



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105593197 B

(45)授权公告日 2018.07.13

(21)申请号 201480054383.9

T·齐克 N·霍鲁伯

(22)申请日 2014.09.25

D·科尔特斯

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105593197 A

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

(43)申请公布日 2016.05.18

代理人 刘金辉 林柏楠

(30)优先权数据

(51)Int.Cl.

13191083.8 2013.10.31 EP

G07C 37/02(2006.01)

61/886,667 2013.10.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.03.31

(56)对比文件

US 2012157704 A1,2012.06.21,

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/070509 2014.09.25

US 4094913 A,1978.06.13,

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/049160 EN 2015.04.09

US 2799714 A,1957.07.16,

(73)专利权人 巴斯夫欧洲公司
地址 德国路德维希港

CN 102887817 A,2013.01.23,

LiJianQing."Preparation of

Monofluorophenols via the Reaction of

Difluorobenzene Derivatives with

审查员 富佳玉

(72)发明人 G·施梅勒贝克 J·吉

E·G·克劳贝尔 M·拉克

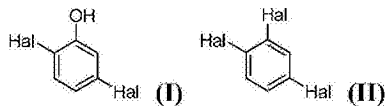
权利要求书2页 说明书8页

(54)发明名称

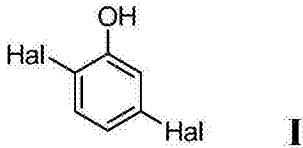
水解1,2,4-三卤代苯的方法

(57)摘要

本发明涉及一种提供其中Ha1为卤素的式(I)化合物的方法,该方法包括使其中Ha1如上所定义的式(II)化合物与其中X和Y独立地选自碱金属的式X₂SO₃的碱金属亚硫酸盐和式YOH的碱金属氢氧化物反应的步骤。



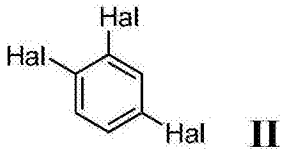
1. 一种提供式 (I) 化合物的方法:



其中Hal为卤素,

所述方法包括如下步骤:

使式 (II) 化合物:

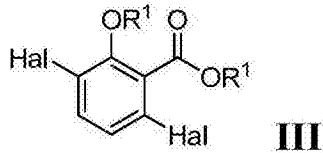


其中Hal如上所定义,

与式 X_2SO_3 的碱金属亚硫酸盐和式YOH的碱金属氢氧化物反应,其中X和Y独立地选自碱金属。

2. 根据权利要求1的方法,其中所述方法在水存在下进行。
3. 根据权利要求2的方法,其中所述方法进一步在 C_1-C_4 醇存在下进行。
4. 根据权利要求3的方法,其中所述方法在除了存在的 C_1-C_4 醇外,在不存在有机溶剂下进行。
5. 根据权利要求2的方法,其中所述方法在完全不存在有机溶剂下进行。
6. 根据权利要求1或2的方法,其中使1摩尔当量式 (II) 化合物在如下组分存在下反应:
 - (a) 1.0-1.4摩尔当量式 X_2SO_3 的碱金属亚硫酸盐,其中X如权利要求1所定义;和
 - (b) 0.5-4.0摩尔当量式YOH的碱金属氢氧化物,其中Y如权利要求1所定义;
 - 和 (c) 20-40摩尔当量水。
7. 根据权利要求6的方法,其中使1摩尔当量式 (II) 化合物在进一步至多3摩尔当量 C_1-C_4 醇存在下反应。
8. 根据权利要求6的方法,其中使1摩尔当量式 (II) 化合物在如下组分存在下反应:
 - (a) 1.1-1.3摩尔当量式 X_2SO_3 的碱金属亚硫酸盐,其中X如权利要求1所定义;和
 - (b) 1.2-2.0摩尔当量式YOH的碱金属氢氧化物,其中Y如权利要求1所定义;和
 - (c) 25-38摩尔当量水。
9. 根据权利要求7的方法,其中使1摩尔当量式 (II) 化合物在进一步至多2摩尔当量 C_1-C_4 醇存在下反应。
10. 根据前述权利要求1或2的方法,其中使式 (II) 化合物反应的步骤在如下条件下进行:
 - (a) 至少250°C;和/或
 - (b) 2050-5600kPa的压力。
11. 根据前述权利要求10的方法,其中使式 (II) 化合物反应的步骤在如下条件下进行:
 - (a) 250°C-290°C;和/或
 - (b) 4820-5350kPa。
12. 根据权利要求1或2的方法,进一步包括使式 (I) 化合物反应而得到式 (III) 化合物

