



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102285878 B

(45) 授权公告日 2014. 03. 12

(21) 申请号 201110173033. 2

(22) 申请日 2011. 06. 24

(73) 专利权人 昆明制药集团股份有限公司

地址 650106 云南省昆明市高新技术产业开发区科医路 166 号

(72) 发明人 周荣光 杨兆祥 杨健 杨波
王金

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 冯琼 李玉秋

(51) Int. Cl.

C07C 65/21 (2006. 01)

C07C 51/29 (2006. 01)

审查员 吴志威

权利要求书1页 说明书11页

(54) 发明名称

一种制备 2- 卤 -4, 5- 二甲氧基苯甲酸的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种制备 2- 卤 -4, 5- 二甲氧基苯甲酸的方法。本发明以邻二甲氧基苯为原料, 利用硫酸、双氧水和金属卤化物先将其定向卤代为 3, 4- 二甲氧基卤代苯; 再用多聚甲醛和盐酸定向将其氯甲基化得到 2- 卤 -4, 5- 二甲氧基苯氯, 最后在四丁基溴化铵的催化下经高锰酸钾氧化制得 2- 卤 -4, 5- 二甲氧基苯甲酸。本发明原料价廉易得, 产品收率高, 工艺路线新颖, 对环境友好, 反应条件温和, 操作简单, 非常适合工业化大规模生产。

1. 一种制备 2- 卤 -4, 5- 二甲氧基苯甲酸的方法, 其中卤素为溴或氯, 其特征在于, 包括以下步骤:

1) 邻二甲氧基苯和硫酸、双氧水以及金属卤化物在温度为 30 ~ 60°C、摩尔投料比为 1.0 : 0.5 ~ 0.8 : 1.0 ~ 1.2 : 1.0 ~ 1.2 的条件下反应, 得到 3, 4- 二甲氧基卤代苯; 所述金属卤化物为氯化钠或溴化钠、氯化钾、溴化钾;

2) 3, 4- 二甲氧基卤代苯与多聚甲醛、盐酸水溶液在温度为 40 ~ 90°C、摩尔投料比为 1.0 : 1.0 ~ 1.1 : 1.5 ~ 2.5 的条件下反应, 得到 2- 卤 -4, 5- 二甲氧基苄氯;

3) 2- 卤 -4, 5- 二甲氧基苄氯在高锰酸钾和四丁基溴化铵的水溶液中在温度为 50 ~ 90°C、摩尔投料比为 1.0 : 3.0 ~ 3.5 : 0.02 ~ 0.10 的条件下反应, 得到 2- 卤 -4, 5- 二甲氧基苯甲酸。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 步骤 1) 所述摩尔投料比为 1.0 : 0.5 ~ 0.7 : 1.0 ~ 1.2 : 1.0 ~ 1.1。

3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 步骤 1) 反应时间为 1 ~ 8 小时。

4. 根据权利要求 3 所述的方法, 其特征在于, 步骤 1) 反应时间为 2 ~ 4 小时。

5. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 步骤 2) 所述摩尔投料比为 1.0 : 1.0 ~ 1.1 : 1.8 ~ 2.1。

6. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 步骤 2) 反应时间为 2 ~ 8 小时。

7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其特征在于, 步骤 2) 反应时间为 4 ~ 6 小时。

8. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 步骤 3) 所述摩尔投料比为 1.0 : 3.0 ~ 3.2 : 0.05 ~ 0.07。

9. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 步骤 3) 反应时间为 2 ~ 10 小时。

10. 根据权利要求 9 所述的方法, 其特征在于, 步骤 3) 反应时间为 5 ~ 9 小时。

一种制备 2- 卤 -4, 5- 二甲氧基苯甲酸的方法

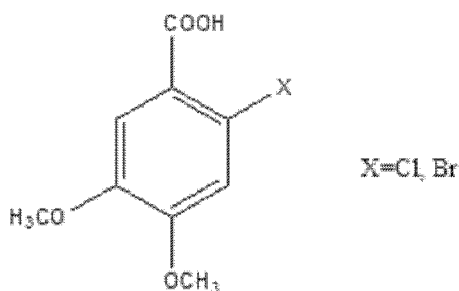
技术领域

[0001] 本发明涉及化学合成领域,特别涉及一种制备 2- 卤 -4, 5- 二甲氧基苯甲酸的方法。

背景技术

[0002] 2- 卤 -4, 5- 二甲氧基苯甲酸,结构如式 I 所示,可以作为医药上的一种中间体,用于各种黄酮、黄烷酮、异黄酮以及山酮等类药物的合成,如专利 CN201110004591.6 就以其作为制备芒果苷元的关键中间体原料之一。

[0003]

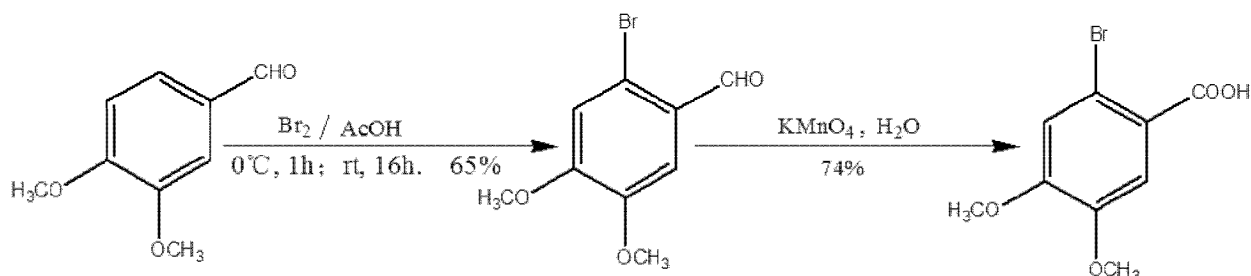


[0004] 式 I

[0005] 目前,国内外文献对 2- 卤 -4, 5- 二甲氧基苯甲酸的制备方法少有报道,根据仅有的少量文献报道的 2- 溴 -4, 5- 二甲氧基苯甲酸的制法,其主要工艺路线和方法有下面两种:

