

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019年9月26日 (26.09.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/179291 A2

(51) 国际专利分类号:
C07C 67/307 (2006.01) C07C 69/708 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/076287

(22) 国际申请日: 2019年2月27日 (27.02.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810226024.7 2018年3月19日 (19.03.2018) CN

(71) 申请人: 山东润博生物科技有限公司(SHANDONG RAINBOW BIOTECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省济南市高新区综合保税区港兴三路北段1号济南药谷研发平台区2号楼901, Shandong 250101 (CN)。

(72) 发明人: 孙国庆(SUN, Guoqing); 中国山东省济南市高新区综合保税区港兴三路北段1号济南药谷研发平台区2号楼901, Shandong 250101 (CN)。侯永生(HOU, Yongsheng); 中国山东省济南市高新区综合保税区港兴三路北段1号济南药谷研发平台区2号楼901, Shandong 250101 (CN)。张利国(ZHANG, Ligu); 中国山东省济南市高新区综合保税区港兴三路北段1号济南药谷研发平台区2号楼901, Shandong 250101 (CN)。迟志龙(CHI, Zhilong); 中国山东省济南市高新区综合保税区港兴三路北段1号济南药谷研发平台区2号楼901, Shandong 250101 (CN)。胡义山(HU, Yishan); 中国山东省济南市高新区综合保税区港兴三路北段1号济南药谷研发平台区2号楼901, Shandong 250101 (CN)。

(74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司(UNITALEN ATTORNEYS AT LAW); 中国北京市朝阳区建国门外大街22号赛特广场7层, Beijing 100004 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括按条约第17条(2)(a)所作的宣布, 不包括摘要, 发明名称未经国际检索单位审查。



WO 2019/179291 A2

(54) Title: PREPARATION METHOD FOR CHLOROPHENOXYCARBOXYLATE

(54) 发明名称: 一种氯代苯氧羧酸酯的制备方法

(57) Abstract:

(57) 摘要:

一种氯代苯氧羧酸酯的制备方法

本申请要求于 2018 年 3 月 19 日提交中国专利局、申请号为 201810226024.7、发明名称为“一种氯代苯氧羧酸酯的制备方法”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

5 技术领域

本发明涉及除草剂合成技术领域，尤其涉及一种氯代苯氧羧酸酯的制备方法。

背景技术

目前，氯代苯氧羧酸酯的制备方法主要包括以下几步：

10 1) 以酚为主要原料，经氯化制得氯代酚。此步产出的氯代酚具有极难闻的刺激性气味，导致生产现场环境极差，而且氯化选择性较差。

2) 氯代酚在碱性条件下与氯代羧酸缩合，反应液经过酸化、过滤得到氯代苯氧羧酸湿料，烘干后得氯代苯氧羧酸。此步氯代酚中的二氯酚或多氯酚在缩合过程中，会发生两分子间的缩合，产生极难降解的剧毒物质--二噁英，而且生产的氯代苯氧羧酸中也含有二噁英，给环境和生产人员的健康带来了极大的风险。

3) 以氯代苯氧羧酸、醇为原料，在催化剂作用下进行酯化反应，反应过程中使用有机溶剂共沸脱水，反应完毕经过水洗、脱溶得到氯代苯氧羧酸酯。在此步氯代苯氧羧酸中含有的二噁英会进入氯代苯氧羧酸酯，并随着氯代苯氧羧酸酯的使用进入植物体、空气、土壤和水源，并随着食物链富集，进而造成更加严重的环境危害。

上述方法氯化选择性差、后处理工艺会造成有效成分损失，产品的收率偏低。同时在使用酚为原料经氯化、缩合合成氯代苯氧羧酸时，会产出大量的含有羟基羧酸和废盐的废水，以及大量含有氯代酚、氯代苯氧羧酸的危废，三废处理压力大、处理成本高。

现有的氯代苯氧羧酸及其酯的合成工艺已经十分落后，随着环保意识、环保标准的不断提高，老旧落后的工艺已经严重制约着氯代苯氧羧酸及其酯的合成产业的良性发展和可持续发展，开发一种先进的合成工艺迫在眉睫。

发明内容

有鉴于此,本发明要解决的技术问题在于提供一种氯代苯氧羧酸酯的制备方法,高效且环保。

为解决以上技术问题,本发明提供了一种氯代苯氧羧酸酯的制备方法,包括以下步骤:

苯氧羧酸酯在催化剂 A 和催化剂 B 的作用下,和氯化剂进行 2 位和/或 4 位的选择性氯化反应,得到氯代苯氧羧酸酯;

所述催化剂 A 为路易斯酸;

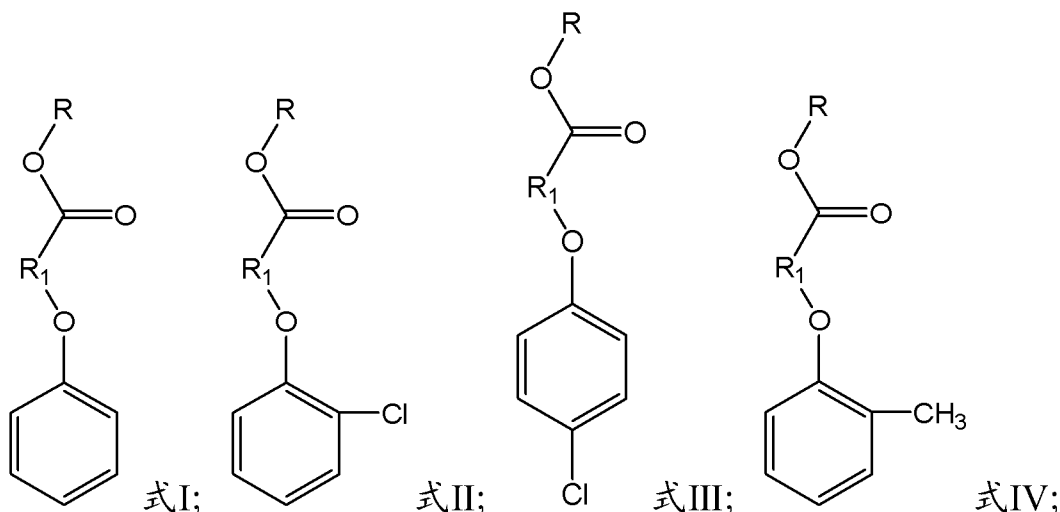
所述催化剂 B 具有以下结构式:



