



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102471215 A

(43) 申请公布日 2012.05.23

---

(21) 申请号 201080030850.6 (51) Int. Cl.  
(22) 申请日 2010.06.25 *C07C 57/58* (2006.01)  
(30) 优先权数据 *C07C 67/343* (2006.01)  
09164792.5 2009.07.07 EP *C07C 69/527* (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日  
2012.01.09

(86) PCT申请的申请数据  
PCT/EP2010/003911 2010.06.25

(87) PCT申请的公布数据  
W02011/003530 DE 2011.01.13

(71) 申请人 拜尔农作物科学股份公司  
地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 R·菲舍尔 T·希姆勒  
W·乔尔格斯 W·林纳  
W·A·莫拉迪

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285  
代理人 王媛 钟守期

权利要求书 6 页 说明书 16 页

---

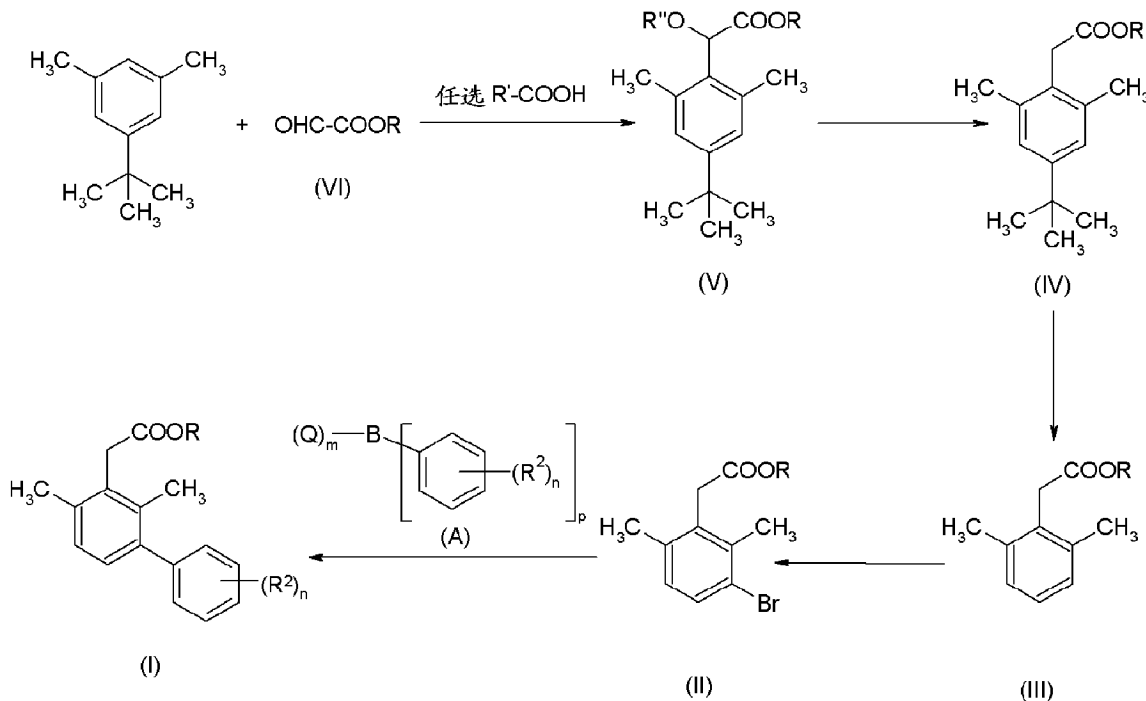
(54) 发明名称

制备(2,4-二甲基联苯-3-基)乙酸、其酯及  
中间体化合物的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种使用均相和非均相钨催化剂  
制备式(I)的被取代的及未取代的(2,4-二甲基  
联苯-3-基)乙酸及其酯的新方法,涉及中间体产  
物4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸和4-叔丁基-2,  
6-二甲基扁桃酸,并涉及其制备方法。

1. 一种制备式 (I) 化合物的方法,其特征在于 1-叔丁基-3,5-二甲基苯与式 (VI) 的化合物反应生成式 (V) 的化合物,随后将其还原为式 (IV) 的化合物;将其本身通过去除叔丁基基团而转化为式 (III) 的化合物,并溴化得到式 (II) 的化合物,其在碱和钼催化剂的存在下通过使用式 (A) 的化合物——如果合适在溶剂中——反应而转化为式 (I) 的联苯化合物:



其中

R 代表氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$  烷基或苯基,

$\text{R}'$  代表氢或  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$  烷基,

$\text{R}''$  代表氢或  $\text{R}'\text{CO}$  基团,

$\text{R}^2$  代表氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$  烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$  炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$  烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$  卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$  卤烷氧基、氰基、硝基,

n 代表 0、1、2 或 3,

且

A 可选自以下几组:

(a) 式 (A-a) 的硼酸,其中

m 代表 2,

p 代表 1,

Q 代表羟基基团,或由其形成的酸酐、二聚物和三聚物,

$\text{R}^2$  和 n 具有上文给出的含义,

(b) 式 (A-b) 的环状硼酸酯,其中

m 代表 2,

p 代表 1,

Q 代表  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$  烷氧基,其中两个 Q 取代基和通过氧原子而与其相连的硼原子一起形成一个 5 或 6 元环,其可被  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$  烷基取代,

$R^2$  和  $n$  具有上文给出的含义，  
(c) 式 (A-c) 的硼酸盐，其中  
 $m$  代表 3，  
 $p$  代表 1，  
 $Q$  代表羟基、氟、 $C_1-C_4$ - 烷氧基或  $C_6-C_{10}$ - 芳氧基且  
其中硼离子的负电荷被阳离子平衡；  
 $R^2$  和  $n$  具有上文给出的含义，  
(d) 式 (A-d) 的二苯硼酸，其中  
 $m$  代表 1，  
 $p$  代表 2，  
 $Q$  代表羟基、 $C_1-C_4$ - 烷氧基或  $C_6-C_{10}$ - 芳氧基且  
 $R^2$  和  $n$  具有上文给出的含义，  
(e) 式 (A-e) 的三芳基硼酸盐，其中  
 $m$  代表 0，  
 $p$  代表 3 且  
 $R^2$  和  $n$  具有上文给出的含义，  
(f) 式 (A-f) 的硼酸的二氟硼酸盐，其中  
 $m$  代表 2，  
 $p$  代表 2，  
 $Q$  代表氟，  
其中硼离子的负电荷被阳离子平衡，  
 $R^2$  和  $n$  具有上文给出的含义，  
(g) 式 (A-g) 的四芳基硼酸盐，其中  
 $m$  代表 0，  
 $p$  代表 4，  
其中硼阴离子的负电荷被阳离子平衡。  
 $R^2$  和  $n$  具有上文给出的含义。

2. 权利要求 1 的方法，其中  
 $R$  代表氢或  $C_1-C_6$ - 烷基，  
 $R'$  代表  $C_1-C_6$ - 烷基，  
 $R''$  代表氢或  $R' CO$  基团，  
 $R^2$  代表氢、卤素或  $C_1-C_4$ - 烷基，  
 $n$  代表 0、1、2 或 3。

3. 权利要求 1 的方法，其中  
 $R$  代表氢或甲基，  
 $R'$  代表  $C_1-C_6$ - 烷基，  
 $R''$  代表氢或  $R' CO$  基团，  
 $R^2$  代表氢或氟，  
 $n$  代表 0、1、2 或 3。

4. 权利要求 1 的方法, 其中

R 代表氢,

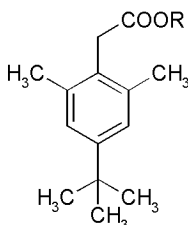
R' 代表甲基,

R'' 代表氢或 R' CO 基团,

R<sup>2</sup> 代表氟,

n 代表 1。

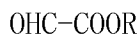
5. 一种制备式 (IV) 化合物的方法,



(IV)

其中 R 具有上文给出的含义,

其特征在于 4-叔丁基-3,5-二甲基苯与式 (VI) 的化合物——如果合适在 R' -COOH 的存在下——发生反应,

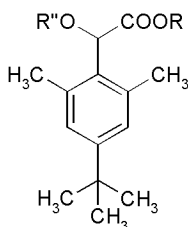


(VI)