[0006] 第一种方法——3, 4- 二甲氧基苯甲醛法:以 3, 4- 二甲氧基苯甲醛为原料,在醋酸中与溴发生溴代反应制得 2- 溴 -4, 5- 二甲氧基苯甲醛,再经氧化制得 2- 溴 -4, 5- 二甲氧基苯甲酸(参考文献:Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 53(12), 3184-92; 1988; Piatak, Flynn, Yim, and Roosenberg. Observations on Bromine Rearrangement during Demethylation of Bromomethoxybenzoic Acids. J. Org. Chem., Vol. 42, No. 6, 1977, 1068-1070; Chai-Lin Kao and Ji-Wang Chern. A Novel Strategy for the Synthesis of Benzofuran Skeleton Neolignans: Application to Ailanthoidol, XH-14, and Obovaten. J. Org. Chem. 2002, 67, 6772-6787),其工艺路线如下:

[0007]



[0008] 该方法存在的主要问题如下:

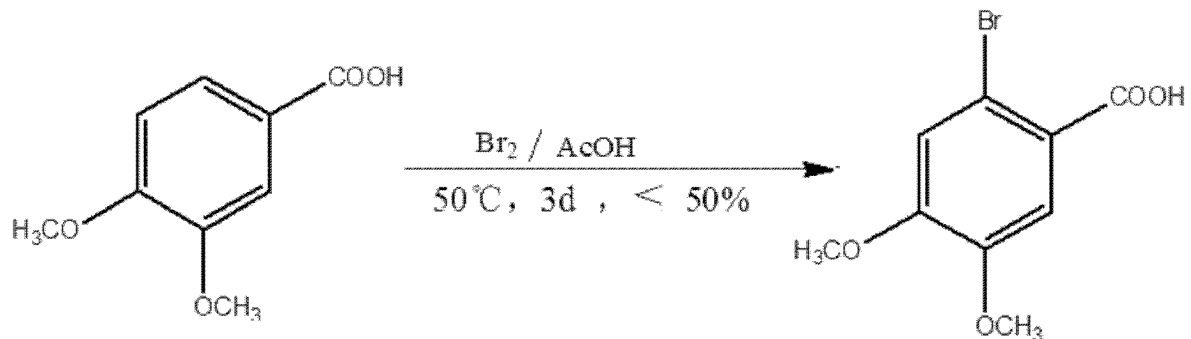
[0009] 1) 收率低。第一步收率 65%, 第二步收率 74%, 两步总收率仅有 48%。

[0010] 2) 溴代反应难度大,反应时间长,选择性差。第一步对 3,4-二甲氧基苯甲醛进行卤代时,由于受醛基位阻和电子效应的共同影响,卤代难度较大,需长时间反应,而且卤代的定向选择性差,在发生 C-6 位取代的同时还伴随有 C-2、C-5 位取代的发生,因此反应物成分复杂,反应结束后还需采用柱层析、重结晶等手段才能实现主产物的分离,不仅收率低,而且费工费时,生产成本低(文献:Chai-Lin Kao and Ji-Wang Chern. A Novel Strategy for the Synthesis of Benzofuran Skeleton Neolignans: Application to Ailanthoidol, XH-14, and Obovaten. J. Org. Chem. 2002, 67, 6772-6787)。

[0011] 3) 第一步对 3,4-二甲氧基苯甲醛进行溴代时,使用毒性极高的溴素,对环境和人身危害大,而且溴素为挥发性气体,性质活泼,运输、储存和操作使用都不方便。

[0012] 第二种方法——3,4-二甲氧基苯甲酸法:直接以 3,4-二甲氧基苯甲酸为原料,在醋酸中与溴发生溴代反应,一步制得 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲酸(文献:PCT Int. Appl., 2007103260, 13Sep 2007),其工艺路线如下:

[0013]



[0014] 该方法存在的问题为:

[0015] 1) 原料 3,4-二甲氧基苯甲酸价格高昂,市场供应量小,无法满足成规模的批量生产需要;

[0016] 2) 同样面临着溴的高毒、高危害以及运输、储存和使用不便等问题;

[0017] 3) 与第一种方法相比,由于羧基位阻和电子效应的影响比醛基更大,溴代反应难度更大,反应时间更长,选择性更差,虽然只有一步反应,但实际收率不到 50%。因此,该方法基本无实际应用价值。

[0018] 现有技术所使用的合成方法,多存在原料不易获得,收率低,污染大,成本高等问题,因而只能满足小规模实验室研究需要,而无实际工业应用价值。因此,需要找到一种经济实用并且所得产率高的制备 2-卤-4,5-二甲氧基苯甲酸的方法。

发明内容

[0019] 本发明要解决的技术问题为针对现有技术中 2-卤-4,5-二甲氧基苯甲酸制备产率低的缺点,提供了一种高产率制备 2-卤-4,5-二甲氧基苯甲酸的方法。

