

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 69/734 (2006.01)

C07C 67/08 (2006.01)

C07C 67/343 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810155355.2

[43] 公开日 2009年3月11日

[11] 公开号 CN 101381305A

[22] 申请日 2008.10.21

[21] 申请号 200810155355.2

[71] 申请人 江苏耕耘化学有限公司

地址 212126 江苏省镇江市丹徒区荣炳镇

[72] 发明人 于康平 李泽方 赵金鹏 罗志会

[74] 专利代理机构 南京知识律师事务所

代理人 栗仲平

权利要求书4页 说明书11页 附图1页

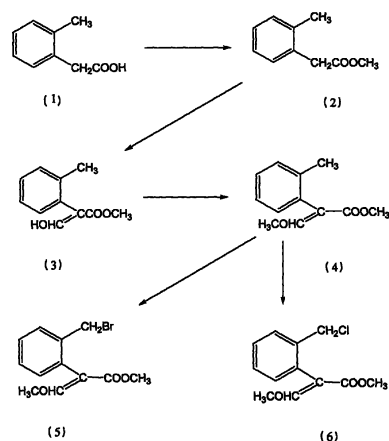
## [54] 发明名称

杀菌剂中间体(E)-2-(2'-溴甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备方法

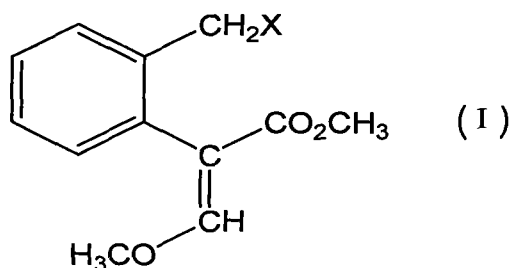
## [57] 摘要

杀菌剂中间体(E)-2-(2'-溴甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备方法：1). 在催化剂存在下，使邻甲基苯乙酸与甲醇反应，催化剂选自硫酸或对甲苯磺酸；2). 在碱的存在下，使步骤1)的产物与甲酸烷基酯反应；3). 在碱的存在下，使步骤2)的产物与甲基化试剂反应；4). 在催化剂存在下，使步骤3)的产物与卤素反应，卤素的用量是步骤3)的产物的1.0~1.5mol；并使如此得到的产物在溶剂甲醇中重结晶得到纯品，催化剂选自：偶氮二异丁腈或过氧化二苯甲酰；溶剂选自：苯、四氯化碳或环己烷。本发明避免了使用较贵的溶剂和毒性较高、影响大气臭氧层的氯甲烷气体作甲基化试剂，符合环境保护的要求。

流程 1



1、一种杀菌剂中间体(E)-2-(2'-溴甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备方法,所制备的化合物如式(I)所示:

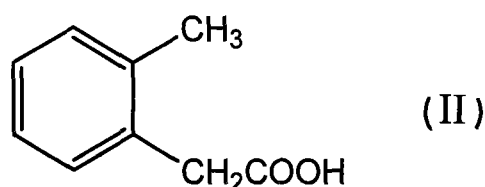


其中 X 为卤族元素,

该方法包括以下步骤:

1). 在催化剂存在下,使下式(II)的邻甲基苯乙酸与甲醇反应,甲醇用量是邻甲基苯乙酸的 2.0~50mol; 催化剂用量是邻甲基苯乙酸的 0.0015~1.0mol;

所述的催化剂选自硫酸或对甲苯磺酸:



2). 在适当的碱的存在下,使步骤 1)的产物与甲酸烷基酯反应,甲酸烷基酯的用量是步骤 1)的邻甲基苯乙酸甲酯的 1.0~10mol; 碱的用量是步骤 1)的邻甲基苯乙酸甲酯的 1.0~5.0mol;

所述的适当的碱选自：氯化钠或甲醇钠；

所述的甲酸烷基酯选自：甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸正丙基酯、甲酸异丙基酯、甲酸正丁基酯或甲酸叔丁基酯；

3). 在适当的碱的存在下，使步骤 2)的产物与甲基化试剂反应，甲基化试剂的用量是步骤 2)的产物的 1.0~3.0mol；碱的用量是步骤 2)的产物的 1.0~3.0mol；

