

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780043398.5

[51] Int. Cl.

C07C 51/02 (2006.01)
C07C 51/41 (2006.01)
C07C 51/367 (2006.01)
C07C 65/03 (2006.01)
C07C 65/05 (2006.01)
C07C 65/11 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 9 月 23 日

[11] 公开号 CN 101541730A

[51] Int. Cl. (续)

C07C 65/105 (2006.01)

[22] 申请日 2007.11.28

[21] 申请号 200780043398.5

[30] 优先权

[32] 2006.11.28 [33] US [31] 11/604,941

[86] 国际申请 PCT/US2007/024469 2007.11.28

[87] 国际公布 WO2008/066822 英 2008.6.5

[85] 进入国家阶段日期 2009.5.22

[71] 申请人 纳幕尔杜邦公司

地址 美国特拉华州

[72] 发明人 J·C·里特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 韦欣华 李炳爱

权利要求书 4 页 说明书 15 页

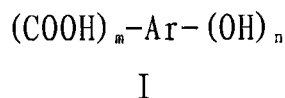
[54] 发明名称

合成羟基芳香酸的方法

[57] 摘要

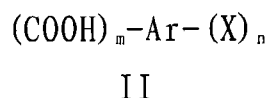
在包含铜源以及与铜配位的配体的反应混合物中,以高收率和高纯度(>95%)由卤代芳香酸制得羟基芳香酸。

1. 一种用于制备羟基芳香酸的方法，所述羟基芳香酸由通式 I 结构代表



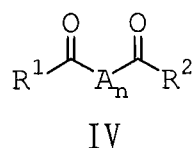
其中 Ar 为 C₆-C₂₀ 亚芳基，n 和 m 各自独立地为非零值，并且 n + m 小于或等于 8，所述方法包括以下步骤：

- (a) 使由通式 II 结构代表的卤代芳香酸与碱在水中接触，以由此在水中形成所述卤代芳香酸的相应 m-代盐

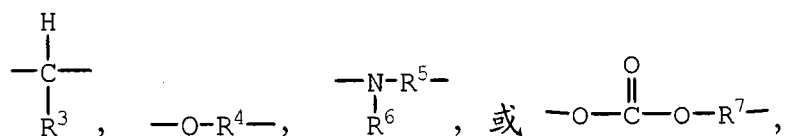


其中每个 X 独立地为 Cl、Br 或 I，并且 Ar、n 和 m 如上所述；

- (b) 使卤代芳香酸的 m-代盐与碱在水中接触，并且在与铜配位的配体的存在下与铜源接触，以在至少约 8 的溶液 pH 下，由所述卤代芳香酸的 m-代盐形成羟基芳香酸的 m-代盐，其中所述配体包括由通式 IV 代表的二酮



其中 A 为



R^1 和 R^2 各自独立地选自取代和未取代的 C_1 - C_{16} 正烷基、异烷基和叔烷基；以及取代和未取代的 C_6 - C_{30} 芳基和杂芳基；

R^3 选自 H；取代和未取代的 C_1 - C_{16} 正烷基、异烷基和叔烷基；取代和未取代的 C_6 - C_{30} 芳基和杂芳基；以及卤素；

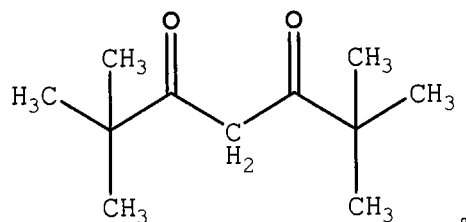
R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为 H 或取代或未取代的 C_1 - C_{16} 正烷基、异烷基或叔烷基；以及

$n = 0$ 或 1；

(c) 任选地，从其中形成所述羟基芳香酸的 m-代盐的所述反应混合物中分离出所述羟基芳香酸的 m-代盐；以及

(d) 使所述羟基芳香酸的 m-代盐与酸接触，以由此形成 n-羟基芳香酸。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中在步骤 (a) 中，使每当量的所述卤代芳香酸与至少约两标准当量的水溶性碱接触。
3. 根据权利要求 1 的方法，其中在步骤 (b) 中，使每当量的所述卤代芳香酸的 m-代盐与至少约两标准当量的水溶性碱接触。
4. 根据权利要求 1 的方法，其中在步骤 (a) 和 (b) 中，对于每当量的所述卤代芳香酸，将总共约 $n+m+1$ 标准当量的水溶性碱加入到所述反应混合物中。
5. 根据权利要求 1 的方法，其中所述铜源包括 Cu(0)、Cu(I) 盐、Cu(II) 盐、或它们的混合物。
6. 根据权利要求 1 的方法，其中所述铜源选自：CuCl、CuBr、CuI、 Cu_2SO_4 、 CuNO_3 、 CuCl_2 、 CuBr_2 、 CuI_2 、 CuSO_4 、 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 、以及它们的混合物。
7. 根据权利要求 1 的方法，其中 R^3 为 H。
8. 根据权利要求 1 的方法，其中所述配体为 2,4-戊二酮、2,3-戊二酮或 2,2',6,6'-四甲基-3,5-庚二酮（如下所示）：