其中, R_1' 和 R_2' 独立的选自 H、C1~C4 烷基、苯基或取代苯基,所述取代苯基的取代基选自 C1~C4 烷基、卤素、羟基、硝基、氨基和氰基中的一个或多个;

所述 R_1' 和 R_2' 的总碳原子数为 4~22 个。

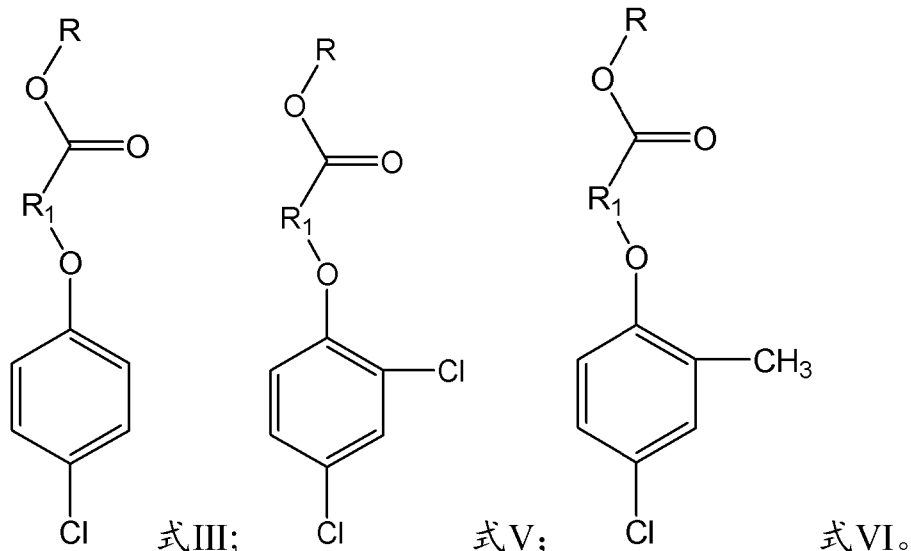
15 本发明中,所述苯氧羧酸酯具有以下式 I~式 IV 任一结构:



其中, R_1 优选为 C1~C3 的亚烷基,进一步的,优选为亚甲基 (-CH₂-), 甲基亚甲基 (-CH(CH₃)-), 亚乙基 (-CH₂-CH₂-) 或亚丙基 (-CH₂-CH₂-CH₂-)。

R 优选为 C1~C10 的烷基或 C3~C10 的环烷基,更优选为 C1~C8 的烷基或 C3~C8 的环烷基,进一步优选的,其为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、异辛基或环己基。

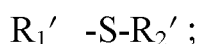
对应的产物结构如下:



所述催化剂 A 为路易斯酸; 优选为 SnCl_4 、 MgCl_2 、 FeCl_3 、 AlCl_3 、 BF_3 、 ZnCl_2 、 TiCl_4 、 SbF_5 、 Al_2O_3 、 Fe_2O_3 、 TiO_2 、 $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 和 $\text{Al}_2\text{O}(\text{OAc})_4$ 中的一种或多种; 更优选为 MgCl_2 、 FeCl_3 、 ZnCl_2 、 SbF_5 、 TiO_2 和 $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ 中的一种或多种, 进一步优选为 FeCl_3 、 TiO_2 和 $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ 中的一种或多种。

更优选的, 所述催化剂 A 为负载型催化剂。所述负载型催化剂优选为通过浸渍法负载于硅胶上的催化剂, 所述负载型催化剂 A 的负载率优选为 10%~20%。

10 所述催化剂 B 具有以下结构式:



其中, R_1' 和 R_2' 独立的优选为 H、C1~C4 烷基、苯基或取代苯基。更优选为 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、苯基或取代苯基。且所述 R_1' 和 R_2' 的总碳原子数为 4~22 个。

15 所述取代苯基的取代基优选为 C1~C4 烷基、卤素、羟基、硝基、氨基和氰基中的一个或多个; 更优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、F、Cl、Br 和 OH 中的任意一个或多个。

所述催化剂 B 更优选为 2-甲硫基-2-甲基丙烷、二叔丁基硫、2-巯基-2-甲基丙烷、二苯硫、4,4'-二氯二苯硫、2-甲基二苯硫、2,4,6-三甲基二苯硫、4,4'-硫代双(6-叔丁基-3-甲基苯酚)中的一种或多种; 更优选为二叔丁基硫、2,4,6-三甲基二苯硫、4,4'-硫代双(6-叔丁基-3-甲基苯酚)中的一种或多种。

20

进一步优选的，所述催化剂 B 为负载型催化剂。所述负载型催化剂优选为通过浸渍法负载于硅胶上的催化剂，所述负载型催化剂 B 的负载率优选为 5%~15%。

5 当催化剂 A 和催化剂 B 同时为负载型催化剂时，所述氯化反应也具有较高的选择性。特别的，当催化剂 A 和 B 同时为负载型催化剂时，将催化剂 A 和 B 固定在反应装置内，可使该选择性氯化以连续化的形式进行，而不需要进行反应产物与催化剂的蒸馏分离，极大的提高了装置的生产能力，提高了催化剂的使用效率，同时节省了大量能耗。

10 所述催化剂 A 的用量优选为苯氧羧酸酯重量的 0.05%~1.0%，更优选为 0.25%~1.0%，进一步优选为 0.5%~1.0%。当催化剂 A 为负载型时，负载型催化剂中有效成分的用量为苯氧羧酸酯重量的 0.05%~1.0%，优选为 0.25%~1.0%，更优选为 0.5%~1.0%，此处负载型催化剂中的有效成分是指负载于载体上的催化剂 A，催化剂 A 的有效成分用量=负载型催化剂 A 的使用量 × 负载率。

15 所述催化剂 B 的用量优选为苯氧羧酸酯重量的 0.05%~1.0%，更优选为 0.2%~0.8%，进一步优选为 0.3%~0.5%。当催化剂 B 为负载型时，负载型催化剂中有效成分的用量为苯氧羧酸酯重量的 0.05%~1.0%，优选为 0.2%~0.8%，更优选为 0.3%~0.5%，此处负载型催化剂中的有效成分是指负载于载体上的催化剂 B，催化剂 B 的有效成分用量=负载型催化剂 B 的使用量 × 负载率。

20 所述催化剂 A 的用量不宜过少，否则会导致氯化选择性出现大幅下降，但用量过多除了不经济外还会增加产品分离的难度；催化剂 B 的用量不宜过少，否则会导致反应不发生或反应缓慢，用量过多不仅不经济还会导致选择性有所降低，同时还会增加产品分离难度。