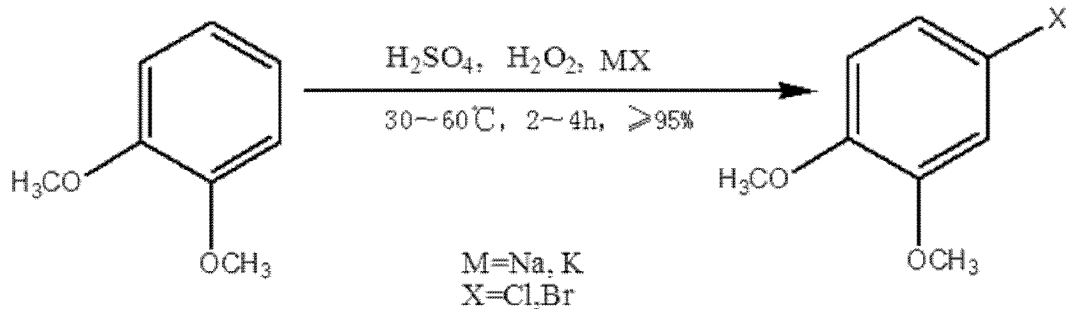
[0020] 本发明采取的技术步骤是,1) 邻二甲氧基苯和硫酸、双氧水以及金属卤化物在温度为 30~60°C、摩尔投料比为 1.0:0.5~0.8:1.0~1.2:1.0~1.2 的条件下反应,得到 3,4-二甲氧基卤代苯;2) 3,4-二甲氧基卤代苯与多聚甲醛、盐酸水溶液在温度为 40~90°C、摩尔投料比为 1.0:1.0~1.1:1.5~2.5 的条件下反应,得到 2-卤-4,5-二甲氧基苯氯;3) 2-卤-4,5-二甲氧基苯氯在高锰酸钾和四丁基溴化铵的水溶液中在温度为

50 ~ 90℃、摩尔投料比为 1.0 : 3.0 ~ 3.5 : 0.02 ~ 0.10 的条件下反应,得到 2- 卤 -4,5- 二甲氧基苯甲酸。

[0021] 本发明的具体内容是:

[0022] 第一步:邻二甲氧基苯在硫酸、双氧水和金属卤化物的作用下,于 30 ~ 60℃下搅拌反应 2 ~ 4 小时,得到 3,4- 二甲氧基卤代苯:

[0023]



[0024] 其中,所述的金属卤化物为氯化钠或溴化钠、氯化钾、溴化钾,邻二甲氧基苯、硫酸、双氧水和金属溴化物的合理摩尔投料比为 1.0 : 0.5 ~ 0.8 : 1.0 ~ 1.2 : 1.0 ~ 1.2。

[0025] 各物料的投料比和反应温度是影响该步反应的最关键因素。对比例 5-8 列举了在合理摩尔投料比和温度范围之外的对比反应。由对比例可以看出,在合理摩尔投料比和温度范围之外的反应,其副产物增多,主产物产率降低。

[0026] 作为优选,邻二甲氧基苯、硫酸、双氧水和金属溴化物的摩尔投料比为 1.0 : 0.5 ~ 0.8 : 1.0 ~ 1.2 : 1.0 ~ 1.2。

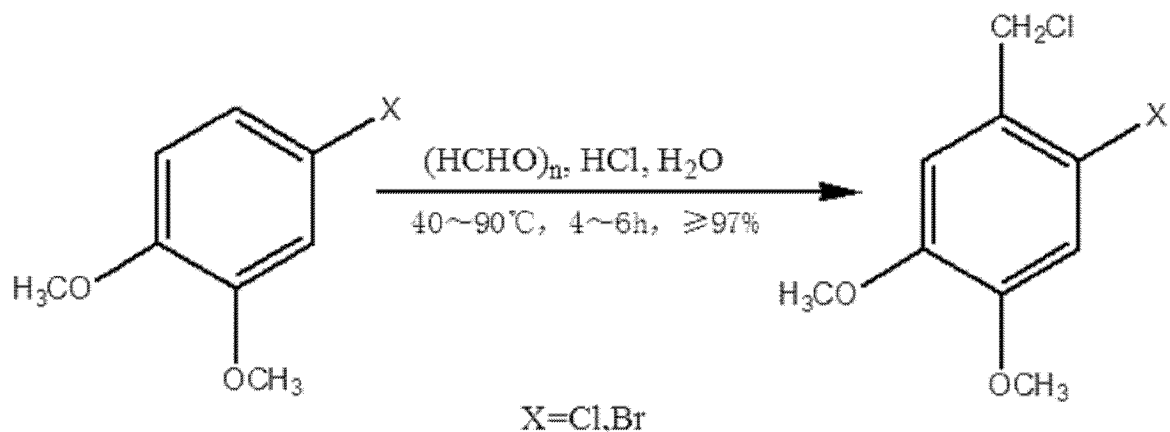
[0027] 作为优选,反应温度为 30 ~ 60℃。

[0028] 这样可在 C-4 位实现定向卤代得到非常单一的 3,4- 二甲氧基卤代苯。若反应温度过高或投料比不合理,反应的定向性和单一性变差,出现二取代、三取代的可能性加大,导致产物成分复杂,主产物分离困难。反之,反应温度过低,将导致反应时间过长。

[0029] 该步反应在 30 ~ 60℃条件下反应 2 ~ 4 小时即可完成。反应完成后,加入 0.5M 亚硫酸氢钠水溶液中和过剩的双氧水,用 1 ~ 2 倍体积量的乙酸乙酯分两次萃取,萃取液合并,蒸除乙酸乙酯,即得 3,4- 二甲氧基卤代苯,纯度大于 95%,收率约 97%。