其中 R 具有上文给出的含义,

其中 R' 具有上文给出的含义,

生成式 (V) 的化合物,

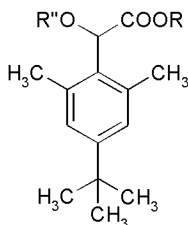


(V)

其中 R 和 R'' 具有上文给出的含义,

并然后将该化合物还原。

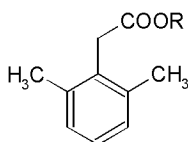
6. 式 (V) 的化合物



(V)

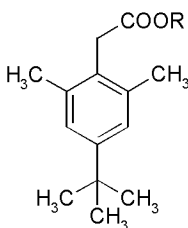
其中 R 和 R'' 具有上文给出的含义。

7. 一种制备式 (III) 的化合物的方法,



(III)

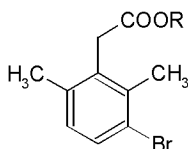
其中 R 具有上文给出的含义，  
其特征在于在式 (IV) 的化合物中



(IV)

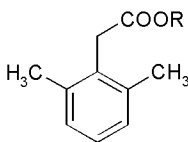
其中 R 具有上文给出的含义，  
将叔丁基基团去除。

8. 一种制备式 (II) 化合物的方法，



(II)

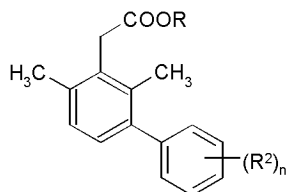
其中 R 具有上文给出的含义，  
其特征在于将式 (III) 的化合物



(III)

其中 R 具有上文给出的含义，  
进行溴化。

9. 一种制备式 (I) 化合物的方法，



(I)

其中

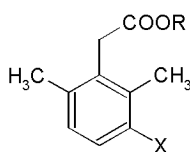
R 具有上文给出的含义，

$R^2$  代表氢、卤素、 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_2-C_6$ -烯基、 $C_2-C_6$ -炔基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -卤烷基、 $C_1-C_6$ -卤烷氧基、氰基、硝基，

且

n 代表 0、1、2 或 3，

其特征在于式 (II) 的化合物



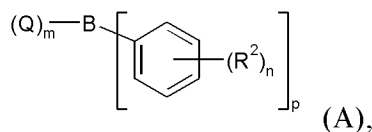
(II)

其中

R 具有上文给出的含义且

X 代表卤素

在碱和钷催化剂的存在下——如果合适在溶剂中——与式 (A) 的化合物发生反应



其中 A 可选自以下几组：

(a) 式 (A-a) 的硼酸，其中

m 代表 2，

p 代表 1，

Q 代表羟基基团，或由其形成的酸酐、二聚物和三聚物，

且

$R^2$  和 n 具有上文给出的含义，

(b) 式 (A-b) 的环状硼酸酯，其中

m 代表 2，

p 代表 1，

Q 代表  $C_1-C_4$ -烷氧基基团，其中两个 Q 取代基和通过氧原子而与其相连的硼原子一起形成一个 5 或 6 元环，其可被  $C_1-C_4$ -烷基取代，

$R^2$  和 n 具有上文给出的含义，

(c) 式 (A-c) 的硼酸盐，其中

m 代表 3，

p 代表 1，

Q 代表羟基、氟、 $C_1-C_4$ -烷氧基或  $C_6-C_{10}$ -芳氧基且

其中硼阴离子的负电荷被阳离子平衡；

$R^2$  和 n 具有上文给出的含义，

(d) 式 (A-d) 的二苯硼酸，其中

m 代表 1，

p 代表 2，

Q 代表羟基、 $C_1-C_4$ -烷氧基或  $C_6-C_{10}$ -芳氧基且

$R^2$  和 n 具有上文给出的含义，

(e) 式 (A-e) 的三芳基硼酸盐，其中

m 代表 0，

p 代表 3 且

$R^2$  和 n 具有上文给出的含义，

(f) 式 (A-f) 的硼酸的二氟硼酸盐，其中

m 代表 2，

p 代表 2，

Q 代表氟，

其中硼阴离子的负电荷被阳离子平衡。

$R^2$  和 n 具有上文给出的含义，

(g) 式 (A-g) 的四芳基硼酸盐，其中

m 代表 0，

p 代表 4，

其中硼阴离子的负电荷被阳离子平衡；

$R^2$  和 n 具有上文给出的含义。

## 制备 (2,4-二甲基联苯-3-基) 乙酸、其酯及中间体化合物的方法

[0001] 本发明涉及一种使用均相和非均相钯催化剂制备被取代的和未取代的 (2,4-二甲基联苯-3-基) 乙酸及其酯的方法, 以及中间体 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸和 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸, 并涉及其制备方法。

[0002] 联芳化合物——尤其是联苯化合物——是重要的中间体, 例如在药物化合物或农用化学品的制备中 (参见, 例如 EP-A-835243、W02004/065366)。

[0003] 常用于合成联芳的一种方法是铃木反应 (Suzuki reaction), 其中, 在均相和非均相钯催化剂的存在下, 碘代或溴代芳香族化合物以及在一些特殊情况下的氯代芳香族化合物与芳基硼酸衍生物发生反应。记载该方法的综述可见, 例如 N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457, 和 Bellina, F. 等人, Synthesis 2004, 2419。EP-A-1 186 583 教导了载体上的 Pd 催化剂的使用。

[0004] 所有均相方法均使用昂贵或难以制备的钯络合物, 或者需要在过量芳基硼酸的存在下进行以获得较好的收率。这不仅由于损耗了较昂贵的芳基硼酸, 而且由于为去除过量硼酸和由其所形成的副产物——例如脱硼的芳族化合物 (deboronated aromatics) 和均偶联 (homocoupling) 产物——所需的更复杂的纯化和分离过程而增加了所述方法的成本。

[0005] 铃木反应过程还受所使用的硼酸 (boronic acid 或 borinic acid) 的反应性的决定性影响, 其中特别是被吸电子取代基钝化的芳族化合物反应更慢并且可能生成均偶联产物。然而, 该问题在与方法有关的文献中却很少提及, 因为在大多数情况下该反应是在大大过量的硼酸中进行的, 且收率仅取决于卤代芳族化合物的转化率。在现有技术中记载的该方法的另一缺点是例如卤代芳族化合物的竞争性均偶联反应, 其形成“对称”联苯。

[0006] 鉴于上述缺点和问题, 为了在工业规模上并使用易得且廉价的原材料进行被取代的和未取代的苯乙酸的选择性铃木偶联, 急需一种能够在工业规模上并以经济的方式进行的方法。

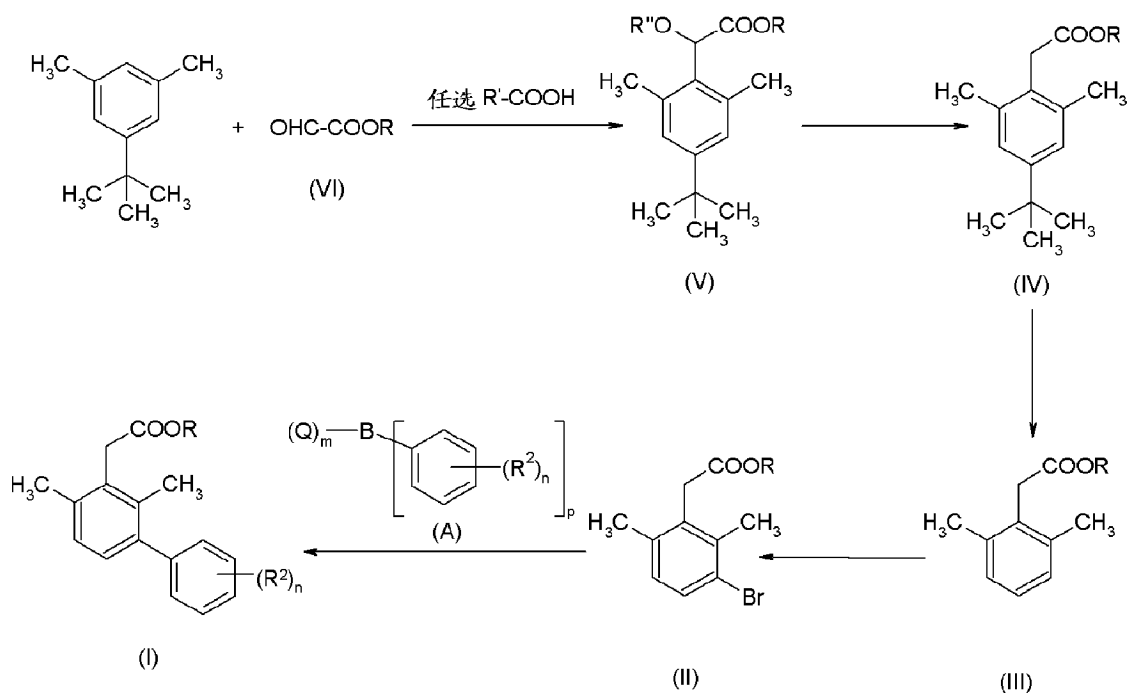
[0007] 本发明的一个目的是提供一种制备联芳的新方法, 其不具有已知方法的缺点、适于在工业规模上实现且以最佳的催化剂效率、以高收率和纯度得到联芳化合物。

