



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105939989 A

(43)申请公布日 2016.09.14

(21)申请号 201480074645.8

D·科尔特斯 G·施梅勒贝克
J·吉

(22)申请日 2014.12.10

(30)优先权数据

14150312.8 2014.01.07 EP
61/914,399 2013.12.11 US

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 李颖 林柏楠

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.08.01

(51)Int.Cl.

C07C 45/64(2006.01)
C07C 49/825(2006.01)
C07C 51/367(2006.01)
C07C 65/05(2006.01)
C07C 67/31(2006.01)
C07C 69/84(2006.01)
C07C 253/30(2006.01)
C07C 255/54(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/077266 2014.12.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/086698 EN 2015.06.18

(71)申请人 巴斯夫欧洲公司

地址 德国路德维希港

(72)发明人 E·G·克劳贝尔 M·拉克
T·齐克 N·霍鲁伯

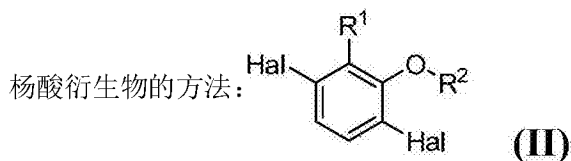
权利要求书3页 说明书11页

(54)发明名称

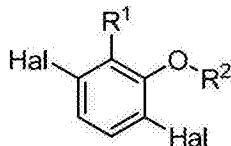
提供二卤素取代的水杨酸衍生物的方法

(57)摘要

本发明涉及提供式(II)的二卤素取代的水



1. 提供式(II)的化合物的方法:



II

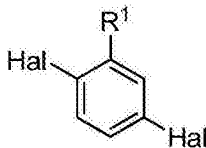
其中R¹是-CN、-COOH或-COR³,

R²是-(C₁-C₄)烷基或氢,且各Hal独立地选自-F、-Cl、-Br或-I,

R³是-O(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)烷基或-(C₆-C₁₀)芳基,

所述方法包括步骤:

使式(I)的化合物在过渡金属催化剂存在下反应成式(II)的化合物



I

其中R¹和Hal如上定义。

2. 根据权利要求1的方法,其中所述过渡金属催化剂是包含Pd(II)、Ru(II)、Rh(II)、Cu(II)或Fe(II),优选Pd(II)的催化剂,优选选自Pd(OAc)₂、Pd(TFA)₂、PdCl₂(CH₃CN)₂、Pd(acac)₂和PdCl₂(PPh₃)₂。

3. 根据权利要求1或权利要求2的方法,其中R¹是-CN,且R²是-(C₁-C₄)烷基,且使式(I)的化合物反应的步骤在进一步存在氧化剂和式HOR²的醇的情况下进行,其中R²如上定义。

4. 根据权利要求3的方法,其中所述氧化剂选自K₂S₂O₈、Na₂S₂O₈、O₂或过乙酸的酯。

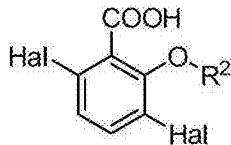
5. 根据权利要求4的方法,其中所述氧化剂是Na₂S₂O₈。

6. 根据权利要求2至5任一项的方法,其进一步包括步骤:

使其中R¹是-CN的式(II)的化合物反应



以获得其中R¹是-COOH的式(II)的化合物

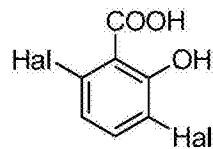


其中R²是-(C₁-C₄)烷基且Hal独立地选自-F、-Cl、-Br或-I。

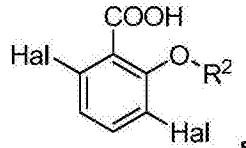
7. 根据权利要求1或权利要求2的方法,其中R¹是-COOH,且R²是氢,且使式(I)的化合物反应的步骤在进一步存在分子氧(O₂)的情况下进行。

8. 根据权利要求7的方法,其进一步包括步骤:

使其中R¹是-COOH且R²是氢的式(II)的化合物反应



以获得其中R²是-(C₁-C₄)烷基且Hal独立地选自-F、-Cl、-Br或-I的式(II)的化合物



9. 根据权利要求1或权利要求2的方法, 其中R¹是-COR³且R³如权利要求1中所定义, 且R²是氢, 且使式(I)的化合物反应的步骤在进一步存在氧化剂和羧酸和相应的酐的情况下进行。

10. 根据权利要求9的方法, 其中所述氧化剂是K₂S₂O₈或PhI(OAc)₂和/或所述羧酸是三氟乙酸(TFA)和相应的酸酐是三氟乙酸酐(TFAA), 其中TFA与TFAA的比率优选为5:1至13:1, 更优选8:1至10:1。

11. 根据权利要求9和10的方法, 其进一步包括步骤:

使其中R¹是-COR³且R³如权利要求1中所定义且R²是氢的式(II)的化合物反应



以获得其中R²是-(C₁-C₄)烷基且Hal独立地选自-F、-Cl、-Br或-I的式(II)的化合物

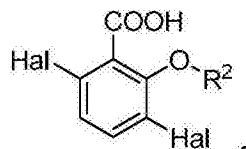


12. 根据权利要求11的方法, 其进一步包括步骤:

使其中R¹是-COR³且R³如权利要求1中所定义且R²是-(C₁-C₄)烷基的式(II)的化合物反应



以获得其中R¹是-COOH且Hal独立地选自-F、-Cl、-Br或-I的式(II)的化合物



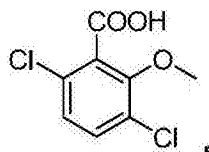
13. 根据权利要求1至12任一项的方法, 其中

(a) Hal选自-Cl和-Br, 更优选-Cl; 和/或

(b) R²选自氢、甲基和乙基, 更优选甲基; 和/或

(c)使用Pd(II)催化剂,优选Pd(OAc)₂作为使式(I)的化合物反应获得式(II)的化合物的步骤中的过渡金属催化剂。

14.根据前述权利要求任一项的方法,其中式(II)的化合物是



提供二卤素取代的水杨酸衍生物的方法

[0001] 本发明涉及提供二卤素取代的水杨酸衍生物的方法。在一个优选实施方案中,本发明提供改进的制造除草剂麦草畏(dicamba,3,6-二氯-2-甲氧基苯甲酸)的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 麦草畏(dicamba)是目前用于处理例如玉米、小麦或草地的选择性除草剂。其杀死发芽前和后的阔叶杂草。俗名麦草畏是指化合物3,6-二氯-2-甲氧基苯甲酸。2012年麦草畏的估计全球需求量为每年大约12.000公吨。但是,预计麦草畏的全球需求量将显著增加。