[0030] 第二步:3,4- 二甲氧基卤代苯与多聚甲醛、盐酸水溶液 40 ~ 90℃下搅拌反应 4 ~ 6 小时,得到 2- 卤 -4,5- 二甲氧基苄氯。

[0031]



[0032] 各物料的投料比和反应温度是影响该步反应的最关键因素。对比例 11-13 列举了在合理摩尔投料比和温度范围之外的对比反应。由对比例可以看出,在合理摩尔投料比和温度范围之外的反应,其副产物增多,主产物产率降低。

[0033] 作为优选,该反应 3,4-二甲氧基卤代苯与多聚甲醛、盐酸的摩尔投料比为 1.0 : 1.0 ~ 1.1 : 1.5 ~ 2.5。

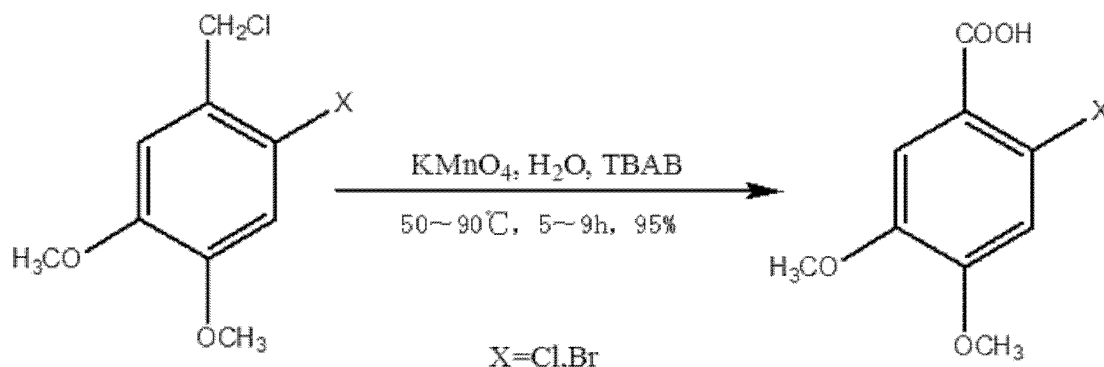
[0034] 作为优选,反应温度控制在 40 ~ 90℃。

[0035] 反应温度过低,反应耗时过长;反之,反应温度超过 90℃,副产物增多,导致主产物收率下降,后处理困难。

[0036] 反应结束后,反应液降至室温,用 1 ~ 2 倍体积量的二氯甲烷萃取两次,萃取液合并,用水洗至近中性,用适量的无水硫酸镁或硫酸钠干燥,真空回收二氯甲烷溶剂,尽量抽干,即得 2- 卤 -4,5-二甲氧基苄氯,纯度大于 93%,收率大于 97%。

[0037] 第三步:2- 卤 -4,5-二甲氧基苄氯在高锰酸钾和四丁基溴化铵的水溶液中于 50 ~ 90℃下搅拌反应 5 ~ 9 小时,得到 2- 卤 -4,5-二甲氧基苯甲酸。

[0038]



[0039] 各物料的投料比和反应温度是影响该步反应的最关键因素。对比例 16-19 列举了在合理摩尔投料比和温度范围之外的对比反应。由对比例可以看出,在合理摩尔投料比和温度范围之外的反应,其副产物增多,主产物产率降低。

[0040] 作为优选,该步反应 2- 卤 -4,5-二甲氧基苄氯与高锰酸钾、四丁基溴化铵的摩尔投料比为 1.0 : 3.0 ~ 3.5 : 0.02 ~ 0.10。

[0041] 作为优选,反应温度为 50 ~ 90℃。

[0042] 该步反应中,反应温度对收率影响很大,需严格控制。反应温度过低,反应难于彻底进行,收率低;反之,反应温度过高,副产物增多,同样导致主产物收率下降。

[0043] 反应结束后,反应液乘热过滤,滤液用盐酸调节 pH 至 4,有白色沉淀析出,静置 3h 以上,过滤,过滤物干燥即得 2- 卤 -4,5-二甲氧基苯甲酸。产品纯度大于 94%,收率 95% 以上。

[0044] 本发明的主要优点为:

[0045] 1) 本发明与现有技术相比,2- 卤 -4,5-二甲氧基苯甲酸的产率大于 88%,较现有技术的总收率 48 ~ 50%有显著提高;

[0046] 2) 本发明与现有技术相比,原料邻二甲氧基苯在国内已有大规模工业化生产,货源稳定,价格远远低于文献报道中所用原料的价格;

[0047] 3) 与现有技术相比,本发明选用的原料邻二甲氧基苯在进行卤代反应时,其所遭

受的位阻和电子效应的影响远较 3,4-二甲氧基苯甲醛和 3,4-二甲氧基苯甲酸要小,因此卤代反应容易进行,定向选择性高,产物单一,无需进行烦琐的过柱和重结晶操作;

[0048] 4) 本发明与现有技术相比,以 $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaX}$ (或 KX) 体系 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) 代替现有技术中的 Br_2/AcOH 体系进行卤代反应,避免了有毒有害易挥发的卤素的使用,对环境 and 人身友好,便于运输、储存和操作使用。