25 所述氯化剂可以为苯酚氯化反应的一般氯化剂，优选为氯气、亚硫酸氯或硫酸氯，更优选为氯气或硫酸氯。

所述 2 位和/或 4 位的选择性氯化反应，指 2 位的单取代反应，4 位的单取代反应，或 2 位和 4 位的双取代反应。

当所述选择性氯化反应为在 2 位或 4 位进行单取代反应时，如苯氧羧酸酯的结构如式 I~式 IV 所示，所述苯氧羧酸酯与氯化剂的摩尔比优选为 1: (0.98 ~

1.2), 更优选为 1: (1~1.1), 进一步优选为 1: (1.01~1.03)。

当所述选择性氯化反应为二取代反应时, 如苯氧羧酸酯的结构如式I所示, 产物为 2,4-二氯苯氧羧酸酯, 所述苯氧羧酸酯与氯化剂的摩尔比优选为 1: (1.98~2.4), 更优选为 1: (2~2.2), 进一步优选为 1: (2.02~2.06)。

5 氯化剂的用量不宜过少, 否则会使原料的未转偏高, 但是用量过多又会导致较多的过氧化产物的生成, 对反应不利。

所述选择性氯化反应的温度优选为-20~100°C, 更优选为-20~60°C, 进一步优选为-20~20°C。所述反应的时间优选为 0.2~1h。

该反应温度可以同时保持较高的反应活性和氯化选择性。

10 所述选择性氯化反应结束后, 优选进行减压蒸馏, 收集相应沸程的馏分即可得到氯代苯氧羧酸酯。

当催化剂为负载型时, 直接过滤即可得到氯代苯氧羧酸酯。因此, 本发明使用负载型催化剂 A 和 B 时还有三个突出的优点, 一是催化剂和产品易于分离, 二是催化剂可以实现循环使用, 三是利于实现连续化操作, 提高了催化剂的利用效率, 提高了装置的生产能力, 节省了大量能耗。

15 本发明通过对工艺路线的重新设计, 对催化剂和氯化剂的精细筛选, 将路易斯酸与特定催化剂复合使用, 使得氯化选择性高达 99.5%以上, 所得反应物中原料未转含量低于 0.1%, 反应副产物总含量低于 0.5%。

本发明制备的氯代苯氧羧酸酯的杂质及杂质含量如下表 1 所示:

20 表 1 本发明制备的氯代苯氧羧酸酯的杂质及杂质含量汇总

反应物标号	目标产物	氯代苯氧羧酸酯中各成分的摩尔比例				催化剂 B 及其氯代物
		未转	目标产物	副产物 1	副产物 2	
式 I	式 III	苯氧羧酸酯 < 0.1	对氯苯氧羧酸酯 ≥ 99.4	邻氯苯氧羧酸酯 < 0.1	2,4-二氯苯氧羧酸酯 < 0.2	≤ 0.2
式 I	式 V	对氯苯氧	2,4-二氯苯	2,6-二氯苯氧	2,4,6-三氯苯	≤ 0.2

		羧酸酯 < 0.1	氧羧酸酯 ≥99.3	羧酸酯 < 0.1	氧羧酸酯 < 0.3	
式II	式V	邻氯苯氧 羧酸酯 < 0.1	2,4-二氯苯 氧羧酸酯 ≥99.4	2,6-二氯苯氧 羧酸酯 < 0.2	2,4,6-三氯苯 氧羧酸酯 < 0.1	≤ 0.2
式III	式V	对氯苯氧 羧酸酯 < 0.1	2,4-二氯苯 氧羧酸酯 ≥99.3	2,6-二氯苯氧 羧酸酯 < 0.1	2,4,6-三氯苯 氧羧酸酯 < 0.2	≤ 0.2
式IV	式VI	邻甲基苯 氧羧酸酯 < 0.1	4-氯-2-甲基 苯氧羧酸酯 ≥99.3	2-氯-6-甲基 苯氧羧酸酯 < 0.1	2,4-二氯-6-甲 基苯氧羧酸酯 < 0.3	≤ 0.2

本发明制备的氯代苯氧羧酸酯可以直接作为除草剂产品,也可直接加入助剂做成各种除草剂制剂。

与现有技术相比,本发明提供了一种氯代苯氧羧酸酯的制备方法,包括以下步骤:苯氧羧酸酯在催化剂 A 和催化剂 B 的作用下,和氯化剂进行 2 位和/或 4 位的选择性氯化反应,得到氯代苯氧羧酸酯;所述催化剂 A 为路易斯酸;所述催化剂 B 具有以下结构式: $R_1'-S-R_2'$ 。催化剂 A 和 B 以负载型存在时效果更佳。

本发明以苯氧羧酸酯为原料,在催化剂作用下,经选择性氯化合成氯代苯氧羧酸酯,有效地提高了氯化选择性同时避免了有效成分的损失,所得氯代苯氧羧酸酯的含量可达 98.5% 以上,收率可达 99% 以上。与现有合成技术相比,工艺路线得到了极大的简化,有效的避免了具有难闻气味的氯代酚的生产和使用,从根本上杜绝了剧毒的二噁英的产生,同时极大的改善了产品品质和生产现场的操作环境。且不产生含有效成分的母液,因此有效地避免了有效成分的损失,提高了产品的得率,同时由于工艺流程的简化也降低了能耗,有效杜绝

了高 COD、高盐废水的产生，三废产出得到了极大幅度的降低。

附图说明

图 1 为本发明实施例 8 所得 2,4-二氯苯氧乙酸异辛酯的核磁共振氢谱图。

具体实施方式

5 为了进一步说明本发明，下面结合实施例对本发明提供的氯代苯氧羧酸酯的制备方法进行详细描述。

实施例 1

10 向 500mL 四口瓶中依次加入 167.87g 99%的苯氧乙酸甲酯 (1mol)、1.43g 99%的四氯化锡和 1.09g 99%的二叔丁基硫，于 20°C下滴加入 237.92g 99%的亚硫酸氯 (1.98mol)，滴加完毕保温反应 30min，于 1kpa 压力下蒸馏并收集 140~150°C的馏分，得 2,4-二氯苯氧乙酸甲酯 236.07g，含量 98.9%，收率以苯氧乙酸甲酯计 99.32%。

