(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3629046号
(P3629046)
(45)発行日　平成17年3月16日(2005.3.16)　(24)登録日　平成16年12月17日(2004.12.17)

(51)Int.Cl.[7]	F I
C07C 229/56	C07C 229/56
B01J 27/045	B01J 27/045 X
C07C 227/04	C07C 227/04
// C07B 61/00	C07B 61/00 300

請求項の数 28　(全 13 頁)

(21)出願番号　特願平6-244371
(22)出願日　平成6年10月7日(1994.10.7)
(65)公開番号　特開平7-165688
(43)公開日　平成7年6月27日(1995.6.27)
審査請求日　平成13年10月5日(2001.10.5)
(31)優先権主張番号　P43 34 432:1
(32)優先日　平成5年10月8日(1993.10.8)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

(73)特許権者　597109656
クラリアント・ゲゼルシヤフト・ミト・ベシユレンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国、６５９２９フランクフルト・アム・マイン、ブリユーニングストラーセ、５０
(74)代理人　100069556
弁理士　江崎　光史
(74)代理人　100092244
弁理士　三原　恒男
(74)代理人　100093919
弁理士　奥村　義道
(72)発明者　ヨッヒエン・ラップ
ドイツ連邦共和国、６０３２２　フランクフルト、クエルストラーセ、６
最終頁に続く

(54)【発明の名称】５－フルオルアントラニル酸アルキルエステル及び／　または５－フルオルアントラニル酸の製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
５－フルオルアントラニル酸アルキルエステル及び／　または５－フルオルアントラニル酸を製造する方法であって、３－フルオル安息香酸アルキルエステルを硫酸中に溶解しそしてこの溶液を－１０　～３０℃でニトロ化用酸と反応させ、次いで水を添加し、ニトロ化反応生成物を分別しそしてこれを、白金族の金属と硫黄から成る触媒の存在下、高圧及び５０～１２０　℃で水素と反応させ、そして所望ならば５－フルオルアントラニル酸アルキルエステルを蒸留して取り出しそしてこれを加水分解して５－フルオルアントラニル酸を生成させることから成る上記方法。
【請求項２】
３－フルオル安息香酸アルキルエステルとして、３－フルオル安息香酸C_1－C_6－アルキルエステルを使用する請求項１の方法。
【請求項３】
３－フルオル安息香酸メチルエステル、３－フルオル安息香酸エチルエステル、３－フルオル安息香酸ｎ－プロピルエステル、３－フルオル安息香酸イソプロピルエステル、３－フルオル安息香酸ｎ－ブチルエステル及び／　または３－フルオル安息香酸イソブチルエステルを使用する請求項１または２の方法。
【請求項４】
３－フルオル安息香酸メチルエステル及び／　または３－フルオル安息香酸エチルエステルを使用する請求項１～３のいずれか１つの方法。

【請求項５】
３－フルオル安息香酸メチルエステルを使用する請求項１　～４　のいずれか１つの方法。
【請求項６】
３－フルオル安息香酸アルキルエステルを０　～２０℃でH_2SO_4　中に溶解させる請求項１～５のいずれか１つの方法。
【請求項７】
３－フルオル安息香酸アルキルエステルを、９８～１００　重量％　濃度のH_2SO_4　中に溶解させる請求項１～６のいずれか１つの方法。
【請求項８】
３－フルオル安息香酸アルキルエステルを濃H_2SO_4　中に溶解させる請求項１～７のいずれか１つの方法。
【請求項９】
３－フルオル安息香酸アルキルエステルを基準として、２　～１０重量部のH_2SO_4　中に３－フルオル安息香酸アルキルエステルを溶解させる請求項１～８のいずれか１つの方法。
【請求項１０】
使用するニトロ化用酸が、９５～１００　重量％　濃度のHNO_3と９８～１００　重量％　濃度のH_2SO_4　との混合物である請求項１～９　のいずれか１つの方法。
【請求項１１】
使用するニトロ化用酸が、HNO_3　１　重量部と濃H_2SO_4　２～６　重量部の混合物である請求項１～１０のいずれか１つの方法。
【請求項１２】
３－フルオル安息香酸アルキルエステル１ｍｏｌ　当たり、０．８　～１．２　当量のニトロ化用酸　（それが含む硝酸を基準とした量）　を使用する請求項１～１１のいずれか１つの方法。
【請求項１３】
３－フルオル安息香酸アルキルエステル１ｍｏｌ　当たり、０．９５～１．０５当量のニトロ化用酸　（それが含む硝酸を基準とした量）　を使用する請求項１～１２のいずれか１つの方法。
【請求項１４】
３－フルオル安息香酸アルキルエステルを０～２０℃でニトロ化用酸と反応させる請求項１～１３のいずれか１つの方法。
【請求項１５】
ニトロ化の後に、反応混合物を４０～６０℃で水を用いて希釈する請求項１～１４のいずれか１つの方法。
【請求項１６】
５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステル及び３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルから成るニトロ化反応生成物を相分離することによって分別し、そして所望ならば４０～６０℃で熱水を用いて洗浄する請求項１～１５のいずれか１つの方法。
【請求項１７】
溶融結晶化することによってニトロ化反応生成物から３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルを分別し、そして所望ならば残った５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルを加水分解することによって５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸に転化する請求項１～１６のいずれか１つの方法。
【請求項１８】
ニトロ化反応生成物を基準として０．０１～０．１　重量％　の白金族金属の存在下で、ニトロ化反応生成物を水素と反応させる請求項１～１７のいずれか１つの方法。
【請求項１９】