所述的适当的碱选自：氢氧化钠，氢氧化钾、碳酸氢钠或碳酸钾；

所述的甲基化试剂选自：硫酸二甲酯、甲基碘或碳酸二甲酯；

4). 在催化剂存在下，使步骤 3)的产物与卤素反应，

卤素的用量是步骤 3)的产物的 1.0~1.5mol，

催化剂的用量是步骤 3)的产物的 0.001~0.05mol；并使如此得到得的产物在溶剂甲醇中重结晶得到纯品，

所述的催化剂选自：偶氮二异丁腈或过氧化二苯甲酰；

溶剂选自：苯、四氯化碳或环己烷。

2、按照权利要求 1 所述的杀菌剂中间体(E) -2-(2'-溴甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备方法，其特征在于，

步骤 1) 所述的催化剂为硫酸；

所述催化剂用量是邻甲基苯乙酸的 0.25~0.5mol；

所述甲醇用量是邻甲基苯乙酸的 10~16.5mol；

步骤 2)所述甲酸烷基酯的用量是步骤 1)的邻甲基苯乙酸甲酯的 2.0~4.0mol；

步骤 3) 所述甲基化试剂的用量是步骤 2)的产物的 2.0~2.5mol；

所述碱的用量是步骤 2)的产物的 2.0~2.5mol；

步骤4)所述的卤素为溴或氯;

所述溶剂的用量是步骤3)的产物的3.5~5.0倍。

3、按照权利要求2所述的杀菌剂中间体(E) -2-(2'-溴甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备方法,其特征在于,

步骤2)所述的甲酸烷基酯为甲酸甲酯;

步骤3)所述的甲基化试剂为硫酸二甲酯;

步骤4)所述的卤素为溴;所述的溶剂为苯。

4、按照权利要求1或2或3所述的农用杀菌剂化学中间体(E) -2-(2'-溴甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备方法,其特征在于,具体操作步骤是:

#### 1) .2-甲基苯乙酸甲酯的制备

规定比例的邻甲基苯乙酸加到反应瓶中,搅拌下加甲醇溶解,加浓硫酸,加热回流6~12小时,冷却后减压蒸出溶剂,蒸余物加甲苯提取,加水洗涤三次,用无水硫酸镁干燥,减压蒸出溶剂,再减压蒸出产物;

#### 2) .2-(2'-甲基)苯基-3-羟基丙烯酸甲酯的制备

规定比例的MTBE、氢化钠、邻甲基苯乙酸甲酯、投入反应瓶中,搅拌下控制温度在20°C~25°C滴加甲酸甲酯,有大量气体产生,2小时加完,室温保温10小时,保温期间有固体析出,保温结束用水提取2~3次,提取液合并加浓盐酸酸化,用MTBE萃取3~4次,提取液合并,用水洗涤到中性,用无水硫酸镁干燥,常压蒸馏脱MTBE,减压得产品;

#### 3) .2-(2'-甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备

规定比例的2-(2'-甲基)苯基-3-羟基丙烯酸甲酯、硫酸二甲酯投入反应瓶中、搅拌下冷却,控制温度5°C以下滴加碱液,滴加结束升温至20°C~25°C

保温 6 小时，移入分液漏斗分层，下层水用甲苯萃取两次后用盐酸调成酸性，再用新的甲苯萃取两次，分弃水层；合并有机层水洗至中性，用无水硫酸镁干燥，常压蒸馏脱甲苯，得产品；

#### 4) (E)-2-(2'-溴甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备

规定比例的 2-(2'-甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯、AIBN 和苯投入反应瓶中，搅拌升温至小回流，滴加溴和苯的溶液，用 4~5 小时加完，再回流反应 3 小时，物料颜色由红色慢慢变成浅黄色时稍冷却反应结束，搅拌下加入水，移入分液漏斗分层，分弃下层水，加入少量碳酸钠水溶液调成弱碱性，再水洗至中性，无水硫酸镁干燥，常压蒸馏脱苯，得粗品；加入甲醇，升温至回流使其溶解，冷却至 10℃抽滤，得湿品，40~50℃烘干，得(E)-2-(2'-溴甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯。