[0008] 现已发现式 (I) 的被取代的和未取代的 (2,4-二甲基联苯-3-基) 乙酸及其酯以令人惊奇地高的收率和同分异构纯度通过如下反应获得: 1-叔丁基-3,5-二甲基苯和式 (VI) 的二羟乙酸或二羟乙酸酯首先反应生成式 (V) 的 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸及其酯, 然后通过原理上已知的方法将其还原为式 (IV) 的 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸及其酯; 将其本身通过去除叔丁基基团而转化为式 (III) 的化合物, 并溴化得到式 (II) 的化合物, 将其通过使用均相和非均相钯催化而转化成式 (I) 的联苯化合物。

[0009] 本发明的方法可用以下路线示例说明:

[0010]





[0011] 卤代苯乙酸及其酯是制备例如联苯化合物的重要前体。

[0012] 合成 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸的可行方法可以例如 5-叔丁基-间-二甲苯 (1-叔丁基-3,5-二甲基苯) 为原料。已知使 1-叔丁基-3,5-二甲基苯进行氯甲基化 (Buu-Hoi 和 P. Cagniant, Bull. soc. chim. 1942, 889-92; M. Crawford 和 J. H. Magill, J. Chem. Soc. 1957, 3275-8; M. J. Schlatter, US 2, 860, 169 (California Research Comp., 1958))。用碱金属氰化物进行氰化作用后, 可将以此方式得到的腈水解生成相应的苯乙酸 (Buu-Hoi 和 P. Cagniant, Bull. soc. chim. 1942, 889-92)。

[0013] 该方法具有严重的缺陷: 已知 (Organic Reactions 19(1972)422; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2009, 标题“Ethers”) 在氯甲基化条件下还会生成高毒性的二(氯甲基)醚。因此, 必须采取技术上复杂并且昂贵的预防措施以避免与二(氯甲基)醚的可能接触。

[0014] 代替氯甲基化, 还可实施溴甲基化作为该合成方法的第一步。然而, 也必须避免与二(溴甲基醚)的接触。

[0015] 制备某些被取代的苯乙酸的另一种可供选择的方法为: 相应的被取代的芳族化合物在 Friedel-Crafts 反应中用二氯乙酰氯进行的酰化, 用碱金属氢氧化物将生成的 2, 2-二氯-1-芳基乙酮转化为被取代的扁桃酸并然后最终将其还原为苯乙酸。

[0016] 然而, 已发现: 在 1-叔丁基-3,5-二甲基苯与二氯乙酰氯的 Friedel-Crafts 反应中, 形成了同质异构 (mass-isomeric) 产物的混合物。这些异构产物可或通过 1-叔丁基-3,5-二甲基苯与二氯乙酰氯的非选择性反应, 或在 Friedel-Crafts 催化剂的存在下通过 1-叔丁基-3,5-二甲基苯或 Friedel-Crafts 产物的异构化而形成。

[0017] 因此, 该合成路线不适于以简单的方式以高收率和纯度制备 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸以及由其得到的 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸。

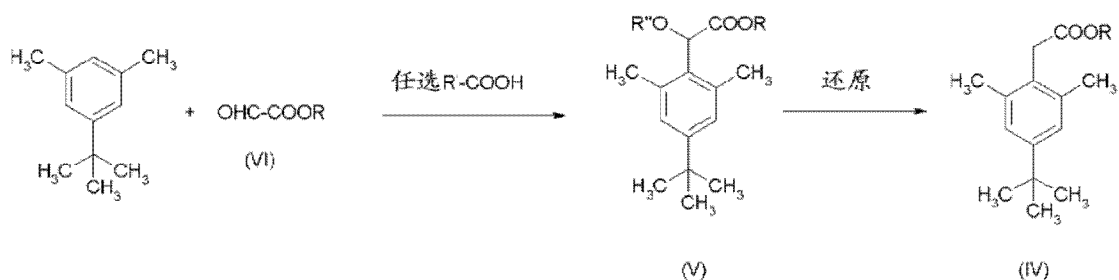
[0018] 由于包括 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸及其酯的取代苯乙酸及其酯是联苯化合物的重要前体, 而所述联苯化合物本身是农作物保护中活性化合物的重要前体, 因此需要一种制备 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸及其酯的技术上简单的方法。

[0019] 现已发现式 (IV) 的 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸及其酯通过如下方法而以令人惊奇地高的收率和异构纯度得到:1-叔丁基-3,5-二甲基苯与式 (VI) 的二羟乙酸或二羟乙酸酯首先反应得到式 (V) 的 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸及其酯,然后通过原理上已知的方法将其还原得到式 (IV) 的 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸及其酯。

[0020] 基于 Friedel-Crafts 反应的结果,不会预期到 1-叔丁基-3,5-二甲基苯与二羟乙酸的缩合反应以如此高的选择性和收率发生。

[0021] 本发明的方法可用以下路线示例说明:

[0022]



[0023] 在式 (VI)、(V) 和 (IV) 中,

[0024] R 代表氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基或苯基,

[0025] R' 代表氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基,

[0026] R'' 代表氢或 R' CO 基团。

[0027] 优选地,

[0028] R 代表氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基,

[0029] R' 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基,

[0030] R'' 代表氢或 R' CO 基团。

[0031] 特别优选地,

[0032] R 代表氢或甲基 (尤其是氢),

[0033] R' 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基 (尤其是甲基),

[0034] R'' 代表氢或 R' CO 基团。

[0035] 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸及其酯至今未被公开。因此,式 (V) 的化合物是新的并构成本发明主题的一部分。式 (IV) 的化合物已知于文献中。

[0036] 在上式中给出符号的定义中,使用了通常代表以下取代基的集合术语:

[0037] 卤素:氟、氯、溴或碘。

[0038] 烷基:含有 1 至 6 个碳原子的饱和直链或支链烃基,例如 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基,如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基和 1-乙基-2-甲基丙基。

[0039] 用于本发明方法的第一步的合适溶剂是惰性有机溶剂,例如二氯甲烷、甲苯、氯苯、甲酸、乙酸、丙酸或水。

[0040] 合适的式 (VI) 化合物是二羟乙酸、二羟乙酸甲酯、二羟乙酸乙酯、二羟乙酸丙酯、二羟乙酸丁酯和二羟乙酸苯酯。

[0041] 优选使用二羟乙酸、二羟乙酸甲酯或二羟乙酸乙酯。

[0042] 非常特别优选二羟乙酸。

[0043] 当使用二羟乙酸时,所述反应优选在水和有机酸的溶剂混合物中进行,所述有机酸例如甲酸、乙酸或丙酸。所述二羟乙酸可以例如市售的 50%浓度的水溶液或二羟乙酸水合物的形式使用。

[0044] 优选水和乙酸或丙酸的混合物。

[0045] 特别优选水和乙酸的混合物。

[0046] 二羟乙酸或二羟乙酸水合物的用量基于 1-叔丁基-3,5-二甲基苯计,为 0.9 至 2mol 二羟乙酸或二羟乙酸水合物每 mol 1-叔丁基-3,5-二甲基苯。优选 1 至 1.5mol 二羟乙酸或二羟乙酸水合物每 mol 1-叔丁基-3,5-二甲基苯。

[0047] 合适的催化剂是强有机酸和无机酸,例如对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、磷酸、盐酸或硫酸。