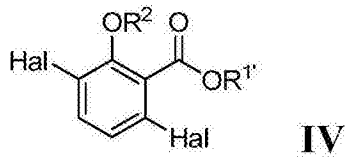
的步骤:



其中Hal如权利要求1所定义且R¹为碱金属。

13. 根据权利要求12的方法, 其中使式(I)化合物反应而得到式(III)化合物的步骤在碱金属氢氧化物和二氧化碳存在下进行。

14. 根据权利要求12的方法, 进一步包括使式(III)化合物反应而得到式(IV)化合物的步骤:



其中R²为-C₁-C₄烷基, R¹为碱金属或-C₁-C₄烷基且Hal如权利要求1所定义。

15. 根据权利要求14的方法, 进一步包括使式(IV)化合物反应而得到式(V)化合物的步骤:



其中R²和Hal如权利要求14所定义。

16. 根据前述权利要求1或2的方法, 其中

- (a) Hal选自F、Cl、Br和I; 和/或
- (b) X和Y独立地选自钠或钾。

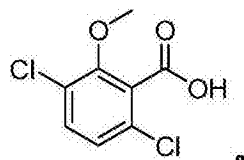
17. 根据权利要求16的方法, 其中

- (a) Hal选自Cl和Br; 和/或
- (b) X和Y均为钠。

18. 根据前述权利要求12的方法, 其中R¹选自钠和钾。

19. 根据前述权利要求14的方法, 其中R¹选自钠和钾, 或者R¹选自乙基和甲基。

20. 根据权利要求15的方法, 其中式(V)化合物为



水解1,2,4-三卤代苯的方法

[0001] 本发明涉及一种水解1,2,4-三卤代苯的方法。本发明方法可以在没有有机溶剂存在下进行。在一个实施方案中,本发明提供了一种通过水解1,2,4-三氯苯得到2,5-二氯苯酚的方法。2,5-二氯苯酚为除草剂麦草畏(dicamba)(3,6-二氯-2-甲氧基苯甲酸)生产中的重要中间体。

[0002] 发明背景

[0003] 麦草畏是当前用于处理例如玉米、小麦或草原的选择性除草剂。它在阔叶杂草发芽之前和之后杀灭它们。俗名麦草畏涉及化合物3,6-二氯-2-甲氧基苯甲酸。2012年麦草畏的全球需求估计为约12.000公吨/年。然而,预期麦草畏的全球需求将显著增加。

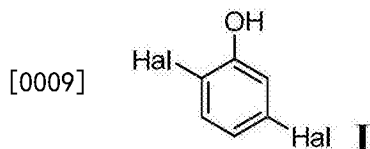
[0004] 麦草畏通常经由2,5-二氯苯酚并使用在Kolbe-Schmitt条件下的羧化、甲基化和随后皂化/酸化而以工业规模生产。2,5-二氯苯酚又可以由1,4-二氯苯或1,2,4-三氯苯得到。然而,涉及硝化和随后重氮化的经由1,4-二氯苯的合成途径对于工业规模使用可能是不希望的。经由1,2,4-三氯苯的合成途径可能具有该原料的有限可得性和在2,5-二氯苯酚的合成中形成几种副产物的问题。

[0005] 本领域需要一种得到2,5-二卤代苯酚,如2,5-二氯苯酚的有效方法。

[0006] 发明概述

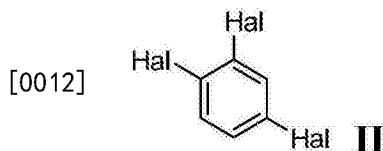
[0007] 本发明的目的是要满足上述需要。具体而言,本发明的目的是要提供一种得到具有改进区域选择性的2,5-二卤代苯酚如2,5-二氯苯酚的方法。本发明的另一目的是要实施以工业规模合成麦草畏的改进方法。就此而言应注意的是在得到麦草畏的反应序列中产率和/或2,5-区域选择性的甚至微小改善将提供具体的益处。例如,1%的产率和/或2,5-区域选择性改善将额外提供120公吨麦草畏的年产量。