9. 根据权利要求 1 的方法, 所述方法还包括在将所述铜源和所述配体加入到所述反应混合物中之前将它们进行混合的步骤。
10. 根据权利要求 8 的方法, 其中所述铜源包括 CuBr。
11. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述铜源包括 CuBr; 所述配体为 2, 2', 6, 6'-四甲基-3, 5-庚二酮; 所提供的所述配体的量为两摩尔当量每摩尔铜; 并且所述 CuBr 在存在水和空气的情况下与所述配体结合。
12. 根据权利要求 1 的方法, 其中碱包括 Li、Na、K、Mg 或 Ca 中的一个或多个的水溶性氢氧化物、磷酸盐、碳酸盐或碳酸氢盐中的一种或多种。
13. 根据权利要求 1 的方法, 其中碱包括 NaOH 或 Na₂CO₃。
14. 根据权利要求 1 的方法, 其中所提供的铜的量按卤代芳香酸的摩尔数计为约 0.1mol% 至约 5mol%。
15. 根据权利要求 1 的方法, 其中所提供的所述配体的量为约一至约两摩尔当量每摩尔铜。
16. 根据权利要求 1 的方法, 所述方法还包括将所述 n-羟基芳香酸转化成 n-烷氧基芳香酸的步骤。
17. 根据权利要求 16 的方法, 其中所述 n-羟基芳香酸在碱性条件下接触式 R⁹ R¹⁰ SO₄ 的二烷基硫酸酯, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立地为取代或未取代的 C₁₋₁₀ 烷基。
18. 根据权利要求 1 的方法, 所述方法还包括使所述 n-羟基芳香酸经历反应以由此制备化合物、单体、低聚物或聚合物的步骤。
19. 根据权利要求 18 的方法, 其中所制备的聚合物包括吡啶并二咪唑-2, 6-二基 (2, 5-二羟基-对亚苯基) 聚合物。

-
20. 根据权利要求 16 的方法, 所述方法还包括使所述 n-烷氧基芳香酸经历反应以由此制备化合物、单体、低聚物或聚合物的步骤。

合成羟基芳香酸的方法

技术领域

本发明涉及羟基芳香酸的制备，这可有价值地用于多种用途，诸如用作中间体或用作制备聚合物的单体。

发明背景

羟基芳香酸可用作许多有价值物质制备中的中间体和添加剂，包括在保护农作物方面能起作用的药物和化合物，并且还可用作制备聚合物的单体。例如，水杨酸（邻羟基苯甲酸）可用于制备阿司匹林，并且具有其它药物应用。称为 4-羟基苯甲酸酯的对羟基苯甲酸酯可用作食品和化妆品防腐剂。对羟基苯甲酸和 6-羟基-2-萘甲酸可分别用作液晶聚合物中的组分。

包括 2,5-二羟基对苯二甲酸（“DHTA”）在内的羟基苯甲酸类化合物的各种制备方法是已知的。Marzin 在“Journal fuer Praktische Chemie”（1933. 138, 103-106）中提出了在铜粉的存在下，由 2,5-二溴对苯二甲酸（“DBTA”）来合成 2,5-二羟基对苯二甲酸（“DHTA”）。

Singh 等人在“Jour. Indian Chem. Soc.”第 34 卷第 4 期，第 321 至 323 页(1957)中报道了在存在 KOH 和铜粉的情况下通过缩合 DBTA 与苯酚来制备包括 DHTA 的产物。

Rusonik 等人在“Dalton Trans.”（2003, 2024-2028）中描述了在各种配体的存在下，在用 Cu(I) 催化的反应中，将 2-溴苯甲酸转化成水杨酸、苯甲酸和双酚酸。叔四胺与 Cu(I) 配位使用可以最大程度地减少双酚酸的形成。

Comdom 等人在“Synthetic Communications”，32(13)，2055-59(2002)中描述了由 2-氯苯甲酸合成水杨酸的方法。使用化学计量的吡啶（每摩尔 2-氯苯甲酸 0.5 至 2.0 摩尔），例如每摩尔 2-氯苯甲酸至少 1.0 摩尔吡啶。铜粉与吡啶一起用作催化剂。

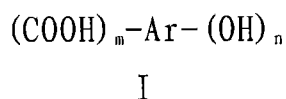
Gelmont 等人在“Organic Process Research & Development” (6 (5), 591-596, 2002) 以及美国专利 5,703,274 中描述了在 100 至 270°C 的温度下, 在碱性水溶液中, 在铜催化剂的存在下, 通过水解 5-溴间苯二甲酸以及 5-溴间苯二甲酸、二溴间苯二甲酸异构体及其盐的混合物, 来制备 5-羟基溴间苯二甲酸的方法。

以色列专利 112,706 公开了在 100 至 160°C 的温度下, 在铜催化剂的存在下, 通过在碱性水溶液中水解相应的溴邻苯二甲酸, 制备 4-羟基邻苯二甲酸以及 3-羟基邻苯二甲酸和 4-羟基邻苯二甲酸的混合物的方法。公开的铜催化剂的实例包括 Cu(0)、CuCl、CuCl₂、Cu₂O、CuO、CuBr₂、CuSO₄、Cu(OH)₂ 和乙酸铜(II)。