杀菌剂中间体(E)-2-(2'-溴甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备方法

## 技术领域

本发明涉及一种式(I)中间体的制备方法,具体涉及一种在生产农用杀真菌药剂甲氧基丙烯酸酯类时,用作为化学中间体的化合物(E)-2-(2'-溴甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备方法。

## 背景技术

甲氧基丙烯酸酯类是一种应用广泛的农用杀真菌药剂,例如专利CN1030749、CN1201657、CN1646472、WO90/07493、WO92/18494、EP-178826、EP-370629、EP-414153、EP-460575或WO94/08968中已知的化合物。生产该药剂时一般会采用(E)-2-(2'-氯甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯作为中间体。专利WO95/25729教导了一种式(I)中间体的化合物(E)-2-(2'-氯甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备方法,该方法使用异苯并二氢吡喃酮为起始原料,异苯并二氢吡喃酮市场来源困难,价格昂贵,且所述的各步反应收率相对较低。

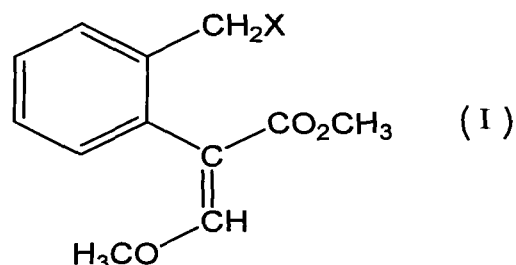
专利WO97/30020报导的方法是本发明步骤3)的产物,但其使用了相对较贵的N-甲基吡咯烷酮作溶剂和毒性较高、影响大气臭氧层的氯甲烷气体作甲基化试剂。

## 发明内容

针对现有方法的上述不足,本发明的目的是提供一种在杀真菌的甲氧基丙烯酸酯类衍生物的制备过程中所适用的中间体(E)-2-(2'-溴甲基)苯基-3-

甲氧基丙烯酸甲酯的制备方法。本方法将排除使用较贵的溶剂和毒性较高、影响大气臭氧层的氯甲烷气体作甲基化试剂。

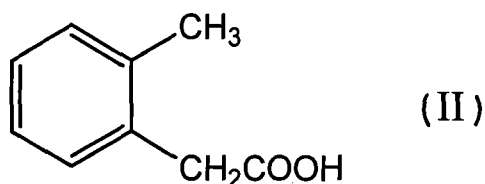
完成上述发明任务的方案是：制备式 (I) 化合物的方法，



其中 X 为卤族元素，优选 X 为溴和氯（特别是溴），该方法包括以下步骤：

1). 在催化剂存在下，使下式 (II) 的 2-甲基苯乙酸与甲醇反应，其特征在于，甲醇用量是邻甲基苯乙酸的 2.0~50mol，优选 10~16.5mol；催化剂用量是邻甲基苯乙酸的 0.0015~1.0mol，优选 0.15~0.5mol；

所述的催化剂选自硫酸或对甲苯磺酸，优选硫酸；



2). 在适当的碱的存在下，使步骤 1) 的产物与甲酸烷基酯反应，其特征在于，甲酸烷基酯的用量是步骤 1) 的邻甲基苯乙酸甲酯的 1.0~10mol，优选 2.0~4.0mol；碱的用量是步骤 1) 的邻甲基苯乙酸甲酯的 1.0~2.0mol；

所述的适当的碱选自：氢氧化钠或甲醇钠；

所述的甲酸烷基酯选自：甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸正丙基酯、甲酸异丙基酯、甲酸正丁基酯或甲酸叔丁基酯，优选甲酸甲酯。

3). 在适当的碱的存在下, 使步骤 2)的产物与甲基化试剂反应, 其特征在于, 甲基化试剂的用量是步骤 2)的产物的 1.0~3.0mol, 优选 2.0~2.5mol; 碱的用量是步骤 2)的产物的 1.0~3.0mol, 优选 2.0~2.5mol;

所述的适当的碱选自: 氢氧化钠, 氢氧化钾、碳酸氢钠或碳酸钾;

所述的甲基化试剂选自: 硫酸二甲酯、甲基碘或碳酸二甲酯, 优选硫酸二甲酯;