[0008] 本发明涉及一种水解1,2,4-三卤代苯而得到式(I)化合物的方法:



[0010] 其中Hal为卤原子。

[0011] 具体而言,本发明涉及一种提供上述式(I)化合物的方法,包括使式(II)化合物:



[0013] 其中Hal如上所定义,

[0014] 与式 X_2SO_3 的碱金属亚硫酸盐和式YOH的碱金属氢氧化物反应的步骤,其中X和Y独立地选自碱金属。

[0015] 当使式(II)化合物与如上所述的式 X_2SO_3 的碱金属亚硫酸盐和式YOH的碱金属氢氧化物反应时,可以得到式(I)的碱金属酚盐,例如式(I)的苯酚钠或式(I)的苯酚钾。该式(I)的碱金属酚盐随后可以通过加入酸如 H_2SO_4 或HCl而转化成式(I)化合物。在该酸化步骤中的

pH可以为1.5或更小。

[0016] 上述方法可以在基本或完全不存在有机溶剂下进行。例如从环境角度看使用有机溶剂可能是不希望的。此外,该方法可以在水存在下进行。任选地,进一步可以存在少量C₁-C₄醇。在一些实施方案中,该方法除了任选存在少量C₁-C₄醇外不存在有机溶剂下进行。在其他实施方案中,该方法在完全不存在有机溶剂下进行。

[0017] 水解1,2,4-三卤代苯的传统方法通常使用碱金属氢氧化物如NaOH和大过量的醇类溶剂如甲醇进行。该反应可能得到不同区域异构体如2,5-区域异构体、2,4-区域异构体和3,4-区域异构体的混合物,以及如下文进一步详细定义的衍生物。



[0019] 例如,在甲醇中使用NaOH水解1,2,4-三氯苯可能得到2,5-二氯苯酚、2,4-二氯苯酚、3,4-二氯苯酚、2,5-二氯苯酚甲基醚、2,4-二氯苯酚甲基醚和3,4-二氯苯酚甲基醚的混合物。鉴于2,5-二氯苯酚在麦草畏的合成中作为中间体的作用,中间体2,5-二氯苯酚的产率和/或2,5-区域选择性的至少少量改善可能对终产物如麦草畏的总产率提供益处。

[0020] 现已发现通过将碱金属亚硫酸盐和碱金属氢氧化物用于1,2,4-三卤代苯的水解反应,该方法可以在基本或甚至完全不存在有机溶剂下进行,得到良好的2,5-二卤代苯酚产率。还发现如下文进一步详细描述的那样在一些反应条件下可以改善2,5-区域选择性。

[0021] 在本发明的一些实施方案中,使约1摩尔当量式(II)化合物在约1.0-1.4摩尔当量式X₂S₂O₃的碱金属亚硫酸盐存在下反应。任选地,使约1摩尔当量式(II)化合物在约1.1-1.3摩尔当量式X₂S₂O₃的碱金属亚硫酸盐存在下反应。

[0022] 在本发明的另一实施方案中,使约1摩尔当量式(II)化合物在约0.5-4.0摩尔当量式YOH的碱金属氢氧化物存在下反应。任选地,使约1摩尔当量式(II)化合物在约1.2-2.0摩尔当量式YOH的碱金属氢氧化物存在下反应。

[0023] 在另一实施方案中,使约1摩尔当量式(II)化合物在约20-40摩尔当量水存在下反应。任选地,使约1摩尔当量式(II)化合物在约25-38摩尔当量水存在下反应。

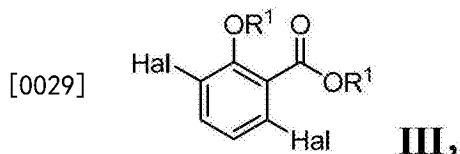
[0024] 如上所述,该方法可以在基本或完全不存在有机溶剂下进行,但可以存在少量C₁-C₄醇。在该实施方案中,上述方法可以在每约1摩尔当量式(II)化合物任选存在至多3摩尔当量C₁-C₄醇下进行。任选地,在存在任何醇时使用0-2摩尔当量C₁-C₄醇。若存在醇的话,则合适的C₁-C₄醇可以包括甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、异丁醇和叔丁醇,例如甲醇。在另一实施方案中,该方法不使用醇且在完全不存在任何其他有机溶剂下进行。

