(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103917515 A
(43)申请公布日 2014.07.09

(21)申请号 201280036985.2
(22)申请日 2012.07.20
(30)优先权数据
2011-165361 2011.07.28 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.01.24
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2012/068409 2012.07.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/015203 JA 2013.01.31
(71)申请人 日本轻金属株式会社
地址 日本东京
申请人 东丽精细化工株式会社
(72)发明人 加藤智规 甲斐亮太 小林幸基
(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 刘多益
(51)Int.Cl.
C07C 69/76(2006.01)
C07C 67/14(2006.01)
C07B 61/00(2006.01)

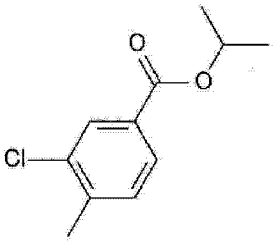
权利要求书1页 说明书8页

(54)发明名称

3-氯-4-甲基苯甲酸异丙基酯及其制造方法

(57)摘要

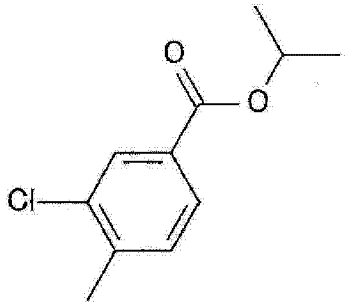
本发明提供了一种作为功能性高分子材料或农药·医药品等的合成中间体有用的新颖物质3-氯-4-甲基苯甲酸异丙基酯及其制造方法。将4-甲基苯甲酰氯在氯和路易斯酸催化剂的存在下进行核氯化，将所得的3-氯-4-甲基苯甲酰氯用异丙醇进行酯化而制造式(1)所表示的3-氯-4-甲基苯甲酸异丙基酯。



(1)

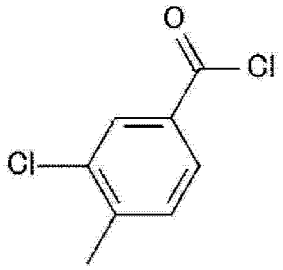
CN 103917515 A

1. 下式(1)所表示的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯，



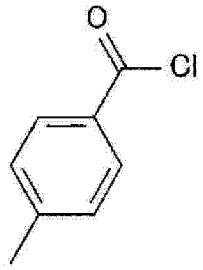
(1)

2. 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的制造方法，其特征在于，搅拌下在下式(2)所表示的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯中滴下异丙醇而使其反应，对所得的反应产物进行分离提纯，



(2)

3. 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的制造方法，其特征在于，将下式(3)所表示的 4- 甲基苯甲酰氯在氯和路易斯酸催化剂的存在下进行核氯化，搅拌下在所得的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯中滴下异丙醇而使其反应，接着对所得的反应产物进行分离提纯，



(3)

3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯及其制造方法

技术领域

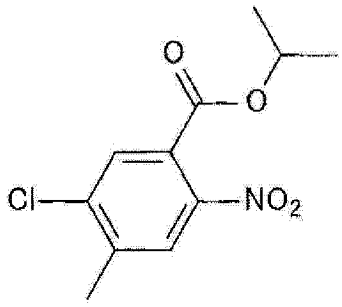
[0001] 本发明提供了一种新颖物质 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯，还提供了能够在工业上以高收率、且以高纯度制造该 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的制造方法。

背景技术

[0002] 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯是苯环上有甲基、氯基和酯基取代的三取代芳香族化合物，除了作为芳香族聚酰胺或芳香族聚酯等功能性高分子材料的合成中间体而备受期待以外，也是作为用于制造 6- 芳基羟喹啉衍生物的中间体有用的物质，该 6- 芳基羟喹啉衍生物是近年来受到瞩目的作为农园艺用杀虫剂或杀菌剂等的农药或医药品制造的合成中间体有用的物质。

[0003] 对此，专利文献 1 记载了在制造作为农业制造的合成中间体有用的 6- 芳基羟喹啉衍生物时使用下式（4）表示的 5- 氯 -4- 甲基 -2- 硝基 - 苯甲酸异丙基酯作为其合成中间体的教导，或者可通过在 5- 卤代 -4- 烷基 - 苯甲酸酯的苯核的 2- 位上导入硝基的硝基化反应来制造该 5- 卤代 -4- 烷基 -2- 硝基 - 苯甲酸酯（化合物 4）的启示。