ＰｄまたはＰｔ及び硫黄を含む触媒の存在下で、ニトロ化反応生成物を水素と反応させる請求項１～１８のいずれか１つの方法。
【請求項２０】
使用する触媒が、活性炭上に担持したＰｄまたはＰｔ、及び少量の硫黄化合物から成る請求項１～１９のいずれか１つの方法。
【請求項２１】
使用する触媒が、活性炭上に担持した亜硫酸化または硫化ＰｄまたはＰｔ、及び少量の硫黄化合物から成る請求項１～２０のいずれか１つの方法。
【請求項２２】
硫黄化合物と白金族金属とを、０．０５～４０：１、特に０．２　～１０：１の比で使用する請求項１～２１のいずれか１つの方法。
【請求項２３】
使用する硫黄化合物が、チオ尿素、ジメチルスルホキシド、チオフェン及び／　またはアルカリ金属亜硫酸塩である請求項１～２２のいずれか１つの方法。
【請求項２４】
ニトロ化反応生成物を不活性溶媒の存在下で水素と反応させる請求項１～２３のいずれか１つの方法。
【請求項２５】
使用する不活性溶媒が、H_2O　、アルコール、トルエン、キシレン、クロロベンゼン及び／　またはジクロロベンゼンである請求項１～２４のいずれか１つの方法。
【請求項２６】
水素と反応させるニトロ化反応生成物が、異性体的に純粋な５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸の塩水溶液である請求項１～２５のいずれか１つの方法。
【請求項２７】
水素との反応を、０．５　～１０ＭＰａ　、特に０．５　～５ＭＰａ　そして好ましくは１．０　～３．０ＭＰａで行う請求項１～２６のいずれか１つの方法。
【請求項２８】
水素との反応を６０～１００　℃で行う請求項１～２７のいずれか１つの方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は、５－フルオルアントラニル酸アルキルエステル及び／　または５－フルオルアントラニル酸の新規かつ有利な製造方法に関する。
【０００２】
【従来の技術】
３－フルオル安息香酸をニトロ化し、次いで生じた５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸を還元することによって５－フルオルアントラニル酸が製造できることは公知である（Ｒｅｃ．　Ｔｒａｖ．　Ｃｈｉｍ．　Ｐａｙｓ－Ｂａｓ　１９１４，　３３，　３３６，　Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．　１９８８，　２９（４０），　５１０５－８；　Ｊ．　Ｂｉｏｌ．　Ｃｈｅｍ．　１９５４，　２０７，　４１１－２）。
【０００３】
この合成方法において、ニトロ化する際に異性体の３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸も常に生成するが、これは５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸から分離することができない。この約２　～３％の３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸を含む生成物混合物を次いで還元すると、所望の生成物（５－　フルオルアントラニル酸）　ばかりでなく、それに相当する量の３－フルオルアントラニル酸も生成し、しかもこれは５－フルオルアントラニル酸から分離することができない。
【０００４】
５－フルオルアントラニル酸アルキルエステルは、塩化チオニルを用いて５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸を対応する酸塩化物に転化し、次いでこれをアルキルアルコールと

反応させ５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルを生成し、そしてこれを今度は触媒的還元して対応する５－フルオルアントラニル酸アルキルエステルに転化することによって製造できる（Ｊ．　Ａｍ．　Ｃｈｅｍ．　Ｓｏｃ．　１９９４，　６６，　１１６５－１１６６）　。ニトロ塩化ベンゾイルが熱的に不安定でありそして分解反応を起こしやすいことが知られている。この理由のため、それらを蒸留して処理し、そして要求される程度まで精製することができない。それ故、この合成方法の工業的利用は非常に問題が多く、しかも安全性を確保するのに非常に費用がかかる。

【０００５】

ドイツ特許出願公開第２３　４５　７７８　号明細書は、ハロゲン化ニトロ安息香酸アルキルエステル、特に５－クロロ－２－　ニトロ安息香酸メチルエステルを、硫酸及び硝酸の存在下でハロゲン化安息香酸アルキルエステルをニトロ化することによって製造する方法に関する。この反応において、硝酸と硫酸の混合物が使用されそしてこの酸混合物は、反応体のハロゲン化安息香酸アルキルエステルを含有する反応域に添加される。このハロゲン化安息香酸アルキルエステルに挙げられる例は５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸メチルエステルを包含する。