[0025] 使式(II)化合物反应的步骤可以在至少约250°C的温度下进行。任选地,该方法在至少约265°C,或至少约270°C,如约250-290°C,或约265-290°C,或约270-290°C的温度下进行。

[0026] 此外,使式(II)化合物反应的步骤通常在升高的压力下进行。在一些实施方案中,使式(II)化合物反应的步骤在约2050-5600kPa的压力下进行。任选地,该方法在约3500-5370kPa,例如约4820-5350kPa的压力下进行。

[0027] 如上所述,可以在上述反应步骤中得到的碱金属酚盐可以借助酸化,例如使用合适的酸如 H_2SO_4 或 HCl 转化成相应的式(I)化合物。

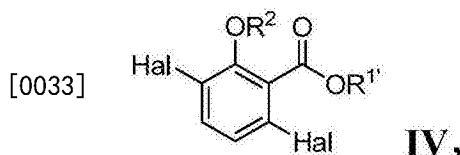
[0028] 式(I)化合物根据本发明的水解产物可能代表有价值的终产物或化学合成其他化合物的中间体。因此,式(I)的水解产物可以进一步反应而得到其他有价值化学品或中间体。在本发明的特殊实施方案中,使式(I)化合物反应而得到式(III)化合物:



[0030] 其中Hal如上所定义且 R^1 为碱金属。

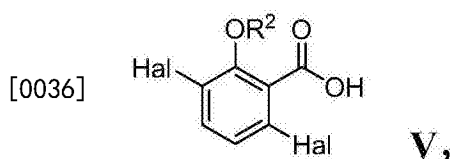
[0031] 式(I)化合物到式(III)化合物的上述反应在本领域已知为“Kolbe-Schmitt反应”。在Kolbe-Schmitt条件下的反应可以在工业规模上以良好产物进行。例如,上述转化为由2,5-二氯苯酚得到麦草畏的已知反应序列的一部分。该反应通常在碱金属氢氧化物和二氧化碳存在下进行。

[0032] 在另一实施方案中,使用式(III)化合物得到式(IV)化合物:



[0034] 其中 R^2 为 $-C_1-C_4$ 烷基, R^1 为碱金属或为 $-C_1-C_4$ 烷基且Hal如上所定义。例如, R^1 与 R^2 相同。在该实施方案中,羧基可以部分转化成相应的酯且可以以去质子化形式部分保留。因为呈游离羧酸基团的麦草畏根据本发明为优选的反应产物,因此若羧酸基团仅部分转化,则在该反应步骤中是无害的。然而,含有游离羧酸基团的终产物还可以如下所述在随后的反应步骤中得到。

[0035] 例如,在本发明的另一实施方案中,通过在碱性条件下水解式(IV)的酯(即其中 R^1 为 $-C_1-C_4$ 烷基)将式(IV)化合物转化成相应羧酸并随后酸化而得到式(V)化合物:



[0037] 其中 R^2 和Hal如上所定义。

[0038] 上述反应步骤可以类似于例如在工业规模上以良好产率由2,5-二氯苯酚得到麦草畏的现有技术反应序列进行。

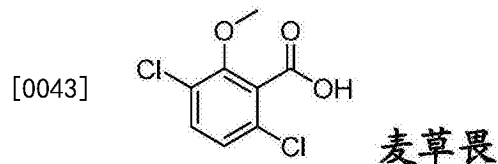
[0039] 在本发明的具体实施方案中,X和/或Y选自钠或钾。例如,X和/或Y为钠。在一个实施方案中,X和Y为钠。因此,用于得到式(I)化合物的水解反应的式YOH的碱金属氢氧化物可以是氢氧化钾或氢氧化钠,例如氢氧化钠。此外,式 X_2SO_3 的碱金属亚硫酸盐可以为 Na_2SO_3 或 K_2SO_3 ,例如 Na_2SO_3 。

[0040] 在一些实施方案中, R^1 选自钠和钾。 R^1 衍生于在Kolbe-Schmitt反应步骤过程中使用的碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠或氢氧化钾。在一些实施方案中,可能有利的是用如下所述的另一碱金属代替一种碱金属。在一个实施方案中, R^1 在上述Kolbe-Schmitt反应步骤