4). 在催化剂存在下, 使步骤 3)的产物与卤素反应, 其特征在于, 卤素的用量是步骤 3)的产物的 0.6~1.2mol, 催化剂的用量是步骤 3)的产物的 0.001~0.005mol; 并使如此得到得的产物在溶剂甲醇中重结晶得到纯品。

所述的催化剂选自: 偶氮二异丁腈或过氧化二苯甲酰;

溶剂选自: 苯、四氯化碳或环己烷, 优选苯。其特征在于, 苯的用量是步骤 3)的产物的 3.5~5.0 倍。

本发明提供的方法适于大规模工业生产, 工艺中避免了使用较贵的溶剂和毒性较高、影响大气臭氧层的氯甲烷气体作甲基化试剂, 符合环境保护的要求。

## 附图说明

图 1 为本发明方法的工艺流程图。

## 具体实施方式

下面的实施例说明了本发明。其中  $^1\text{H-NMR}$  谱是用  $\text{CDCl}_3$  溶剂记录。在下面的实验中所用的缩写如下:

NMR = 核磁共振    s = 单峰    d = 双峰    m = 多峰

MS = 质谱



MTBE = 甲基叔丁基醚

AIBN = 偶氮二异丁腈。

实施例 1, 农用杀菌剂化学中间体(E)-2-(2'-溴甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备方法, 参照图 1:

步骤 1)

邻甲基苯乙酸甲酯的制备

151.7g (1.0mol,99%)邻甲基苯乙酸加到 1000ml 反应瓶中, 搅拌下加 500ml 甲醇溶解, 加 25ml 浓硫酸, 加热回流 6~12 小时, 冷却后减压蒸出溶剂, 蒸余物加甲苯提取, 加水洗涤三次, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸出溶剂, 再减压蒸出产物, 得 162.1g, 含量 99.3%, 收率 98%, 无色液体,

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS})\delta: 7.21-7.01(\text{m}, 4\text{H}), 3.61(\text{s}, 3\text{H}), 3.60(\text{s}, 2\text{H}), 2.35(\text{s}, 3\text{H});$

MS (m/e): 164( $\text{M}^+$ , 42), 133(100), 31(82)。

步骤 2)

2-(2'-甲基)苯基-3-羟基丙烯酸甲酯的制备

600ml MTBE、28.5g(0.75mol,97% $\times$ 65%)氯化钠、82.7g(0.5mol,99.3%)邻甲基苯乙酸甲酯、投入 1000ml 反应瓶中, 搅拌下控制温度在 20 $^{\circ}\text{C}$ ~25 $^{\circ}\text{C}$ 滴加 91.8g (1.5mol,98%)甲酸甲酯, 有大量气体产生, 2 小时加完, 室温保温 10 小时, 保温期间有固体析出。保温结束用 200ml/次水提取 2~3 次, 提取液合并加浓盐酸酸化, 用 150ml/次 MTBE 萃取 3~4 次, 提取液合并, 用水洗涤到中性, 用无水硫酸镁干燥, 常压蒸馏脱 MTBE, 得 2-(2'-甲基)苯基-3-羟基丙烯酸甲酯 96g, 含量 95.3%, 收率 95.2%, 无色液体。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS})\delta: 11.92(\text{d}, 1\text{H}), 7.32-7.01(\text{m}, 4\text{H}), 3.71(\text{s}, 3\text{H}), 2.21(\text{s}, 3\text{H});$

MS (m/e): 192( $M^+$ ,26),160(52),132(48),84(100)。

### 步骤 3)

#### 2-(2'-甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备

96g (0.476mol,95.3%) 2-(2'-甲基)苯基-3-羟基丙烯酸甲酯、133g(1.0mol) 硫酸二甲酯投入 1000ml 反应瓶中、搅拌下冷却,控制温度 5°C 以下滴加 383.4g(1.15mol,12%) 氢氧化钠水溶液,滴加结束升温至 20°C~25°C 保温 6 小时,移入分液漏斗分层,下层水用 200ml/次 甲苯萃取两次后用盐酸调成酸性,再用新的 200ml/次 甲苯萃取两次,分弃水层。合并有机层水洗至中性,用无水硫酸镁干燥,常压蒸馏脱甲苯,采 0.5mmHg 减压蒸得 2-(2'-甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯 89.8g,无色液体,含量 98.4%,收率 90%。E 体/Z 体 = 82%/18%。