15 经检测，其中杂质包括：4-氯苯氧乙酸甲酯含量 0.07%，2,6-二氯苯氧乙酸甲酯含量 0.03%，2,4,6-三氯苯氧乙酸甲酯含量 0.19%，二叔丁基硫含量 0.011%。

比较例 1

20 向 500mL 四口瓶中依次加入 167.87g 99%的苯氧乙酸甲酯(1mol)、2g 99%的四氯化锡，于 20°C下滴加入 237.92g 99%的亚硫酸氯 (1.98mol)，滴加完毕保温反应 30min，于 1kpa 压力下蒸馏并收集 140~150°C的馏分，得 2,4-二氯苯氧乙酸甲酯 215.52g，含量 98.7%，收率以苯氧乙酸甲酯计 90.49%。

比较例 2

25 向 500mL 四口瓶中依次加入 167.87g 99%的苯氧乙酸甲酯(1mol)、2g 99%的二叔丁基硫，于 20°C下滴加入 237.92g 99%的亚硫酸氯 (1.98mol)，滴加完毕保温反应 30min，于 1kpa 压力下蒸馏并收集 140~150°C的馏分，得 2,4-二氯苯氧乙酸甲酯 193.95g，含量 98.5%，收率以苯氧乙酸甲酯计 81.27%。

实施例 2

30 向 500mL 四口瓶中依次加入 210.38g 99%的苯氧乙酸正丁酯(1mol)、1.58g 99%的氯化锌和 2.10g 99%的 2,4,6-三甲基二苯硫，于-20°C下通入 77.35g 99%的氯气 (1.08mol)，通入完毕保温反应 30min，于 1kpa 压力下蒸馏并收集 150~160°C的馏分，得 4-氯苯氧乙酸正丁酯 243.63g，含量 98.7%，收率以苯氧

乙酸正丁酯计 99.07%。

实施例 3

向 500mL 四口瓶中依次加入 196.21g 99%的苯氧丁酸甲酯 (1mol)、0.29g 99%的氯化铁和 0.69g 99%的 4,4'-硫代双(6-叔丁基-3-甲基苯酚), 于 30°C下滴加入 275.39g 99%的硫酰氯 (2.02mol), 滴加完毕保温反应 30min, 于 1kpa 压力下蒸馏并收集 150~160°C的馏分, 得 2,4-二氯苯氧丁酸甲酯 263.63g, 含量 99.0%, 收率以苯氧丁酸甲酯计 99.19%。

实施例 4

向 500mL 四口瓶中依次加入 196.21g 99%的 2-苯氧基丙酸乙酯 (1mol)、1.08g 99%的四氯化钛和 0.88g 99%的 4,4'-二氯二苯硫, 于 0°C下通入 78.78g 99%的氯气 (1.1mol), 通入完毕保温反应 30min, 于 1kpa 压力下蒸馏并收集 145~155°C的馏分, 得 2-(4-氯苯氧基)丙酸乙酯 228.99g, 含量 99.2%, 收率以 2-苯氧基丙酸乙酯计 99.33%。

实施例 5

向 500mL 四口瓶中依次加入 273.52g 99%的 2-氯苯氧丁酸异丁酯(1mol)、0.14g 99%的氯化铝和 0.41g 99%的 2-甲硫基-2-甲基丙烷, 于 50°C下通入 85.94g 99%的氯气 (1.2mol), 通入完毕保温反应 30min, 于 1kpa 压力下蒸馏并收集 160~170°C的馏分, 得 2,4-二氯苯氧丁酸异丁酯 305.25g, 含量 99.4%, 收率以 2-氯苯氧丁酸异丁酯计 99.41%。

实施例 6

向 500mL 四口瓶中依次加入 196.21g 99%的 2-苯氧基丙酸乙酯 (1mol)、0.69g 99%的二氧化钛和 1.08g 99%的 4,4'-二氯二苯硫, 于 60°C下滴加入 280.85g 99%的硫酰氯 (2.06mol), 滴加完毕保温反应 30min, 于 1kpa 压力下蒸馏并收集 150~160°C的馏分, 得 2-(2,4-二氯苯氧基)丙酸乙酯 263.02g, 含量 99.3%, 收率以 2-苯氧基丙酸乙酯计 99.26%。

实施例 7

向 500mL 四口瓶中依次加入 259.34g 99%的 2-(4-氯苯氧基)丙酸正丁酯 (1mol)、0.65g 99%的醋酸铅和 0.13g 99%的 2-巯基-2-甲基丙烷, 于 40°C下滴加入 118.96g 99%的亚硫酰氯 (0.99mol), 滴加完毕保温反应 30min, 于 1kpa

压力下蒸馏并收集 155~165°C 的馏分，得 2-(2,4-二氯苯氧基)丙酸正丁酯 291.22g，含量 99.0%，收率以 2-(4-氯苯氧基)丙酸正丁酯计 99.01%。

实施例 8

向 500mL 四口瓶中依次加入 267.07g 99% 的苯氧乙酸异辛酯(1mol)、2.67g 99% 的氧化铝和 2.27g 99% 的 4,4'-硫代双(6-叔丁基-3-甲基苯酚)，于 100°C 下通入 171.88g 99% 的氯气(2.4mol)，滴加完毕保温反应 30min，于 1kpa 压力下蒸馏并收集 175~185°C 的馏分，得 2,4-二氯苯氧乙酸异辛酯 333.35g，含量 99.1%，收率以苯氧乙酸异辛酯计 99.12%。

采用核磁共振对制备的 2,4-二氯苯氧乙酸异辛酯进行检测，结果见图 1，图 1 为 2,4-二氯苯氧乙酸异辛酯的核磁共振氢谱图。

实施例 9

在三级串联连续反应器(每个容积为 100ml)内分别加入 30.34g 负载率为 20% 的氯化镁/硅胶负载型催化剂和 6.07g 负载率为 5% 的 2-甲基二苯硫/硅胶负载型催化剂，向第一级反应器内加入 91.02g 99% 的 2-甲基苯氧乙酸甲酯(0.5mol)，搅拌，然后于 100°C 下匀速加入 68.85g 99% 的硫酰氯(0.505mol)，随着硫酰氯的加入，物料由第一级反应器溢流进入第二级反应器，控制第二级反应器温度为 100°C，待硫酰氯加完后接着按比例匀速加入 1729.38g 99% 的 2-甲基苯氧乙酸甲酯(9.5mol)和 1308.15g 99% 的硫酰氯(9.595mol)，随着物料从第一级反应器的加入，物料不断溢流进入第二级反应器和第三级反应器，待第三级反应器也有物料时保持其温度为 100°C，反应物料最后由第三级反应器溢流出系统，得到 4-氯-2-甲基苯氧乙酸甲酯，而负载型催化剂由于密度较大，不会随物料流出系统。待所有物料加入完毕保温 30min，将第一、二、三级反应器中的物料过滤与由第三级反应器溢流出的 4-氯-2-甲基苯氧乙酸甲酯合并，得 4-氯-2-甲基苯氧乙酸甲酯 2146.00g，含量 99.4%，收率以 2-甲基苯氧乙酸甲酯计 99.37%。