[0048] 优选使用硫酸。

[0049] 基于二羟乙酸或二羟乙酸水合物的用量计,酸的用量可为 0.1 至 200mol%。优选用量为 1 至 180mol%;特别优选用量为 5 至 150mol%。

[0050] 本发明方法的第一步可在 0 至 100°C 的温度下进行。优选温度为 20 至 80°C。

[0051] 本发明方法的第一步的反应时间为 1 至 24 小时。

[0052] 所述反应通常在大气压下进行;但是,原则上其也可在升高的压力或降低的压力下进行。

[0053] 如果本发明方法的第一步在有机酸(例如乙酸或丙酸)的存在下实施,将容易地得到扁桃酸和扁桃酸羧酸酯(例如扁桃酸乙酸酯或扁桃酸丙酸酯)的混合物。

[0054] 所述混合物可随后通过碱性或酸性水解进行单纯化(simplify)而得到扁桃酸,该产物可随后用于本发明方法的第二步。然而,还可在本发明方法的第二步中使用扁桃酸和扁桃酸羧酸酯的混合物。

[0055] 本发明方法第二步可通过原理上已知的方法进行。例如,可例如在催化剂上使用氢气将扁桃酸还原得到相应的苯乙酸(见,例如 EP-A-554636)。

[0056] 一种可供选择的方案是用碘化物还原扁桃酸。所述碘化物可例如以氢碘酸的形式使用(Org. Process Res. & Dev. 1(1997)137-48)。此外,还可在强酸的存在下使用亚化学计量的碘化物进行并——使用例如红磷——原位(in situ)还原所生成的碘(见,例如, Helv. Chim. Acta 22(1939)601-10)。

[0057] 红磷在本发明方法的第二步中的用量为 0.67 至 3mol 每 mol 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸。优选 1 至 2mol 每 mol 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸。过量的红磷可回收并再利用。

[0058] 在本发明方法的第二步中所使用的碘化物源是碘化氢、KI 或 NaI。原则上,还可使用碘。优选使用 NaI 或 KI。

[0059] 碘化物的量是 1 至 30mol%(基于 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸计);优选使用 5 至 20mol%。

[0060] 本发明方法的第二步的合适溶剂是甲酸、乙酸、丙酸等、这些溶剂的混合物或 70 至 85% 浓度的磷酸水溶液。优选 70 至 85% 浓度的磷酸水溶液和乙酸；特别优选乙酸。

[0061] 在本发明方法的第二步中所使用的强酸是浓硫酸、浓盐酸或 80 至 85% 浓度的磷酸水溶液。优选浓硫酸和浓盐酸。特别优选浓盐酸。

[0062] 如果所使用的溶剂为 80 至 85% 浓度的磷酸水溶液，自然可无需添加其他酸。

[0063] 本发明方法的第二步可在 +20 至 +120 °C 的温度下进行。优选温度为 +60 至 +110 °C。

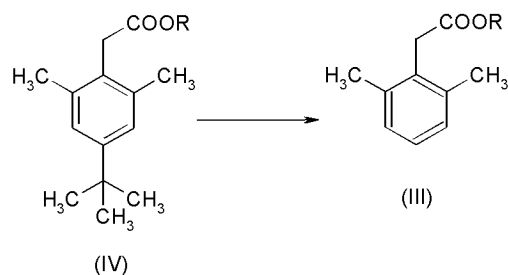
[0064] 所述反应通常在大气压下进行；然而，原则上其还可在升高的压力或降低的压力下进行。本发明方法的第二步的反应时间为 1 至 24 小时。

[0065] 如果本发明方法的第二步使用碘化物而进行，则第一步的产物还可无需分离，且两步可结合在一步反应中。

[0066] 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸及其酯通过本发明方法的制备将通过制备实施例进行示例说明。

[0067] 此外，本发明涉及一种制备式 (III) 的 2,6-二甲基苯乙酸及其酯的方法，其特征在于式 (IV) 的 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸及其酯在脱去叔丁基基团的条件下以原理上已知的方式发生反应：

[0068]



[0069] 其中 R 具有上文给出的含义。

[0070] 通常，这是通过在催化剂的存在下将 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸及其酯的叔丁基基团转移至受体而进行的。

[0071] 所使用的受体可为芳烃，例如甲苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、乙苯或 1,2,4-三甲基苯。优选甲苯、邻二甲苯、间二甲苯和对二甲苯。特别优选甲苯和间二甲苯。

[0072] 所述受体通常过量使用，基于 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸或其酯计。此处，受体的用量为 3 至 50 mol 每 mol 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸或其酯。优选 3 至 25 mol 每 mol。

[0073] 用于将叔丁基基团从 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸或其酯转移至受体的合适催化剂原理上是常规的 Friedel-Crafts 催化剂，例如  $AlCl_3$ 、 $AlBr_3$ 、 $FeCl_3$ 、HF 或强酸性离子交换剂。所述反应优选在无水 HF 中进行。

[0074] 所述无水 HF 通常过量使用，基于 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸或其酯计。此处，无水 HF 的量为 5 至 50 mol 每 mol 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸或其酯；优选 7 至 25 mol 每 mol。

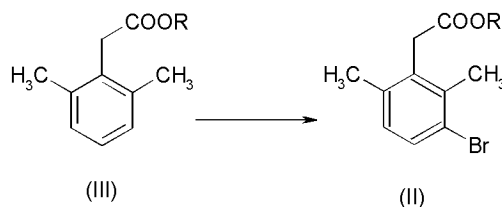
[0075] 用于将叔丁基基团从 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸或其酯转移至受体的反应可在 -20 至 150 °C 的温度下进行。优选 0 至 120 °C、特别优选 30 至 80 °C 的温度。

[0076] 所述反应在 1 至 100bar 的压力下、优选 3 至 20bar 的压力下进行。

[0077] 反应时间为 1 至 24 小时。

[0078] 此外,本发明涉及一种通过式 (III) 的 2,6-二甲基苯乙酸及其酯的溴化而制备式 (II) 的 3-溴-2,6-二甲基苯乙酸及其酯的方法:

[0079]



[0080] 其中 R 具有上文给出的含义。

[0081] 优选地,溴化在式 (III) 的 2,6-二甲基苯乙酸或其酯上进行,其中 R = 甲基或氢,特别优选其中 R = 氢。

[0082] 适合作为溴化溶剂而使用的是常规使用的惰性有机溶剂,例如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、乙酸或丙酸。优选二氯甲烷、乙酸和丙酸;特别优选乙酸。

[0083] 溴的用量通常为 1 至 2mol 每 mol 式 (III) 的 2,6-二甲基苯乙酸或其酯。优选量为 1.1 至 1.5mol 每 mol。

[0084] 溴化的反应温度为 0 至 100°C。优选温度为 20 至 80°C。

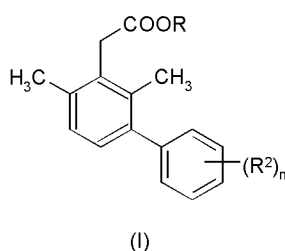
[0085] 所述反应通常在大气压下进行;然而,原则上其也可在升高的压力或降低的压力下进行。

[0086] 溴化的反应时间为 1 至 24 小时。

[0087] 可能令人感到非常惊奇的是——特别是即使考虑到类似氯化作用的结果——该溴化作用以如此高的选择性和收率得到 3-溴-2,6-二甲基苯乙酸或其酯(见制备实施例)。

[0088] 此外,本发明涉及一种制备式 (I) 联苯化合物的方法,

[0089]



[0090] 其中

[0091] R 具有上文给出的含义,

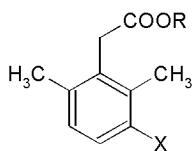
[0092] R<sup>2</sup> 代表氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤烷氧基、氰基、硝基,(优选氢、卤素或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基;特别优选氢或氟,尤其是 4-氟代)

[0093] 且

[0094] n 代表 0、1、2 或 3(尤其是 1),

[0095] 其特征在于式 (II) 的化合物

[0096]



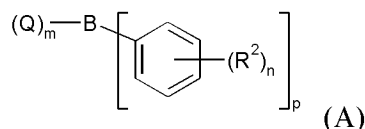
(II)

[0097] 其中

[0098] R 具有上文给出的含义且

[0099] X 代表卤素（优选氯或溴；特别优选溴）在碱和钯催化剂的存在下——如果合适在溶剂中——与式 (A) 的化合物发生反应

[0100]