具体实施方式

[0049] 本发明公开了一种制备 2-卤-4,5-二甲氧基苯甲酸的方法,本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明的方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0050] 本发明采取的技术步骤是,1) 邻二甲氧基苯和硫酸、双氧水以及金属卤化物在温度为 $30 \sim 60^\circ\text{C}$ 、摩尔投料比为 $1.0 : 0.5 \sim 0.8 : 1.0 \sim 1.2 : 1.0 \sim 1.2$ 的条件下反应,得到 3,4-二甲氧基卤代苯;2) 3,4-二甲氧基卤代苯与多聚甲醛、盐酸水溶液在温度为 $40 \sim 90^\circ\text{C}$ 、摩尔投料比为 $1.0 : 1.0 \sim 1.1 : 1.5 \sim 2.5$ 的条件下反应,得到 2-卤-4,5-二甲氧基苄氯;3) 2-卤-4,5-二甲氧基苄氯在高锰酸钾和四丁基溴化铵的水溶液中在温度为 $50 \sim 90^\circ\text{C}$ 、摩尔投料比为 $1.0 : 3.0 \sim 3.5 : 0.02 \sim 0.10$ 的条件下反应,得到 2-卤-4,5-二甲氧基苯甲酸。

[0051] 在具体的实施例中,实施例 1-4 阐述了在温度条件为 $30 \sim 60^\circ\text{C}$ 时本发明方法的第一步反应。这样的温度条件下,反应可在 C-4 位实现定向卤代得到非常单一的 3,4-二甲氧基卤代苯。若反应温度过高或投料比不合理,反应的定向性和单一性变差,出现二取代、三取代的可能性加大,导致产物成分复杂,主产物分离困难。反之,反应温度过低,将导致反应时间过长。

[0052] 在具体的实施例中,实施例 9-11 阐述了在温度条件为 $40 \sim 90^\circ\text{C}$ 时本发明方法的第二步反应。若反应温度过低,反应耗时过长;反之,反应温度超过 90°C ,副产物增多,导致主产物收率下降,后处理困难。

[0053] 在具体的实施例中,实施例 14-15 阐述了在温度条件为 $50 \sim 90^\circ\text{C}$ 时本发明方法的第三步反应。该步反应中,反应温度对收率影响很大,需严格控制。反应温度过低,反应难于彻底进行,收率低;反之,反应温度过高,副产物增多,同样导致主产物收率下降。

[0054] 为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案,下面结合具体实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0055] 实施例 1 :3,4-二甲氧基氯苯的合成

[0056] 称取 15.0g (0.11mol) 邻二甲氧基苯投入到 250ml 反应瓶中,加入 6.0g (0.06mol) 浓硫酸、14ml 30% 双氧水 (约合 0.13mol H_2O_2) 和 100ml 水,搅拌下加入 7.0g (0.12mol) 氯化钠,于 50°C 搅拌反应 3.5 小时,经 TLC 检测原料点消失后,加入 0.5M 亚硫酸氢钠水溶液中和过剩的双氧水,用约 200ml 乙酸乙酯分两次萃取 ($2 \times 100\text{ml}$),萃取液合并,用约 8g 的无水硫酸镁干燥,真空回收乙酸乙酯,尽量抽干,得 3,4-二甲氧基氯苯 18.3g,收率 98%,呈浅黄色油状物,经 HPLC 检测纯度达 95.7%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H),

6.75-6.91 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 56.0, 56.1, 112.0, 112.1, 120.3, 125.7, 149.6。

[0057] 实施例 2 :3,4-二甲氧基氯苯的合成

[0058] 称取 36.0g (0.26mol) 邻二甲氧基苯投入到 500ml 反应瓶中, 加入 18.0g (0.18mol) 浓硫酸、33ml 30% 双氧水 (约合 0.29mol H_2O_2) 和 200ml 水, 搅拌下加入 21.0g (0.28mol) 氯化钾, 于 45°C 搅拌反应 4 小时, 经 TLC 检测原料点消失后, 加入 0.5M 亚硫酸氢钠水溶液中和过剩的双氧水, 用约 300ml 乙酸乙酯分两次萃取 (2×150ml), 萃取液合并, 用约 8g 的无水硫酸镁干燥, 真空回收乙酸乙酯, 尽量抽干, 得 3,4-二甲氧基氯苯 43.6g, 收率 97.2%, 呈浅黄色油状物, 经 HPLC 检测纯度达 96.3%。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.75-6.91 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 56.0, 56.1, 112.0, 112.1, 120.3, 125.7, 149.6。

[0059] 实施例 3 :3,4-二甲氧基溴苯的合成

[0060] 称取 28.0g (0.20mol) 邻二甲氧基苯投入到 500ml 反应瓶中, 加入 12.0g (0.12mol) 浓硫酸、24ml 30% 双氧水 (约合 0.21mol H_2O_2) 和 150ml 水, 搅拌下加入 22.0g (0.21mol) 溴化钠, 于 60°C 搅拌反应 3 小时, 经 TLC 检测原料点消失后, 加入 0.5M 亚硫酸氢钠水溶液中和过剩的双氧水, 用约 200ml 乙酸乙酯分两次萃取 (2×100ml), 萃取液合并, 用约 8g 的无水硫酸镁干燥, 真空回收乙酸乙酯, 尽量抽干, 得 3,4-二甲氧基溴苯 42.8g, 收率 97.3%, 呈浅黄色油状物, 经 HPLC 检测纯度达 95.5%。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.69 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H, H6), 6.93-7.01 (m, 2H, H3、H5)。