实施例 10

向 500mL 四口瓶中依次加入 309.59g 99% 的 2-甲基苯氧丁酸异辛酯(1mol)、1.55g 负载率为 10% 的氧化铁/硅胶负载型催化剂和 20.67g 负载率为 15% 的 2-甲硫基-2-甲基丙烷/硅胶负载型催化剂，于 40°C 下滴加入 140.42g 99%

的硫酰氯 (1.03mol), 滴加完毕保温反应 30min, 过滤得 4-氯-2-甲基苯氧丁酸异辛酯 341.38g, 含量 99.4%, 收率以 2-甲基苯氧丁酸异辛酯计 99.53%。

实施例 11

在三级串联连续反应器 (每个容积为 100ml) 内分别加入 21.24g 负载率为 15% 的二氧化钛/硅胶负载型催化剂和 31.86g 负载率为 10% 的二叔丁基硫/硅胶负载型催化剂, 向第一级反应器内加入 91.02g 99% 的 2-甲基苯氧乙酸甲酯 (0.5mol), 搅拌, 然后于 -20℃ 下匀速加入 68.85g 99% 的硫酰氯 (0.505mol), 随着硫酰氯的加入, 物料由第一级反应器溢流进入第二级反应器, 控制第二级反应器温度为 -20℃, 待硫酰氯加完后接着按比例匀速加入 1729.38g 99% 的 2-甲基苯氧乙酸甲酯 (9.5mol) 和 1308.15g 99% 的硫酰氯 (9.595mol), 随着物料从第一级反应器的加入, 物料不断溢流进入第二级反应器和第三级反应器, 待第三级反应器也有物料时保持其温度为 -20℃, 反应物料最后由第三级反应器溢流出系统, 得到 4-氯-2-甲基苯氧乙酸甲酯, 而负载型催化剂由于密度较大, 不会随物料流出系统。待所有物料加入完毕保温 30min, 将第一、二、三级反应器中的物料过滤与由第三级反应器溢流出的 4-氯-2-甲基苯氧乙酸甲酯合并, 得 4-氯-2-甲基苯氧乙酸甲酯 2145.14g, 含量 99.1%, 收率以 2-甲基苯氧乙酸甲酯计 99.13%。

由上述实施例可知, 本发明提供的制备方法具有较高的收率和纯度, 氯化反应的选择性较高。

以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出, 对于本技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明原理的前提下, 还可以对本发明进行若干改进和修饰, 这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。

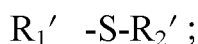
权 利 要 求

1、一种氯代苯氧羧酸酯的制备方法，包括以下步骤：

5 苯氧羧酸酯在催化剂 A 和催化剂 B 的作用下，和氯化剂进行 2 位和/或 4 位的选择性氯化反应，得到氯代苯氧羧酸酯；

所述催化剂 A 为路易斯酸；

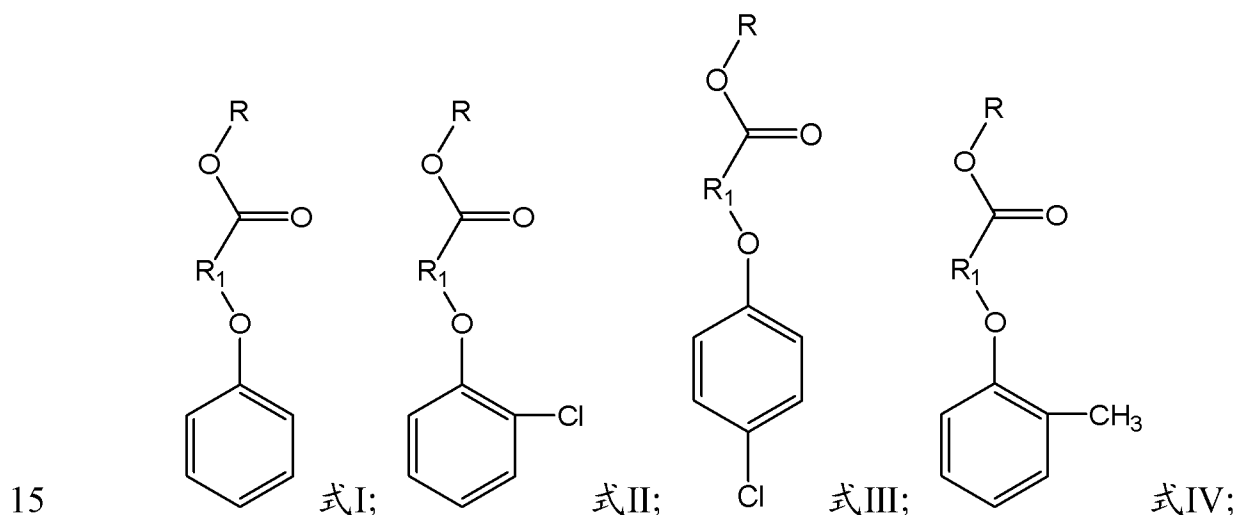
所述催化剂 B 具有以下结构式：



10 其中， R_1' 和 R_2' 独立的选自 H、C1~C4 烷基、苯基或取代苯基，所述取代苯基的取代基选自 C1~C4 烷基、卤素、羟基、硝基、氨基和氰基中的一个或多个；

所述 R_1' 和 R_2' 的总碳原子数为 4~22 个。

2、根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述苯氧羧酸酯具有以下式 I~式 IV 任一结构：



其中，

R_1 为 C1~C3 的亚烷基；

R 为 C1~C10 的烷基或 C3~C10 的环烷基。

20 3、根据权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于，所述 R_1 为 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_3-$ ；R 为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、异辛基或环己基。

-12-

4、根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于，所述催化剂A为SnCl₄、MgCl₂、FeCl₃、AlCl₃、BF₃、ZnCl₂、TiCl₄、SbF₅、Al₂O₃、Fe₂O₃、TiO₂、Pb(OAc)₂、Zn(OAc)₂和Al₂O(OAc)₄中的一种或多种。