[0101] 其可选自以下组：

[0102] (a) 式 (A-a) 的硼酸，其中

[0103] m 代表 2，

[0104] p 代表 1，

[0105] Q 代表羟基基团或由其形成的酸酐、二聚物和三聚物，且

[0106] R<sup>2</sup> 和 n 具有上文给出的含义，

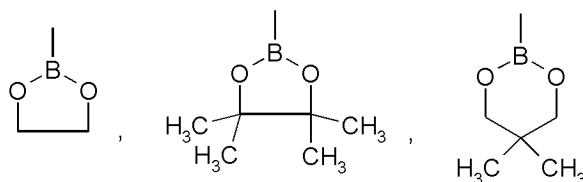
[0107] (b) 式 (A-b) 的环状硼酸酯，其中

[0108] m 代表 2，

[0109] p 代表 1，

[0110] Q 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基基团，其中两个 Q 取代基和通过氧原子而与其相连的硼原子一起形成一个 5 或 6 元环，其可被 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基取代；优选下述基团：

[0111]



[0112] R<sup>2</sup> 和 n 具有上文给出的含义，

[0113] (c) 式 (A-c) 的硼酸盐，其中

[0114] m 代表 3，

[0115] p 代表 1，

[0116] Q 代表羟基、氟、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基或 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳氧基且

[0117] 其中硼阴离子的负电荷被阳离子平衡；

[0118] R<sup>2</sup> 和 n 具有上文给出的含义，

[0119] (d) 式 (A-d) 的二苯硼酸，其中

[0120] m 代表 1，

[0121] p 代表 2，

[0122] Q 代表羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基或 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳氧基且

- [0123]  $R^2$  和  $n$  具有上文给出的含义,
- [0124] (e) 式 (A-e) 的三芳基硼酸盐, 其中
- [0125]  $m$  代表 0,
- [0126]  $p$  代表 3 且
- [0127]  $R^2$  和  $n$  具有上文给出的含义,
- [0128] (f) 式 (A-f) 的硼酸的二氟硼酸盐, 其中
- [0129]  $m$  代表 2,
- [0130]  $p$  代表 2,
- [0131]  $Q$  代表氟,
- [0132] 其中硼阴离子的负电荷被阳离子平衡,
- [0133]  $R^2$  和  $n$  具有上文给出的含义,
- [0134] (g) 式 (A-g) 的四芳基硼酸盐, 其中
- [0135]  $m$  代表 0,
- [0136]  $p$  代表 4,
- [0137] 其中硼阴离子的负电荷被阳离子平衡;
- [0138]  $R^2$  和  $n$  具有上文给出的含义。
- [0139] 硼化合物的反应优选在至少一种选自例如以下物质的溶剂的存在下进行: 水、脂族醚、任选卤代的芳烃或脂族烃、醇、酯、芳腈或脂族腈和偶极非质子性溶剂, 例如二烷基亚砷、脂族羧酸的  $N, N$ -二烷基酰胺或烷基化内酰胺。
- [0140] 特别优选选自以下物质的溶剂: THF、二噁烷、二乙醚、二甘醇二甲醚、甲基叔丁基醚 (MTBE)、叔戊基甲基醚 (TAME)、二甲醚 (DME)、2-甲基-THF、乙腈、丁腈、甲苯、二甲苯、1, 3, 5-三甲基苯、苯甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙二醇、碳酸亚乙酯、碳酸亚丙酯、 $N, N$ -二甲基乙酰胺、 $N, N$ -二甲基甲酰胺、 $N$ -甲基吡咯烷酮、水及其混合物。
- [0141] 非常特别优选环境友好溶剂水的混合物。
- [0142] 此外, 已观察到向所述有机溶剂中加入少量水有助于显著地抑制所述竞争性均偶联反应。
- [0143] 然而, 鉴于原料和所形成产物的溶解性, 通常无法完全无需溶剂的存在。因此, 优选使用所述有机溶剂作为助溶剂。
- [0144] 本发明的溶剂混合物可包含 0.1 至 95 体积% 并且优选 1 至 60 体积% 的水, 基于水和所述有机溶剂的混合物计。
- [0145] 由于在反应中形成酸, 通过添加碱而清除所形成的酸是有利的。所述碱可或从开始即存在或在反应过程中连续地计量加入 (半间歇法)。
- [0146] 根据本发明合适的碱有, 例如: 伯、仲和叔胺, 例如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺, 其可为环状或开链的; 脂族和 / 或芳族羧酸的碱金属和碱土金属盐, 例如乙酸盐、丙酸盐或苯甲酸盐; 碱金属和碱土金属碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐和 / 或氢氧化物; 以及金属醇盐, 特别是碱金属或碱土金属醇盐, 例如甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠、甲醇镁、乙醇钙、叔丁醇钠、叔丁醇钾或碱金属异戊酸盐。优选地, 所述碱为锂、钠、钾、钙、镁或铯的碳酸盐、氢氧化物或磷酸盐。特别优选 NaOH、KOH、钾碱和纯碱 (soda)。
- [0147] 除了中和所形成的酸之外, 所使用的碱还可通过将芳基硼酸活化为阴离子硼酸盐

物质而对反应过程具有积极影响。除了上述碱之外,该活化作用还可通过添加氟化物盐(例如 CaF、NaF、KF、LiF、CsF 或 TBAF) 而实现。

[0148] 适合作为具有催化活性的钯催化剂或预催化剂而使用的是在任何常规无机载体材料上的任何钯(II) 化合物、钯(0) 化合物和钯,所述无机载体材料例如氧化铝、二氧化硅、氧化锆、二氧化钛或碳,特别优选活性碳上的钯。对于本发明的方法,发现具有催化活性的金属化合物(以金属计算)的量为 0.0001 至 5mol%、优选 0.001 至 3mol% 即足够,基于原料计。

[0149] 所使用的钯催化剂通常由至少一种钯(II) 盐或钯(0) 化合物和合适的膦配体原位生成。然而,其也可作为钯(0) 化合物直接使用而没有任何初始催化活性的降低。

[0150] 非均相钯催化剂可以水湿性(water-moist) 或水不湿性(dry) 粉末或者压缩为成型体的水湿性或水不湿性粉末的形式使用。

[0151] 合适的钯源,例如选自三氟乙酸钯、氟代乙酰基丙酮酸钯、Pd(OAc)<sub>2</sub>、Pd(OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、Pd(OH)<sub>2</sub>、PdCl<sub>2</sub>、PdBr<sub>2</sub>、Pd(acac)<sub>2</sub>(acac = 乙酰基丙酮酸盐)、Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、Pd(dba)<sub>2</sub>、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(dba = 二亚苄基丙酮)、Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Li[PdCl<sub>4</sub>]、Pd/C 或钯纳米颗粒。

[0152] 一个优选的实施方案提供了使用烷基部分支化的甲基-二(C<sub>3-8</sub>-烷基)膦或三(C<sub>3-8</sub>-烷基)膦配体或其盐,特别优选使用甲基-二(叔丁基)膦和三(叔丁基)膦作为配体。

[0153] 所述三烷基膦还可作为三烷基磷盐(例如作为四氟硼酸盐(Org. Lett. 2001, 3, 4295)、高氯酸盐或硫酸氢盐)使用并通过使用碱而从其中原位释放。

[0154] 钯与膦配体的摩尔比应为 4 : 1 与 1 : 100, 优选 1 : 1 至 1 : 5, 特别优选 1 : 1 至 1 : 2。

[0155] 然而,根据本发明,还可直接使用 Pd[P(t-But)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, 其制备述于(JACS1976, 98, 5850 ;JACS 1977, 99, 2134 ;JACS 2001, 123, 2719)。

[0156] 进行反应时,催化剂体系(Pd+ 配体) 可或在室温或在升高的温度下共同或分别加入。所述体系可在即将进行反应前通过将 Pd 盐和配体结合而分别制备(原位法), 或其可以晶体形式加入。也可首先将配体并随后将钯盐直接加入反应中。

[0157] 根据本发明,式(II) 的卤代芳族化合物和式(A-a) 至(A-c) 的硼化合物以等摩尔比使用。然而,或者,所述两种组分之一(II 或 A)——优选硼化合物(A-a) 至(A-c)——可过量使用。还可以控制计量的方式进行反应,其中所述两种反应组分之一在反应过程中缓慢地计量加入。为此目的,优选使用例如硼酸或硼酸盐溶液,同时初始投入所述卤素组分、催化剂和——如果合适——碱。