[0061] 实施例 4 :3,4-二甲氧基溴苯的合成

[0062] 称取 40.0g (0.29mol) 邻二甲氧基苯投入到 500ml 反应瓶中, 加入 17.0g (0.17mol) 浓硫酸、33ml 30% 双氧水 (约合 0.29mol H_2O_2) 和 250ml 水, 搅拌下加入 36.0g (0.30mol) 溴化钾, 于 50°C 搅拌反应 4 小时, 经 TLC 检测原料点消失后, 加入 0.5M 亚硫酸氢钠水溶液中和过剩的双氧水, 用约 300ml 乙酸乙酯分两次萃取 (2×150ml), 萃取液合并, 用约 10g 的无水硫酸钠干燥, 真空回收乙酸乙酯, 尽量抽干, 得 3,4-二甲氧基氯苯 61.5g, 收率 97.8%, 呈浅黄色油状物, 经 HPLC 检测纯度达 95.9%。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.69 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H, H6), 6.93-7.01 (m, 2H, H3、H5)。

[0063] 对比例 5 :摩尔投料比对 3,4-二甲氧基氯苯的合成的影响

[0064] 称取 15.0g (0.11mol) 邻二甲氧基苯投入到 250ml 反应瓶中, 加入 4.0g (0.04mol) 浓硫酸、14ml 30% 双氧水 (约合 0.13mol H_2O_2) 和 100ml 水, 搅拌下加入 7.0g (0.12mol) 氯化钠, 于 50°C 搅拌反应 3.5 小时, 经 TLC 检测原料点消失后, 加入 0.5M 亚硫酸氢钠水溶液中和过剩的双氧水, 用约 200ml 乙酸乙酯分两次萃取 (2×100ml), 萃取液合并, 用约 8g 的无水硫酸镁干燥, 真空回收乙酸乙酯, 尽量抽干, 得 3,4-二甲氧基氯苯 12.6g, 收率 67%。此反应硫酸的摩尔投料比超出范围, 因此收率较低。见表 1

[0065] 对比例 6 :摩尔投料比对 3,4-二甲氧基氯苯的合成的影响

[0066] 称取 15.0g (0.11mol) 邻二甲氧基苯投入到 250ml 反应瓶中, 加入 6.0g (0.06mol) 浓硫酸、14ml 30% 双氧水 (约合 0.13mol H_2O_2) 和 100ml 水, 搅拌下加入 10.5g (0.18mol) 氯化钠, 于 50°C 搅拌反应 3.5 小时, 经 TLC 检测原料点消失后, 加入 0.5M 亚硫酸氢钠水溶液中和过剩的双氧水, 用约 200ml 乙酸乙酯分两次萃取 (2×100ml), 萃取液合并, 用约 8g 的无水硫酸镁干燥, 真空回收乙酸乙酯, 尽量抽干, 得 3,4-二甲氧基氯苯 11.0g, 收率 59%。此反应金属卤化物的摩尔投料比超出范围, 因此收率较低。见表 1

[0067] 对比例 7:温度对 3,4-二甲氧基氯苯的合成的影响

[0068] 称取 15.0g(0.11mol) 邻二甲氧基苯投入到 250ml 反应瓶中,加入 6.0g(0.06mol) 浓硫酸、14ml 30%双氧水(约合 0.13mol H₂O₂) 和 100ml 水,搅拌下加入 7.0g(0.12mol) 氯化钠,于 80℃搅拌反应 3.5 小时,经 TLC 检测原料点消失后,加入 0.5M 亚硫酸氢钠水溶液中和过剩的双氧水,用约 200ml 乙酸乙酯分两次萃取(2×100ml),萃取液合并,用约 8g 的无水硫酸镁干燥,真空回收乙酸乙酯,尽量抽干,得 3,4-二甲氧基氯苯 14.6g,收率 78%。此反应温度偏高,导致副产物增多,主产物收率降低。见表 1

[0069] 对比例 8:温度对 3,4-二甲氧基氯苯的合成的影响

[0070] 称取 15.0g(0.11mol) 邻二甲氧基苯投入到 250ml 反应瓶中,加入 6.0g(0.06mol) 浓硫酸、14ml 30%双氧水(约合 0.13mol H₂O₂) 和 100ml 水,搅拌下加入 7.0g(0.12mol) 氯化钠,于 20℃搅拌反应 6 小时,经 TLC 检测,仍有部分原料点存在。继续在 20℃条件下搅拌反应 2 小时,TLC 检测,仍有少量原料点存在,说明反应仍然未彻底完成。加入 0.5M 亚硫酸氢钠水溶液中和过剩的双氧水,用约 200ml 乙酸乙酯分两次萃取(2×100ml),萃取液合并,用约 8g 的无水硫酸镁干燥,真空回收乙酸乙酯,尽量抽干,得 3,4-二甲氧基氯苯 16.5g,收率约 88%。此反应温度过低,反应耗时过长。见表 1

[0071] 表 1. 摩尔投料比及温度对反应的影响

[0072]

对比例/ 实施例	摩尔投料比	温度℃	结果
5	1: 0.4: 1.2: 1.1	50	硫酸的摩尔投料比超出范围, 产物收率较低为 67%
6	1: 0.5: 1.2: 1.6	50	金属卤化物的摩尔投料比超 出范围,产物收率较低为 59%
7	1: 0.5: 1.2: 1.1	80	反应温度偏高,导致副产物增 多,主产物收率降低为 78%
8	1: 0.5: 1.2: 1.1	20	反应温度过低,反应耗时过长
1-4	1.0: 0.5~0.8:1.0~ 1.2:1.0~1.2	30~60	在合理温度及摩尔投料比下, 产物产率大于 97%