【０００６】

しかし、ニトロ化の実行については、単一の実施例、即ち５－クロロ－２－　ニトロ安息香酸メチルエステルの反応でしか実験的に証明されていない。３－クロロ安息香酸メチルエステルを１，２－ジクロロエタン中に溶解し、この溶液を－１０　℃まで冷却しそして硝酸と硫酸の混合物をゆっくりと添加する。５－クロロ－２－　ニトロ安息香酸メチルエステルの収率は８５ｍｏｌ％であり、そして純度は８０重量％　でしかなく、これは使用した３－クロロ安息香酸メチルエステルの純度が９４重量％　であるのを考えるとかなりの劣化を表している。

【０００７】

【発明が解決しようとする課題】

５－フルオルアントラニル酸、特に異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸、及び５－フルオルアントラニル酸アルキルエステルは、薬剤　（チェコスロバキア特許第１５９　５７０　号明細書）　、除草剤　（米国特許第３　９０５　８００　号明細書、ヨーロッパ特許出願公告第０　１０９　５７５　号明細書、米国特許第４　３８８　４７２　号明細書）　、植物成長調節剤　（フランス特許第２　５４１　２８８　号明細書）　及びキナゾリンタイプの殺カビ剤　（米国特許第４　８２４　４６９　号明細書）　の製造のための高価値な先駆物質である。それ故、安全に対する要求を満たした上で簡単な方法によってこれらの化合物を工業的に入手可能にすることにかなりの関心が持たれている。加えて、この方法は、所望の生成物が高収率で得られるということばかりでなく、非常に高い純度で得られることも保証しなければならない。

【０００８】

【課題を解決するための手段】

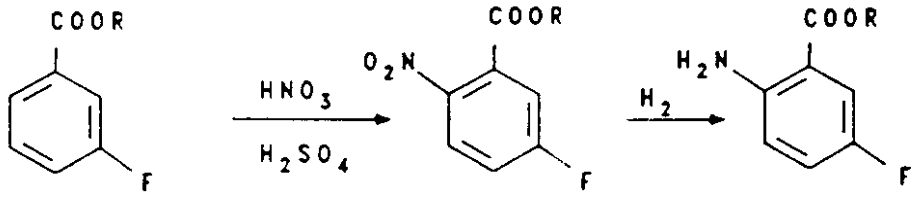
この課題は、５－フルオルアントラニル酸アルキルエステル及び／　または５－フルオルアントラニル酸を製造する一つの方法によって解決される。これは、３－フルオル安息香酸アルキルエステルを硫酸中に溶解しそしてこの溶液をニトロ化用酸と－１０　～３０℃で反応させ、次いで水を添加し、ニトロ化された反応生成物を分別しそしてこれを、白金族の金属と硫黄から成る触媒が存在する高圧下で５０～１２０　℃において水素と反応させ、そして所望ならば蒸留して５－フルオルアントラニル酸アルキルエステルを取り出し、そしてそれらを加水分解して５－フルオルアントラニル酸を生成させることから成る。

【０００９】

該方法は以下の式を基本とする：

【００１０】

【化１】



3-フルオル安息香酸アルキルエステル（R = アルキル）	5-フルオル-2- ニトロ安息香酸アルキルエステル	5-フルオルアントラニル酸アルキルエステル

【００１１】
３－フルオル安息香酸アルキルエステルとしては、３－フルオル安息香酸のＣ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルエステルを使用するのが一般的である。
適当な３－フルオル安息香酸アルキルエステルは、３－フルオル安息香酸メチルエステル、３－フルオル安息香酸エチルエステル、３－フルオル安息香酸ｎ－プロピルエステル、３－フルオル安息香酸イソプロピルエステル、３－フルオル安息香酸ｎ－ブチルエステル及び／　または３－フルオル安息香酸イソブチルエステルである。
【００１２】
特に適当な出発材料は３－フルオル安息香酸メチルエステル及び／　または３－フルオル安息香酸エチルエステルである。
ある場合において、３－フルオル安息香酸アルキルエステルとして３－フルオル安息香酸メチルエステルを使用するのが有利であり得る。３－フルオル安息香酸アルキルエステルを硫酸中に溶解させ、この際溶解中に選択される温度があまり高くないように注意しなければならない。一般的に３－フルオル安息香酸アルキルエステルは０　～２０℃で硫酸中に溶解する。しかし、より高い温度、例えば４０℃までの温度で溶解させることが可能である。
【００１３】
この溶解処理に使用する硫酸は可能な限り水を含むべきではなく、むしろ濃硫酸の形で使用するべきである。通常、９８～１００　重量％　濃度のＨ$_2$ＳＯ$_4$　中に３－フルオル安息香酸アルキルエステルを溶解する。
【００１４】
本発明の方法を行う際は、硫酸を充分な量で使用することに注意しなければならない。一般的に、３－フルオル安息香酸アルキルエステルを基準として、２　～１０重量部、特に３　～６　重量部のＨ$_2$ＳＯ$_4$　に３－フルオル安息香酸アルキルエステルを溶解させれば充分である。
【００１５】
次いで硫酸中に溶解した３－フルオル安息香酸アルキルエステルをニトロ化用酸で処理する。ニトロ化用酸という用語はＨＮＯ$_3$とＨ$_2$ＳＯ$_4$　の混合物のことであり、その際硝酸と硫酸の両方が高濃縮型、即ちその水含分が０　～３　重量％　である形で使用される。
【００１６】
通常使用されるニトロ化用酸は９５～１００　重量％　濃度のＨＮＯ$_3$と９８～１００　重量％　濃度のＨ$_2$ＳＯ$_4$　との混合物である。ニトロ化用酸として一般的に使用される混合物は、ＨＮＯ$_3$１　重量部とＨ$_2$ＳＯ$_4$２～６　重量部から成る。
【００１７】
３－フルオル安息香酸アルキルエステルのニトロ化は、過剰のまたは不足のどちらかのニ