中为钾,例如在提供式(III)化合物的步骤中使用KOH。

[0041] 在本发明的其他实施,当 R^1 在上述式(IV)化合物中不为碱金属时, R^1 为乙基或甲基。在这些实施方案中, R^1 可以与 R^2 相同。 R^2 根据一些实施方案也选自乙基和甲基。在具体实施方案中, R^2 为甲基。在该具体实施方案中,当 R^1 不为碱金属时它也可以为甲基。当 R^1 为碱金属时,它可以与如上所定义的 R^1 相同,或者为不同于 R^1 的碱金属,即可以在不同反应步骤中不同。例如, R^1 可以为Na或者可以与 R^2 相同。

[0042] 在具体实施方案中,本发明方法用于合成麦草畏。在这些实施方案中,使式(V)化合物



[0044] 本发明的其他实施方案由下列详细描述和所附权利要求书明了。

[0045] 发明的详细说明

[0046] 在下文中更详细说明本发明的示例性实施方案。

[0047] 本文所用术语“Hal”或“卤素”是指独立地选自F、Cl、Br和I的卤原子。例如,Hal独立地选自Cl和Br。在具体实施方案中,两个取代基Hal相同。例如,两个取代基为Cl。

[0048] 本发明涉及一种水解式(II)化合物而得到式(I)的相应酚的方法,其可以在不存在有机溶剂下进行。根据一些实施方案,该方法可以在得到改善区域选择性的条件下进行。

[0049] 现有技术描述了通过以在醇类溶剂中的溶液使用NaOH水解1,2,4-三卤代苯如1,2,4-三氯苯。例如,在甲醇中用NaOH水解1,2,4-三氯苯得到2,5-二氯苯酚。通过遵循该现有技术方法可能得到几种副产物,包括2,5-二氯苯酚甲基醚、2,4-二氯苯酚甲基醚、3,4-二氯苯酚甲基醚、2,4-二氯苯酚和3,4-二氯苯酚。在根据现有技术的上述反应中得到的2,5-区域选择性为约70%。

[0050] 本发明上下文中所用术语“2,5-区域选择性”是指在该反应中得到的2,5-二卤代苯酚的量与2,5-二卤代苯酚、2,4-二卤代苯酚和3,4-二卤代苯酚的总量之比。另一方面,上面就在甲醇中使用NaOH由1,2,4-三氯苯得到2,5-二氯苯酚的现有技术方法所用术语“2,5-区域选择性”是指所得2,5-二氯苯酚和2,5-二氯苯酚甲基醚的合并量与2,5-二氯苯酚、2,5-二氯苯酚甲基醚、2,4-二氯苯酚、2,4-二氯苯酚甲基醚、3,4-二氯苯酚和3,4-二氯苯酚甲基醚的总量之比。

[0051] 类似地,术语“2,4-区域选择性”在本发明上下文中是指所得2,4-二卤代苯酚的量与2,5-二卤代苯酚、2,4-二卤代苯酚和3,4-二卤代苯酚的总量之比。

[0052] 此外,术语“3,4-区域选择性”在本发明上下文中是指所得3,4-二卤代苯酚的量与2,5-二卤代苯酚、2,4-二卤代苯酚和3,4-二卤代苯酚的总量之比。

[0053] 在本发明上下文中,可能希望的是降低2,4-区域选择性和3,4-区域选择性的程度。在本发明方法中可以得到的具体产物是2,5-二氯苯酚,其例如可以用于生产麦草畏。

[0054] 术语“碱金属”在用于本发明上下文时是指锂、钠或钾。具体实例为钠和钾。

[0055] 因此,本发明涉及一种如上所述在碱金属亚硫酸盐、碱金属氢氧化物和水存在下水解式(II)的1,2,4-三卤代苯而得到式(I)化合物的方法:



[0057] 其中Hal为卤素,该方法可以在不存在有机溶剂下进行。

[0058] 该反应通常在加压反应器中进行。在该示例性实施方案中,将反应物加入加压反应器中,密封该加压反应器并随后加热至所需反应温度,在此期间加压反应器中的压力升高。在所需反应时间之后,可以将加压反应器冷却至室温。产物可以通过加入合适的溶剂如醚类(例如甲基叔丁基醚)或二氯甲烷(CH_2Cl_2),将反应混合物转移到分离装置如分液漏斗中,使用合适的酸如 H_2SO_4 或 HCl 将该混合物酸化至pH例如小于1.5并使用合适的溶剂如醚类(例如甲基叔丁基醚)或二氯甲烷(CH_2Cl_2)萃取该混合物而分离。可以使用在合适装置中的连续萃取或者依次萃取(例如3次)。

[0059] 反应温度通常为至少 250°C ,任选至少约 265°C ,进一步任选至少约 270°C ,如约 250°C - 290°C ,或约 265°C - 290°C ,或约 270°C - 290°C 。具体而言,选择反应温度以使得可以改善2,5-区域选择性。

[0060] 在加压容器内的压力通常为约2050-5600kPa。压力可能取决于参数如反应温度、时间、水的加入量和若加入的话,醇的量。

[0061] 反应时间通常为4小时或更少。在示例性实施方案中,反应时间为2-3.5小时。

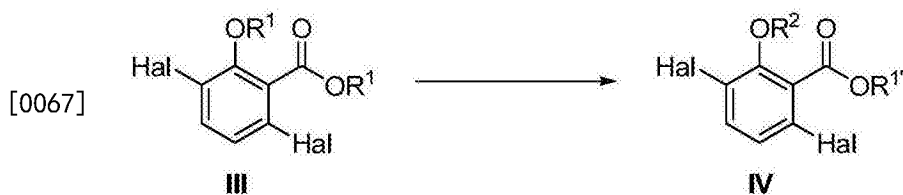
[0062] 在另一实施方案中,将式(I)化合物转化成有价值产物或中间体。在具体实施方案中,使式(I)化合物在Kolbe-Schmitt条件下进行羧化反应而得到式(III)化合物。



[0064] 在羧化步骤中,首先通过用碱金属氢氧化物 R^1OH 处理而将式(I)化合物转化成相应的酚盐。 R^1OH 可以是氢氧化钠或氢氧化钾,例如氢氧化钾。碱金属氢氧化物可以以大约化学计算量以例如浓度为50重量%的水溶液使用。该转化可以在合适的有机溶剂如二甲苯中进行。可以使用共沸蒸馏由该体系除去水。

[0065] 然后使酚盐与气态 CO_2 在高压下接触。在例如二甲苯中的酚盐溶液可以不经进一步后处理而使用。该反应得到式(III)的羧酸盐,其通常不溶于反应介质如二甲苯中但可溶于水且因此可以容易地分离。

[0066] 在另一实施方案中,将式(III)化合物烷基化而得到式(IV)化合物。

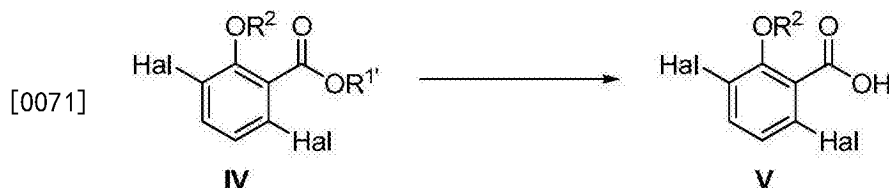


[0068] 该反应通过使式(III)化合物与式 ZR^2 的烷基卤反应而进行,其中Z为卤素,如Cl, Br或I,以及 R^2 如上所定义。具体而言,Z可以为Cl或Br,例如Cl。在一个实施方案中,烷基卤

为甲基氯。该反应可以在水溶液中进行。在反应过程中,可以控制pH、温度和压力以使得该反应在pH为8-12,温度为约90-100℃和/或压力为约500-1050kPa下进行。通常使用过量的烷基卤。因此,可以部分酯式(IV)化合物。此时, R^1 与 R^2 相同。

[0069] 此外,若认为合适的是提高式(IV)化合物的溶解性,则可以在该反应之前通过用不同于前一反应步骤中所用碱金属氢氧化物的碱金属氢氧化物处理将该复盐转化成相应混合盐。例如,当将氢氧化钾用于Kolbe-Schmitt反应步骤中时,可以在烷基化步骤之前将式(IV)化合物用氢氧化钠处理而得到混合钾/钠盐。在这些情况下, R^1 可以是不同于 R^1 的碱金属。在其他情况下, R^1 可以与 R^1 相同。