[0073] 实施例 9:2-氯-4,5-二甲氧基苄氯的合成

[0074] 称取 8.6g(0.05mol) 3,4-二甲氧基氯苯投入到 250ml 反应瓶中,加入 10ml(约 0.11mol) 浓盐酸、1.5g(0.05mol) 多聚甲醛和 100ml 水,在 60℃下搅拌反应 5 小时。反应结束后,反应液降至室温,用 200ml 二氯甲烷萃取两次(2×100ml),萃取液合并,用水洗至近中性,用约 10g 无水硫酸镁干燥,真空回收二氯甲烷溶剂,尽量抽干,即得 2-氯-4,5-二甲氧基苄氯 10.7g,收率 97.3%,经 HPLC 检测纯度达 93.8%。白色粉末,¹HNMR(CDC₃) δ 3.86(3H, s),3.88(3H, s),4.61(2H, s),6.91(1H, s)7.02(1H, s)。

[0075] 实施例 10 :2- 溴 -4,5- 二甲氧基苄氯的合成

[0076] 称取 26.0g(0.12mol) 3,4- 二甲氧基溴苯投入到 500ml 反应瓶中,加入 20ml(约 0.22mol) 浓盐酸、3.9g(0.13mol) 多聚甲醛和 200ml 水,在 70℃ 下搅拌反应 4.5 小时。反应结束后,反应液降至室温,用 300ml 二氯甲烷萃取两次 (2×150ml),萃取液合并,用水洗至近中性,用约 10g 无水硫酸钠干燥,真空回收二氯甲烷溶剂,尽量抽干,即得 2- 溴 -4,5- 二甲氧基苄氯 31.0g,收率 97.6%,经 HPLC 检测纯度达 95.1%。白色粉末, mp60-61 °C, ¹HNMR(CDCl₃) δ 3.81(3H, s), 3.82(3H, s), 4.60(2H, s), 6.85(1H, s) 6.97(1H, s); ¹³CNMR(CDCl₃) δ 46.3, 55.8, 55.9, 113.0, 114.3, 115.3, 128.3, 148.3, 148.5; FTIR(KBr, cm⁻¹): 1440 (CH₂)。

[0077] 对比例 11 :摩尔投料比对 2- 溴 -4,5- 二甲氧基苄氯的合成的影响

[0078] 称取 26.0g(0.12mol) 3,4- 二甲氧基溴苯投入到 500ml 反应瓶中,加入 12ml(约 0.13mol) 浓盐酸、3.9g(0.13mol) 多聚甲醛和 200ml 水,在 70℃ 下搅拌反应 4.5 小时。反应液降至室温,用 300ml 二氯甲烷萃取两次 (2×150ml),萃取液合并,用水洗至近中性,用约 10g 无水硫酸钠干燥,真空回收二氯甲烷溶剂,尽量抽干,即得 2- 溴 -4,5- 二甲氧基苄氯 21.4g,收率 67.4%。此反应盐酸的摩尔投料比过低,因此产物的收率较低。见表 2

[0079] 对比例 12 :温度对 2- 溴 -4,5- 二甲氧基苄氯的合成的影响

[0080] 称取 26.0g(0.12mol) 3,4- 二甲氧基溴苯投入到 500ml 反应瓶中,加入 20ml(约 0.22mol) 浓盐酸、3.9g(0.13mol) 多聚甲醛和 200ml 水,在 25℃ 下搅拌反应 6 小时,经 TLC 检测仍有部分原料点存在,在 25℃ 条件下再继续搅拌反应 2 小时, TLC 检测,仍有少量原料点存在,说明反应仍然未彻底完成。反应液用 300ml 二氯甲烷萃取两次 (2×150ml),萃取液合并,用水洗至近中性,用约 10g 无水硫酸钠干燥,真空回收二氯甲烷溶剂,尽量抽干,得 2- 溴 -4,5- 二甲氧基苄氯 27.6g,收率 86.9%。此反应温度过低,反应时间过长。见表 2

[0081] 对比例 13 :温度对 2- 溴 -4,5- 二甲氧基苄氯的合成的影响

[0082] 称取 26.0g(0.12mol) 3,4- 二甲氧基溴苯投入到 500ml 反应瓶中,加入 20ml(约 0.22mol) 浓盐酸、3.9g(0.13mol) 多聚甲醛和 200ml 水,在 100℃ 下搅拌反应 4.5 小时。反应结束后,反应液降至室温,用 300ml 二氯甲烷萃取两次 (2×150ml),萃取液合并,用水洗至近中性,用约 10g 无水硫酸钠干燥,真空回收二氯甲烷溶剂,尽量抽干,得 2- 溴 -4,5- 二甲氧基苄氯 26.4g,收率 83%。此反应温度过高,副产物增多,主产物产率降低。见表 2

[0083] 表 2 摩尔投料比及温度对反应的影响

[0084]

对比例/实施例	摩尔投料比	温度℃	结果
11	1: 1.1: 1.1	70	盐酸的摩尔投料比过低, 产物的收率较低为 67.4%
12	1: 1.1: 1.8	25	反应温度过低, 反应时间过长
13	1: 1.1: 1.8	100	反应温度过高, 副产物增多, 主产物产率降低为 83%
9-10	1.0: 1.0 ~ 1.1: 1.5 ~ 2.5	40~90	在合理温度及摩尔投料比下, 产物产率分别为 97.3% 和 97.6%