[0004]



（4）

[0005] 然后，该专利文献 1 中，对于构成 5- 卤代 -4- 烷基 -2- 硝基 - 苯甲酸酯的制造原料的 5- 卤代 -4- 烷基 - 苯甲酸酯，还记载了通常能够购入。但是，该专利文献 1 中并没有记载具体如何能够得到 5- 卤代 -4- 烷基 -2- 硝基 - 苯甲酸酯，此外，特别是对于 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯，尽管具体已知各种苯甲酸酯衍生物，但包括其制造方法在内具体并未知晓。

[0006] 但是，制造上述苯环上具有甲基、氯基和酯基的三取代芳香族化合物时，根据苯环上导入的这些取代基的种类及其数量和配置，除了构成制造中间体的物质的物性、反应性、取向性（位置选择性）等理化学性质大为不同以外，后续工艺中的处理方法也大相迥异，在需要大量生产或所得三取代芳香族化合物的高纯度化的工业生产中，如何选择原料、和以何种顺序导入这些取代基是极为重要的问题。

[0007] 于是，在要合成这种苯环上具有甲基、氯基和酯基的三取代芳香族化合物时，通常考虑如下的合成路线：作为起始原料采用容易获取的 4- 甲基苯甲酸，将该 4- 甲基苯甲酸溶解于四氯化碳等溶剂中，在反应溶剂中核氯化（日文：核塩素化）而合成 3- 氯 -4- 甲基苯甲

酸，接着使所得的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸与亚硫酰氯反应而合成 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯，再于异丙醇中滴下 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯而酯化，获得目的物 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯。

[0008] 然而，这种合成路线在实验室中容易成立，但在需要大量生产或所得三取代芳香族化合物的高纯度化的工业生产中，作为原料所采用的 4- 甲基苯甲酸或其核氯化产物 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸都是高熔点物质，因此在以这些物质作为原料的合成反应中需要大量用于溶解这些物质的溶剂，必然地除了必需从反应混合物中除去所用的溶剂的操作以外，还会产生以下问题，即，反应原料与反应产物之间的熔点・沸点・升华点接近，反应产物的分离提纯变得困难而在高纯度化上需要极大的工夫和成本，同时各反应工序之间暂时保管中间体时容易固化，需要在进行后续工序时再溶解等的问题。此外，由 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸合成 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯时必需使用亚硫酰氯，因此所得的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯中存在硫类物质作为杂质，预想使用该 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯而合成的目的物 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯中也混入硫类物质作为杂质。

[0009] 另外，专利文献 2 中记载了将 4- 甲基苯甲酰氯在氯和路易斯酸催化剂的存在下进行核氯化而制造 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯。

[0010] 现有技术文献

[0011] 专利文献

[0012] 专利文献 1 :WO2010/007964 号公报

[0013] 专利文献 2 :日本专利特开平 07-330663 号公报

发明内容

[0014] 发明所要解决的技术问题

[0015] 于是，本发明人对工业上有利地制造作为功能性高分子材料或农药・医药品等的合成中间体有用的新颖物质 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的方法反复进行了深入研究，结果发现，使用采用三氯甲苯或亚硫酰氯等对 4- 甲基苯甲酸进行氯化而在工业上容易得到的 4- 甲基苯甲酰氯，通过该 4- 甲基苯甲酰氯的核氯化来制造 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯，在所得的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯中滴下异丙醇而酯化，由此能够以高收率在工业上容易地制造高纯度的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯，从而完成了本发明。

[0016] 因此，本发明的目的是提供一种作为功能性高分子材料或农药・医药品等的合成中间体有用的新颖物质 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯。

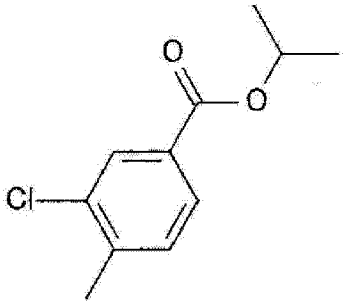
[0017] 此外，本发明的目的是提供一种使 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯与异丙醇反应、能够以高收率在工业上有利地制造高纯度的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的制造方法。

[0018] 进而，本发明的目的是提供一种以 4- 甲基苯甲酰氯为原料、能够以高收率在工业上有利地制造高纯度的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的制造方法。

