

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07C 65/05

C07C 51/363

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97191458.3

[45]授权公告日 2002 年 5 月 1 日

[11]授权公告号 CN 1083827C

[22]申请日 1997.10.17 [24]颁证日 2002.5.1

[21]申请号 97191458.3

[30]优先权

[32]1996.10.18 [33]JP [31]297312/96

[86]国际申请 PCT/JP97/03761 1997.10.17

[87]国际公布 WO98/17620 日 1998.4.30

[85]进入国家阶段日期 1998.6.18

[73]专利权人 伊哈拉化学工业株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 梅津一登

[56]参考文献

CN1088918A 1994.7.6 C07D213/76

审查员 冯吾战

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

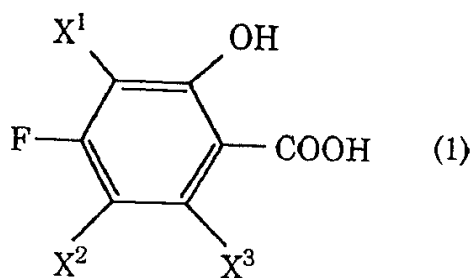
代理人 阚永良

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 4-氟水杨酸衍生物及其制备方法

[57]摘要

本发明提供了式(1)所示的4-氟水杨酸衍生物及其制备方法(其中X¹、X²和X³分别独立地为氢原子或卤素原子,但X¹、X²和X³不能同时全为氢原子或氟原子)。本发明的4-氟水杨酸衍生物是未见文献记载的新型化合物,因为它能很容易地被转化成3-氟苯酚衍生物,3-氟苯酚衍生物是液晶、记录材料、药品和农药等非常有用的中间体,所以是生产3-氟苯酚衍生物的合适的中间体。

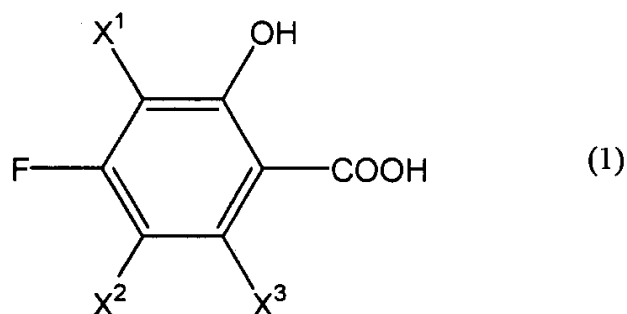


ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

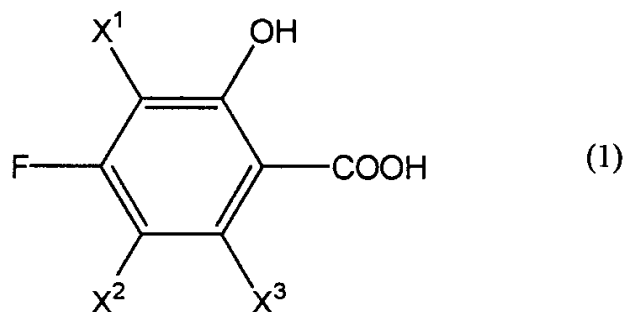
权 利 要 求 书

1. 通式 (1) 所示的4-氟水杨酸衍生物:



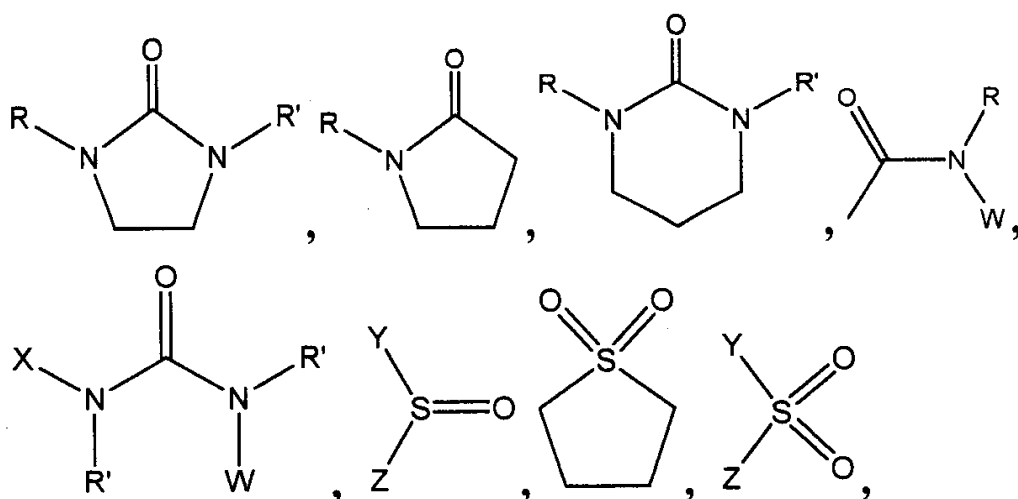
其中 X^1 、 X^2 和 X^3 分别独立地表示氢原子或卤素原子, 条件是 X^1 、 X^2 和 X^3 不能同时全为氢原子或氟原子, 而且当 X^1 和 X^3 是氢原子的时候, X^2 不为溴。