トロ化用酸を用いて行うことができる。通常、３－フルオル安息香酸アルキルエステル１ｍｏｌ当たり０．８　～１．２　当量のニトロ化用酸　（それが含む硝酸を基準として）　が使用される。一連の場合において、３－フルオル安息香酸アルキルエステル１ｍｏｌ当たり０．９５～１．０５当量のニトロ化用酸　（それが含む硝酸を基準として）　を使用するのが有利であり得る。この反応は、３－フルオル安息香酸アルキルエステルを基準として等量のニトロ化用酸を用いた場合に特に簡単である。

【００１８】

ニトロ化用酸との反応の間は高すぎる温度は避けるべきである。一般的に、－１０　～＋３０　℃でニトロ化を行えば充分である。一連の場合に対し、０　～３０℃、特に０　～２０℃の温度範囲で充分であることが証明されている。

【００１９】

ニトロ化が終了したら、得られた反応混合物に水を添加する。ここで水で希釈する間は温度はあまり高い温度になるべきではない。必要ならば、反応混合物及び／　または添加される水を冷却することが推奨される。一般的に、水の添加は、約４０～約６０℃の温度範囲が守られるように行わなければならない。

【００２０】

ニトロ化後に得られた反応混合物を、まだ少量の３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルを含む５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルが分離するまで水で希釈するのが有利である。これに関連し、このニトロエステルが液状で分離できるように温度を選択すれば本方法は特に簡単である。所望の生成物を含有する有機相は、硫酸を含有する水性相から分離される。この水性相は、工業において一般的な方法によって再生し再利用可能な１００％濃度の硫酸にすることができる。有機相は、必要ならば４０～６０℃で水で洗浄した後に、次の還元工程に使用される。

【００２１】

ニトロ化工程単独で価値のある生成物が高純度で得られることは驚くべきことである。所望の５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルに加えて、ほんの約２　重量％　またはそれよりも少ない量の不所望の３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルが存在する。価値ある生成物の純度がかなり低い、ドイツ特許出願公開第２３４５　７８８　号明細書によって実験的に証明される３－クロロ安息香酸メチルエステルのニトロ化から見れば、上記の結果は予期できない結果であろう。しかしこれに関して、約２　重量％　の割合の３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルによって、次の５－フルオル－２－　安息香酸アルキルエステルの使用の際に黙認できないほどの多大な制限が課せられることを注意する必要がある。

【００２２】

本発明の方法の第一の利点は、５－フルオルアントラニル酸エステル及び／　または５－フルオルアントラニル酸の純度を劣化させることなく、この方法が柔軟に使用できることである。実際、この方法は、付加的に精製することなく、ニトロ化後に得られた反応混合物を還元工程に使用すること、あるいは比較的簡単な方法で、不所望の３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルを分別しそしてこの結果生じた異性体不含の５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルを還元工程に導入することを、望ましくまたは要求される通りに可能にする。これに加えて、この異性体不含の５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルを加水分解して異性体不含の５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸に転化しそしてこれを還元することもできる。異性体不含のニトロ化生成物を還元することによって、異性体不含の５－フルオルアントラニル酸アルキルエステルまたは異性体不含の５－フルオルアントラニル酸のどちらかが生成される。所望ならばこれらの２　つの化合物の混合物も製造することができる。

【００２３】

３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルを不純物として含む反応混合物の精製は、比較的安価で溶融結晶化（ｍｅｌｔ　ｃｒｙｓｔａｌｌｉｚａｔｉｏｎ）によって行われる。この溶融結晶化では、液体の形で存在するニトロ化生成物を冷却することに