[0004] 麦草畏在工业规模下通常由2,5-二氯苯酚利用在Kolbe-Schmitt条件下的羧化、甲基化和随后皂化/酸化来生产。2,5-二氯酚又可由1,4-二氯苯或1,2,4-三氯苯获得。经1,4-二氯苯的合成途径涉及硝化和随后重氮化,因此不适合工业规模使用。经1,2,4-三氯苯的合成途径受困于这种原材料的有限可得性和在2,5-二氯苯酚的合成中形成的若干副产物的形成。

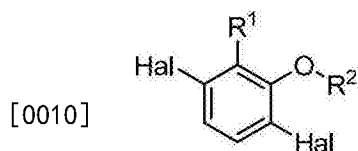
[0005] 为了满足对麦草畏之类的化合物的与日俱增的市场需求,在本领域中需要用于提供二卤素取代的水杨酸衍生物(尤其包括麦草畏)的涉及减少的步骤数和/或改进的收率的替代方法。

[0006] 本发明的目的是满足上述需求。本发明的另一目的是以工业规模实施用于合成麦草畏的改进方法。本发明的另一目的是提供用于合成麦草畏的成本有效的方法。

[0007] 用于获得麦草畏的反应序列中的收率的甚至轻微的改进也会提供巨大的益处。例如,1%的收率改进会提供每年另外120公吨的麦草畏。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明涉及用于提供二卤素取代的水杨酸衍生物的改进方法,其涉及利用过渡金属催化的氧化,如Pd(II)催化的二卤素取代的苯甲酸衍生物或苯甲腈衍生物的邻-烷氧基化或邻-羟基化。本发明特别涉及提供式(II)的化合物的方法:

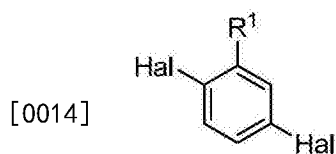


II

[0011] 其中R¹是-CN、-COOH或-COR³,R²是-(C₁-C₄)烷基或氢,R³是-O(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)烷基或-(C₆-C₁₀)芳基,且Hal独立地选自-F、-Cl、-Br或-I,

[0012] 所述方法包括步骤:

[0013] 使式(I)的化合物在过渡金属催化剂存在下反应

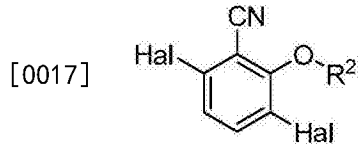


I

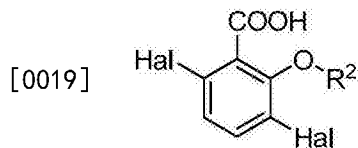
[0015] 其中R¹和Hal如上定义。在一个优选实施方案中,催化剂是过渡金属催化剂,如Pd

(II) 催化剂。

[0016] 在本发明的一个优选实施方案中,该方法涉及苯甲腈衍生物的邻-烷氧基化。这些实施方案涉及如上定义的方法,其中 R^1 是-CN,且 R^2 是-(C₁-C₄)烷基。在这些实施方案中,使式(I)的化合物反应的步骤在进一步存在式HOR²的醇和优选地存在氧化剂,如Na₂S₂O₈的情况下进行。可以将其中 R^1 是-CN且 R^2 是-(C₁-C₄)烷基的式(II)的化合物

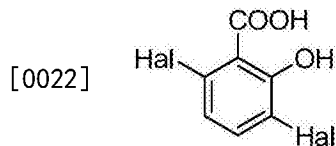


[0018] 转化成其中 R^1 是-COOH的式(II)的化合物

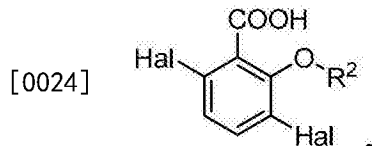


[0020] 其中 R^2 是-(C₁-C₄)烷基且Hal如上定义。

[0021] 在一个备选实施方案中,该方法涉及苯甲酸衍生物的邻-羟基化。这些备选实施方案涉及如上定义的方法,其中 R^1 是-COOH,且 R^2 是氢,且使式(I)的化合物反应的步骤在氧化试剂,如分子氧(O₂)存在下进行。可以将其中 R^1 是-COOH且 R^2 是氢的式(II)的化合物

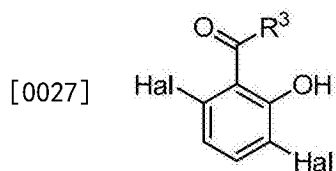


[0023] 转化成其中 R^2 是-(C₁-C₄)烷基且Hal独立地如上定义的式(II)的化合物

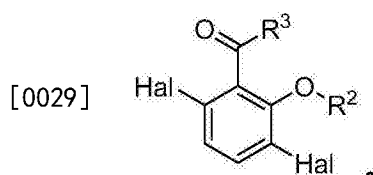


[0025] 在另一备选实施方案中,该方法涉及苯甲酸酯或酮的邻-羟基化。该备选实施方案涉及如上定义的方法,其中 R^1 是-COR³,其中 R^3 如上定义,且 R^2 是氢,且使式(I)的化合物反应的步骤在进一步存在氧化剂和羧酸和相应的酐的情况下进行。这些备选实施方案涉及如上定义的方法,优选进一步包括步骤:

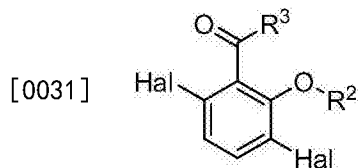
[0026] 使其中 R^1 是-COR³且 R^3 如上定义,且 R^2 是氢的式(II)的化合物反应