5 5、根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于，所述催化剂B为2-甲基-2-巯基-2-甲基丙烷、二叔丁基硫、2-巯基-2-甲基丙烷、二苯硫、4,4'-二氯二苯硫、2-甲基二苯硫、2,4,6-三甲基二苯硫、4,4'-硫代双(6-叔丁基-3-甲基苯酚)中的一种或多种。

6、根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于，所述催化剂A的用量为苯氧羧酸酯重量的0.05%~1.0%；所述催化剂B的用量为苯氧羧酸酯重量的
10 0.05%~1.0%。

7、根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于，所述反应温度为-20~100℃。

8、根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于，所述选择性氯化反应结束后，进行减压蒸馏，得到氯代苯氧羧酸酯。

15 9、根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于，所述催化剂A和/或催化剂B为负载型催化剂。

10、根据权利要求9所述的制备方法，其特征在于，所述选择性氯化反应结束后，直接进行过滤，得到氯代苯氧羧酸酯。

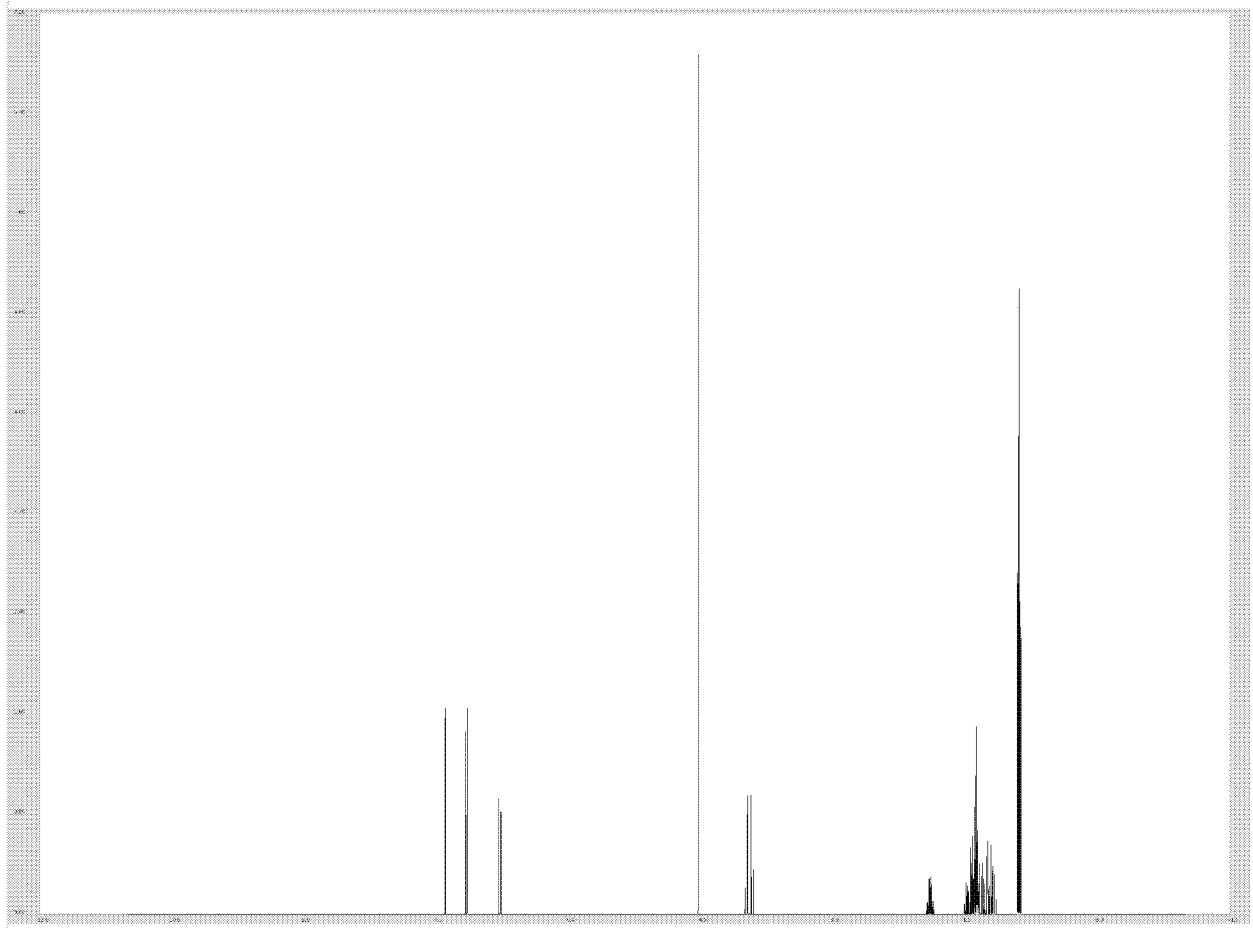


图 1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 17(2)(a), Rules 13ter.1(c) and (d) and 39)

Applicant's or agent's file reference: OP190028	IMPORTANT DECLARATION	Date of mailing (day/month/year) 28 May 2019 (28.05.2019)
International application No. PCT/CN2019/076287	International filing date (day/month/year) 27 Feb 2019 (27.02.2019)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 19 March 2018 (19.03.2018)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C 67/307(2006.01); C07C 69/708(2006.01)n		
Applicant SHANDONG RAINBOW BIOTECH CO., LTD.		

This International Searching Authority hereby declares, according to Article 17(2)(a), that **no international search report will be established** on the international application for the reasons indicated below.