[0019] 解决技术问题所采用的技术方案

[0020] 也就是说，本发明是下式（1）所表示的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯。

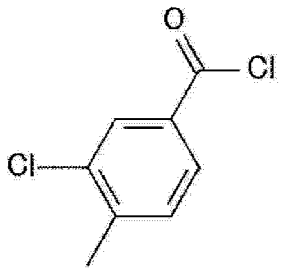
[0021]



（1）

[0022] 此外，本发明是3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的制造方法，其特征在于，搅拌下在下式（2）所表示的3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯中滴下异丙醇而使其反应，对所得的反应产物进行分离提纯。

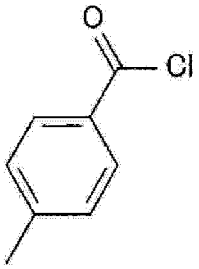
[0023]



（2）

[0024] 进而，本发明是3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的制造方法，其特征在于，将下式（3）所表示的4- 甲基苯甲酰氯在氯和路易斯酸催化剂的存在下进行核氯化，搅拌下在所得的3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯中滴下异丙醇而使其反应，接着对所得的反应产物进行分离提纯。

[0025]

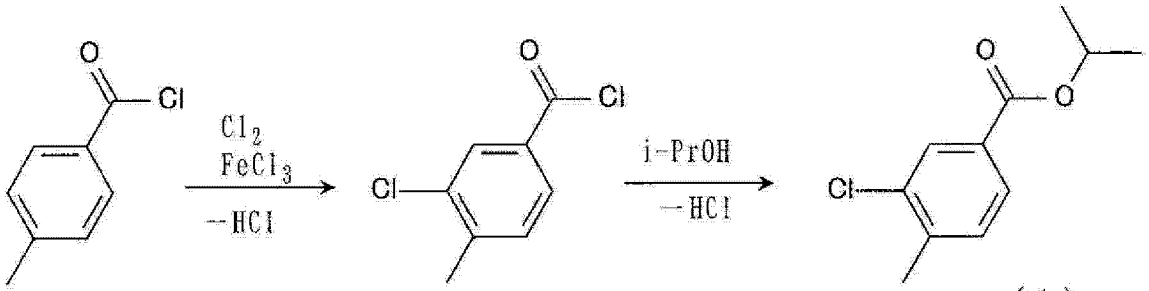


（3）

[0026] 本发明中，作为制造原料所使用的化合物3、即4- 甲基苯甲酰氯是能够通过例如由对二甲苯的空气氧化反应而制造对苯二甲酸时作为副产物生成的4- 甲基苯甲酸经由三氯甲苯或亚硫酰氯等进行氯化而在工业上容易地制造、能够容易且廉价地获取的高纯度物质。

[0027] 于是，本发明中，通过如下所述的反应机理，即，通过4- 甲基苯甲酰氯（化合物3）的核氯化反应来制造3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯（化合物2），然后通过异丙醇来进行化合物2的酯化反应，由此制造目的物3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯（化合物1）。

[0028]



（3） （2） （1）

[0029] 本发明中，先进行 4- 甲基苯甲酰氯（化合物 3）的核氯化反应来制造 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯（化合物 2）。该核氯化反应是无溶剂液相反应，通过在氯化铁等路易斯酸催化剂的存在下、于搅拌下将氯气吹入原料 4- 甲基苯甲酰氯中来进行。

[0030] 该核氯化反应的反应条件通常是反应温度在 20℃以上 160℃以下、优选在 40℃以上 60℃以下。如果该反应温度低于 20℃，则反应率下降而收率变差，用于回收原料的负荷增大。而如果反应温度高于 160℃，则二氯化物等的过氯化物的生成量增加，目的物 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯的选择率下降。由于 4- 甲基苯甲酰氯为液体，因此该核氯化反应在不使用溶剂的无溶剂条件下进行为宜。

[0031] 此外，从反应混合物中对 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯进行的分离提纯通常通过蒸馏压力 5mmHg 以上 30mmHg 以下、优选 5mmHg 以上 10mmHg 以下的减压蒸馏来进行。此外，该减压蒸馏在蒸馏塔的塔底温度为 120 ～ 150℃的范围内进行，通过该减压蒸馏，未反应原料 4- 甲基苯甲酰氯和产物 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯作为馏出物被回收。接着，在该减压蒸馏中，原料 4- 甲基苯甲酰氯作为初馏被回收，向核氯化反应的反应容器循环，再利用于核氯化反应，而作为副产物生成的二氯化物等过氯化物作为高沸点化合物从塔底被除去。