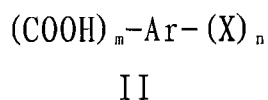
制备羟基苯甲酸的各种现有技术方法的特征在于很长的反应时间和有限的转化率, 从而导致生产率显著下降, 或需要在压力和/或较高的温度(通常 140 至 250°C)下进行, 以获得较好的速率和生产率。因此仍需要一种可经济地制得羟基苯甲酸的方法, 该方法本身应便于操作; 并且在小规模和大规模操作中, 以及在成批和连续操作中具有高收率和高生产率。

发明概述

本发明的一个实施方案提供了制备羟基芳香酸的方法, 所述羟基芳香酸由通式 I 结构代表:



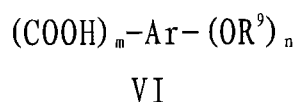
其中 Ar 为 C₆-C₂₀ 亚芳基, n 和 m 各自独立地为非零的值, 并且 n + m 小于或等于 8, 所述方法包括 (a) 使由通式 II 结构代表的卤代芳香酸与碱在水中接触, 以由此在水中形成卤代芳香酸的相应 m-代盐,



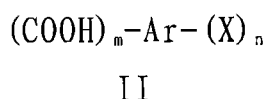
其中每个 X 独立地为 Cl、Br 或 I，并且 Ar、n 和 m 如上所述；(b)使卤代芳香酸的相应 m-代盐与碱在水中接触，并且在与铜配位的配体的存在下与铜源接触，以在至少约 8 的溶液 pH 下，由卤代芳香酸的 m-代盐形成羟基芳香酸的 m-代盐；(c)任选地，从其中形成羟基芳香酸的 m-代盐的反应混合物中分离出羟基芳香酸的 m-代盐；和 (d)使羟基芳香酸的 m-代盐接触酸，以由此形成 n-羟基芳香酸。

本发明的另一个实施方案提供了制备 n-烷氧基芳香酸的方法，所述方法包括以上述方式制备 n-羟基芳香酸，然后将 n-羟基芳香酸转化成 n-烷氧基芳香酸。

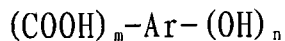
从而，本发明的另一个实施方案提供了制备 n-烷氧基芳香酸的方法，所述 n-烷氧基芳香酸由通式 VI 结构代表：



其中 Ar 为 C₆-C₂₀ 亚芳基，每个 R⁹ 独立地为取代或未取代的 C₁₋₁₀ 烷基，n 和 m 各自独立地为非零值，并且 n + m 小于或等于 8，所述方法包括 (a) 使由通式 II 结构代表的卤代芳香酸与碱在水中接触，以由此在水中形成卤代芳香酸的相应 m-代盐，



其中每个 X 独立地为 Cl、Br 或 I，并且 Ar、n 和 m 如上所述；(b)使卤代芳香酸的相应 m-代盐与碱在水中接触，并且在与铜配位的配体的存在下与铜源接触，以在至少约 8 的溶液 pH 下，由卤代芳香酸的相应 m-代盐形成羟基芳香酸的 m-代盐；(c)任选地，从其中形成羟基芳香酸的 m-代盐的反应混合物中分离出羟基芳香酸的 m-代盐；(d)使羟基芳香酸的 m-代盐接触酸，以由此形成由通式 I 结构代表的 n-羟基芳香酸，

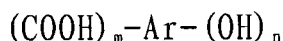


I

其中 Ar、n 和 m 如上所述；和 (e) 将 n-羟基芳香酸转化成由通式 VI 结构代表的 n-烷氧基芳香酸，其中 Ar、R⁹、n 和 m 如上所述。

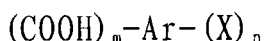
本发明的另一个实施方案提供了制备如上所述的 2,5-二羟基对苯二甲酸或 2,5-二烷氧基对苯二甲酸的方法，该方法还包括使 2,5-二羟基对苯二甲酸或 2,5-二烷氧基对苯二甲酸反应以此制备化合物、单体、低聚物或聚合物的步骤。

因此，本发明的另一个实施方案提供了制备化合物、单体、低聚物或聚合物的方法，所述方法包括制备由通式 I 结构代表的羟基芳香酸



I

其中 Ar 为 C₆-C₂₀ 亚芳基，n 和 m 各自独立地为非零的值，并且 n + m 小于或等于 8，制备由通式 I 结构代表的羟基芳香酸的方法包括 (a) 使由通式 II 结构代表的卤代芳香酸与碱在水中接触，以由此在水中形成卤代芳香酸的相应 m-代盐，



II

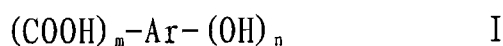
其中每个 X 独立地为 Cl、Br 或 I，并且 Ar、n 和 m 如上所述；(b) 使卤代芳香酸的相应 m-代盐与碱在水中接触，并且在与铜配位的配体的存在下与铜源接触，以在至少约 8 的溶液 pH 下，由卤代芳香酸的 m-代盐形成羟基芳香酸的 m-代盐；(c) 任选地，从其中形成羟基芳香酸的 m-代盐的反应混合物中分离出羟基芳香酸的 m-代盐；(d) 使羟基芳香酸的 m-代盐接触酸，以由此形成 n-羟基芳香酸；(e) 任选地，将 n-羟基芳香酸转化成 n-烷氧基芳香

