxidation of the etherified compound (third stage) and hydrolysis of the oxidized compound in a fourth stage, wherein the reaction of the second stage is carried out in the presence of K_2CO_3 and any desired copper catalyst, where K_2CO_3 is used in a concentration of from 0.5 to 30 mol, based on the phenol compound employed of the formula (6), according to the following reaction scheme:

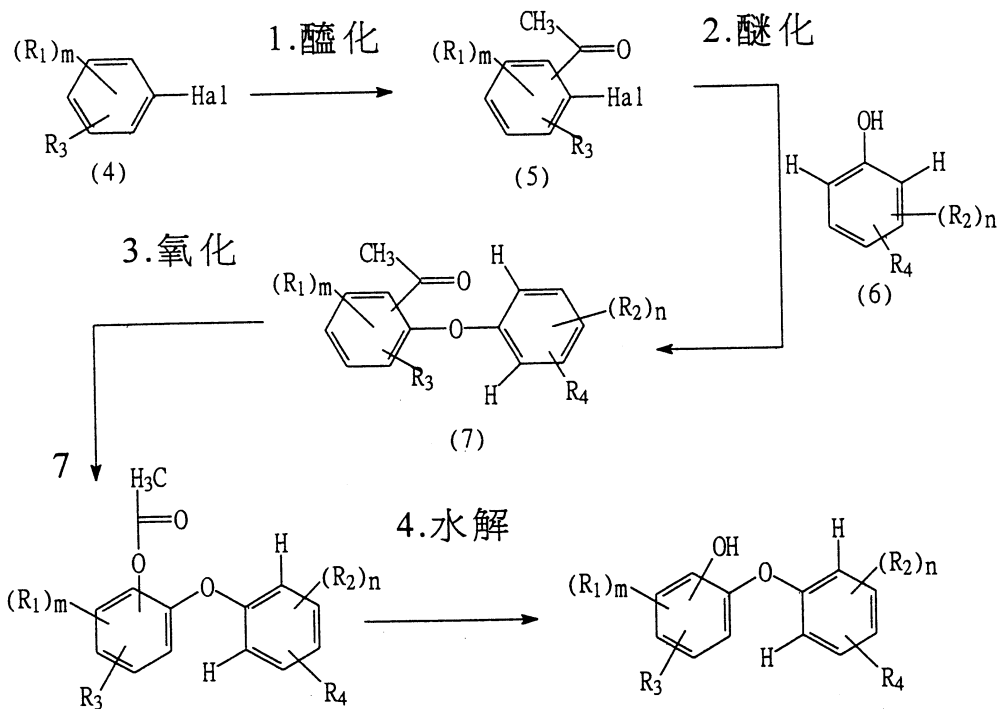
四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

上不進一步地被取代之鹵代酚化合物醚化(第二階段)，經醚化之化合物被氧化(第三階段)，且經氧化之化合物被水解(第四階段)，其中第二階段的反應是在 K_2CO_3 及任何想要之銅觸媒存在下進行，其中所用之 K_2CO_3 的濃度是從 0.5 至 3 莫耳，以式(6)中所用之酚化合物為基礎，根據下列的反應圖：

英文發明摘要 (發明之名稱：)



四、中文發明摘要 (發明之名稱:)



英文發明摘要 (發明之名稱:)

in which

R_1 and R_2 independently of one another are F, Cl or Br;

R_3 and R_4 independently of one another are hydrogen; or C_1 - C_4 alkyl;

m is 1 to 3; and

n is 1 or 2.

The compounds of the formula (1) are used for protecting organic materials and articles from microorganisms.

四、中文發明摘要（發明之名稱：

)