[0070] 在另一实施方案中,将式(IV)化合物转化成式(V)化合物。



[0072] 当式(IV)化合物包括其中 R^1 与 R^2 相同的酯时,该酯可以使用合适的碱在碱性条件下水解而得到相应的羧酸盐。例如,这里可以使用碱金属氢氧化物如NaOH。其中 R^1 为碱金属的式(IV)化合物可以在水解过程中没有损害地存在。因此,得到包含其中 R^1 为碱金属如钠的式(IV)化合物的组合物。

[0073] 随后可以使用合适的酸如 H_2SO_4 或HCl,例如HCl在溶液中酸化式(IV)的碱金属盐,得到式(V)化合物。当在前一反应步骤中得到其中 R^1 为碱金属的式(IV)化合物时,该组合物可以直接进行酸化而无需上述水解。

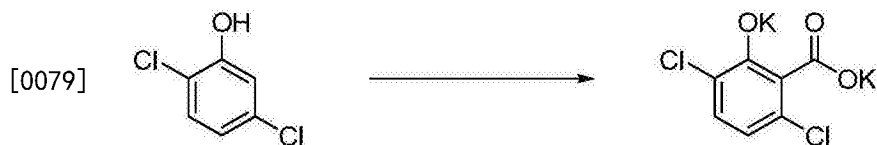
[0074] 尽管根据如上所述实施方案的方法可以用于提供多种终产物和中间体,本发明将通过描述由1,2,4-三氯苯开始得到麦草畏的反应步骤序列而说明。本领域熟练技术人员将理解在该序列中的某些反应步骤是优选的而非必需的,并进一步能够调整本文所述方法以在所附权利要求书的范围内生产其他化合物和中间体。

[0075] 在具体实施方案中,本发明提供了一种由1,2,4-三氯苯开始得到麦草畏的方法。在该实施方案中,在该反应序列的第一步中使用氢氧化钠和亚硫酸钠在水存在下在270℃或更高的温度和4820-5350kPa的压力下如上所述使1,2,4-三氯苯进行水解反应而得到2,5-二氯苯酚。



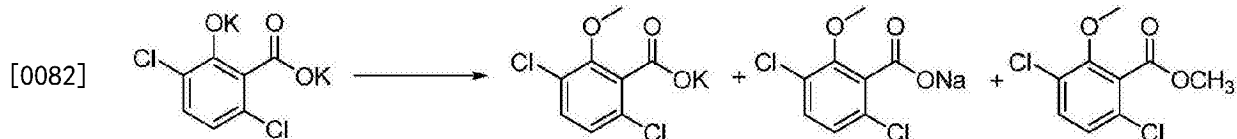
[0077] 1,2,4-三氯苯为在如上所定义的式(II)的定义内的化合物,其中Hal为Cl。此外,2,5-二氯苯酚为根据本发明的式(I)的定义内的化合物,其中Hal为Cl。

[0078] 根据本发明的一些实施方案,在Kolbe-Schmitt条件下如上所述使用KOH和 CO_2 使2,5-二氯苯酚进一步进行羧化而得到3,6-二氯水杨酸的二钾盐。



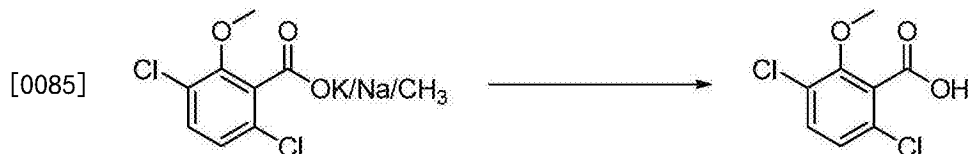
[0080] 3,6-二氯水杨酸的二钾盐是根据本发明的式(III)化合物,其中Ha1为Cl且R¹为K。