[0085] 实施例 14 :2- 氯 -4,5- 二甲氧基苯甲酸的合成

[0086] 称取 17.6g(0.08mol)2- 氯 -4,5- 二甲氧基苄氯投入到 500ml 反应瓶中, 加入 200ml 水、1.3g(0.004mol) 四丁基溴化铵后将反应液加热至 70℃, 搅拌下加入 38.0g(0.24mol) 高锰酸钾, 反应 7 小时, 经 TLC 检测原料点消失, 反应液乘热过滤, 滤液用盐酸调节 pH 至 4, 有白色沉淀析出, 静置 3h, 过滤, 过滤物干燥即得 2- 氯 -4,5- 二甲氧基苯甲酸 16.5g, 收率 95.5%, 经 HPLC 检测纯度 94.8%。熔点: 183-185℃, $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.59(s, 1H), δ 7.21(s, 1H), δ 3.95(s, 3H), δ 3.93(s, 3H)。

[0087] 实施例 15 :2- 溴 -4,5- 二甲氧基苯甲酸的合成

[0088] 称 29.1g(0.11mol)2- 溴 -4,5- 二甲氧基苄氯投入到 500ml 反应瓶中, 加入 300ml 水、2.6g(0.008mol) 四丁基溴化铵后将反应液加热至 85℃, 搅拌下加入 55.3g(0.35mol) 高锰酸钾, 反应 5 小时, 经 TLC 检测原料点消失, 反应液乘热过滤, 滤液用盐酸调节 pH 至 4, 有白色沉淀析出, 静置 5h, 过滤, 过滤物干燥即得 2- 溴 -4,5- 二甲氧基苯甲酸 27.3g, 收率 95.3%, 经 HPLC 检测纯度 96.7%。熔点 188-190℃; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.58(s, 1H), δ 7.14(s, 1H), δ 3.94(s, 3H), δ 3.92(s, 3H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 56.1, 56.4, 114.7, 115.5, 117.3, 121.2, 147.8, 152.8, 170.7。

[0089] 对比例 16 :摩尔投料比对 2- 溴 -4,5- 二甲氧基苯甲酸的合成的影响

[0090] 称 29.1g(0.11mol)2- 溴 -4,5- 二甲氧基苄氯投入到 500ml 反应瓶中, 加入 300ml 水、2.6g(0.008mol) 四丁基溴化铵后将反应液加热至 85℃, 搅拌下加入 24.9g(0.16mol) 高锰酸钾, 反应 5 小时, 反应液乘热过滤, 滤液用盐酸调节 pH 至 4, 有白色沉淀析出, 静置 5h, 过滤, 过滤物干燥, 得 2- 溴 -4,5- 二甲氧基苯甲酸 18.6g, 收率 64.9%。此反应高锰酸钾投料比过低, 因此产物收率较低。见表 3

[0091] 对比例 17 :摩尔投料比对 2- 溴 -4,5- 二甲氧基苯甲酸的合成的影响

[0092] 称 29.1g(0.11mol)2- 溴 -4,5- 二甲氧基苄氯投入到 500ml 反应瓶中, 加入 300ml 水、0.21g(0.00065mol) 四丁基溴化铵后将反应液加热至 85℃, 搅拌下加入 55.3g(0.35mol) 高锰酸钾, 反应 5 小时, 反应液乘热过滤, 滤液用盐酸调节 pH 至 4, 有白色

沉淀析出,静置 5h,过滤,过滤物干燥,得 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲酸 16.4g,收率 57.2%。此反应四丁基溴化铵投料比过低,因此产物收率较低。见表 3

[0093] 对比例 18:温度对 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲酸的合成的影响

[0094] 称 29.1g(0.11mol) 2-溴-4,5-二甲氧基苄氯投入到 500ml 反应瓶中,加入 300ml 水、2.6g(0.008mol) 四丁基溴化铵后,于 25℃条件下,搅拌下加入 55.3g(0.35mol) 高锰酸钾,反应 8 小时,经 TLC 检测,原料点仍大量存在。25℃条件下再继续搅拌反应 8 小时,经 TLC 检测仍有部分原料点存在,反应液乘热过滤,滤液用盐酸调节 pH 至 4,有白色沉淀析出,静置 5h,过滤,过滤物干燥,得 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲酸 21.8g,收率 76.1%。此反应温度过低,反应难于彻底进行,耗时长,收率降低。见表 3

[0095] 对比例 19:温度对 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲酸的合成的影响

[0096] 称 29.1g(0.11mol) 2-溴-4,5-二甲氧基苄氯投入到 500ml 反应瓶中,加入 300ml 水、2.6g(0.008mol) 四丁基溴化铵后将反应液加热至 98℃,搅拌下加入 55.3g(0.35mol) 高锰酸钾,反应 5 小时,经 TLC 检测原料点消失,反应液乘热过滤,滤液用盐酸调节 pH 至 4,有白色沉淀析出,静置 5h,过滤,过滤物干燥,得 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲酸 24.8g,收率 86.5%。此反应温度过高,副产物增多,同样导致主产物收率下降。见表 3

[0097] 表 3 摩尔投料比及温度对反应的影响

[0098]

对比例/ 实施例	摩尔投料比	温度℃	结果
16	1: 1.4: 0.07	85	高锰酸钾投料比过低,产物收率较低为 64.9%
17	1: 3.2: 0.006	85	四丁基溴化铵投料比过低,产物收率较低为 57.2%
18	1: 3.2: 0.07	25	反应温度过低,反应难于彻底进行,耗时长,收率降低为 76.1%
19	1: 3.2: 0.07	98	反应温度过高,副产物增多,导致主产物收率下降为 86.5%
14-15	1.0: 3.0~3.5: 0.02~0.10	50~90	在合理温度及摩尔投料比下,产物产率分别为 95.5% 和 95.3%

[0099] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,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,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应

视为本发明的保护范围。