其中

R_1 及 R_2 互相獨立為 F、Cl 及 Br；

R_3 及 R_4 互相獨立為氫或 C_1-C_4 烷基；

m 為 1 至 3；且

n 為 1 或 2。

式(1)化合物被用來保護有機物質及物件免於微生物危害。

英文發明摘要（發明之名稱：

)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

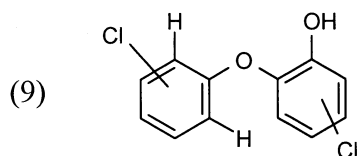
訂

線

六、申請專利範圍

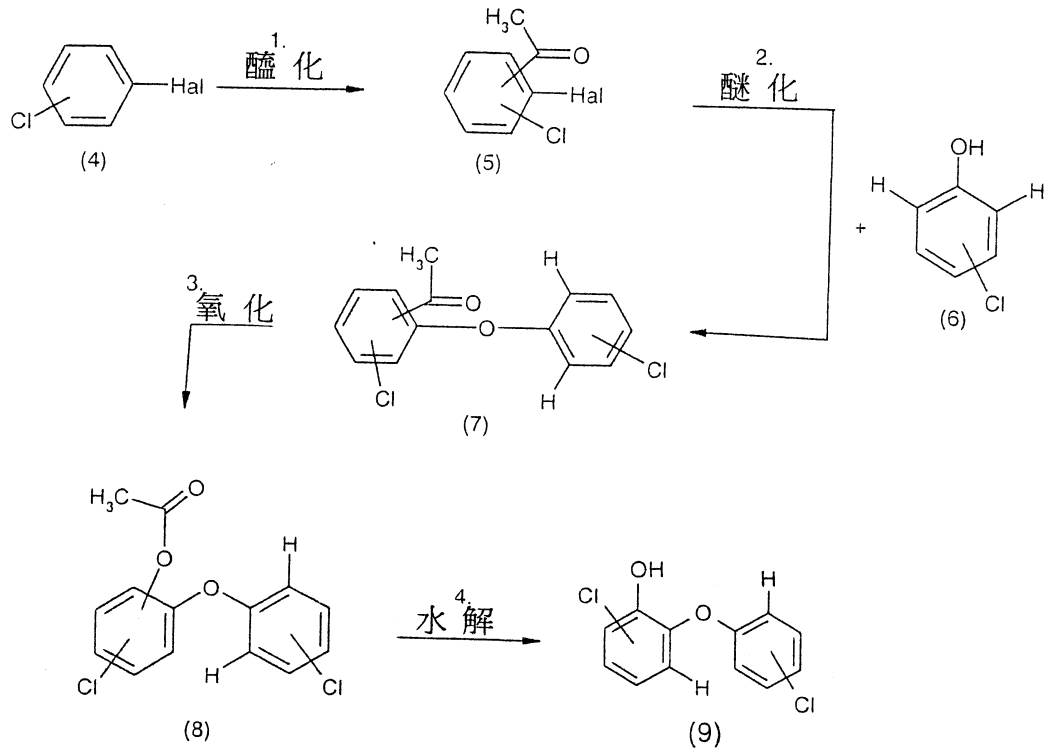
93.9.17

1. 一種下式之鹵代羟基二苯基化合物的製備方法，其在 2'-及 6'-位置是不經取代的：



在 1 至 3 莫耳份量選自於鹵化鋁之路易斯酸存在下，用醯基鹵作為醯化試劑(其中該路易斯酸和醯化試劑為等莫耳份量)，並在選自於硝基苯、二氯苯、二氯甲烷或二氯乙烷之溶劑中，於 1 至 18 個小時的反應時間，將鹵代苯化合物醯化(第一階段)；在選自於甲苯及二甲苯異構物混合物之惰性溶劑或選自於 DMF 及 DMSO 之極性溶劑存在下，於 1 至 24 小時的反應時間，用鄰位上未進一步被取代之鹵代酚化合物將經醯化之化合物醚化(第二階段)；在選自於過羧酸、選自於 MCPBA(間-氯過苯甲酸)和過醋酸或一種過氧化氫/硫酸/醋酸混合物之氧化劑存在下，於 0.5 至 15 小時的反應時間及 -20 至 100°C 溫度下，將經醚化之化合物氧化(第三階段)；以及在第四階段中將經氧化之化合物水解，其中第二階段的反應是在 K_2CO_3 及任何想要之選自於金屬銅、氧化銅(I)與銅(II)、鹵化銅及醋酸銅鹽或 $CuCO_3 \cdot x Cu(OH)_2$ 之銅觸媒存在下進行，其中所用之 K_2CO_3 的濃度以所用之式(6)酚化合物為基準是從 0.5 至 3 莫耳，此係根據下列的反應圖進行：

六、申請專利範圍



2.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中乙醯基氯係為醃化反應所用。

3.根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中以所用之酚化合物為基準，該鹼(K_2CO_3)係以 0.8 至 2 莫耳的濃度使用。

4.根據申請專利範圍第 3 項之方法，其中以所用之酚化合物為基準，該鹼係以 0.9 至 1.1 莫耳的濃度使用。