2. 一种制备通式 (1) 所示的4-氟水杨酸衍生物的方法,



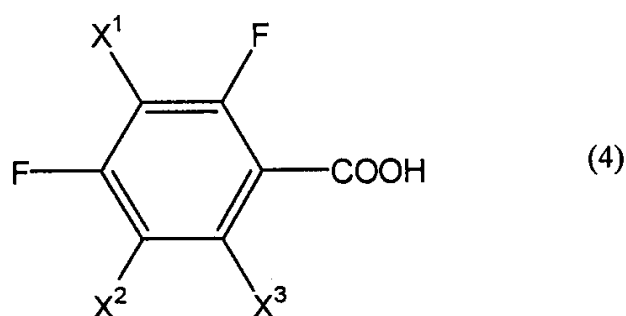
其中 X^1 、 X^2 和 X^3 分别独立地表示氢原子或卤素原子, 条件是 X^1 、 X^2 和 X^3 不能同时全为氢原子或氟原子, 而且当 X^1 和 X^3 是氢原子的时候, X^2 不为溴,

其特征在于, 以从下式所示的化合物中选出的至少一种作为溶剂,



其中R、R'、W、X、Y和Z分别独立地表示C₁-C₄ 烷基，

在此溶剂中将通式(4)所示的2,4-二氟苯甲酸衍生物和碱金属氢氧化物进行反应，



其中X¹、X²和X³ 分别独立地表示氢原子或卤素原子，条件是X¹、X²和 X³不能同时全为氢原子或氟原子，而且当X¹和X³是氢原子的时候，X²不为溴。

3.根据权利要求2的方法，其中溶剂选自1,3-二甲基-2-咪唑烷酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮、二甲亚砜、N,N-二乙基乙酰胺、1,1,3,3-四甲基脲、四氢噻吩砜和二甲砜。

4.根据权利要求3的方法，其中溶剂是1,3-二甲基-2-咪唑烷酮或 1-甲基-2-吡咯烷酮。

4-氟水杨酸衍生物及其制备方法

技术领域

本发明涉及新型的 4-氟水杨酸衍生物及其制备方法，它能很容易地转化成作为液晶、记录材料、药品、农药等中间体极有用的 3-氟苯酚衍生物。

背景技术

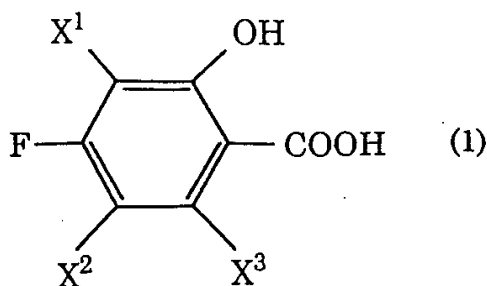
本发明的 4-氟水杨酸衍生物是一类未知、无任何文献记载的新型化合物、4-氟水杨酸衍生物可成为生产 3-氟苯酚衍生物的有效原材料也同样不为人所知、而后者是液晶（参照特开平 7-291899 号公报、特开平 7-10847 号公报）、记录材料（特开平 3-264587 号公报）、农药（参照特开平 6-345740 号公报）和药品（特开平 7-309837 号公报）等有用的中间体。

本发明的目的在于提供能够很容易转化成上述有用的 3-氟苯酚衍生物的 4-氟水杨酸衍生物及其制备方法。

为了完成上述课题，本发明人等进行了反复深入研究，最终发现，有用的 3-氟苯酚衍生物可以通过 4-氟水杨酸衍生物的脱羧反应简单地得到，而在脱羧反应中作为原材料的 4-氟水杨酸衍生物是未见文献记载的新型化合物，它不仅是生产 3-氟苯酚衍生物的中间体，也是生产液晶等的中间体。基于上述发现，完成了本发明。