よって完全に結晶化させ、次いで適当な装置　［滴下型装置（ｄｒｏｐｐｉｎｇ－ｔｙｐｅ　ａｐｐａｒａｔｕｓ）　、結晶化塔］　を用いて、固形分　（残留塊）　から分離され得る液体分が生じるまで１　時間当たり０．５　～２　℃の速度で極めてゆっくりと加熱する。所望の生成物（５－　フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステル）　は残留塊中にとどまる一方、この液体分が３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルを含むのが好ましい。この精製操作は、溶融した画分を分析することによって監視する。溶融した画分が異性体的に純粋な５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルの存在を示したら、精製操作を完了し次いで残留塊を強制溶融（ｆｏｒｃｅｄ　ｍｅｌｔｉｎｇ）によって液化しそして次の工程に付する。前に得られた画分　（“滴下油”）　を、その全部または一部を下流の溶融結晶化工程に付してもよい。

【００２４】

このようにして異性体的に純粋な形で得られた５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステルの加水分解はアルカリ性媒質中または酸性媒質中のどちらかで行うことができる。一般的に、例えば水性鉱酸を用いた酸性加水分解が好ましい。

【００２５】

更なる処理のために、上述した通り、ニトロ化された反応生成物を、白金族金属及び硫黄から成る触媒の存在下で水素と反応させる。便宜的には、ニトロ化反応生成物を基準として０．０１～０．１　重量％　の白金族金属を使用する。

【００２６】

適当な触媒は、ＰｄまたはＰｔ及び硫黄を含む触媒である。担持された触媒、特にＰｄまたはＰｔを含む担持された触媒を使用すればこの還元処理は特に簡単である。特に適当な触媒は、担体としての活性炭上に担持したＰｄまたはＰｔ、及び少量の硫黄化合物を含む触媒である。この硫黄化合物を別に触媒に添加してもよいしまたは触媒中に存在させてもよく、そして所望ならば別の硫黄化合物の存在下で、例えば亜硫酸化または硫化触媒の形で使用することができる。触媒は少量の硫黄化合物を含む。一般的に、硫黄化合物と白金族金属とを０．０５～４０：１、特に０．２　～１０：１の比で使用する。適当な硫黄化合物は、チオ尿素、ジメチルスルホキシド、チオフェン及び／　またはアルカリ金属亜硫酸塩である。

【００２７】

ニトロ化反応生成物と水素との反応を不活性溶媒の存在下で行うことが推奨される。使用され得る適当な不活性溶媒は、H_2O　、アルコール、特に１　～５　個の炭素原子を有する脂肪族アルコール、トルエン、キシレン、キシレンの異性体混合物、クロロベンゼン及び／　またはジクロロベンゼンである。

【００２８】

異性体的に純粋な５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸を水素と反応させるのならば、この異性体的に純粋な５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸の塩水溶液をニトロ化反応生成物として使用するのが有利である。

【００２９】

水素との反応は加圧下で行われ、０．５　～１０、特に１．０　～３．０ＭＰａの圧力を用いれば充分である。上述した通り、水素での還元は５０～１２０　℃で行われる。多くの場合、この反応は６０～１００　℃で行えば充分であることが証明されている。還元処理が完了したら、触媒を濾過して取り除きそして溶媒中に溶解している生成物を生じた水性相から分離する。蒸留することによって有機相から溶媒を取り除き、残液生成物として５－フルオルアントラニル酸アルキルエステルを得て、必要ならばこれを蒸留して精製する。異性体含有ニトロエステルを還元処理に用いた場合は、３－フルオルアントラニル酸アルキルエステルが副生成物として含まれる５－フルオルアントラニル酸アルキルエステルを、分別蒸留し、初期留分として３－フルオルアントラニル酸アルキルエステルを分別し、そして残液生成物として５－フルオルアントラニル酸アルキルエステルを残留させるか、または更に蒸留して異性体的に純粋な生成物としてそれを得ることによって精製する。所望ならば、この異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸アルキルエステルを加

水分解することによって５－フルオルアントラニル酸に転化してもよい。それ故、異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸アルキルエステル及び／　または異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸を得るために粗ニトロ化反応生成物を精製することは絶対的に必要というわけではない。この適切な精製段階は後の時点で、即ち還元の終了後に行ってもよい。それ故、本発明の方法は、特に有利な方法において変化可能であることが証明され、そして特殊なケースそれぞれの要求に対応して適合させることができる。実際、この方法は、一方で異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸アルキルエステル及びまた他の一方では異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸を製造するばかりでなく、必要ならば、異性体的に純粋な５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸アルキルエステル及び異性体的に純粋な５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸、及びこれらの化合物の混合物をも製造する。

【００３０】

以下の実施例は本発明を説明するが、これは本発明を限定しない。

【００３１】

【実施例】

実施例１

３－フルオル安息香酸エチルエステル　（純度：９９．７　重量％）５０４　部を１００％濃度の硫酸２０２５部中に、３５℃未満の温度下に撹拌と穏やかな冷却をしながら溶解する。次いで９８％　濃度の硝酸２１０　部と１００％濃度の硫酸４２０　部の混合物を１０～２０℃の温度下に９０分にわたって滴下し、そして得られた混合物を冷却しないで１　時間の間撹拌する。次いでこのニトロ化混合物を、温度が５０℃を越えないような速度で氷水９９５　部中に流し込み、そして液体として分離するフルオルニトロ安息香酸エチルエステルを単離し次いで３　つに分けて５０℃の温度で熱水２００　部を用いて中性になるまで洗浄する。