[0032] 上述 4- 甲基苯甲酰氯（化合物 3）的核氯化反应是连锁反应，在该核氯化反应中，作为路易斯酸催化剂使用氯化铁（$FeCl_3$），该氯化铁的用量相对于原料 4- 甲基苯甲酰氯（化合物 3）在 0.1 重量％以上 1.0 重量％以下、优选 0.2 重量％以上 0.4 重量％以下的范围内，同时氯导入量相对于原料 4- 甲基苯甲酰氯为 0.5 倍摩尔以上、优选 0.9 倍摩尔以上 1.1 倍摩尔以下，还在反应结束后迅速实施氮置换而将反应容器内的未反应氯迅速排出反应体系外，同时将反应终点的氯化度控制在 0.88 以上 0.91 以下，由此使一氯化物 / 二氯化物的生成比显著提高，结果，能够使核氯化反应的产物 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯（化合物 2）的收率上升，继而使以 4- 甲基苯甲酰氯（化合物 3）作为原料而得的目的物 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯（化合物 1）的收率显著提高。例如，在日本专利特开平 07-330663 号公报记载的实施例中一氯化物 / 二氯化物的生成比为 31.0 时，通过采用本发明的反应条件，如实施例所示，可使一氯化物 / 二氯化物的生成比上升至 38.6。此外，控制 4- 甲基苯甲酰氯（化合物 3）的核氯化反应时所用的氯化度是以化合物 3 的苯核上结合的四个氢原子中有几个取代为氯原子的平均值表示的数值。

[0033] 由此所得的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯（化合物 2）接着通过与异丙醇的酯化反应而形成目的物 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯（化合物 1）。这里，在制造该 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯时的酯化反应中，必需于搅拌下在 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯中滴下异丙醇而使其反应。

[0034] 使酰氯与异丙醇反应的酯化反应中，通常是于搅拌下在过剩量的醇中滴下酰氯，

但如果在过剩量的异丙醇中滴下 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯而酯化，则由该酯化反应而作为副产物生成的氯化氢气体会与异丙醇反应生成水或烯烃化合物等杂质，该生成的水使原料 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯水解，结果除了使目的物 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的收率明显下降以外，还生成来自烯烃化合物的杂质。本发明中，通过于搅拌下在 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯中滴下异丙醇，能够抑制上述水或烯烃化合物等杂质的生成，在反应结束后的反应混合物中基本未见杂质，还能够通过蒸馏提纯来容易地从反应混合物中得到高纯度的目的物质。

[0035] 在该 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯（化合物 2）由异丙醇进行的酯化反应中，异丙醇的用量为相对于 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯的理论量的 0.9 倍摩尔以上 1.2 倍摩尔以下、优选 1.0 倍摩尔以上 1.05 倍摩尔以下，如果少于 0.9 倍摩尔，则原料 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯残存，而如果多于 1.2 倍摩尔，则原料 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯与生成的水发生水解而产生作为副产物的杂质 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸。此外，该酯化反应中，由于无需使用过剩量的异丙醇，在 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯中滴下异丙醇，因此对反应容器的容积效率高而较为经济。

[0036] 此外，对于该酯化反应中的反应温度，通常在 60℃以上 140℃以下、优选 80℃以上 120℃以下，如果低于 60℃，则反应性下降，至反应结束为止所需的时间延长，而如果高于 140℃，则生成高沸点化合物而收率下降。

[0037] 然后，从酯化反应结束后的反应混合物中对 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯（化合物 1）进行分离提纯的方法通常通过蒸馏来进行。该蒸馏提纯通常在 5mmHg 以上 30mmHg 以下、优选 5mmHg 以上 10mmHg 以下的减压下，塔底温度 150℃以上 190℃以下、优选 160℃以上 180℃以下的条件下进行。通过该蒸馏提纯，未反应原料 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯和异丙醇以及生成物 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯作为馏出物被回收。接着，该蒸馏提纯中，对于作为初馏被回收的原料 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯和异丙醇，可向酯化反应的反应容器循环而再次利用于酯化反应，而杂质等高沸点化合物从塔底被容易地除去。

[0038] 发明效果

[0039] 本发明的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯是作为功能性高分子材料或农药・医药品等的合成中间体有用的新颖物质，特别是制造作为医农药中间体有用的 6- 芳基羟喹啉衍生物时的合成中间体 5- 氯 -4- 甲基 -2- 硝基 - 苯甲酸异丙基酯（化合物 4）的重要中间体。

