（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

國（地區）	申請專利，申請日期：	案號：	，□有　□無主張優先權
英國	2000年10月27日	0026348.3	☑有□無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　寄存日期：　　，寄存號碼：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（ 1 ）

本發明係關於用於製造在除蟲菊酯類殺蟲劑合成作用中有用的多氟化苄醇之方法及關於在該方法中有用的中間物。

具有4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇之順式-3-(鹵烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸之酯類是重要的殺昆蟲劑及殺蟎劑產物，特別是太氟斯瑞(tefluthrin)[順式-3-((Z)-2-氯基-3,3,3-三氟丙-1-烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸2,3,5,6-四氟基-4-甲基苄酯]。因此，希望以工業上可接受及有效的方法用於製造必要的中間物，如4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇。

在DE3714602、GB2155464及EP31199說明已知用於製造4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇之方法，但是該方法係包含利用較貴的試劑(如硼氫化物)使母體苯甲酸或醯基鹵之還原作用，或在非常低溫下的四氟苯之鋰金屬化作用及接著甲基化作用。這些方法不適合工業應用，因為其涉及使用貴的試劑或需要指定的低溫條件。

申請者已發現以2,3,5,6-四氟基-4-甲基苄腈製備4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇可以避免這些反應，並已建議以實際及有效的方法執行該製備法。

因此，其係提供一種用於製備4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇之方法，其包含：

a) 以4-甲基-2,3,5,6-四氟苄腈氫化成4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺；及

b) 以4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺轉化成4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇。

可以根據EP99622的任何步驟完成步驟a)之氫化法。特別

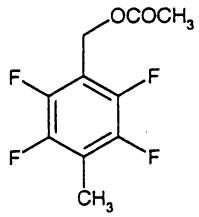
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 2 ）

適合的方法係利用氫及金屬觸媒(如鈀)。反應可以在從0℃至約60℃及從室壓至10巴的超壓力下完成。適用於該反應之溶劑包括醇、羧酸(如甲酸、醋酸)或任何一種種類與水之混合物。較佳的反應溶劑是醋酸或水性醋酸。醋酸之莫耳比適合是2-10:1，但是以4-6:1較佳。

步驟b)適合以重氮鹽之重氮化作用及當場的水解作用完成。反應適合利用水性亞硝酸鈉及酸在0-100℃(以50-80℃較佳)之溫度下進行。在除去氫化觸媒(例如，以過濾)之後，有利於以推進在羧酸中(如醋酸)來自氫化步驟之苄胺醋酸鹽溶液之方式提供用於步驟b)之酸。

在反應中的胺濃度(在加入亞硝酸鹽之前)適合是5-30%，以5-15%較佳。亞硝酸鹽對胺之莫耳比適合是1-2:1，但是以1:1較佳。在完成重氮化作用之後，產物可以包括預期的苄醇產物的部分酯(例如，醋酸酯)。將醋酸酯結構展示如下。



頃發現有利於提供鹼反應物及接著將其加熱，使酯水解成預期的醇化合物。一旦在酯已完全水解之時，將反應物調整至介於pH 7-10之間，以介於pH 9-10之間較佳，然後將產物萃取至用於純化或在後續方法中使用的溶劑中。

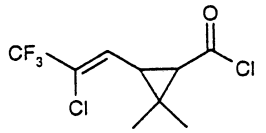
在本發明更進一步的觀點中，將4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

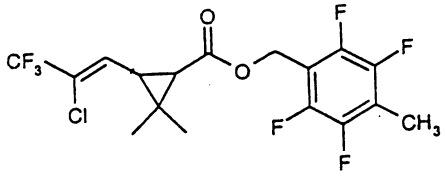
裝 訂 線

五、發明說明（ 3 ）

與順式-Z-3-(2-氯基-1,1,1-三氟基-2-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷碳醯氯反應



以得到太氟斯瑞。



例如，在EP-A-31199中說明適合於進行反應的條件。

化合物4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺及其鹽係新穎化合物及以其構成本發明進一步的觀點。

以下的實例例證本發明的方法及化合物。

在利用TMS作為參考標準之Bruker AS 200(200 MHz 1H)光譜儀上完成1H NMR。以Hewlett Packard 5890系列Ⅱ獲得氣相色層法分析。在壓力下的氫化反應係在配備以1000轉／分鐘之以氣體誘發之渦輪式攪動器的1公升不銹鋼加壓釜中完成。氫進料係經由Buchi氣體控制器機型6002之浸漬管，以Jelabo FP40浴控制加熱及冷卻。以Johnson Matthey Ltd.供應在碳上的鈀之58型觸媒。

實例1

該實例係說明4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇之製備作用。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 4 ）

步驟a. 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺之製備作用

將30.0公克4-甲基-2,3,5,6-四氟苄腈(0.1556莫耳)、0.3公克濕潤劑(Nopco 8050)、1.40公克在碳上的鈀之Matthey 58型觸媒、150公克冰醋酸與217公克水之混合物在5巴氫壓力下攪拌。允許反應溫度自5℃初溫經3小時增加至30℃，接著將反應在該溫度下再持續2小時，並發現沒有任何更多的氫溶解。以過濾除去觸媒，並將固體殘餘物以二氯甲烷清洗。將水性過濾物樣品蒸發至乾燥及進一步在40℃的真空下乾燥，以得到成為白色固體之4-甲基-2,3,5,6-四氟苄基醋酸銨，熔點113-114℃。NMR(200 MHz,D_2O);δ 1.90(3H,s),2.17(2H,m),2.24(3H,t,J=2.2Hz)。接著利用該固體作為評估殘留溶液強度之技術標準品。經評估溶液是3.84%4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺。以期得到以583.1公克分離的過濾物為基礎計73.8%之總產量。以反應物的鹼化作用分離出自由胺之樣品。NMR(200 MHz,D_2O);δ 2.08(3H,s),2.17(2H,t,J=2.2 Hz) ,3.86(2H,br.s)。