1. The subject matter of the international application relates to:
 - a. scientific theories
 - b. mathematical theories
 - c. plant varieties
 - d. animal varieties
 - e. essentially biological processes for the production of plants and animals, other than microbiological processes and the products of such processes
 - f. schemes, rules or methods of doing business
 - g. schemes, rules or methods of performing purely mental acts
 - h. schemes, rules or methods of playing games
 - i. methods for treatment of the human body by surgery or therapy
 - j. methods for treatment of the animal body by surgery or therapy
 - k. diagnostic methods practised on the human or animal body
 - l. mere presentations of information
 - m. computer programs for which this International Searching Authority is not equipped to search prior art
2. The failure of the following parts of the international application to comply with prescribed requirements prevents a meaningful search from being carried out:

<input checked="" type="checkbox"/> the description	<input type="checkbox"/> the description	<input type="checkbox"/> the description
---	--	--
3. A meaningful search could not be carried out without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).
4. Further comments:

Name and mailing address of the ISA/CN No.6 Xituchenglu, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 Facsimile No. (86-10)62019451	Authorized officer ZHOU, Yuan Telephone No. (86-10) 62084583
--	--

**DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT
OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2019/076287

[1] The technical problem which the present application aims to solve is providing a preparation method for a chlorophenoxy-carboxylate, said method being capable of increasing chlorination selectivity, increasing raw material conversion rates, and reducing reaction by-products. The key technical means used is using a Lewis acid in combination with a specific catalyst, the catalyst being a sulfur-containing compound. The present application provides eleven embodiments, all of which use a combination of a Lewis acid and a specific sulfur-containing compound as a catalyst, and provides yields, impurity amounts etc. However, another PCT application (PCT/CN2019/076260, which claims the priority of CN201810255198.6) from the same applicant uses combinations of different sulfur-containing compounds with the Lewis acids, but obtains exactly the same yields and amounts. Below is a comparison of the embodiments of the two applications:

[2]

[3] The present application

**DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT
OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/CN2019/076287

[Table 0001]

	Product	Catalyst combination	Yield (%)	Product amount (%)
Embodiment 1	methyl 2,4-dichlorophenoxyacetate	tin tetrachloride, di-tert-butyl sulfide	99.32	98.9
Embodiment 2	n-butyl 4-chlorophenoxyacetate	zinc chloride, 2,4,6-trimethyl diphenyl sulfide	99.0	98.77
Embodiment 3	methyl 2,4-dichlorophenoxybutyrate	iron chloride, 4,4'-thiobis(6-tert-butyl-3-methyl phenol)	99.19	99.0
Embodiment 4	ethyl 2-(4-chlorophenoxy)propionate	titanium tetrachloride, 4,4'-dichloro diphenyl sulfide	99.33	99.2
Embodiment 5	isobutyl 2,4-dichlorophenoxybutyrate	aluminium chloride, 2-methylthio-2-methylpropane	99.41	99.4
Embodiment 6	ethyl 2-(2,4-chlorophenoxy)propionate	titanium dioxide, 4,4'-dichloro diphenyl sulfide	99.26	99.3
Embodiment 7	n-butyl 2-(2,4-dichlorophenoxy)propionate	lead acetate, 2-thio-2-methylpropane	99.01	99.0
Embodiment 8	isooctyl 2,4-dichlorophenoxybutyrate	aluminium oxide, 4,4'-thiobis(6-tert-butyl-3-methyl phenol)	99.12	99.1
Embodiment 9	methyl 4-chloro-2-methylphenoxyacetate	magnesium chloride, 2-methyl diphenyl sulfide	99.37	99.4
Embodiment 10	isooctyl 4-chloro-2-methylphenoxyacetate	iron oxide, 2-methylthio-2-methylpropane	99.53	99.4
Embodiment 11	methyl 4-chloro-2-methylphenoxyacetate	titanium dioxide, di-tert-butyl sulfide	99.13	99.1

**DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT
OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/CN2019/076287

[4] PCT/CN2019/076260

[Table 0002]

	Product	Catalyst combination	Yield (%)	Product amount (%)
Embodiment 1	methyl 2,4-dichlorophenoxyacetate	tin tetrachloride, tert-butyl sulfide	99.32	98.9
Embodiment 2	n-butyl 4-chlorophenoxyacetate	zinc chloride, 2,4,6-trimethyl diphenyl sulfide	99.07	98.7
Embodiment 3	methyl 2,4-dichlorophenoxybutyrate	iron chloride, 2-ethylthiazole	99.19	99.0
Embodiment 4	ethyl 2-(4-chlorophenoxy)propionate	titanium tetrachloride, 2,3,4-trichlorothiophene	99.33	99.2
Embodiment 5	isobutyl 2,4-dichlorophenoxybutyrate	aluminium chloride, 2,4,5-tri-tert-butyl isothiophene	99.41	99.4
Embodiment 6	ethyl 2-(2,4-chlorophenoxy)propionate	titanium dioxide, 4,4'-dichloro diphenyl sulfide	99.26	99.3
Embodiment 7	n-butyl 2-(2,4-dichlorophenoxy)propionate	lead acetate, 3,4-dichlorothiophene	99.01	99.0
Embodiment 8	isooctyl 2,4-dichlorophenoxybutyrate	aluminium oxide, 4,4'-thiobis(6-tert-butyl-3-methyl phenol)	99.12	99.1
Embodiment 9	methyl 4-chloro-2-methylphenoxyacetate	magnesium chloride, 2,5-dichlorothiazole	99.37	99.4
Embodiment 10	isooctyl 4-chloro-2-methylphenoxyacetate	iron oxide, tert-butyl methyl sulfide	99.53	99.4

**DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT
OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2019/076287

[5] It is apparent from the above data comparison that different sulfur-containing compounds are used in embodiments 3, 4, 5, 6, 7, 9 and 10 of both applications to prepare the same products, and obtain exactly the same yields and product amounts.

[6] Using different catalysts to prepare the same products and obtain the same reaction results clearly violates basic knowledge about organic synthesis.

[7] The aluminium oxide, titanium dioxide and iron oxide used in embodiments 6, 8, 10 and 11 are not Lewis acids, and are usually used as carriers in organic reactions, without participating in the reaction. This is also clearly inconsistent with the description of the present application.

[8] In summary, there are reasons to believe that the embodiments of the present application are not complete, and their authenticity cannot be confirmed. Therefore, a person skilled in the art would not be able to implement the method of the present invention to solve the technical problem and obtain the described technical effects on the basis of the description. The description does not disclose the invention in a manner sufficiently clear and complete for the invention to be carried out by a person skilled in the art. Therefore, the description does not satisfy the criteria of PCT Article 5.