【００３２】

還元のためには、この生成物は水含分を測定した後に湿潤した形で使用することができ（実施例　５参照）　、そして溶融結晶化による異性体分離のためには　（実施例　３参照）　、１００　℃の減圧下で乾燥させる。５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸エチルエステル９８．２％　及び３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸エチルエステル１．８％から成り、４４．６℃の凝固点ｓ．ｐ　と異性体混合物を基準とし９９％　よりも高い純度（ＧＣ）を有するフルオルニトロ安息香酸エチルエステル５８０　部が得られる。これは、使用した３－フルオル安息香酸エチルエステルを基準とし、理論値の９０％　の収率に相当する。

実施例２

３－フルオル安息香酸メチルエステル７２．４部を１００％濃度の硫酸３００　部中に、３０℃未満の温度で撹拌しながら溶解させ、この溶液を０　～１０℃に冷却し次いで９８％　濃度の硝酸３２．７部及び１００％濃度の硫酸７８．３部から成る混合物を、２　時間の間にわたって連続的に　０～１０℃に冷却しながら滴下し、そして得られた混合物を３　時間の間冷却しないで撹拌し、この間にこのニトロ化混合物の温度は２０℃まで上昇する。次いで水１７５　部を、再び連続的に冷却しながら滴下する。フルオルニトロ安息香酸メチルエステルが油として分離し、これを分別し、何回かに分けて中性になるまで水３５０　部を用いて洗浄し、そして１００　℃の減圧下で乾燥させる。５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸メチルエステル９８．１％　及び３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸メチルエステル１．９％から成り、３４．０℃のｓ．ｐ　と異性体混合物に基づいて９９％　よりも高い純度（ＧＣ）を有するフルオルニトロ安息香酸メチルエステル９２部が得られる。これは、使用した３－フルオル安息香酸メチルエステルを基準として理論値の９８．４％　の収率に相当する。

実施例３

実施例１に従い製造された、４４．６℃のｓ．ｐ　を有する無水フルオルニトロ安息香酸エチルエステル１２９５．８部［５－　フルオル－２－　ニトロ安息香酸エチルエステル

１２７２．５部（９８．２％）　と３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸エチルエステル２３．３部（１．８％）から成る異性体混合物］　を液体溶融物の形で、滴下型装置　（閉塞可能な底部排出口を有する、加熱された鉛直型ガラスチューブ、直径　５ｃｍ、高さ６０ｃｍ）　に入れ、そして２０℃に冷却して一晩かけて完全に結晶化させる。翌朝結晶化が完了したら、この滴下型装置を、底部排出口を開いて１　時間当たり１　℃の速度で連続的に加熱し、そして滴り落ちた画分をガスクロマトグラフィーによってその時の異性体組成について分析する　（画分分析は以下の表に記載する）　。

【００３３】

３４℃において、３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸エチルエステルが豊富な溶融生成物が滴り始める。温度が４４．５℃に達したときに、当初の生成物の約２５％　が滴り落ち、これは９８％　の不所望異性体を含む。滴下型装置中に残る残留塊は、９９．９５％の純度（ＧＣ）と４５．６℃のｓ．ｐ　を有する異性体的に純粋な５－フルオル－２－ニトロ安息香酸エチルエステルである。

【００３４】

【表１】

画分分析

画分	温度 (℃)	量 (g)	3-フルオル-2- ニトロ安息香酸エチルエステル			当初生成物を規準とした% (累積値)
			含有率 (%)	量 (g)	Σ量 (g)	
1	34-36	18.3	31.1	5.7	5.7	1.4
2	36-38	17.3	18.5	3.2	8.9	2.7
3	38-40	36.1	14.4	5.2	14.1	5.5
4	40-42	8.9	9.0	0.8	14.9	6.2
5	42-43	14.1	6.4	0.9	15.8	7.3
6	43-43.5	42.4	4.5	1.9	17.7	10.6
7	43.5	27.6	4.0	1.1	18.8	12.7
8	43.5	42.5	4.0	1.7	20.5	16.0
9	43.5-44	68.4	2.3	1.6	22.1	21.3
10	44-44.5	43.9	1.8	0.8	22.9	24.7

【００３５】

その結果、異性体的に純粋な５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸エチルエステルの収率は、使用した異性体混合物を基準として７５．３％　である。画分４－１０を次の溶融結晶化に付することによって、純粋エステルの収率を８９～９１％　まで向上させることができる。

実施例４

２０％　濃度の塩酸９１２　部と氷酢酸６００　部を、実施例３に従って溶融結晶化によって製造された異性体的に純粋な５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸エチルエステル２１３　部に添加し、次いでこの混合物を２０時間１００　℃に加熱し、この際水性エタノール５４５　部が加水分解の間に留去される。次いで、この混合物を室温まで冷却しそして析出した５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸を吸引濾過器を用いて単離する。このフィルターケークを３００　～４００　部の水を用いて中性になるまで洗浄する。濾液を約１５０　部まで濃縮する。冷却するにつれ、更なる５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸が析出し、これを、濾過及び洗浄した後に、最初の析出物と一緒に精製する。