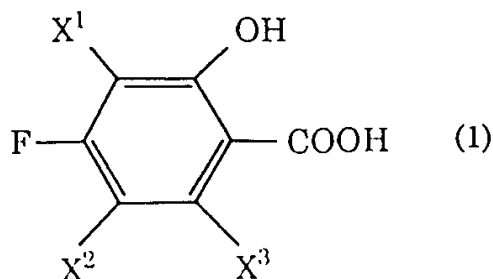
发明的公开

本发明提供了下述通式（1）所示的 4-氟水杨酸衍生物

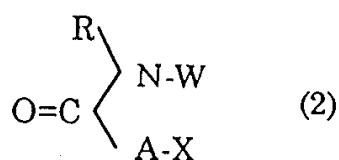


(其中 X^1 、 X^2 和 X^3 分别独立地为氢原子或卤素原子, 但 X^1 、 X^2 和 X^3 不能同时全为氢原子或氟原子。)。

本发明也提供了制备通式 (1) 所示的 4-氟水杨酸衍生物的方法



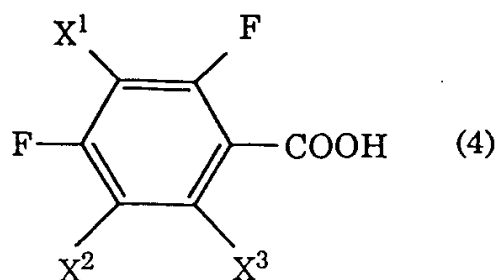
(其中 X^1 、 X^2 和 X^3 分别独立地为氢原子或卤素原子, 但 X^1 、 X^2 和 X^3 不能同时全为氢原子或氟原子。), 其特征在于以从通式 (2) 所示的化合物 [A 为基团 $-CH_2-$ 或 NR' (R' 为低级烷基); R 为低级烷基; W 为低级烷基; 当 A 为 $-CH_2-$ 时, X 是氢原子或低级烷基, 当 A 为 $-NR'$ 时是低级烷基; W 和 X 可以结合在一起形成低级亚烷基团并和 $-N-C-A-$ 一起形成五元到七元环],



以及通式 (3) 所示的化合物中选出至少一种作为溶剂 (Q 为基团 $-SO-$ 或 $-SO_2-$; Y 和 Z 分别独立为低级烷基; Y 和 Z 可以互相结合形成低级亚烷基团并和基团 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 形成 4 元或 6 元环),



使通式 (4) 所示的 2,4-二氟苯甲酸衍生物 (X^1 、 X^2 和 X^3 分别独立地为氢原子或卤素原子, 但 X^1 、 X^2 和 X^3 不能同时全为氢原子或氟原子) 和碱金属氢氧化物进行反应:



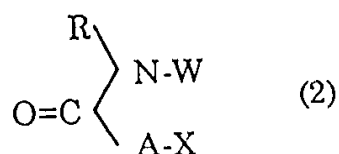
实施发明的最佳方案

下面对本发明进行详细说明

本发明的化合物是通式 (1) 所示的 4-氟水杨酸衍生物。在通式 (1) 中, X^1 、 X^2 和 X^3 所示的取代基分别独立为氢原子或卤素原子, 但 X^1 、 X^2 和 X^3 不能同时全为氢原子或氟原子。在这里卤素原子指氟原子、氯原子和溴原子。通式 (1) 所示的化合物例如有 3,4-二氟水杨酸、5-氯-4-氟水杨酸、3,5-二氯-4-氟水杨酸、4,6-二氟水杨酸、3,4,5-三氟水杨酸和 4,5-二氟水杨酸等。

本发明的化合物例如可以通过下述的本发明制备方法制备。

即从通式 (2) 所示化合物



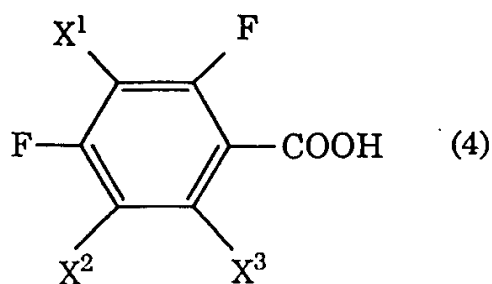
[A 为基团 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{NR}'-$ (R' 为低级烷基); R 为低级烷基; W 为低级烷基; 当 A 为 $-\text{CH}_2-$ 时, X 是氢原子或低级烷基, 当 A 为 $-\text{NR}'-$ 时, X 是低级烷基; W 和 X 可以结合在一起形成低级亚烷基团并和 $-\text{N}-\text{C}-\text{A}-$ 一起形成五元到七元环]

以及通式 (3) 所示化合物



(Q 为基团 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$; Y 和 Z 分别独立为低级烷基; Y 和 Z 可以互相结合形成低级亚烷基团并和基团 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 形成四元或六元环) 中至少选出一种作为溶剂,