专利合作条约

PCT

宣布不制定国际检索报告

(PCT 条约17(2) (a)、细则13之三1(c)和(d)和 39)

申请人或代理人的档案号 OP190028	重要宣布	发文日 (年/月/日) 2019年 5月 28日
国际申请号 PCT/CN2019/076287	国际申请日 (年/月/日) 2019年 2月 27日	(最早的)优先权日 (年/月/日) 2018年 3月 19日
国际专利分类 (IPC) 或国家分类及IPC C07C 67/307(2006.01)i; C07C 69/708(2006.01)n		
申请人 <div style="text-align: center;">山东润博生物科技有限公司</div>		

本国际检索单位根据条约17(2) (a)宣布, 对于国际申请**将不制定国际检索报告**, 其理由如下:

1. 国际申请的主体涉及:
 - a. 科学理论
 - b. 数学理论
 - c. 植物品种
 - d. 动物品种
 - e. 本质上是生物学方法的动植物生产方法, 微生物方法以及用所述方法获得的产品除外
 - f. 经营的方案、规则或方法
 - g. 纯智力活动的方案、规则或方法
 - h. 游戏的方案、规则或者方法
 - i. 处理人体的外科手术或治疗方法
 - j. 处理动物体的外科手术或治疗方法
 - k. 在人体或动物体上实施的诊断方法
 - l. 单纯的信息提供
 - m. 本国际检索单位不具备检索现有技术的计算机程序
2. 国际申请的下列部分不符合规定的要求, 以致不能进行有意义的检索:

说明书
 权利要求
 附图
3. 没有序列列表, 不能进行有意义的检索; 申请人没有在规定的期限内:

提交符合附件C/ST. 25文本文件形式的序列列表, 并且国际检索单位也未获得形式和方式可以被接受的序列列表; 或者提交的序列列表不符合行政规程附件C规定的标准。
 提交符合行政规程附件C规定标准的纸件或图形文件形式的序列列表, 并且国际检索单位也未获得形式和方式可以被接受的序列列表; 或者提交的序列列表不符合行政规程附件C规定的标准。
 在答复根据细则13之三. 1(a)或(b)的通知提交序列列表时, 未缴纳后提交费用。

4. 补充意见:

[1] 本发明要解决的技术问题是提供一种氯代苯氧羧酸酯的制备方法, 其可以提高氯化选择性, 提高原料转化率, 减少反应副产物。其采用的关键技术手段是将路易斯酸与特定催化剂复合使用, 所述催化剂为含硫化合物。在本申请中提供了11个实施例, 均采用路易斯酸与特定含硫化合物的组合作为催化剂, 并提供了收率, 杂质含量等。但在同一申请人的另一件PCT申请 (PCT/CN2019/076260, 优先权CN201810255198.6) 中, 采用了不同的含硫化合物与路易斯酸的组合, 但获得了完全相同的收率和含量。如下为两件申请实施例的对比。

[2]

[3] 本申请

ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 <div style="text-align: center;">周元</div>
传真号 (86—10) 62019451	电话号码 62084583

[XXXX][Table 0001]

	产物	催化剂组合	收率 (%)	产品含量 (%)
实施例1	2,4-二氯苯氧乙酸甲酯	四氯化锡、二叔丁基硫	99.32	98.9
实施例2	4-氯苯氧乙酸正丁酯	氯化锌、2,4,6-三甲基二苯硫	99.0	98.77
实施例3	2,4-二氯苯氧丁酸甲酯	氯化铁、4,4'-硫代双(6-叔丁基-3-甲基苯酚)	99.19	99.0
实施例4	2-(4-氯苯氧基)丙酸乙酯	四氯化钛、4,4'-二氯二苯硫	99.33	99.2
实施例5	2,4-二氯苯氧丁酸异丁酯	氯化铝、2-甲硫基-2-甲基丙烷	99.41	99.4
实施例6	2-(2,4-氯苯氧基)丙酸乙酯	二氧化钛、4,4'-二氯二苯硫	99.26	99.3
实施例7	2-(2,4-二氯苯氧基)丙酸正丁酯	醋酸铅、2-巯基-2-甲基丙烷	99.01	99.0
实施例8	2,4-二氯苯氧丁酸异辛酯	氧化铝、4,4'-硫代双(6-叔丁基-3-甲基苯酚)	99.12	99.1
实施例9	4-氯-2-甲基苯氧乙酸甲酯	氯化镁、2-甲基二苯硫	99.37	99.4
实施例10	4-氯-2-甲基苯氧乙酸异辛酯	氧化铁、2-甲硫基-2-甲基丙烷	99.53	99.4
实施例11	4-氯-2-甲基苯氧乙酸甲酯	二氧化钛、二叔丁基硫	99.13	99.1

[4] PCT/CN2019/076260

[XXXX][Table 0002]

	产物	催化剂组合	收率 (%)	产品含量 (%)
实施例1	2,4-二氯苯氧乙酸甲酯	四氯化锡、叔丁基硫	99.32	98.9
实施例2	4-氯苯氧乙酸正丁酯	氯化锌、2,4,6-三甲基二苯硫	99.07	98.7
实施例3	2,4-二氯苯氧丁酸甲酯	氯化铁、2-乙基噻唑	99.19	99.0
实施例4	2-(4-氯苯氧基)丙酸乙酯	四氯化钛、2,3,4-三氯噻吩	99.33	99.2
实施例5	2,4-二氯苯氧丁酸异丁酯	氯化铝、2,4,5-三叔丁基异噻吩	99.41	99.4
实施例6	2-(2,4-氯苯氧基)丙酸乙酯	二氧化钛、4,4'-二氯二苯硫醚	99.26	99.3
实施例7	2-(2,4-二氯苯氧基)丙酸正丁酯	醋酸铅、3,4-二氯噻吩	99.01	99.0
实施例8	2,4-二氯苯氧丁酸异辛酯	氧化铝、4,4'-硫代双(6-叔丁基-3-甲基苯酚)	99.12	99.1
实施例9	4-氯-2-甲基苯氧乙酸甲酯	氯化镁、2,5-二氯噻唑	99.37	99.4

实施例10	4-氯-2甲基苯氧乙 酸异辛酯	氧化铁、叔丁基甲 基硫醚	99.53	99.4
-------	--------------------	-----------------	-------	------

- [5] 由上述数据对比可以看出，两者在各自申请的实施例3, 4, 5, 6, 7, 9, 10中采用不同的含硫化合物制备同样的产物，获得了完全相同的收率和产物含量。
- [6] 用不同的催化剂制备相同的产物，获得同样的反应结果，这明显违背了有机合成的基本常识。
- [7] 在实施例6, 8, 10, 11中，所采用的氧化铝，二氧化钛，氧化铁均不是路易斯酸，在有机反应中通常作为载体使用，不参与反应。这也与本申请的记载明显不符。
- [8] 综上，有理由相信该申请的实施例并未真正完成，其真实性无法得到证实。因此，在说明书的基础上，本领域技术人员无法实施本发明的方法以解决技术问题并获得所述的技术效果。说明书没有对发明作出清楚和完整的说明，使得本技术领域的技术人员能实施该项发明。因此说明书不符合PCT条约5的规定。