[0158] 式(A-d) 和(A-f) 的硼化合物的用量为 0.5 至 0.7 当量(优选 0.55 当量),基于式(II) 的化合物计。

[0159] 式(A-e) 的硼化合物的用量为 0.3 至 0.5 当量(优选 0.35 当量),基于式(II) 的化合物计。

[0160] 式(A-g) 的硼化合物的用量为 0.25 至 0.4 当量(优选 0.3 当量),基于式(II) 的化合物计。

[0161] 所述反应通常在 10 至 200°C (优选 20 至 140°C) 的温度下,并且最高达 100bar (优



选大气压至 40bar) 的压力下进行。

[0162] 所述反应优选在保护气体气氛(例如氩气或氮气气氛)下不含大气氧的条件下进行。

[0163] 鉴于催化剂的活性和稳定性,在本发明方法中可使用极少量的催化剂,从而使得与已知的铃木反应相比,催化剂成本不是所述方法的限制。

[0164] 在本发明的方法中,催化剂用量为在 0.0001 至 5mol%、特别优选 < 0.1mol%,基于卤素组分计。

[0165] 由于催化剂的量小,在大多数情况下,催化剂可保留在最终产物中。然而,或者,也可通过过滤(例如通过硅藻土)对得到的联芳进行纯化。

[0166] 式(A-a)的硼酸,其中

[0167] m 代表 2,

[0168] p 代表 1,

[0169] Q 代表羟基基团且

[0170] R<sup>2</sup> 和 n 具有上文给出的含义,

[0171] 可——优选在溶剂(例如 THF)中——通过卤化芳基镁(格氏试剂)与三烷基硼酸盐反应而得到。为了抑制芳基硼酸的竞争形成,反应必须在低温(-60℃)下进行且必须避免使用过量试剂,如 R. M. Washburn 等人, *Organic Syntheses Collective* 第 4 卷, 68 或 *Boronic acid*, Dennis G. Hall 编, Wiley-VCH 2005, 第 28 页及后中所记载的。

[0172] 式(A-b)的环状硼酸酯,其中

[0173] m 代表 2,

[0174] p 代表 1,

[0175] Q 各自代表 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基,其中两个 Q 原子和通过氧原子而与其相连的硼原子一起形成一个 5 或 6 元环,其可被 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基取代,可如 *Boronic acid*, Dennis G. Hall 编, Wiley-VCH 2005, 第 28 页及后中所述的制备。

[0176] 式(A-c)的硼酸盐,其中

[0177] m 代表 3,

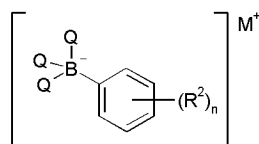
[0178] p 代表 1,

[0179] Q 代表羟基、氟、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基或 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳氧基(优选地, Q 代表氟)且

[0180] R<sup>2</sup> 和 n 具有上文给出的含义,

[0181] 其中硼阴离子的负电荷被阳离子平衡,其由下式示例说明:

[0182]



[0183] 可如 J. P. Genet 等人, *Chem. Rev.* 2008, 108, 288-325 所述得到。

[0184] 在本发明的上下文中,通式(A-c)的硼酸盐包含阳离子(M<sup>+</sup>),其选自碱金属和碱土金属(例如 Li、Na、K、Cs、Mg、Ca 和 Ba)或选自四烷基铵阳离子(例如 NMe<sub>4</sub><sup>+</sup>、NEt<sub>4</sub><sup>+</sup>、NBu<sub>4</sub><sup>+</sup>)或选自三烷基铵阳离子(例如 HNEt<sub>3</sub><sup>+</sup> 或 MgX<sup>+</sup>),优选 Na、K、Mg。

[0185] 式(A-d)的二苯硼酸,其中

[0186] m 代表 1,

[0187] p 代表 2,

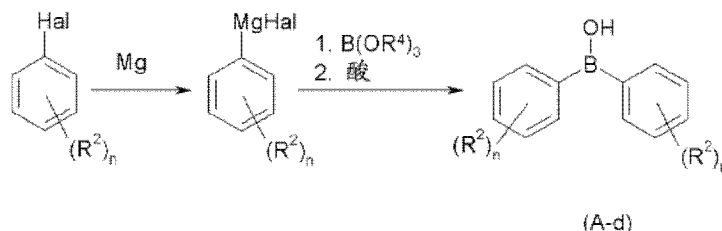
[0188] Q 代表羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷氧基或 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>- 芳氧基且

[0189] R<sup>2</sup> 和 n 具有上文给出的含义,

[0190] 可通过使任选取代的卤化苯基镁与三烷基硼酸盐反应而得到, 如路线 1 所示。

[0191] 路线 1

[0192]



[0193] R<sup>2</sup> 具有上文给出的含义,

[0194] Hal 代表氯、溴、碘。

[0195] 特别优选的原料是二(4-氟苯基)硼酸。

[0196] 该方法中的该步骤可在 10 至 70°C 的温度下实施, 优选 15 至 55°C 的温度。

[0197] 式 (A-e) 的三芳基硼酸盐, 其中

[0198] m 代表 0,

[0199] p 代表 3 且

[0200] R<sup>2</sup> 和 n 具有上文给出的含义,

[0201] 可如 H. C. Brown 等人, *J. Organomet. Chem.* 1988, 73 和 H. C. Brown 等人, “Borane reagents”, Harcourt Brace Jovanovich, Publishers, (1988) 中所述的得到。

[0202] 式 (A-f) 的硼酸的二氟硼酸盐, 其中

[0203] m 代表 2,

[0204] p 代表 2,

[0205] Q 代表氟,

[0206] 其中硼阴离子的负电荷被阳离子平衡, 所述阳离子选自碱金属和碱土金属 (例如 Li、Na、K、Cs、Mg、Ca 和 Ba) 或选自四烷基铵阳离子 (例如 NMe<sup>4+</sup>、NEt<sup>4+</sup>、NBu<sup>4+</sup>) 或选自三烷基铵阳离子 (例如 HNEt<sup>3+</sup> 或 MgX<sup>+</sup>), 优选 Na、K、Mg。

[0207] R<sup>2</sup> 和 n 具有上文给出的含义,

[0208] 可如 T. Ito 等人, *Synlett* 2003, No. 10, 1435-1438 中所述的得到。

[0209] 式 (A-g) 的四芳基硼酸盐, 其中

[0210] m 代表 0,

[0211] p 代表 4,

[0212] R<sup>2</sup> 和 n 具有上文给出的含义,

[0213] 其中硼阴离子的负电荷被阳离子平衡, 所述阳离子选自碱金属和碱土金属 (例如 Li、Na、K、Cs、Mg、Ca 和 Ba) 或选自四烷基铵阳离子 (例如 NMe<sup>4+</sup>、NEt<sup>4+</sup>、NBu<sup>4+</sup>) 或选自三烷基铵阳离子 (例如 HNEt<sup>3+</sup> 或 MgX<sup>+</sup>), 优选 Na、K、Mg。

[0214] 可如 J. Serwatowski 等人, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7329 中所述的得到。

[0215] 上文给出的宽泛或优选的基团定义或示例说明可根据需要而彼此结合,即包括各自范围和优选范围间的结合。

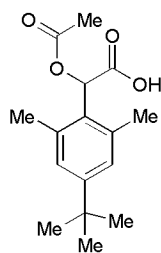
[0216] 式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物已知于现有技术中,例如WO 97/36868、WO 2005/016873、WO 2008/067911、Recueil desTravaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique,79,1960,1211-1222、Acta Chemica Scandinavica,17,5,1963,1252-1261、Bulletin de laSociete Chimique de France,9,1942,889-892。

[0217] 通过本发明方法制备联苯化合物将由制备实施例示例说明。

[0218] 制备实施例

[0219] 实施例 1:4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸乙酸酯

[0220]