#### E 异构体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,TMS)  $\delta$ :7.51 (s,1H),7.35-6.98(m,4H), 3.79(s,3H), 3.68(s,3H), 2.21(s,3H);

MS (m/e) : 206 ( $M^+$ ,10), 176 (73),117(100), 77 (57)。

#### Z 异构体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,TMS)  $\delta$ :7.34-6.98 (m, 4H), 6.50(s,1H), 3.85(s,3H), 3.68(s,3H), 2.21(s,3H);

MS (m/e): 206 ( $M^+$ ,10), 176 (100),117(92), 77 (30)。

### 步骤 4)

#### (E)-2-(2'-溴甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备

89.8g(0.428mol,98.4%) 2-(2'-甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯、0.35g

(2.1mmol,99%)AIBN 和 400ml 苯投入 1000ml 反应瓶中, 搅拌升温至小回流, 滴加 76g(0.47mol,99%)溴和 100ml 苯的溶液, 用 4 小时加完, 再回流反应 3 小时, 物料颜色由红色慢慢变成浅黄色时稍冷却反应结束, 搅拌下加入 300ml 水, 移入分液漏斗分层, 分弃下层水, 加入少量碳酸钠水溶液调成弱碱性, 再水洗至中性, 无水硫酸镁干燥, 常压蒸馏脱苯, 得粗品 121.8g。加入 120g 甲醇, 升温至回流使其溶解, 冷却至 10℃抽滤, 得湿品 97.2g, 40~50℃烘干得 87.5g, 含量 95%。收率 68.5%。熔点 94-96℃, 白色结晶。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3, \text{TMS}$  )  $\delta$ :7.63 (s,1H), 7.51-7.09(m,4H), 4.40(s,2H), 3.82(s,3H),3.69(s,3H);

MS (m/e): 284( $\text{M}^+$ ,10), 253 (12) ,205(21), 173 (38),145(100)。

实施例 2, 与实施例 1 基本相同, 但其中的步骤 4 改为:

(E)-2-(2'-氯甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备

21g (0.1mol,98%) 2-(2'-甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯、0.42g (2.5mmol,99%)AIBN 和 60ml 苯投入 100ml 反应瓶中, 升温 80℃, 缓慢通入氯气, 采用气相色谱跟踪分析, 2 小时后通氯结束, 在旋转蒸发器上蒸出溶剂, 采用色谱柱纯化, 用正己烷/乙酸乙酯 = 4/1 洗脱, 得 18.25g(E)-2-(2'-氯甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯, 为淡黄色胶体。

$^1\text{H-NMR}$ (  $\text{CDCl}_3, \text{TMS}$  ) $\delta$ :7.61( s,1H ), 7.5-7.0(m,4H), 4.49(s,2H), 3.80(s,3H), 3.69(s,3H);

MS (m/e): 240( $\text{M}^+$ ,10), 210(12) ,196(21),149 (38),129(100)。

实施例 3, 与实施例 1 基本相同, 但有以下改变:

步骤 1) 的催化剂改为: 对甲苯磺酸;

151.7g(1.0mol,99%)邻甲基苯乙酸加到1000ml反应瓶中,搅拌下加500ml甲醇溶解,加26.4g(0.15mol,98%)对甲苯磺酸,加热回流6~12小时,冷却后减压蒸出溶剂,蒸余物加甲苯提取,加水洗涤三次,用无水硫酸镁干燥,减压蒸出溶剂,再减压蒸出产物,得159.9g,含量99.6%,收率97%,无色液体,

步骤2)的碱改为甲醇钠;甲酸烷基酯改为:甲酸乙酯;

600ml 甲苯、216g(2.0mol,50%)甲醇钠、82.7g(0.5mol,99.3%)邻甲基苯乙酸甲酯、投入1000ml反应瓶中,搅拌下控制温度在20℃~25℃滴加112g(1.5mol,98%)甲酸乙酯,有大量气体产生,2小时加完,室温保温10小时,保温期间有固体析出。保温结束用200ml/次水提取2~3次,提取液合并加浓盐酸酸化,用150ml/次甲苯萃取3~4次,提取液合并,用水洗涤到中性,用无水硫酸镁干燥,常压蒸馏脱甲苯,得2-(2'-甲基)苯基-3-羟基丙烯酸甲酯91.2g,收率89%,淡黄色液体。