酸；和(f)使 n-羟基芳香酸和/或 n-烷氧基芳香酸经历反应以由此制得化合物、单体、低聚物或聚合物。

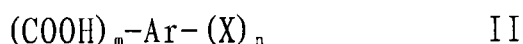
在另一个实施方案中，本文所述方法的一种或多种中的配体可为二酮。

发明详述

本发明提供了制备羟基芳香酸的高收率和高生产率的方法，所述羟基芳香酸由通式 I 结构代表



所述方法包括使由通式 II 结构代表的卤代芳香酸与碱接触，以形成卤代芳香酸的 m-代盐；

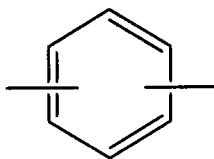


使卤代芳香酸的 m-代盐与碱接触，并且在与铜配位的配体的存在下与铜源接触，以形成 n-羟基芳香酸的 m-代盐；然后使 n-羟基芳香酸的二代盐接触酸，以形成 n-羟基芳香酸产物。

在式 I 和 II 中，Ar 为 $\text{C}_6\text{--C}_{20}$ 亚芳基，n 和 m 各自独立地为非零的值，并且 $n + m$ 小于或等于 8；并且在式 II 中，每个 X 独立地为 Cl、Br 或 I。由“-Ar-”表示的亚芳基是通过移除芳环不同碳原子上的两个或更多个氢，或当结构为多环时，通过移除多个芳环不同碳原子上的两个或更多个氢而形成的多价芳基。因此，生成亚芳基的潜在可能是例如可以从苯基环上的两个至最多所有六个碳原子上移除氢，或者可以从萘基的一个或两个环上的任何两个且最多八个位置上移除氢。

亚芳基“Ar”可以是取代的或未取代的。当未取代时，亚芳基为仅包含碳和氢的一价基团。然而在亚芳基中，一个或多个 O 或 S 原子可任选地替代任何一个或多个链中或环中碳原子，前提条件是所得结构不包含 -O-O-

或 -S-S- 部分, 并且前提条件是没有碳原子键合一个以上的杂原子。适宜亚芳基的一个实例是如下所示的亚苯基。

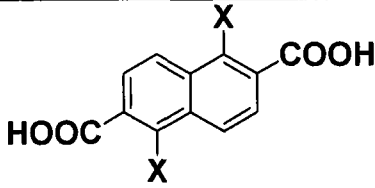
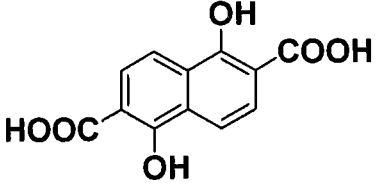
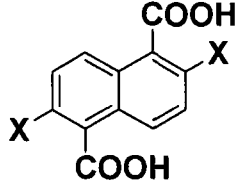
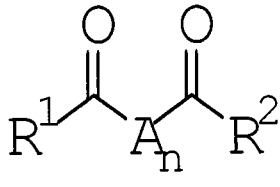
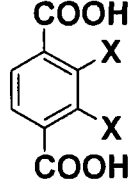
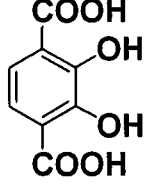
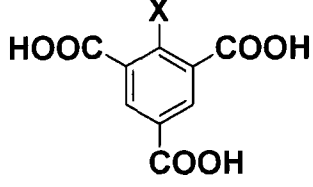
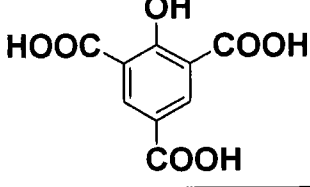
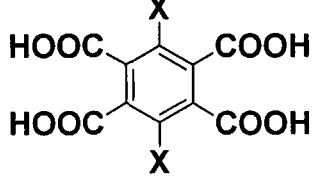
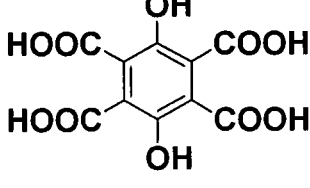
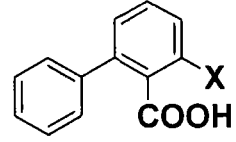
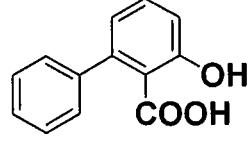
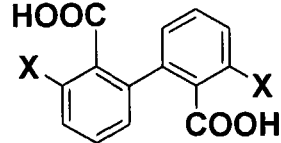
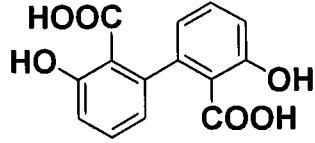


如本文所用, 术语“m-代盐”是由酸形成的盐, 所述酸在每个分子中包含 m 个具有可置换氢原子的酸基。

在本发明方法中待用作原料的各种卤代芳香酸是可商购获得的。例如, 2-溴苯甲酸可得自 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin)。然而如 Sasson 等人在“Journal of Organic Chemistry” (1986, 51 (15), 第 2880 至 2883 页) 中所述, 其可通过苄基溴的氧化来合成。其它可用的卤代芳香酸包括但不限于 2,5-二溴苯甲酸、2-溴-5-硝基苯甲酸、2-溴-5-甲基苯甲酸、2-氯苯甲酸、2,5-二氯苯甲酸、2-氯-3,5-二硝基苯甲酸、2-氯-5-甲基苯甲酸、2-溴-5-甲氧基苯甲酸、5-溴-2-氯苯甲酸、2,3-二氯苯甲酸、2-氯-4-硝基苯甲酸、2,5-二氯对苯二甲酸和 2-氯-5-硝基苯甲酸, 所有这些均可商购获得。