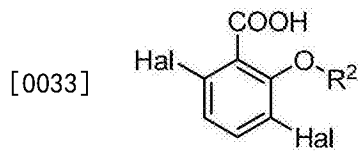
[0028] 以获得其中 R^2 是-(C₁-C₄)烷基且Hal独立地选自-F、-Cl、-Br或-I的式(II)的化合物



[0030] 可以将其中R¹是-COR³且R³如上定义,且R²是-(C₁-C₄)烷基的式(II)的化合物



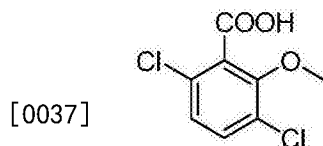
[0032] 转化成其中R¹是-COOH且Hal独立地选自-F、-Cl、-Br或-I的式(II)的化合物



[0034] 在本发明的优选实施方案中,R²选自氢、甲基和乙基,更优选甲基。

[0035] 在本发明的一个优选实施方案,过渡金属选自Pd(II)、Ru(II)、Rh(II)、Cu(II)或Fe(II)催化剂。更优选,选择Pd(II)催化剂作为过渡金属催化剂。再更优选,使用Pd(OAc)₂作为使式(I)的化合物反应获得式(II)的化合物的步骤中的Pd(II)催化剂。

[0036] 在特定的优选实施方案中,本发明的方法用于合成麦草畏。在这些优选实施方案中,式(II)的化合物是



麦草畏。

[0038] 本发明的其它优选实施方案从下列详述和所附权利要求书中显而易见。

[0039] 发明详述

[0040] 下面更详细描述本发明的示例性实施方案。

[0041] 当在本发明的上下文中使用时,术语“Hal”或“卤素”是指-F、-Cl、-Br或-I。优选地,卤素是-Cl或-Br,更优选-Cl。

[0042] 术语“OAc”在本发明中是指乙酸根离子⁻O(O)C-CH₃。术语“TFA”根据本发明是指三氟乙酸。在本发明中,术语“TFAA”是指三氟乙酸酐。术语“acac”是指乙酰乙酸根。术语“PPh₃”是指三苯膦。

[0043] 术语“过渡金属催化剂”在本发明中是指包含Pd(II)、Ru(II)、Rh(II)、Cu(II)或Fe(II)的催化剂。

[0044] 本发明涉及二卤素取代的苯甲腈、苯甲酸衍生物、苯甲酸酯或相应的酮在过渡金属催化剂,如Pd(II)催化剂存在下的邻-烷氧基化或邻-羟基化的方法。Pd(II)催化剂可选自Pd(OAc)₂、Pd(TFA)₂、PdCl₂(CH₃CN)₂、Pd(acac)₂或PdCl₂(PPh₃)₂。在本发明中优选使用Pd(OAc)₂作为Pd(II)催化剂。

[0045] 二卤素取代的苯甲腈的烷氧基化

[0046] 在一个实施方案中,本发明涉及在过渡金属催化剂,如Pd(II)催化剂(例如Pd(OAc))存在下将2,5-二卤素取代的苯甲腈邻-烷氧基化的方法,其中R²是-(C₁-C₄)烷基且Hal如上定义。



[0048] 示例性反应条件例如描述在W.Li等人, *J.Org.Chem.* 2012, 77, 8362-8366中。根据本发明的这一实施方案的反应通常在式HO-R²的醇存在下进行, 其中R²如上定义。在一个实施方案中, 式HO-R²的醇除发生反应外还充当溶剂。醇HO-R²可以是该反应中存在的唯一溶剂。在另一些实施方案中, 除式HO-R²的醇外还存在共溶剂。合适的共溶剂包括有机溶剂, 优选选自二噁烷、1,2-二氯乙烷(DCE)、乙腈、二甲亚砜(DMSO)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或N-甲基吡咯烷酮(NMP)。在优选实施方案中, 不使用共溶剂, 因此式HO-R²的醇既是反应物又是溶剂。在另一优选实施方案中, 式HO-R²的醇以及任何共溶剂(如果存在)以无水形式使用。

[0049] 在优选实施方案中, 式HO-R²的醇以基于1摩尔式(I)的化合物计大约2至大约4升的量存在。更优选, 式HO-R²的醇以基于每1摩尔式(I)的化合物为大约2.5至大约3.5升, 如每1摩尔式(I)的化合物为3升的量存在于反应中。

[0050] 如上所述, 过渡金属催化剂, 如Pd(II)催化剂的存在是根据本发明的基本要求。存在于反应中的例如Pd(II)催化剂的量优选为基于每1当量式(I)的化合物计大约0.05摩尔当量至大约0.2摩尔当量。更优选地, 每1摩尔当量式(I)的化合物使用大约0.08至大约0.12摩尔当量, 最优选大约0.1摩尔当量的催化剂。根据本发明使用的优选Pd(II)催化剂是Pd(OAc)₂。

[0051] 上述反应优选在另外存在氧化剂的情况下进行。合适的氧化剂可选自K₂S₂O₈、Na₂S₂O₈、O₂或过乙酸的酯, 如过乙酸叔丁酯。在一个优选实施方案中, 使用Na₂S₂O₈作为氧化剂。此外, 氧化剂优选以基于每1摩尔当量式(I)的化合物计大约4至大约6摩尔当量的量存在。更优选, 氧化剂以基于每1摩尔当量式(I)的化合物计大约4.5至大约5.5摩尔当量的量存在。最优选, 氧化剂以每1摩尔当量式(I)的化合物计大约5摩尔当量的量存在。

[0052] 反应可以在大约20°C至所用溶剂或溶剂混合物的沸点的温度下进行。在一个优选实施方案中, 反应在大约20°C至大约70°C的温度下进行。更优选在反应过程中逐渐提高温度。因此, 在一个优选实施方案中, 反应在大约20°C至大约25°C下进行大约6至大约10小时, 如大约8小时, 然后将温度提高到大约60°C至大约70°C进行另外大约14至大约18小时, 如大约16小时。