[0040] 此外，通过本发明，使用廉价且容易获取的 4- 甲基苯甲酰氯，还使用作为路易斯酸催化剂容易获取且容易处理的氯化铁，能够以无溶剂液相反应高收率地制造高纯度的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯，从原料、反应装置和经济性等的观点来看在工业上非常有利。

具体实施方式

[0041] 以下基于实施例及参考例，对本发明的内容进行具体说明。

[0042] 实施例

[0043] [3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯的制造]

[0044] 在装有回流冷凝器及排气水洗装置的 1000ml 褐色反应烧瓶中，投入气相色谱百分率 99.7％的 4- 甲基苯甲酰氯 927.6g（6.0mol）和氯化铁 2.9g（0.3 重量％），在保持反

应温度为 50 ～ 55℃的同时于搅拌下以 18.9g/ 小时的流速通入氯气，进行 22 小时反应。此时，氯导入量为 1.0，此外，反应结束后迅速实施氮置换而将反应容器内的未反应氯迅速排出反应体系外，同时将反应终点的氯化度控制在 0.90。

[0045] 反应结束后所得的反应液混合物的收量为 1113.0g，其组成以气相色谱百分率计：未反应的 4- 甲基苯甲酰氯为 12.4%、目的物 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯为 84.9%、目的物的异构体 2- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯为 0.1%、副反应产物二氯 -4- 甲基苯甲酰氯为 2.2%，一氯化物 / 二氯化物的生成比(84.9/2.2)为 38.6。此外，排气水洗装置中被回收的氯化氢量为 196.4g（5.4mol），未反应氯量为 33.3g（0.5mol）。

[0046] 将上述反应混合物在压力 10mmHg 及塔底温度 165℃的条件下减压蒸馏，得到无色液体的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯 775.1g。所得的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯的纯度以气相色谱百分率计为 99.8%，收率为 70.4%。

[0047] [3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的制造方法]

[0048] 将以上获得的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯 775.1g（4.1mol）投入反应容器，在将反应温度维持在 78 ～ 80℃的同时，于搅拌下用约 3 小时以 86g/ 小时的速度滴下异丙醇 258.7g（4.3mol；相对于 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯的摩尔比 1.05 倍量），反应结束后使温度逐渐升温至 120℃后维持在该温度而进行 10 小时熟化。

[0049] 所得的反应液混合物的收量为 926.7g，其组成以气相色谱百分率计：未反应的异丙醇为 1.3%、目的物 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯为 98.3%。此外，排气水洗装置中被回收的氯化氢量为 156.9g。

[0050] 将上述反应混合物以压力 10mmHg 及塔底温度 180℃的条件在减压下蒸馏提纯，得到无色液体的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯 685.8g。所得的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的纯度以气相色谱百分率计为 99.8%，收率为 74.0%。

[0051] [3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的结构分析]

[0052] 对于该实施例中制得的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯，测定以下理化学特性。

[0053] (1) 红外吸收光谱

[0054] 采用红外分光装置(株式会社堀场制作所(HORIBA 社)制：FT-720)作为测定装置。

[0055] 此外，作为特征性吸收，观察到如下吸收(cm^{-1})。

[0056] 1716, 1606, 1490, 1387, 1182, 833

[0057] (2) 质谱

[0058] 采用质量分析装置(岛津制作所株式会社(島津製作所社)制：GCMS-QP5050A)作为测定装置。

[0059] 此外，作为特征峰，观察到以下峰(m/e)。

[0060] 212(M^+), 170, 153(base)

[0061] (3) ^{1}H-NMR 谱(来自 TMS 的 σ ppm，$CDCl_3$ 中)

[0062] 采用核磁共振装置(布鲁克公司(Bruker 社)制：DRX-500)作为测定装置。

[0063] 此外，作为特征峰，观察到以下峰(ppm)。

[0064] 1.36ppm(6H, d), 2.41ppm(3H, s), 5.24ppm(1H, m), 7.27ppm(1H, d), 7.81ppm(1H, m), 7.98ppm(1H, d)

[0065] (4) ^{13}C-NMR 谱(来自 TMS 的 σ ppm，$CDCl_3$ 中)

[0066] 20.285ppm,21.927ppm,68.662ppm,127.696ppm,130.082ppm,130.223ppm,130.792ppm,134.454ppm,141.168ppm