在本发明方法中, 其它可用作原料的卤代芳香酸包括下表左栏中示出的那些, 其中 X = Cl、Br 或 I, 并且其中通过本发明方法由此制得的相应的羟基芳香酸示于右栏中:

$(\text{COOH})_m\text{-Ar-(X)}_n$ I	$(\text{COOH})_m\text{-Ar-(OH)}_n$ II

在步骤(a)中, 卤代芳香酸与碱在水中接触, 以由此形成相应的卤代芳香酸的 m-代盐。在步骤(b)中, 卤代芳香酸的 m-代盐与碱在水中接触, 并且在与铜配位的配体的存在下与铜源接触, 以由卤代芳香酸的 m-代盐形成羟基芳香酸的 m-代盐。

步骤(a)和/或步骤(b)中使用的碱可以是离子碱, 具体地讲可以是 Li、Na、K、Mg 或 Ca 中的一个或多个的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐

或磷酸氢盐中的一种或多种。所用的碱可以是水溶性的、部分水溶性的，或者碱的溶解度可以随着反应的进行和/或随着碱的消耗而增加。优选的是 NaOH 和 Na_2CO_3 ，但其他适合的有机碱可以选自例如三烷基胺（例如三丁胺）；N,N,N',N'-四甲基乙二胺；以及 N-烷基咪唑（例如，N-甲基咪唑）。原则上，能够将 pH 保持在 8 以上和/或能够与卤代芳香酸反应期间所生成的酸结合的任何碱均是适宜的。

步骤 (a) 和/或 (b) 中使用的碱的具体量取决于碱的强度。在步骤 (a) 中，卤代芳香酸优选与至少约 m 当量的水溶性碱每当量卤代芳香酸接触。如上下文所用，对于碱而言，一“当量”是指与一摩尔氢离子反应的碱的摩尔数；对于酸，一当量是将提供一摩尔氢离子的酸的摩尔数。

在步骤 (b) 中，应该使用足够的碱来保持溶液的 pH 值为至少约 8，或至少约 9，或至少约 10，优选为约 9 至约 11。因此，在步骤 (b) 中，卤代芳香酸的二代盐通常与至少约 n 当量的碱（诸如水溶性碱）每当量卤代芳香酸的 m-代盐接触。

然而在可供选择的实施方案中，期望在步骤 (a) 和 (b) 中，在反应混合物中使用总共至少约 $n+m+1$ 当量的碱（诸如水溶性碱）每当量反应开始时最初使用的卤代芳香酸。按照如上所述的量使用的碱通常是强碱，并且通常在环境温度下添加。步骤 (b) 中使用的碱可与步骤 (a) 中使用的碱相同或不同。

如上所述，在步骤 (b) 中，卤代芳香酸的 m-代盐还在与铜配位的配体的存在下与铜源接触。铜源和配体可以依次加入反应混合物，或可以单独结合（例如，在水溶液或乙腈溶液中结合）并一同添加。铜源可以在存在氧气的情况下与配体在水中结合，或与含水的溶剂混合物结合。

由于与铜源和配体的反应混合物同时存在，在卤代芳香酸的 m-代盐的碱性溶液中，获得了包含羟基芳香酸的 m-代盐、铜物质、配体和卤化物盐的含水混合物。如果需要，在此步以及在步骤 (d) 的酸化作用之前，将羟基芳香酸的 m-代盐从混合物中分离出来[作为任选步骤 (c)]，并且可用作另一个反应中的 m-代盐或用于其它目的。

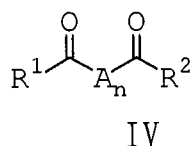
然后在步骤(d)中,使羟基芳香酸的 m-代盐与酸接触,以将其转化成羟基芳香酸产物。任何强度足以将 m-代盐质子化的酸均是适宜的。实例包括但不限于:盐酸、硫酸和磷酸。

步骤(a)和(b)的反应温度优选为约 60 至约 120°C,更优选为约 75 至约 95°C;因此各种实施方案中的方法都涉及加热反应混合物的步骤。在进行步骤(d)中的酸化之前,通常使溶液冷却。在各种实施方案中,反应期间可能要排除氧气。

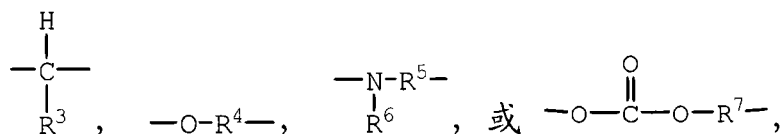
铜源是指铜金属[“Cu(0)”],一种或多种铜化合物、或铜金属和一种或多种铜化合物的混合物。铜的化合物可以是 Cu(I)盐、Cu(II)盐或它们的混合物。实例包括但不限于:CuCl、CuBr、CuI、Cu₂SO₄、CuNO₃、CuCl₂、CuBr₂、CuI₂、CuSO₄和 Cu(NO₃)₂。可根据所用卤代芳香酸的特性来选择铜源。例如,如果起始卤代芳香酸为溴苯甲酸,则 CuCl、CuBr、CuI、Cu₂SO₄、CuNO₃、CuCl₂、CuBr₂、CuI₂、CuSO₄和 Cu(NO₃)₂可包括在可用的选择中。如果起始卤代芳香酸为氯苯甲酸,则 CuBr、CuI、CuBr₂和 CuI₂可包括在可用的选择中。对大多数体系而言,CuBr和CuBr₂一般是优选的选择。所用的铜量基于卤代芳香酸的摩尔数计通常为约 0.1mol%至约 5mol%。