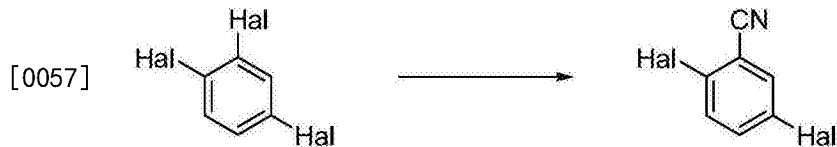
[0053] 在本发明的这一方面的一个优选实施方案中, 将其中R¹是-CN、R²是-(C₁-C₄)烷基且Hal如上定义的式(II)的烷氧基化苯甲腈水解以获得式(II)的相应的苯甲酸衍生物, 其中R¹是-COOH, 且R²和Hal如上定义。



[0055] 对上述水解合适的反应条件是本领域技术人员已知的并包括在碱水溶液或酸水溶液中水解。例如, 可以将其中R¹是-CN的式(II)的腈在大约80°C至大约105°C的温度下用在水或水/醇混合物(如水和乙醇)中的碱金属氢氧化物, 如NaOH、LiOH或KOH, 例如15%NaOH处理, 以获得式(II)的相应的苯甲酸衍生物, 其中R¹是-COOH。或者, 可以在水性介质中使用

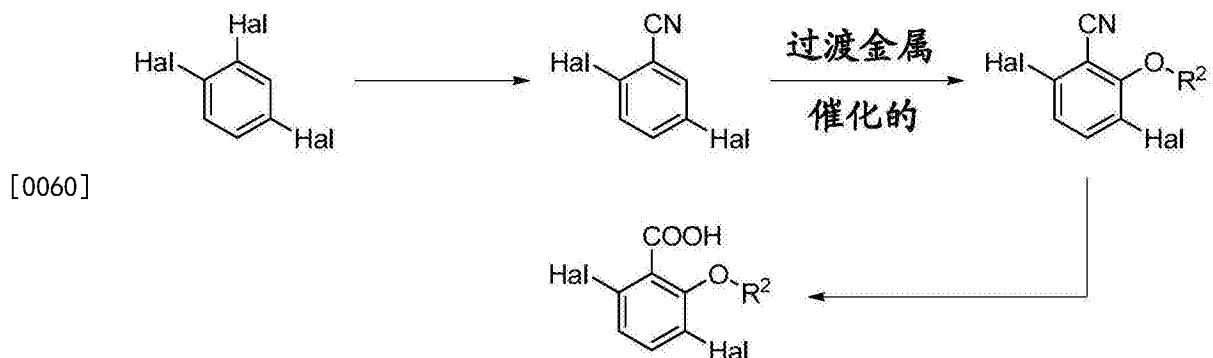
酸,如H₂SO₄在大约80℃至大约105℃下实现该转化。

[0056] 可通过本领域中已知的方法获得其中R¹是-CN的式(I)的化合物。例如,可以使大约1当量如下所示的1,2,4-三卤代苯(其中卤素如上定义)在大约200℃至大约240℃的温度下与大约1当量CuCN和大约1至大约5当量具有高于反应温度(例如高于200℃)的沸点的叔胺反应,以获得其中R¹是-CN的式(I)的化合物。合适的反应条件例如描述在DE 2001289中。



[0058] 流程I显示根据前述实施方案由1,2,4-三卤素取代的苯衍生物开始获得3,6-二卤素取代的水杨酸衍生物的反应序列的综述。

[0059] 流程I:

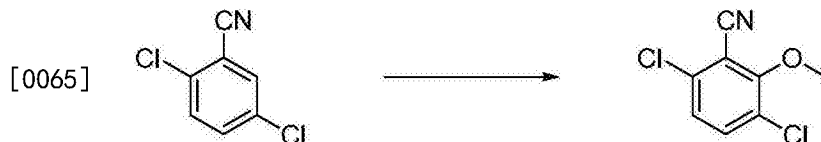


[0061] 如上所述,在根据本发明的优选实施方案中,Ha1是-Cl,且R²是甲基。因此,在优选实施方案中,本发明提供用于获得麦草畏的改进的反应序列。在这一反应序列的第一步骤中,如上所述使1,2,4-三氯苯与CuCN反应获得2,5-二氯苯甲腈。



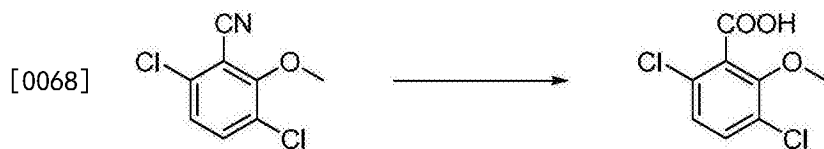
[0063] 2,5-二氯苯甲腈是根据本发明的式(I)的化合物,其中Ha1是Cl且R¹是-CN。但是,根据这一优选实施方案2,5-二氯苯甲腈并不是必须以这种方式提供。而是,要理解的是,无论2,5-二氯苯甲腈合成方法如何,其都可用于随后的反应步骤。

[0064] 在用于获得麦草畏的反应序列的第二步骤中,在上述条件下在甲醇存在下将2,5-二氯苯甲腈邻-甲氧基化,获得3,6-二氯-2-甲氧基苯甲腈。



[0066] 3,6-二氯-2-甲氧基苯甲腈是根据本发明的式(II)的化合物,其中Ha1是-Cl,R¹是-CN,且R²是甲基。

[0067] 在根据这一优选实施方案的反应序列的最终步骤中,通过在如上所述的条件下将腈基团水解成相应的苯甲酸衍生物,获得麦草畏。



[0069] 二卤素取代的苯甲酸衍生物的羟基化

[0070] 在另一实施方案中,本发明涉及在过渡金属催化剂,如Pd(II)催化剂(例如Pd(OAc)₂)存在下将2,5-二卤素取代的苯甲酸衍生物邻-羟基化的方法。