[0221] 首先投入 89g 50% 二羟乙酸水溶液 [0.6mol]、400ml 冰醋酸和 81.1g [0.5mol] 1-叔丁基-3,5-二甲基苯的混合物。在室温下开始,在 15 分钟内滴加 85.8g 96% 浓度的硫酸 [0.84mol],在此过程中反应混合物的温度升至约 35℃。将混合物加热至 60℃ 并在该温度下搅拌 9 小时。随后将冷却后的反应混合物搅拌倒入 750ml 冰水中。将混合物每次使用 150ml 的二氯甲烷萃取三次,将合并的有机相用 100ml 饱和 NaCl 水溶液洗涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。得到 136.7g 的黄色粘稠油品,其——根据 GC/MS(sil.)——具有以下组成:

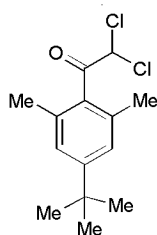
[0222] 2.6 面积%的 1-叔丁基-3,5-二甲基苯(所使用原料的 4.4%)

[0223] 23.7 面积%的 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸(理论值的 27.4%)

[0224] 67.2 面积%的 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸乙酸酯(理论值的 66%)

[0225] 对比实施例 1:1-(4-叔丁基-2,6-二甲基苯基)-2,2-二氯乙酮

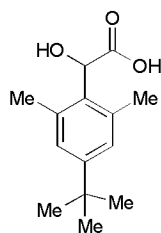
[0226]



[0227] 将 4.06g [25mmol] 4-叔丁基-2,6-二甲基苯和 4g [27mmol] 二氯乙酰氯首先投于 25ml 二硫化碳中。在不含空气湿度的条件下,然后在 10-15℃ 下、约 25 分钟内每次少量地加入 10g [75mmol] AlCl<sub>3</sub>。随后将该混合物在 10-15℃ 下搅拌 2 小时,使其升至室温并再搅拌 2 小时。将反应混合物用约 50ml 的二氯甲烷稀释并搅拌倒入冰水中。将各相分离,水相用 30ml 的二氯甲烷萃取,将合并的有机相用 25ml 的饱和 NaCl 水溶液洗涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。得到 6.4g 棕色油,其——根据 GC/MS——包含 7.9 面积%的 1-(4-叔丁基-2,6-二甲基苯基)-2,2-二氯乙酮(理论值的 7.4%)。

[0228] 实施例 2: 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸

[0229]



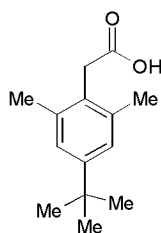
[0230] 将 127.4g 包含 64.2 面积%的 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸乙酸酯和 24.8 面积%的 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸的混合物首先投入 335ml 水中。将该混合物加热至 65°C,并随后在 75-80°C 下、滴加 163.7g 的 45% 浓度氢氧化钠水溶液。在 80°C 下 4 小时后,使该混合物冷却至室温,滴加 196g 的 48% 浓度硫酸,所述悬浮液与 500ml 水搅拌,将固体通过抽滤滤出并每次用 100ml 水洗涤四次。干燥后,剩余约 100g 固体。

[0231]  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) :  $\delta = 1.24$  (s, 9H), 2.30 (s, 6H), 5.35 (s, 1H), 6.98 (s, 2H) ppm。

[0232] 熔点: 120.5-122°C

[0233] 实施例 3: 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸

[0234]



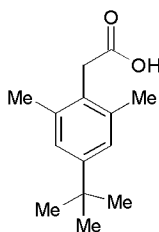
[0235] 将 47.2g 的 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸 [0.2mol]、21.7g 的 37% 浓度盐酸、9.3g 的红磷和 3.3g 的 KI 在 150ml 冰醋酸中的混合物在 100°C 下加热 16 小时。将过量的磷通过抽滤滤出并每次用 70ml 冰醋酸洗涤三次。将滤液用旋转蒸发器以 50°C 的浴温 /60mbar 充分浓缩。将生成的残渣在 180ml 水中搅拌,并加入约 215g 的 10% 浓度氢氧化钠水溶液使其溶解。将该溶液每次用 150ml 甲基叔丁基醚 (MTBE) 萃取两次,随后使用 48% 浓度的硫酸调节至 pH 为 1。将沉淀的固体通过抽滤滤出,每次用 50ml 水洗涤四次并干燥。得到 37.2g 的 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸,纯度为 99.1GC 面积% (收率约为理论值的 83.6%)。

[0236]  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) :  $\delta = 1.29$  (s, 9H), 2.33 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 7.05 (s, 2H) ppm。

[0237] 熔点: 163.5-164.5°C

[0238] 实施例 4: 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸

[0239]

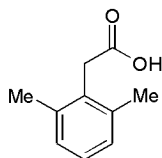


[0240] 将 2.89g 的 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸和 7.75g 的 4-叔丁基-2,6-二甲基扁桃酸乙酸酯、4.5g 的 37% 浓度盐酸、1.86g 的红磷和 0.66g 的 KI 在 30ml 冰醋酸中的混合物

在 100℃ 下加热 16 小时。将过量的磷通过抽滤滤出并每次使用 10ml 冰醋酸洗涤三次。将滤液在旋转蒸发仪上以 50℃ 的浴温 /60mbar 充分浓缩。将生成的残渣用 25ml 水稀释, 并加入 10% 浓度的氢氧化钠水溶液使其溶解。将该溶液每次用 20ml MTBE 萃取两次, 随后用 48% 浓度的硫酸调节至 pH 为 1。将生成的油脂状固体溶于二氯甲烷中。将该溶液用 25ml 水萃取, 用硫酸钠干燥并使用旋转蒸发仪浓缩。得到 7.66g 的 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸, 纯度为 99.0GC 面积% (收率约为理论值的 86%)。

[0241] 实施例 5: 2,6-二甲基苯乙酸

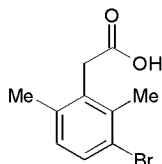
[0242]



[0243] 将 16.52g [75mmol] 4-叔丁基-2,6-二甲基苯乙酸和 100ml 甲苯首先加入 250ml 高压釜中。冷却至 0℃ 后, 加入 40ml HF 并将高压釜关闭。随后将该反应混合物在 38-40℃ 下搅拌 4 小时。然后将甲苯和 HF 在 20℃ /100mbar 下蒸馏出。将残渣用 65ml 水稀释, 并在冰冷下通过使用 100ml 的 10% 浓度的氢氧化钠水溶液而使其呈碱性。将所述溶液用 65ml MTBE 萃取一次并用 35ml MTBE 萃取一次, 然后将水相在冰冷下通过使用 32% 浓度的盐酸而调节至 pH 为 1, 随后将形成的沉淀溶解于 130ml 二氯甲烷中, 干燥有机相并在减压下去除溶剂。得到 11.91g 白色固体, 其——根据 GC(sil.)——包含 95.8% 的 2,6-二甲基苯乙酸 (理论值的 92.6%)。

[0244] 实施例 6: 3-溴-2,6-二甲基苯乙酸

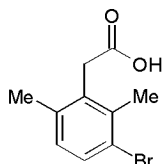
[0245]



[0246] 在 45℃ 下, 将 62.5g [391mmol] 溴的 120ml 冰醋酸溶液在 1 小时内滴加至 47.6g [290mmol] 2,6-二甲基苯乙酸的 300ml 冰醋酸溶液中。将该反应混合物随后在 45℃ 下再搅拌 16 小时并用旋转蒸发仪浓缩。将得到的固体在室温下于 180ml 甲基环己烷中搅拌 4 小时。过滤后, 将残渣每次用 60ml 甲基环己烷洗涤两次, 然后干燥。得到 64.9g 固体。GC(sil.) 分析: 97.7% 纯度 (理论值的 89.9%)。

[0247] 实施例 7: 3-溴-2,6-二甲基苯乙酸

[0248]

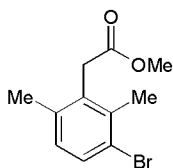


[0249] 在 45℃ 下, 将 8.5kg [53.2mol] 溴的 10l 冰醋酸溶液滴加至 6.86kg [40.45mol] 2,6-二甲基苯乙酸的 40l 冰醋酸溶液中。将该反应混合物随后在 45℃ 下再搅拌 16 小时并用旋转蒸发仪浓缩。将得到的固体在室温下于 10l 环己烷中搅拌。过滤后, 将残渣用 10l 环己烷每次少量地洗涤, 然后干燥。得到 8.43kg 固体。