如果铜源是 Cu(0),可以在存在空气的情况下使 Cu(0)、溴化铜和配体结合。如果铜源是 Cu(0)或 Cu(I),可以使预定量的金属和配体在水中结合,所得混合物可以与空气或稀氧反应,直到形成有颜色的溶液。将所得金属/配体溶液加入到反应混合物中,所述反应混合物包含在水中的卤代芳香酸的 m-代盐和碱。

配体可为由通式 IV 代表的二酮



其中 A 为



R^1 和 R^2 各自独立地选自取代和未取代的 C_1 - C_{16} 正烷基、异烷基和叔烷基；以及取代和未取代的 C_6 - C_{30} 芳基和杂芳基。

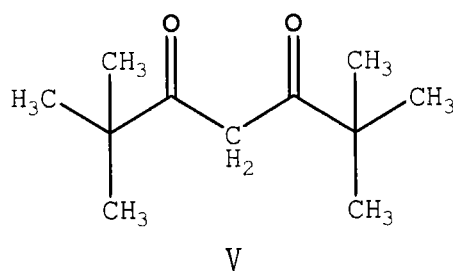
R^3 选自 H；取代和未取代的 C_1 - C_{16} 正烷基、异烷基和叔烷基；取代和未取代的 C_6 - C_{30} 芳基和杂芳基；以及卤素；

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为 H 或取代或未取代的 C_1 - C_{16} 正烷基、异烷基或叔烷基；以及

$N=0$ 或 1。

当用于上述二酮中的烷基或芳基时，术语“未取代的”表示所述烷基或芳基不包含碳和氢之外的原子。然而，在取代的烷基或芳基中，一个或多个 O 或 S 原子可任选地取代链中或环中的任何一个或多个碳原子，前提条件是所得的结构不包含 -O-O- 或 -S-S- 部分，并且任何碳原子不能键合超过一个杂原子。在优选的实施方案中， R^3 为 H。

在一个实施方案中，适于用作本文的配体的二酮为 2, 2', 6, 6'-四甲基-3, 5-庚二酮（式 V）：



适于用作本文的配体的其他二酮包括但不限于 2, 4-戊二酮和 2, 3-戊二酮。

适用于本文的配体可以选用以上名称或结构描述的所有配体中的任何一种或多种或全部。然而，合适的配体也可选用以上所有配体的子群中的任何一种或多种或全部，其中子群可以为任何大小（例如，1, 2, 6, 10 或 20），并且子群是通过去除上述所有配体中的一种或多种配体而形成。因此，在这种情况下，配体不仅可以选用由上述所有配体形成的任何大小的任何子群中的一种或多种或全部配体，而且还可以在为了形成子群而从所有配体中去除一些配体的情况下进行选择。

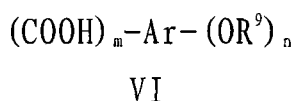
在各种实施方案中,所提供的配体的量为每摩尔铜约 1 至约 10 摩尔当量,优选地为每摩尔铜约 1 至约 2 摩尔当量。如本文所用,术语“摩尔当量”是指将与一摩尔铜相互作用的配体的摩尔数。

当卤代芳香酸是溴代芳香酸时,铜源可以是 Cu(0) 和/或 Cu(I) 盐,并且它可在氧气的存在下,在水中或包含水的溶剂混合物中,与配体混合。

作为另外一种选择,当 Cu(I) 盐为 CuBr 并且配体为以上具体提到的二酮中的一种(例如 2,2',6,6'-四甲基-3,5-庚二酮)时,该配体的用量可为两摩尔当量每摩尔铜,并且 CuBr 可在存在水和空气的情况下与配体结合。

据信配体有利于铜源发挥催化剂的作用,和/或据信铜源和配体共同作用来充当催化剂,以提高反应的一个或多个属性。

上述方法还能够有效和高效地合成相关化合物,诸如由通式 VI 结构代表的 n-烷氧基芳香酸:



其中 Ar、m 和 n 如上所述,并且每个 R⁹ 独立地为取代或未取代的 C₁₋₁₀ 烷基。当未取代时, R⁹ 为仅包含碳和氢的一价基团。然而在任何此类烷基中,一个或多个 O 或 S 原子可任选地替代任何一个或多个链中碳原子,前提条件是所得结构不包含 -O-O- 或 -S-S- 部分,并且前提条件是没有碳原子键合一个以上的杂原子。