[0072] 示例性反应条件例如描述在Y.-H-Zhang等人,J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 14654-14655中。根据本发明的这一实施方案的反应在进一步存在分子氧(O₂)的情况下进行。通过提供在大气压下的O₂或空气进行该反应。可通过提供在升高的压力下的O₂或空气改进所得收率。因此,在一个实施方案中,本发明涉及在大约101.3kPa至大约506.6kPa的压力下在O₂存在下进行的如上定义的方法。

[0073] 根据本发明的这一方面的羟基化反应通常在溶剂存在下在溶液中进行。合适的溶剂包括有机溶剂,优选选自二噁烷、1,2-二氯乙烷(DCE)、乙腈、二甲亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、N,N-二甲基丙酰胺(DMP)或它们的任意混合物,优选DMF、DMA、DMP或它们的任意混合物。

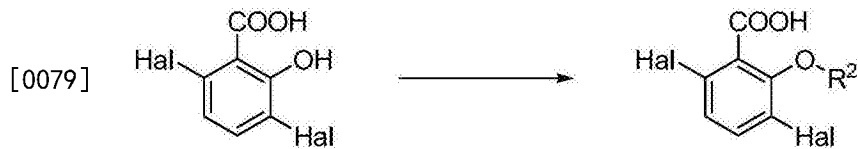
[0074] 如上所述,过渡金属催化剂,如Pd(II)催化剂的存在也是根据本发明的这一方面的基本要求。存在于该反应中的例如Pd(II)催化剂的量优选为基于每1摩尔当量式(I)的化合物计大约0.05当量至大约0.2摩尔当量。更优选地,每1摩尔当量式(I)的化合物使用大约0.08至大约0.12摩尔当量,最优选大约0.1摩尔当量的例如Pd(II)催化剂。根据本发明的优选Pd(II)催化剂是Pd(OAc)₂。

[0075] 该反应通常在碱存在下进行。合适的碱优选选自KOAc、NaOAc、K₂HPO₄、CsOAc或其组合。在这些碱中,KOAc、K₂HPO₄、CsOAc或其组合是更优选的。碱通常以每1摩尔当量式(I)的化合物为大约1至大约3摩尔当量的量存在。更优选,碱以每1摩尔当量式(I)的化合物为大约1.5至大约2.5摩尔当量,如大约2摩尔当量的量存在。

[0076] 上述反应可以在氧化剂存在下进行,尽管氧化剂的存在根据本发明的这一方面不是关键的。根据本发明的这一方面合适的氧化剂是例如苯醌。氧化剂如苯醌可以以每1摩尔当量式(I)的化合物为大约0.2至大约1摩尔当量的量存在。通常,在氧化剂如苯醌存在下收率提高。

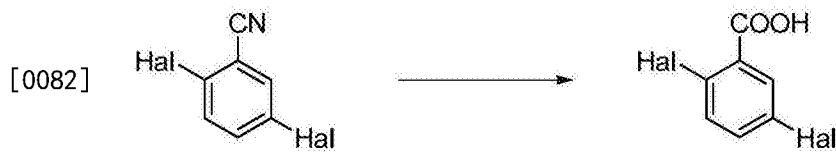
[0077] 该反应可以在大约20℃至所用溶剂或溶剂混合物的沸点的温度下进行。在一个优选实施方案中,该反应在大约20℃至大约150℃的温度下进行。更优选,该反应在升高的温度,如大约80℃至大约150℃,更优选大约100℃至大约130℃下进行。

[0078] 在本发明的这一方面的一个优选实施方案中,将其中R¹是-COOH、R²是氢且Hal如上定义的式(II)的羟基化苯甲酸衍生物转化成式(II)的相应的醚,其中R¹是-COOH,R²是-(C₁-C₄)烷基,且Hal如上定义。



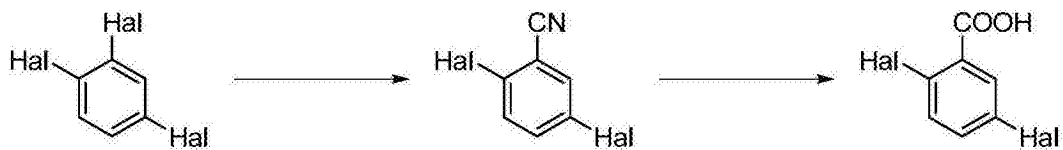
[0080] 通过使其中R²是氢的式(II)的化合物与其中Y是-Cl、-Br或-I, 优选-Cl或-Br, 更优选-Cl且R²是-(C₁-C₄)烷基的式Y-R²的(C₁-C₄)烷基卤反应, 实现该反应。在一个优选实施方案中, 烷基卤是甲基氯。该反应可以在水溶液中进行。在反应过程中, 可以控制pH、温度和压力以使该反应在8-12的pH、大约80°C至大约100°C的温度和大约500至大约1050kPa的压力下进行。通常使用过量烷基卤。

[0081] 可通过本领域中已知的方法获得其中R¹是-COOH的式(I)的化合物, 例如通过如上所述水解其中R¹是-CN的式(I)的化合物的腈基团。适合水解腈基团以获得苯甲酸衍生物的反应条件在上文中关于式(II)的腈化合物的水解进行了描述。

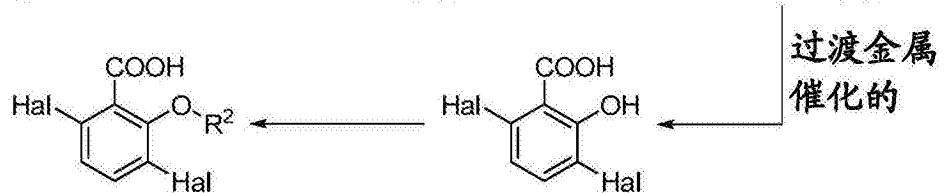


[0083] 流程II显示根据前述实施方案由1,2,4-三卤素取代的苯衍生物开始获得3,6-二卤素取代的水杨酸衍生物的反应序列的综述。

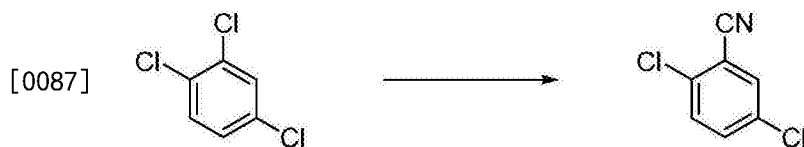
[0084] 流程II:



[0085]



[0086] 如上所述, 在根据本发明的优选实施方案中, Hal是-Cl, 且R²是甲基。因此, 在优选实施方案中, 本发明提供用于获得麦草畏的根据第二方面的改进的反应序列。在根据第二方面的所述反应序列的第一步骤中, 如上所述使1,2,4-三氯苯与CuCN反应获得2,5-二氯苯甲腈。



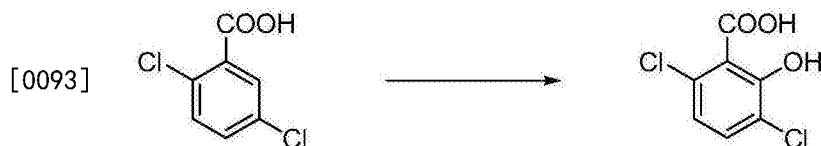
[0088] 2,5-二氯苯甲腈是根据本发明的式(I)的化合物, 其中Hal是-Cl且R¹是-CN。但是, 根据这一优选实施方案, 2,5-二氯苯甲腈并不是必须以这种方式提供。而是, 要理解的是, 无论2,5-二氯苯甲腈合成方法如何, 其都可用于随后的反应步骤。

[0089] 在根据本发明的该方面的用于获得麦草畏的反应序列的第二步骤中, 在如上所述的条件下将2,5-二氯苯甲腈水解成相应的苯甲酸衍生物以获得2,5-二氯苯甲酸。



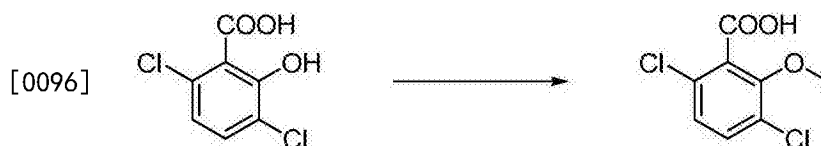
[0091] 2,5-二氯苯甲酸是根据本发明的式(I)的化合物,其中R¹是-COOH且Hal是-Cl。

[0092] 在根据本发明的第二方面的用于获得麦草畏的反应序列的第三步骤中,在上述条件下在分子氧(O₂)存在下将2,5-二氯苯甲酸酯邻-羟基化以获得3,6-二氯-2-羟基苯甲酸。



[0094] 3,6-二氯-2-羟基苯甲酸是根据本发明的式(II)的化合物,其中Hal是-Cl,R¹是-COOH,且R²是氢。

[0095] 在根据这一优选实施方案的反应序列的最终步骤中,通过在如上所述的条件下将3,6-二氯-2-羟基苯甲酸的羟基甲基化,获得麦草畏。



[0097] 二卤素取代的苯甲酸酯或苯基酮的羟基化

[0098] 在另一备选实施方案中,本发明涉及在过渡金属催化剂存在下将2,5-二卤素取代的苯甲酸酯或苯基酮邻-羟基化的方法。在这方面优选的催化剂包括例如Rh(II)、Ru(II)或Pd(II)催化剂(例如Pd(OAc)₂)。在适用于这一备选方案的式(I)的化合物中,R¹是-COR³,其中R³如上定义。



[0100] 使式(I)的化合物反应的步骤在进一步存在氧化剂和羧酸和相应的酐的情况下进行。示例性反应条件例如描述在G. Shan等人,Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 13070-13074; Y. Yang等人,Org. Lett., Vol. 14, No. 11, 2012;或G. Shan等人,Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 2318-2322中。

[0101] R³的-(C₁-C₄)烷基或-(C₁-C₄)烷基中的-(C₁-C₄)烷基的优选实例包括甲基和乙基。R³中的-(C₆-C₁₀)芳基的优选实例包括苯基。

[0102] 根据本发明的这一实施方案的反应在进一步存在氧化剂的情况下进行。合适的氧化剂可选自K₂S₂O₈、Na₂S₂O₈、KIO₄、NaIO₄、HIO₃、双(乙酰氧基)碘苯(PhI(OAc)₂)或H₂O₂。在一个优选实施方案中,使用K₂S₂O₈或PhI(OAc)₂作为氧化剂。此外,氧化剂优选以每1摩尔当量式(I)的化合物为大约1至大约3摩尔当量的量存在。更优选,氧化剂以每1摩尔当量式(I)的化合物为大约1.1至大约2.0摩尔当量的量存在。

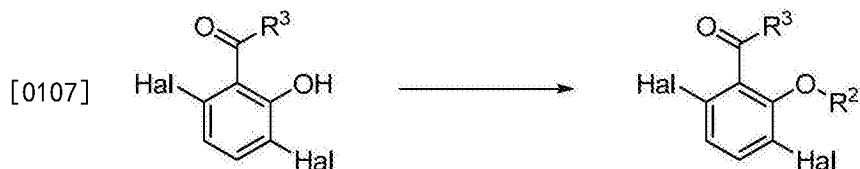
[0103] 根据本发明的这一方面的羟基化反应在包含羧酸和相应的酐的酸性介质中在溶液中进行。合适的羧酸和相应的酐包括三氯乙酸和三氯乙酸酐(TCA/TCAA),或三氟乙酸和

三氟乙酸酐(TFA/TFAA)。在一个优选实施方案中,使用TFA/TFAA。羧酸如TFA与相应的酐如TFAA的比率优选为5:1至13:1,更优选8:1至10:1。