[0067] 比较例

[0068] 将异丙醇 98.0g（1.6mol；相对于 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯的摩尔比 2.0 倍量）投入反应容器，在将反应温度维持在 78 ～ 80℃的同时，于搅拌下用约 3 小时以 50.7g/ 小时的速度滴下上述实施例中配制成的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酰氯 152.1g（0.8mol），反应结束后将温度维持在 140℃而进行 4 小时熟化。

[0069] 所得的反应液混合物的收量为 228.0g，其组成以气相色谱百分率计：未反应的异丙醇为 21.7％、目的物 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯为 77.5％，除此以外还确认到作为杂质的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸为 0.6％。此外，排气水洗装置中被回收的氯化氢量为 15.2g（0.4mol）。

[0070] 将上述反应混合物以压力 60mmHg 及塔底温度 60℃的条件在减压下蒸馏提纯，将过剩的异丙醇馏出而得到无色液体的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯 161.0g。所得的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯的纯度以气相色谱百分率计为 99.2％，收率为 70.60％。此外，该比较例中制得的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯在其保存中有 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸析出。

[0071] 另外，该比较例中，在将所得的反应混合物蒸馏提纯而馏出至仅剩 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯时，蒸馏提纯中会产生溶存于过剩的异丙醇中的氯化氢而使真空泵腐蚀，或者为了防止该真空泵的腐蚀而必需设置氯气除去设备；此外，在蒸馏提纯过程中釜残量减少时，3- 氯 -4- 甲基苯甲酸会析出而附着于蒸馏釜的壁面，除了蒸馏设备的维护需要极大成本以外，在要尽量避免该问题时釜残量会增多而导致收率下降，引起生产性劣化等反应混合物的蒸馏提纯过程中不可避免的问题，然而通过上述本发明的实施例，就能够回避这种反应混合物的蒸馏提纯过程中的问题。

[0072] 参考例

[0073] [5- 氯 -4- 甲基 -2- 硝基苯甲酸异丙基酯的制造]

[0074] 将上述实施例中制得的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯 50.0g（0.24mol）投入反应容器，在将反应温度保持在 10 ～ 12℃的同时于搅拌下用 0.5 小时滴下 81.0g 的混酸 [浓硝酸 25.7g（0.28mol，相对于 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯 mol 比 1.2 倍）、浓硫酸 55.3g（0.56mol，相对于 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯 mol 比 3.0 倍）]，之后在保持在 20℃的同时熟化 2 小时。

[0075] 所得的反应液混合物的收量为 139.1g，其组成以气相色谱百分率计：未反应的 3- 氯 -4- 甲基苯甲酸异丙基酯为 3.5％，目的物 5- 氯 -4- 甲基 -2- 硝基苯甲酸异丙基酯为 73.8％，目的物的异构体（两种）分别为 11.1％和 11.6％。

[0076] 然后，在上述反应混合物中添加二氯甲烷 60.0g 而进行萃取分离，得到有机相 117.4g。在该有机相中加水 60.0g 而进行第一次水洗，接着一边用 pH 计确认 pH 数值一边添加 10％碳酸钠水溶液 27.7g 和水 79.5g 来中和酸性成分，再加水 60.0g 而进行第二次水洗，得到有机相 121.6g。

[0077] 在由此得到的有机相 121.6g 中添加硫酸钠 15.0g 后静置、过滤。然后对所得的滤液进行蒸馏而将二氯甲烷馏出，得到粗结晶的 5- 氯 -4- 甲基 -2- 硝基苯甲酸异丙基酯

52.9g。所得的粗结晶中，5- 氯 -4- 甲基 -2- 硝基苯甲酸异丙基酯的纯度以气相色谱百分率计为 74.3%，至此为止的收率为 87.3%。

[0078] 在上述制得的粗结晶 5- 氯 -4- 甲基 -2- 硝基苯甲酸异丙基酯 5g 中添加作为重结晶溶剂的甲基环己烷 19g，于 60℃下使之加热溶解后，经空冷使之结晶析出。对所得的固液进行减压过滤，得到微黄色结晶的 5- 氯 -4- 甲基 -2- 硝基苯甲酸异丙基酯 2.6g。所得的 5- 氯 -4- 甲基 -2- 硝基苯甲酸异丙基酯的纯度以气相色谱百分率计为 99.5%，重结晶时的收率为 42.1%。