如本发明方法所制得的, n-羟基芳香酸可被转化成 n-烷氧基芳香酸,并且该转化可通过例如在碱性条件下使羟基芳香酸接触式 (R⁹)_nSO₄ 的 n-烷基硫酸酯来实现。进行此转化反应的一种适宜方法描述于奥地利专利 No. 265,244 中。适合此类转化的碱性条件是溶液 pH 值为至少约 8, 或至少约 9, 或至少约 10, 并且优选地约 9 至约 11, 使用如上所述的一种或多种碱。

在某些实施方案中,期望在将 n-羟基芳香酸转化成 n-烷氧基芳香酸之前,从其中生成 n-羟基芳香酸的反应混合物中分离出 n-羟基芳香酸。

上述方法还能够有效并且高效地合成由所得 2,5-二羟基对苯二甲酸或 2,5-二烷氧基对苯二甲酸制成的产物,例如化合物、单体、或者它们的低聚物或聚合物。这些制备的材料可以具有酯官能团、醚官能团、酰胺官能团、酰亚胺官能团、咪唑官能团、碳酸酯官能团、丙烯酸酯官能团、环氧化物官能团、氨基甲酸酯(urethane)官能团、缩醛官能团以及酸酐官能团中的一种或多种。

涉及用本发明的方法制备的材料或此类材料的衍生物的代表性反应包括,例如,在氮气下并且存在 0.1%的 $\text{ZN}_3(\text{BO}_3)_2$ 的情况下,在 1-甲基萘中用 2,5-二羟基对苯二甲酸与二甘醇或三甘醇制备聚酯,如 US 3,047,536 中所公开(该专利以全文引入作为本文的一部分,以用于各种目的)。相似地,据 US 3,227,680 所公开(该专利以全文引入作为本文的一部分,以用于各种目的),2,5-二羟基对苯二甲酸适合与二元酸和二元醇进行共聚以制备热稳定的聚酯,其中代表性的条件包括在存在四异丙氧基钛的情况下,温度为 200 至 250°C 的条件下,在丁醇中形成预聚物,然后在 280°C、0.08mm 汞柱压力下进行固相聚合。

人们还常常在减压并缓慢加热超过 100°C 至最高达约 180°C 的条件下,在强的多磷酸中使 2,5-二羟基对苯二甲酸与四氨基吡啶的三盐酸盐一水合物聚合,然后在水中沉淀,如 US 5,674,969 所公开(该专利全文引入作为本文的一部分,以用于各种目的);或通过在约 50°C 至约 110°C 的温度下混合单体,然后在 145°C 下形成低聚物,然后使低聚物在约 160°C 至约 250°C 下反应,如提交于 2005 年 3 月 28 日、公布为 WO 2006/104974 的美国临时申请 60/665,737 中所公开(该专利全文引入作为本文的一部分,以用于各种目的)。此类方法可制备的聚合物可以为吡啶并二咪唑-2,6-二基(2,5-二羟基-对亚苯基)聚合物,例如聚(1,4-(2,5-二羟基)亚苯基-2,6-吡啶并[2,3-d: 5,6-d']二咪唑)聚合物,或聚[(1,4-二氢二咪唑并[4,5-b: 4',5'-e]吡啶-2,6-二基)(2,5-二羟基-1,4-亚苯基)]聚合物。然而,这些聚合物的吡啶并二咪唑部分可以被置换为苯并二咪唑、苯并二噻唑、苯并二噁唑、吡啶并二噻唑和吡啶并二噁唑中的任何一种或多种;而这些聚合物的 2,5-二羟基-对亚苯基部分可以被置换为一种或多种以下物质的衍生物:间苯二甲

酸、对苯二甲酸、2,5-吡啶二甲酸、2,6-萘二甲酸、4,4'-二苯基二甲酸、2,6-喹啉二甲酸、以及2,6-双(4-羧基苯基)吡啶并二咪唑。

实施例

本发明将在下面的实施例中进一步限定。应该理解,这些实施例尽管说明了本发明的优选实施方案,但仅是以例证的方式给出的。根据上面的论述和这些实施例,本领域技术人员可以确定本发明的基本特征,并且在不脱离本发明的精神和范围的前提下,可以对本发明作出多种变化和修改使其适用于多种用途和条件。

材料: 以下材料用于实施例中。所有试剂都直接使用。产物纯度通过¹H NMR测定。

2-溴苯甲酸(97%纯度)、2,2',6,6'-四甲基-3,5-庚二酮(>98%纯度)、2,4-戊二酮(99+%纯度)和2,3-戊二酮(97%纯度)得自Aldrich Chemical Company(Milwaukee, Wisconsin, USA)。

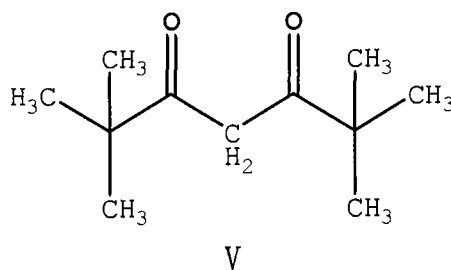
硫酸铜(II) (“CuSO₄”) (98%纯度)得自Strem Chemicals, Inc. (Newburyport, Massachusetts, USA)。溴化铜(I) (“CuBr”) (98%)和溴化铜(II) (“CuBr₂”)得自Acros Organics (Geel, Belgium)。Na₂CO₃ (99.5%)得自EM Science (Gibbstown, New Jersey)。