【００３６】

湿潤生成物　（水含分２１．３％）２３０　部が得られ、これはそのまま還元処理に使用することができる　（実施例７参照）　。

減圧下１００　℃で乾燥することによって、１３４　～１３５　℃の融点を有する異性体的に純粋な５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸１８１　部が得られ、これは理論値の９７．８％　に相当する。

実施例５

キシレン３４４　部、トリエチルアミン１　部、触媒　（木炭上にＰｔ５％が担持した水含分５０％　の湿潤触媒）４．５部及び亜硫酸ナトリウム０．０５部を水素化用オートクレーブ中に入れる。ガス空間に窒素及び水素をそれぞれ３回フラッシュした後、このオートクレーブを撹拌しながら８０～８５℃に加熱し、そして１．５　～２．０ＭＰａの水素圧において、トリエチルアミン１　部も添加されているキシレン５１６　部中の５－フルオルニトロ安息香酸エチルエステル　［実施例１に従い製造された異性体混合物であり、５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸エチルエステル３９２．８　部（９８．２％）　と３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸エチルエステル７．２　部（１．８％）から成るもの］４００部溶液を９０分にわたってポンプ供給する。

【００３７】

圧力が低下しなくなったら、８５～９０℃で撹拌を２０分間続け、このオートクレーブを解放し、そして触媒を３０～６０℃において加圧濾過器を用いて濾過する。

水性相を濾液から分別し、キシレンを蒸留しそして残った粗フルオルアントラニル酸エチルエステルを１ｔｏｒｒ　の減圧下で分別する。異性体の３－フルオルアントラニル酸エチルエステル（ｂ．ｐ．$_1$：　８５－９５　℃）　を全て含む５％の初期留分　（使用した粗生成物を基準とした値）　の後に、純粋な５－フルオルアントラニル酸エチルエステル（ｂ．ｐ．$_1$：　１０２　℃）　が留出する。これは、使用した異性体混合物を基準として理論値の９３．５％　の収率で得られる。純度は９９．９％　である（ＧＣ）。

【００３８】

亜硫酸ナトリウム０．０５部をチオ尿素０．０１部に、そしてトリエチルアミンをアリコート量のモルホリンに代えても、結果は同じ手順に対し同一である。

実施例６

実施例５に従い、メタノール３１６　部、トリエチルアミン１．５　部及び触媒　（木炭上にＰｔ５％が担持した水含分５０％　の湿潤触媒）５部及びジメチルスルホキシド０．０５部を先ず導入し、そして８５～９０℃の１．０　～１．５ＭＰａの水素圧において、トリエチルアミン０．５　部も添加されているメタノール３９５　部中の５－フルオルニトロ安息香酸メチルエステル　［実施例２に従い製造された異性体混合物であり、５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸メチルエステル３４１．４　部（９８．１％）　及び３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸メチルエステル６．６　部（１．９％）から成るもの］３４８部溶液を６０分間にわたってポンプ供給する。反応が終了した後、触媒を濾過して分別しそして濾液を分別蒸留する。初期留分　（メタノール／　水）　の後に、９０－１０３℃／１ｔｏｒｒにおいて、全ての３－フルオルアントラニル酸メチルエステルを含む中間留分が得られ（１７．７　部＝６％）、その後異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸メチルエステル（ｂ．ｐ．$_1$：　１０４　℃）　が留出する。９９．９％　の純度で２７２　部得られ、これは使用した異性体混合物を基準として理論値の９２％　の収率に相当する。

実施例７

実施例３に従って溶融結晶化によって製造された異性体的に純粋な５－フルオル－２－ニトロ安息香酸エチルエステル４００　部を実施例５に従い接触的還元する。

【００３９】

触媒と水性相を分別しそして有機相を１００　℃における１００ｔｏｒｒ　の減圧下で乾燥した後、異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸エチルエステルが９９．７％　の純度（ＧＣ）、９８．９％　の収率で得られる。

【００４０】

異性体的に純粋な５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸エチルエステルを、同様に製造された異性体的に純粋な５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸ｎ－プロピルエステルのアリ

コート量に代え、そして同一の手順を用いた場合、異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸ｎ－プロピルエステルが匹敵する収率及び品質で得られる。

実施例８

水４５０　部及び触媒　（木炭上にＰｔ５％が担持した水含分５０％　の亜硫酸化湿潤触媒）２．５部を水素添加用オートクレーブ中に入れる。ガス空間に窒素及び水素をそれぞれ３　回フラッシュした後、このオートクレーブを撹拌しながら９０℃に加熱し、そして１．０　～２．０ＭＰａの水素圧において、１２．５％　濃度の水酸化ナトリウム４００　部中の異性体的に純粋な５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸　（溶融－　結晶化された５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸エチルエステルを実施例３　及び４　に従い酸性加水分解して製造されたもの）２３１部溶液を６０分間にわたってポンプ供給する。