步骤3)的碱改为:氢氧化钾;

101g(0.5mol,95.3%)2-(2'-甲基)苯基-3-羟基丙烯酸甲酯、133.6g(1.05mol,99%)硫酸二甲酯投入1000ml反应瓶中、搅拌下冷却,控制温度5℃以下滴加402.5g(1.15mol,16%)氢氧化钾水溶液,滴加结束升温至20℃~25℃保温6小时,移入分液漏斗分层,下层水用200ml/次甲苯萃取两次后用盐酸调成酸性,再用新的200ml/次甲苯萃取两次,分弃水层。合并有机层水洗至中性,用无水硫酸镁干燥,常压蒸馏脱甲苯,采0.5mmHg减压蒸得2-(2'-甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯96.6g,无色液体,含量97.7%,收率91.6%。

步骤4)的催化剂改为:过氧化二苯甲酰;溶剂改为:四氯化碳。

104.8g(0.5mol,98.4%) 2-(2'-甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯、1.7g(5.0mmol,70%)过氧化二苯甲酰和400ml四氯化碳投入1000ml反应瓶中,搅拌升温至小回流,滴加76g(0.47mol,99%)溴和100ml四氯化碳的溶液,用4小时加完,再回流反应3小时,物料颜色由红色慢慢变成浅黄色时稍冷却反应结束,搅拌下加入300ml水,移入分液漏斗分层,分弃下层水,加入少量碳酸钠水溶液调成弱碱性,再水洗至中性,无水硫酸镁干燥,常压蒸馏脱四氯化碳,得粗品141.2g。加入140g甲醇,升温至回流使其溶解,冷却至10℃抽滤,得湿品112.5g,40~50℃烘干得(E)-2-(2'-溴甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯101.4g,含量95.5%。收率68.0%。熔点94-96℃,白色结晶。

实施例4,与实施例1基本相同,但有以下改变:

步骤2的甲酸烷基酯改为:甲酸异丙基酯;

600ml MTBE、28.5g(0.75mol,97%×65%)氯化钠、82.7g(0.5mol,99.3%)邻甲基苯乙酸甲酯、投入1000ml反应瓶中,搅拌下控制温度在20℃~25℃滴加135g(1.5mol,98%)甲酸异丙基酯,有大量气体产生,2小时加完,室温保温10小时,保温期间有固体析出。保温结束用200ml/次水提取2~3次,提取液合并加浓盐酸酸化,用150ml/次MTBE萃取3~4次,提取液合并,用水洗涤到中性,用无水硫酸镁干燥,常压蒸馏脱MTBE,得2-(2'-甲基)苯基-3-羟基丙烯酸甲酯96.5g,含量93.2%,收率93.6%,淡黄色液体。

实施例5,与实施例1基本相同,但有以下改变:

步骤3的碱改为:碳酸钾;

101g(0.5mol,95.3%)2-(2'-甲基)苯基-3-羟基丙烯酸甲酯、76.8g(0.55mol,16%)碳酸钾和600ml丙酮投入1000ml反应瓶中,搅拌下冷却,

控制温度 25℃以下滴加 133.6g(1.05mol, 99%)硫酸二甲酯, 滴加结束升温至 65℃保温 12 小时, 减压蒸出溶剂, 冷却加水, 移入分液漏斗分层, 下层水用 200ml/次乙酸乙酯萃取两次后用盐酸调成酸性, 再用新的 200ml/次乙酸乙酯萃取两次, 分弃水层。合并有机层水洗涤至中性, 用无水硫酸镁干燥, 常压蒸馏脱乙酸乙酯, 采 0.5mmHg 减压蒸得 2-(2'-甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯 98.1g, 无色液体, 含量 98.2%, 收率 93.5%。

实施例 6, 与实施例 1 基本相同, 但有以下改变:

步骤 2 的甲酸烷基酯改为: 甲酸叔丁基酯。

600ml 甲苯、28.5g(0.75mol, 97%×65%)氯化钠、82.7g(0.5mol, 99.3%)邻甲基苯乙酸甲酯、投入 1000ml 反应瓶中, 搅拌下控制温度在 20℃~25℃滴加 156.3g (1.5mol, 98%) 甲酸叔丁基酯, 有大量气体产生, 2 小时加完, 室温保温 10 小时, 保温结束用水提取 2~3 次, 提取液合并, 加浓盐酸酸化, 用 150ml/次甲苯萃取 3~4 次, 提取液合并, 用水洗涤到中性, 用无水硫酸镁干燥, 常压蒸馏脱甲苯, 得 2-(2'-甲基)苯基-3-羟基丙烯酸甲酯 95.4g, 含量 90.9%, 收率 90.2%, 淡黄色液体。

实施例 7, 与实施例 1 基本相同, 但其中的步骤 4 改为:

(E)-2-(2'-氯甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备, 并将溶剂改用环己烷, 催化剂改为过氧化二苯甲酰:

21g (0.1mol, 98%) 2-(2'-甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯、0.7g (2.0mmol, 99%)过氧化二苯甲酰和 60ml 环己烷投入 100ml 反应瓶中, 升温 80℃, 缓慢通入氯气, 采用气相色谱跟踪分析, 2 小时后通氯结束, 在旋转蒸发器上蒸出溶剂, 采用色谱柱纯化, 用正己烷/乙酸乙酯 = 4/1 洗脱, 得

18.1g(E)-2-(2'-氯甲基)苯基-3-甲氧基丙烯酸甲酯,为淡黄色胶体。

实施例 8, 与实施例 1 基本相同, 但有如下改变:

步骤 1). 甲醇用量是邻甲基苯乙酸的 2.0mol; 催化剂用量是邻甲基苯乙酸的 0.0015mol;

步骤 2). 甲酸烷基酯的用量是步骤 1)的邻甲基苯乙酸甲酯的 1.0mol; 碱的用量是步骤 1)的邻甲基苯乙酸甲酯的 1.0mol;

步骤 3). 甲基化试剂的用量是步骤 2)的产物的 1.0mol; 碱的用量是步骤 2)的产物的 1.0mol;

步骤 4). 卤素的用量是步骤 3)的产物的 1.0mol,  
催化剂的用量是步骤 3)的产物的 0.001mol。

实施例 9, 与实施例 1 基本相同, 但有如下改变:

步骤 1). 甲醇用量是邻甲基苯乙酸的 50mol; 催化剂用量是邻甲基苯乙酸的 1.0mol;

步骤 2). 甲酸烷基酯的用量是步骤 1)的邻甲基苯乙酸甲酯的 10mol; 碱的用量是步骤 1)的邻甲基苯乙酸甲酯的 5.0mol;

步骤 3). 甲基化试剂的用量是步骤 2)的产物的 3.0mol; 碱的用量是步骤 2)的产物的 3.0mol;

步骤 4). 卤素的用量是步骤 3)的产物的 1.5mol,  
催化剂的用量是步骤 3)的产物的 0.05mol。

实施例 10, 与实施例 1 基本相同, 但有如下改变:

步骤 1). 甲醇用量是邻甲基苯乙酸的 10mol; 催化剂用量是邻甲基苯乙酸的 0.25mol;

步骤 2) 甲酸烷基酯的用量是步骤 1) 的邻甲基苯乙酸甲酯的 2.0mol;

步骤 3) 甲基化试剂的用量是步骤 2) 的产物的 2.0mol;

碱的用量是步骤 2) 的产物的 2.0mol;

步骤 4) 溶剂的用量是步骤 3) 的产物的 3.5 倍。

实施例 11, 与实施例 1 基本相同, 但有如下改变:

步骤 1). 甲醇用量是邻甲基苯乙酸的 16.5; 催化剂用量是邻甲基苯乙酸的 0.5mol;

步骤 2) 甲酸烷基酯的用量是步骤 1) 的邻甲基苯乙酸甲酯的 4.0mol;

步骤 3) 甲基化试剂的用量是步骤 2) 的产物的 2.5mol;

碱的用量是步骤 2) 的产物的 2.5mol;

步骤 4) 溶剂的用量是步骤 3) 的产物的 5.0 倍。



流程 1