GC-MS;M+=192。

步驟b. 4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇之製備作用

將來自以上的400公克之3.84%4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺溶液(0.0795莫耳)與0.2公克矽酮抗泡沫劑一起加入1公升之套層反應燒瓶中。將28.6公克之36重量%亞硝酸鈉水溶液(0.149莫耳)經30分鐘加入攪動的溶液中，並將溫度在加熱期間自25℃增加至70℃。接著將反應以70℃再維持35分鐘。以加入98公克之47重量%氫氧化鈉溶液將反應調整至

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 5 ）

pH 11-12，並加熱至90℃經1小時。接著以冷卻使溫度達到60℃，並以加入9公克之37重量%氫氯酸使pH調整至8。接著將反應混合物冷卻至25℃，並將4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇產物萃取至150毫升二氯甲烷中，以溶劑小心徹底地清洗反應容器。以蒸發除去溶劑，以產生17.1公克之粉-白色固體，在以相對於已知的標準品分析時，確定其係90.1重量%強之4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇(0.0794莫耳，99.8%產量，自4-甲基-2,3,5,6-四氟苄腈獲得73.8%總產量)。

實例2

該實例係說明順式-3-((Z)-2-氯基-3,3,3-三氟丙-1-烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸4-甲基-2,3,5,6-四氟苄酯(太氟斯瑞)之製備作用

將順式-Z-3-(2-氯基-1,1,1-三氟丙-2-烯基)-2,2-二甲基環丙烷碳醯氯(257公克)裝入配備攪動器、溫度計、液面下的氮入口及套層之滴液漏斗之反應器中。以氮氣沖洗醯基氯及維持在整個後續的處理。將熔融的4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇(188.1公克)裝入滴液漏斗中。將漏斗中的溫度維持在80℃。將醇經3小時裝入醯基氯混合物中。允許在加入期間最大的反應溫度是45℃。在一旦加完之後，則將反應物溫度上升至95℃及維持2小時。利用GC分析測定是否已發生醯基氯之轉化作用及沒有任何殘留的過量反應物。將混合物冷卻至60℃，並將熔融的反應產物排出、稱重及分析。該反應得到423.3公克熔融的順式-3-((Z)-2-氯基-3,3,3-三氟丙-1-烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸4-甲基-2,3,5,6-四氟苄

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 6 ）

酯，以相對於已知的標準品的分析顯示該物質係92.5重量%，以其得到96.5%之整反應產量。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：一種製備4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇之化學方法）

一種用於製備4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇之方法，其包含以4-甲基-2,3,5,6-四氟苄腈氫化成4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺及以4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺轉化成4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇。

英文發明摘要（發明之名稱：CHEMICAL PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4-METHYL-2,3,5,6-TETRAFLUOROBENZYL ALCOHOL）

A process for the preparation of 4-methyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzyl alcohol comprising hydrogenating 4-methyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzonitrile to 4-methyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzylamine and converting 4-methyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzylamine to 4-methyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzyl alcohol.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

申請日期	90.10.22
案號	090126037
類別	C07C 209/48, 211/29, 209/09, 33/46, 67/14, 69/743

A4
C4
中文說明書替換本(93年1月)

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	一種製備4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇之化學方法
	英文	CHEMICAL PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4-METHYL-2,3,5,6-TETRAFLUOROBENZYL ALCOHOL
二、發明創作人	姓名	1.雷蒙 文森 哈文 喬斯 RAYMOND VINCENT HEAVON JONES 2.史蒂芬 馬汀 布朗 STEPHEN MARTIN BROWN
	國籍	均英國
	住、居所	1.英國史特林雪爾郡葛倫盟斯市伊爾斯路格吉蒙斯曼菲特林中心 2.英國西沃克雪爾郡霍德斯市里斯路
三、申請人	姓名（名稱）	英商辛堅塔股份有限公司 SYNGENTA LIMITED
	國籍	英國
	住、居所（事務所）	英國雪瑞郡哈斯米爾市弗赫斯特路
	代表人姓名	維佳雅 庫瑪瑞 馬利皮迪 VIJAYA KUMARI MALLIPEDDI

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

六、申請專利範圍

1. 一種用於製備4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇之方法，其包含：

   a)以4-甲基-2,3,5,6-四氟苄腈氫化成4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺；及

   b)以4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺轉化成4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇。

2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中以4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺之重氮化作用及當場的水解作用進行步驟b)。

3. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，該方法另包含以4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇與順式-Z-3-(2-氯基-1,1,1-三氟基-2-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷碳醯氯反應之步驟，以形成太氟斯瑞。

4. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中以酯副產物轉化成需要的4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇之水解作用係跟著發生在以4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺轉化成4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇之步驟之後。

5. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中在除去氫化觸媒之後，將在羧酸中來自氫化步驟a)之直接實施重氮化階段(步驟b)。

6. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中將包括4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇之反應產物調整至pH 7-10及將4-甲基-2,3,5,6-四氟苄醇萃取至溶劑中。

7. 一種中間體4-甲基-2,3,5,6-四氟苄胺及其鹽類化合物。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)