[0104] 如上所述,过渡金属催化剂,如Rh(II)、Ru(II)或Pd(II)催化剂的存在也是根据本发明的这一方面的基本要求。优选的Ru(II)催化剂的实例包括 $[\text{RuCl}_2(\text{p-甲基} \cdot \text{异丙基苯})_2]$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{PPh})_3$ 和 $\text{Ru}(\text{CO})\text{HCl}(\text{PPh})_3$ 。优选的Rh(II)催化剂的实例包括 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 。优选的Pd(II)催化剂的实例包括 $(\text{Pd}(\text{OAc})_2)$ 。存在于该反应中的过渡金属催化剂的量取决于所用的过渡金属。该量优选为基于每1摩尔当量式(I)的化合物计大约0.01摩尔当量至大约0.25摩尔当量。通常,每1摩尔当量式(I)的化合物,Ru(II)催化剂以大约0.01至大约0.03摩尔当量的量使用,Rh(II)催化剂以大约0.04至大约0.06摩尔当量的量使用,Pd(II)催化剂以大约0.04至大约0.12摩尔当量的量使用。

[0105] 该反应可以在大约20°C至用作溶剂体系的羧酸和相应的酐的沸点的温度下进行。在一个优选实施方案中,该反应在大约20°C至大约100°C的温度下进行。更优选,该反应在大约70°C至大约100°C的温度下进行。

[0106] 在本发明的这一方面的一个优选实施方案中,将其中 R^1 是 $-\text{COR}^3$ 、 R^3 如上定义、 R^2 是氢且Hal如上定义的式(II)的羟基化苯甲酸酯或苯基酮转化成式(II)的相应的醚,其中 R^3 如上定义, R^2 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基,且Hal如上定义。

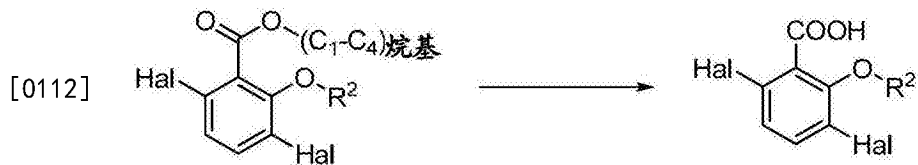


[0108] 通过使其中 R^2 是氢的上述式(II)的化合物与其中Y是 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$,优选 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{Br}$,更优选 $-\text{Cl}$ 且 R^2 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基的式 $\text{Y}-\text{R}^2$ 的 (C_1-C_4) 烷基卤反应,实现该反应。在一个优选实施方案中,该烷基卤是甲基氯。该反应可以在水溶液中进行。在反应过程中,可以控制pH、温度和压力以使该反应在大约8至大约12的pH、大约80°C至大约100°C的温度和大约500至大约1050kPa的压力下进行。通常使用过量烷基卤。

[0109] 可通过本领域中已知的方法获得其中 R^1 是 $-\text{COR}^3$ 的式(I)的化合物。在一个实施方案中,通过其中 R^1 是 $-\text{COOH}$ 的上述式(I)的化合物的 $-\text{COOH}$ 基团的酯化获得其中 R^1 是 $-\text{COR}^3$ 且 R^3 是 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基的式(I)的苯甲酸酯衍生物。该反应可通过使其中 R^1 是 $-\text{COOH}$ 的式(I)的化合物与醇 $\text{HO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基在酸如 HCl 或 H_2SO_4 存在下在升高的温度下反应进行。或者,可以使其中 R^1 是 $-\text{COOH}$ 的式(I)的化合物与 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基卤如甲基氯,在碱如碱金属氢氧化物例如 KOH 存在下在室温至升高的温度下反应。

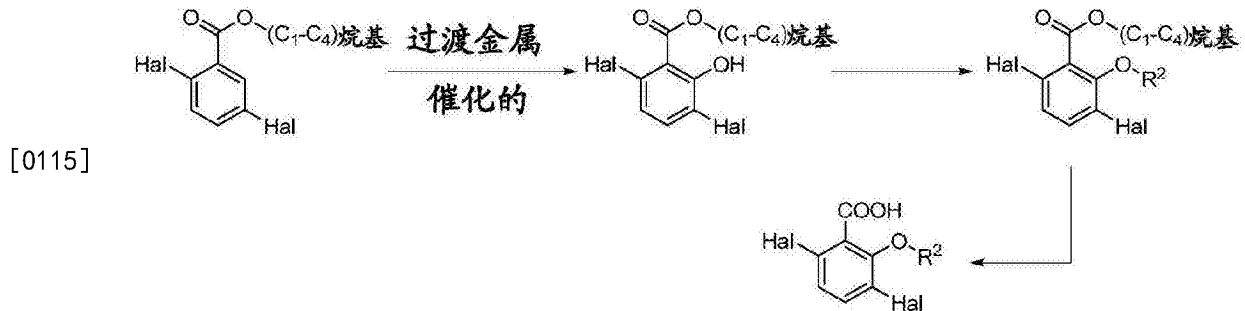


[0111] 可以在碱性条件下使用合适的碱将如上文详细描述获得的其中 R^1 是 $-\text{COR}^3$ 且 R^3 是 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基的式(II)的苯甲酸酯转化成其中 R^1 是 $-\text{COOH}$ 的式(II)的化合物。例如,在此可以使用碱金属氢氧化物,如 NaOH 。

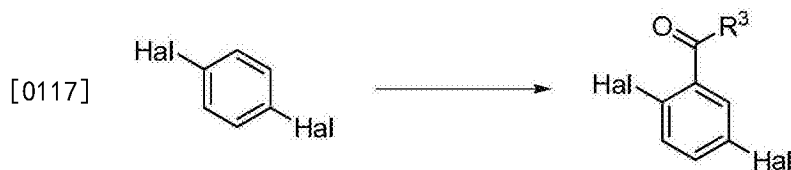


[0113] 流程III显示根据前述实施方案由2,5-二卤素取代的苯甲酸酯开始获得3,6-二卤素取代的水杨酸衍生物的反应序列的综述。

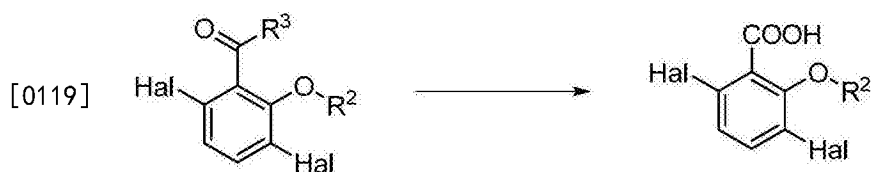
[0114] 流程III:



[0116] 在另一实施方案中,通过1,4-二卤代苯的Friedel-Crafts酰化获得其中R¹是-COR³且R³是-(C₁-C₄)烷基或-(C₆-C₁₀)芳基的式(I)的苯基酮。该反应可通过1,4-二卤代苯与其中X是-Cl、-Br、-OC(O)R³或-OH且R³是-(C₁-C₄)烷基或-(C₆-C₁₀)芳基的XCOR³,在路易斯酸如AlCl₃存在下的反应进行。

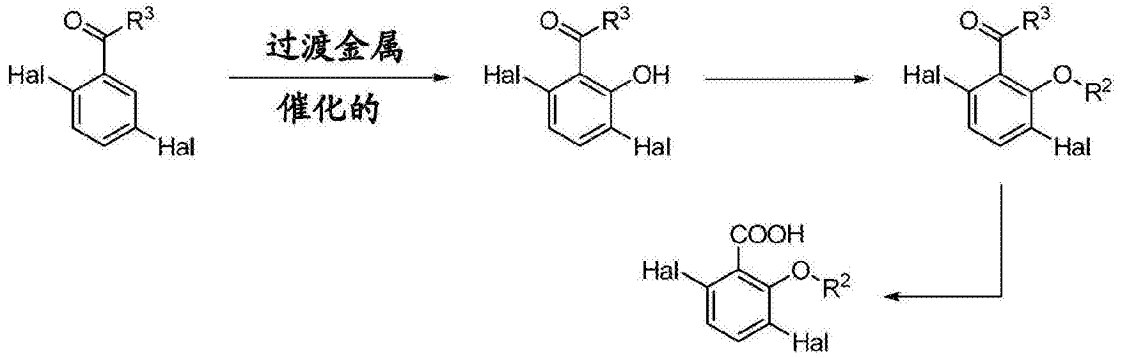


[0118] 随后,其中R¹是-COR³且R³是-(C₁-C₄)烷基或-(C₆-C₁₀)芳基的式(I)的苯基酮进行如上文详细描述过的过渡金属催化的邻-羟基化。如上文详述的那样,将其中R¹是-COR³、R³是-(C₁-C₄)烷基或-(C₆-C₁₀)芳基且R²是氢的所得式(II)的苯基酮转化成其中R²是-(C₁-C₄)烷基的相应的醚,然后可将其转化成其中R¹是-COOH的式(II)的苯甲酸衍生物,所述转化借助卤仿反应和因此在碱如NaOH或KOH存在下用Cl₂/I₂/Br₂处理或借助Baeyer-Villiger氧化和用过氧化物等同物,如过乙酸、H₂O₂/H₂SO₄、间氯过苯甲酸处理来进行。



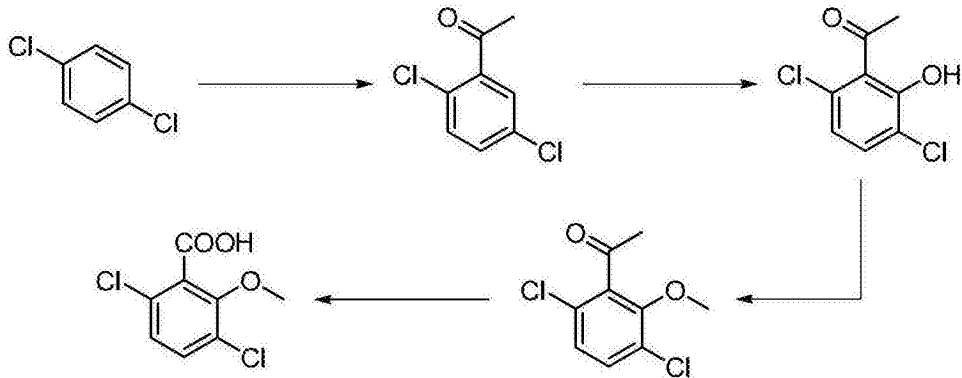
[0120] 流程IV显示根据前述实施方案由2,5-二卤素取代的苯基酮开始获得3,6-二卤素取代的水杨酸衍生物的反应序列的综述。

[0121] 流程IV:



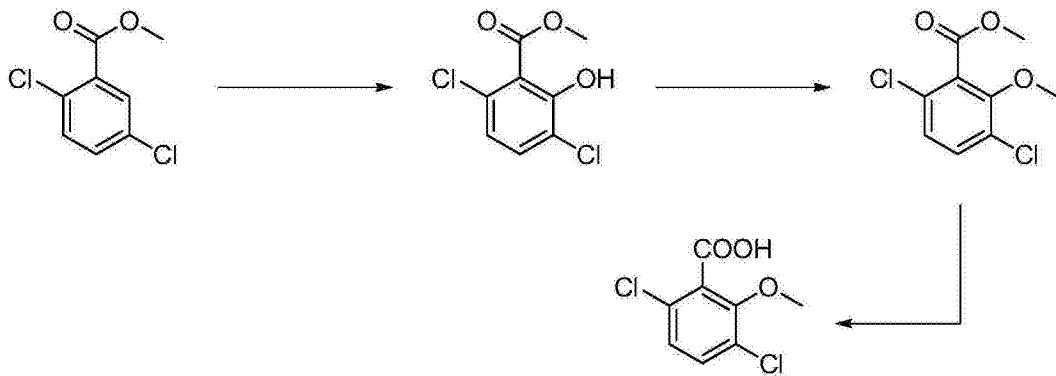
[0122]

[0123] 如上所述,在根据本发明的优选实施方案中,Hal是-Cl,且R²是甲基。因此,在优选实施方案中,本发明提供用于获得麦草畏的根据第三方面的改进的反应序列。下面显示根据本发明的第三方面由1,4-二氯苯开始获得麦草畏的反应序列的一个具体实施方案。



[0124]

[0125] 此外,下面显示根据第三方面由2,5-二氯苯甲酸甲基酯获得麦草畏的另一具体实施方案。



[0126]