[0081] 在一个实施方案中,使用甲基氯使3,6-二氯水杨酸的二钾盐在随后的反应步骤中甲基化。如上所述,该转化可以包括将该二钾盐转化成混合盐以改善在水中的稳定性。可以将NaOH用于提供该混合盐。3,6-二氯水杨酸的二钾盐的甲基化在转化成混合盐之后通常得到3,6-二氯-2-甲氧基苯甲酸的钠和/或钾形式和3,6-二氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯的混合物。



[0083] 在上述反应中得到的产物为根据本发明的式(IV)化合物,其中Ha1为Cl,R²为甲基且R¹为K、Na或甲基。

[0084] 上述混合物随后可以通过如上所述使用NaOH水解该混合物中的酯化合物并随后如上所述使用HCl酸化所得产物而转化成麦草畏。



[0086] 麦草畏为根据本发明的式(V)化合物,其中Ha1为Cl且R²为甲基。

[0087] 上述反应序列可以在工业规模上进行。该序列的第一工艺步骤通常在没有有机溶剂存在下进行。此外,本发明在一些实施方案中提供了由1,2,4-三氯苯开始以改善的2,5-区域选择性合成麦草畏的途径,其适合以工业规模进行。

实施例

[0088] 本发明将借助对比例和工作实施例进一步说明。

[0089] 1. 对比例

[0090] 将1,2,4-三氯苯(TCB)、NaOH(呈50重量%水溶液形式)和甲醇加入加压反应器中。TCB:NaOH:甲醇的摩尔比为1.0:2.4:10。然后密封该加压反应器,在搅拌下加热至190℃并在该温度下保持90分钟。在反应过程中继续搅拌。然后使用冰-H₂O浴将反应器冷却至室温。

[0091] 然后将反应混合物转移到分液漏斗中并用10% H₂SO₄酸化至pH低于1.5。所得两层混合物的水层随后用二氯甲烷萃取3次。

[0092] 2,5-二氯苯酚的所得产率为64.6%。所得区域选择性(2,5-二氯苯酚和2,5-二氯苯酚甲基醚/2,4-二氯苯酚和2,4-二氯苯酚甲基醚/3,4-二氯苯酚和3,4-二氯苯酚甲基醚)为71.9/15.5/12.6(使用GC分析)。

[0093] 2. 工作实施例1

[0094] 将1,2,4-三氯苯(TCB)、NaOH、Na₂SO₃和水加入加压反应器中。除了少量甲醇外,该反应在不存在有机溶剂下进行。TCB:NaOH:Na₂SO₃:H₂O:甲醇的摩尔比为1.0:2.2:1.2:37.2:2.0。然后密封该加压反应器,加热至250℃并在该温度下保持2小时(最终压力4140kPa)。以良好产率和2,5-区域选择性得到作为产物的2,5-二氯苯酚。该产物使用CH₂Cl₂萃取。

[0095] 3. 工作实施例2

[0096] 在不存在有机溶剂下将1,2,4-三氯苯(TCB)、NaOH、Na₂SO₃和水加入加压反应器中。TCB:NaOH:Na₂SO₃:H₂O的摩尔比为1.0:2.0:1.2:37.7。然后密封该加压反应器,加热至250℃并在该温度下保持2小时(最终压力3620kPa)。以良好产率和2,5-区域选择性得到作为产物的2,5-二氯苯酚。该产物使用CH₂Cl₂萃取。

[0097] 4.工作实施例3

[0098] 在不存在有机溶剂下将1,2,4-三氯苯(TCB)、NaOH、Na₂SO₃和水加入加压反应器中。TCB:NaOH:Na₂SO₃:H₂O的摩尔比为1.0:1.2:1.2:37.7。然后密封该加压反应器,加热至270℃并在该温度下保持2小时(最终压力5345kPa)。以良好产率和90.2%的2,5-区域选择性得到作为产物的2,5-二氯苯酚。该产物使用CH₂Cl₂萃取。

[0099] 5.工作实施例4

[0100] 在不存在有机溶剂下将1,2,4-三氯苯(TCB)、NaOH、Na₂SO₃和水加入加压反应器中。TCB:NaOH:Na₂SO₃:H₂O的摩尔比为1.0:2.0:1.2:27.8。然后密封该加压反应器,加热至270℃并在该温度下保持2小时(最终压力4825kPa)。以良好产率和94.3%的2,5-区域选择性得到作为产物的2,5-二氯苯酚。该产物使用CH₂Cl₂萃取。