如本文所用,术语“转化率”是指所消耗的反应物的量占理论量的分数或百分比。术语产物P的“选择度”是指最终产物混合物中P的摩尔分数或摩尔百分比。因此,转化率乘以选择度等于P的最大“收率”;一般情况下,由于在诸如分离、处理、干燥等活动过程中样本会有损耗,所以实际收率或“净”收率将略微小于最大收率。术语“纯度”是指所指定的物质在所得的分离样品中实际所占的百分比。

如实施例中所用,术语“35%HC1”表示其浓度为35克HC1每100mL溶液的盐酸水溶液。缩写词的意思如下:“h”指小时,“mL”指毫升,“mmol”指毫摩尔,“NMR”指核磁共振光谱,“CONV”指转化率(百分比),“SEL”指选择度(百分比),“T”指温度,并且“t”指时间。

实施例 1

该实施例示范如何使用 CuBr 和二酮配体 2,2',6,6'-四甲基-3,5-庚二酮（如式 V 所示），由 2,5-二溴对苯二甲酸形成 2,5-二羟基对苯二甲酸：



在氮气条件下，使 2.00g (6.2mmol) 2,5-二溴对苯二甲酸与 15g H₂O 混合；然后加入 0.679g (6.4mmol) Na₂CO₃。在搅拌下加热回流该混合物 30 分钟，保持氮气气氛。向反应混合物中另加入 0.940g (9.0mmol) Na₂CO₃，继续回流 30 分钟。在氮气条件下，另外使 9mg (0.06mmol) (0.01 mol equiv) 的 CuBr 和 25mg (0.14mmol) (0.02 mol equiv) 的 2,2',6,6'-四甲基-3,5-庚二酮与 2mL H₂O 混合。在空气气氛下搅拌所得混合物，直到 CuBr 溶解。在 80℃ 的温度和氮气条件下，用注射器将此溶液加入经过搅拌的反应混合物中，然后在 80℃ 下搅拌 30 小时。将反应混合物冷却至 25℃，然后用 HCl（浓）对其进行酸化，生成暗黄色沉淀。将黄色沉淀过滤，并且用水洗涤。干燥后，总共收集到 1.26g 粗制 2,5-二羟基对苯二甲酸和 2-羟基对苯二甲酸。通过 ¹H NMR 测定，2,5-二羟基对苯二甲酸的纯度为约 89%。2,5-二羟基对苯二甲酸的净收率确定为 92%。

实施例 2

在氮气下，使 2.01g (10mmol) 2-溴苯甲酸与 10g H₂O 混合。然后加入 1.32g (12.5mmol) Na₂CO₃。在搅拌下加热回流该混合物 60 分钟，保持氮气气氛。在氮气条件下，另外使 67mg (0.3mmol) (0.03mol 当量) CuBr₂ 和 63mg (0.06mmol) (0.6mol 当量) 2,4-戊二酮与 2mL H₂O 混合。在 80℃ 的温度和氮气条件下，用注射器将此溶液加入经过搅拌的反应混合物中，然后在 80℃ 下搅拌 27 小时。将反应混合物冷却至 25℃，然后用 HCl（浓）对其进行酸化，生成灰白色沉淀。将沉淀过滤，用水洗涤并且干燥。经 ¹H NMR 测定，水杨酸的转化率和选择度均为 98%。净收率确定为 96%。

实施例 3

在氮气下，使 2.01g (10mmol) 2-溴苯甲酸与 10g H₂O 混合。然后加入 1.32g (12.5mmol) Na₂CO₃。在搅拌下加热回流该混合物 60 分钟，保持氮气气氛。在氮气条件下，另外使 67mg (0.3mmol) (0.03mol 当量) CuBr₂ 和 66mg (0.06mmol) (0.6mol 当量) 2,3-戊二酮与 2mL H₂O 混合。在 80℃和氮气下，将此溶液经由注射器加入到搅拌的反应混合物中，并且在 80℃下搅拌 16h。将反应混合物冷却至 25℃，然后用 HCl (浓) 对其进行酸化，生成灰白色沉淀。将沉淀过滤，用水洗涤并且干燥。经 ¹H NMR 测定，水杨酸的转化率和选择度分别为 100%和 94%。净收率确定为 94%。

应当了解，如果将本发明的实施方案陈述或描述为包含、包括、含有、具有某些特征，以及由某些特征构成或组成，除了明确地陈述或描述的特征之外，实施方案中可能出现一个或多个特征，除非陈述或描述明确地指出相反情况。然而，可以将本发明的可供选择的实施方案陈述或描述为基本上由某些特征组成，其中会在很大程度上改变实施方案的操作原理或特点的实施方案特征不存在于该实施方案中。可以将本发明的另外的可供选择的实施方案陈述或描述为由某些特征组成，在该实施方案或其非实质变型中，仅存在具体陈述或描述的特征。

应当了解，如果在陈述或描述本发明方法中的实施步骤时使用了不定冠词“一个”或“一种”，此类不定冠词的使用并非将方法中该步骤的次数限定为一，除非陈述或描述明确地指出相反情况。

凡在本文中给出某一数值范围之处，该范围都旨在包括其端点，以及位于该范围内的所有整数和分数，除非另行指出。当定义一个范围时，不希望将本发明的范围限定于所列举的具体数值。