【００４１】

圧力が低下しなくなったら、撹拌を９０℃で２０分間続け、このオートクレーブを解放し、触媒を４０～６０℃で濾別しそしてこの水性濾液を塩酸を用いて酸性化する。異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸が析出する。これを濾別し、中性になるまで水で洗浄しそして１００　℃の減圧下で乾燥する。

【００４２】

１８２　～１８２．５　℃の融点と９９．７％　の純度（ＨＰＬＣ）を有する異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸１７９　部が得られ、これは使用した異性体的に純粋な５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸を基準として理論値の９２．４％　の収率に相当する。

実施例９

実施例５　に従って製造された異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸エチルエステル１８３　部及び２０％　濃度の塩酸９１２　部を環流下に１０時間加熱する。次いで、生じたエタノール及び水性塩酸の大部分を蒸留して取り除く。残留した生成物のｐＨを水酸化ナトリウム溶液を用いて４．０　に調節する。晶出した異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸を濾別し、中性になるまで水で洗浄しそして１００　℃の減圧下で乾燥する。

【００４３】

１８２　～１８２．５　℃の融点及び９９．８％　の純度（ＨＰＬＣ）を有する異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸１４９　部が得られ、これは使用した異性体的に純粋な５－フルオルアントラニル酸エチルエステルを基準として理論値の９６．１％　の収率に相当する。

比較例１

（ドイツ特許出願公開第２３　４５　７８８　号明細書の実施例１に従う３－フルオル安息香酸メチルエステルのニトロ化）

９５％　濃度の硝酸３３．８部及び９８．６％　濃度の硫酸８１．６部の混合物を、最初に導入された、塩化メチレン５０部中の３－フルオル安息香酸メチルエステル　（純度９９．８％）１７２．４　部溶液に－１０　℃で３　時間にわたって滴下する。次いで、この混合物を－１０　℃で２　時間、そして０　～３０℃で３　時間撹拌する。引き続いて、この反応混合物から、１，２－ジクロロエタンを用いてフルオルニトロ安息香酸メチルエステルを抽出しそして溶媒を蒸発させることによって単離する。

【００４４】

以下の組成を有する７９．８部の生成物が得られる：

１３．３％　　＝　　３－フルオル安息香酸メチルエステル１０．６部

８４．４％　　＝　　５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸メチルエステル６７．４部

２．３％　　＝　　３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸メチルエステル１．８　部；

言い換えれば、所望の５－フルオル－２－　ニトロ安息香酸メチルエステルが８５．３％　の収率で生成する。その純度は８４．４％　でしかなく、そして異性体比は５－フルオ

ル－２－　ニトロ安息香酸メチルエステル９７．３％　に対し、３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸メチルエステル２．７％であり、本発明の方法を用いた場合（５－　フルオル－２－　ニトロ安息香酸メチルエステル９８．１～９８．２％　に対し３－フルオル－２－　ニトロ安息香酸メチルエステル１．８　～１．９％）　よりも劣っている。

比較例２

調節剤　（硫黄化合物）　の不存在下での５－フルオルニトロ安息香酸エチルエステル　（実施例１に従い製造した異性体混合物）　の接触的還元

亜硫酸ナトリウム０．０５部またはチオ尿素０．０１部を添加するのを省略することを除いて実施例５の手順を繰り返し、接触的還元及び蒸留による処理を行った後に、匹敵する収率で５－フルオルアントラニル酸エチルエステルが得られるが、これは０．３　～０．４％のアントラニル酸エチルエステル　（フッ素の水素化分解的脱離によるもの）　を含むため、次の反応に使用することができない。この不純物が５－フルオルアントラニル酸メチルエステルと同じ沸点を有するため、厳密に分別したとしてもこれを蒸留によって除去することはできない。

フロントページの続き

(72)発明者　ジーグフリート・プランカー
ドイツ連邦共和国、６１４６２　ケーニッヒシユタイン、カスタニーンウエーク、１７
(72)発明者　テオドール・パーペンフース
ドイツ連邦共和国、６０４３３　フランクフルト、ハインリッヒー　ブライヒエルー　ストラーセ、４０
(72)発明者　ギユンター・バルテルス
ドイツ連邦共和国、３０９３８　ブルクウエーデル、フオンー　エルツー　ストラーセ、１８アー

審査官　星野　紹英

(56)参考文献　特開平０２－２４３６５３（ＪＰ，Ａ）
特開昭５６－００８３４８（ＪＰ，Ａ）
特開昭４９－０９２０３６（ＪＰ，Ａ）
特開平０４－１８２４５６（ＪＰ，Ａ）
特開昭４８－０５７９３８（ＪＰ，Ａ）
特開昭４７－０２２３９１（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.^{7}，ＤＢ名)
C07C229/00
C07C227/00