[0250] GC 分析 :99.3%纯度 (理论值的 85.3%)。

[0251] 实施例 8 :3- 溴 -2,6- 二甲基苯乙酸甲酯

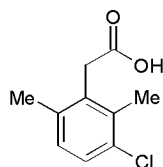
[0252]



[0253] 在约 15 °C 下, 将 3.67kg[23mol] 溴的 9l 冰醋酸溶液滴加至到 3.175kg[17.82mol] 2,6- 二甲基苯乙酸甲酯的 18l 冰醋酸溶液中。随后将该混合物在 15°C 下再搅拌 2.5 小时, 以升至室温并在室温下搅拌 48 小时。将该反应混合物倒入 170l 冰水中并每次用 60l 二氯甲烷萃取两次。去除溶剂后, 剩余 4kg 残渣, 其——根据 GC/MS——包含 81.2% 3- 溴 -2,6- 二甲基苯乙酸甲酯 (理论值的 70.9%)。

[0254] 对比实施例 2 :3- 氯 -2,6- 二甲基苯乙酸

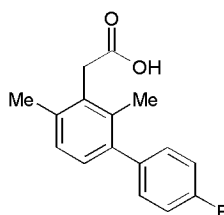
[0255]



[0256] 在 10-15°C 下, 将 9.22g[130mmol] 氯气缓慢通入 16.4g[100mmol] 2,6- 二甲基苯乙酸的 100ml 冰醋酸溶液中。将反应混合物随后在室温下搅拌 16 小时, 然后倒入 500ml 水中。将沉淀的固体通过抽滤滤出, 用水洗涤并干燥。得到 18.8g 白色固体, 其——根据 GC(sil.)——具有以下组成 :86.4% 3- 氯 -2,6- 二甲基苯乙酸 (对应于收率为理论值的 81.8%)、8.8% 二氯 -2,6- 二甲基苯乙酸 (异构体 1)、3.8% 二氯 -2,6- 二甲基苯乙酸 (异构体 2)。

[0257] 由 4- 氟苯硼酸制备 (4'- 氟 -2,4- 二甲基联苯 -3- 基) 乙酸

[0258]



[0259] 在不含氧气的条件下, 在氩气下将 101.6g[415mmol] (3- 溴 -2,6- 二甲基苯基) 乙酸、59.26g[415mmol] 4- 氟苯硼酸和 2.67g[8.29mmol] 四正丁基溴化铵悬浮于 74.1g[833mmol, 45% 浓度] 氢氧化钠溶液和 210g 水的混合物中。加入 218mg[0.205mmol] 钯碳 [10%], 将反应混合物在 90°C 下搅拌 12 小时。反应结束 (GC 监测) 后, 将反应混合物冷却至约 40°C 并加入 22.8g 氢氧化钠溶液 [45% 浓度] 和 50g 环己烷。将有机相在 40°C 下分离并在减压下浓缩。得到 312mg 的 4,4'- 二氟联苯。

[0260] 将水相与 200g 甲苯混合并然后使用 32% 浓度的盐酸调节至 pH 为 1.25。将悬浮液加热至 65°C, 并在该温度下分离有机相。将水相在 65°C 下用 200g 甲苯萃取, 随后将合并的有机相通过硅藻土过滤, 所述硅藻土用 100g 甲苯洗涤并使滤液冷却至约 5°C。将沉淀的固

体通过抽滤滤出并用经预冷的甲苯洗涤并干燥。得到 101.2g [98.6% 纯度, 理论值的 93%] (4'-氟-2,4-二甲基联苯-3-基) 乙酸。

[0261]  $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 2.11(\text{s}, 3\text{H}), 2.29(\text{s}, 3\text{H}), 3.68(\text{s}, 2\text{H}), 6.97\text{-}7.30(\text{m}, 6\text{H}), 12.36(\text{s}, 1\text{H})\text{ppm}$ 。

[0262] 由 4-氟苯基三氟硼酸钾盐制备 (4'-氟-2,4-二甲基联苯-3-基) 乙酸

[0263] 在不含氧气的条件下, 在氩气下将 4.50g [18.34mmol] (3-溴-2,6-二甲基苯基) 乙酸、3.94g [19.48mmol] 4-氟苯基三氟硼酸钾盐和 59.2mg [0.18mmol] 四正丁基溴化铵悬浮于 3.43g [38.61mmol, 45% 浓度] 氢氧化钠溶液、4g 正丁醇和 20g 水的混合物中。加入 9.78mg 钨碳 [10%], 将该反应混合物在 84°C 下搅拌 12 小时。反应结束 (GC 监测) 后, 将反应混合物冷却至室温并加入 5g 水和 40g 乙酸乙酯。通过使用 32% 浓度的盐酸将该混合物的 pH 调节至 2, 随后将该混合物通过硅藻土过滤。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相干燥并浓缩。得到 3.8g 白色固体, 其——根据 GC-MS——具有以下组成: 94.1% (4'-氟-2,4-二甲基联苯-3-基) 乙酸和 3.4% (3-溴-2,6-二甲基联苯) 乙酸。

[0264] 由双 (4-氟苯基) 硼酸制备 (4'-氟-2,4-二甲基联苯-3-基) 乙酸

[0265] 在不含氧气的条件下, 在氩气下将 6g [24.5mmol] (3-溴-2,6-二甲基苯基) 乙酸、3g [13.5mmol] 双 (4-氟苯基) 硼酸和 79mg [0.24mmol] 四正丁基溴化铵悬浮于 4.58g [51mmol, 45% 浓度] 氢氧化钠溶液、3.24g 正丁醇和 20g 水的混合物中。加入 13mg [0.012mmol] 钨碳 [10%], 将反应混合物在 85°C 下搅拌 12 小时。反应结束 (GC 监测) 后, 将反应混合物冷却至室温并加入 10g 水和 50g 乙酸乙酯。通过使用 32% 浓度的盐酸将该混合物的 pH 调节至 1.5。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相干燥并浓缩。得到 6.81g (4'-氟-2,4-二甲基联苯-3-基) 乙酸 [89.8% 纯度, 理论值的 96.4%]。

[0266] 由二氟 [双 (4-氟苯基)] 硼酸钾盐制备 (4'-氟-2,4-二甲基联苯-3-基) 乙酸

[0267] 在不含氧气的条件下, 在氩气下将 2.9g [11.85mmol] (3-溴-2,6-二甲基苯基) 乙酸、1.98g [7.1mmol] 二氟 [双 (4-氟苯基)] 硼酸钾盐和 38.2mg [0.12mmol] 四正丁基溴化铵悬浮于 2.21g [24.88mmol, 45% 浓度] 氢氧化钠溶液、2.3g 正丁醇和 12g 水的混合物中。加入 6.3mg [0.006mmol] 钨碳 [10%], 将反应混合物在 85°C 下搅拌 12 小时。反应结束后 (GC 监测), 将反应混合物冷却至室温并加入 7g 水和 40g 乙酸乙酯。通过使用 32% 浓度的盐酸将该混合物的 pH 调节至 1.5。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相干燥并浓缩。得到 3g (4'-氟-2,4-二甲基联苯-3-基) 乙酸 [理论值的 98%]。

[0268] 由四 (4-氟苯基) 硼酸钠二水合物制备 (4'-氟-2,4-二甲基联苯-3-基) 乙酸

[0269] 在不含氧气的条件下, 在氩气下将 350mg [1.44mmol] (3-溴-2,6-二甲基苯基) 乙酸、198mg [0.43mmol] 四 (4-氟苯基) 硼酸钠二水合物和 4.6mg [0.014mmol] 四正丁基溴化铵悬浮于 268mg [3.02mmol, 45% 浓度] 氢氧化钠溶液、405mg 正丁醇和 2g 水的混合物中。加入 1.53mg 的钨碳 [10%], 将反应混合物在 90°C 下搅拌 12 小时。反应结束 (GC 监测) 后, 将反应混合物冷却至室温并加入 1g 水和 20g 乙酸乙酯。通过使用 32% 浓度的盐酸将该混合物的 pH 调节至 1.5, 随后将混合物通过硅藻土过滤。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相干燥并浓缩。得到白色固体, 其——根据 GC-MS——具有以下组成: 1.6% 4,4'-二氟联苯、0.78% (2,6-二甲基苯基) 乙酸和 96.44% (4'-氟-2,4-二甲基联苯-3-基) 乙酸 [理论值的 98%]。