使通式 (4) 所示的 2,4-二氟苯甲酸衍生物



(X^1 、 X^2 和 X^3 分别独立地为氢原子或卤素原子，但 X^1 、 X^2 和 X^3 不能同时全为氢原子或氟原子)和碱金属氢氧化物进行反应。反应结束后，将反应混合物进行比如酸化沉淀等常规后处理，从而分离得到本发明的化合物。

本发明中所用的溶剂是通式(2)或通式(3)所示的化合物。在通式(2)中，取代基R、R'、W和X(X也可以为氢原子)所示的低级烷基分别独立地为一至四个碳原子的烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基等。当取代基W和X结合时形成的亚烷基是有二至四个碳原子的亚烷基，例如亚乙基、亚丙基、亚丁基等。

在通式(3)中，取代基Y和Z所示的低级烷基分别独立地为一至四个碳原子的烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基等；当取代基Y和Z互相结合时形成的低级亚烷基是具有三至五个碳原子的亚烷基，例如亚丙基、亚丁基、亚戊基等。

在通式(2)或通式(3)所示的化合物中，作为本发明方法的优选溶剂为1,3-二甲基-2-咪唑烷酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(pyrimidinone)、二甲亚砜、N,N-二乙基乙酰胺、1,1,3,3-四甲基脌、四氢噻吩砜和二甲砜等。

所用溶剂的量至少使在反应时能够搅拌，但通常相对于每摩尔通式(4)所示的2,4-二氟苯甲酸衍生物，为0.1至6升，优选为0.3至3升。

本发明方法中所用的碱金属氢氧化物例如有氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾等。其中优选氢氧化钠和氢氧化锂。

碱金属氢氧化物的量，相对于每摩尔2,4-二氟苯甲酸衍生物可以为2至6摩尔、优选为3至5摩尔。

本发明制备方法的反应温度可以在所用溶剂的沸点以下任意选择，但优选为 80 至 200 ℃，更优选为 100 至 160 ℃。反应时间通常为 2 至 12 小时。反应时的压力可以是常压、加压或减压，但通常为常压。

本发明制备方法的目物 4-氟水杨酸衍生物（本发明化合物）可以用一般的分离方法从反应结束后的反应液分离出来，例如将反应结束后的反应液酸沉淀，随后进行滤过；或者将反应结束后的反应液进行溶剂抽提、随后将抽提溶剂浓缩而分离。此外，也可以在反应结束时将反应混和物滤过，将目的物的碱金属盐与溶剂分离，随后进行酸沉淀得到本发明的化合物 4-氟水杨酸衍生物。

上述得到的 4-氟水杨酸衍生物（本发明的化合物）可以不纯化直接使用，也可以通过从醇-水混合溶剂等重结晶而纯化。

（3-氟苯酚衍生物的制备）

以下，作为参考叙述从 4-氟水杨酸生物（本发明的化合物）制备可用于液晶等的中间体 3-氟苯酚衍生物的方法。

即在碱的存在下，有或没有溶剂的情况下加热通式（1）所示的本发明的 4-氟水杨酸衍生物得到 3-氟苯酚衍生物。

碱可以用有机碱或无机碱。作为有机碱，例如有叔胺（无 [N]-H 的含氮有机碱且叔胺是广义的）；更具体的例子有吡啶〔例如吡啶和 4-（N,N-二甲氨基）吡啶（DMAP）〕、喹啉类〔例如喹啉〕、三烷基胺（例如三乙基胺和三辛基胺）和 N,N-二烷基苯胺（例如 N,N-二甲基苯胺）等。有机碱的用量，相对于每摩尔 4-氟水杨酸衍生物为 0.01 至 50 摩尔，优选为 0.1 至 20 摩尔。

作为无机碱，可以用碱金属或碱土金属的氢氧化物或碳酸盐。具体的例子有碱金属或碱土金属的氢氧化物（例如氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化钙）和碱金属或碱土金属的碳酸盐（例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钙和碳酸钡等）。无机碱的用量相对于每摩尔 4-氟水杨酸衍生物为 0.01 至 5 摩尔，优选为 0.1 至 2 摩尔。

作为反应中用的碱，更优选有机碱。其中用喹啉、三辛基胺或

4- (N,N-二甲氨基) 吡啶可以得到优选结果。

在无溶剂的状态下反应的进行没有任何问题,但溶剂的使用有一定必要。在使用溶剂的时候,可以用不与 4-氟水杨酸衍生物起副反应的对反应不活泼的非质子性极性溶剂,具体的例如 1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP)、 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮 (DMI)、 N,N-二甲基乙酰胺 (DMAC), 四氢噻吩砜等。

作为溶剂也可以用芳香烃或芳香族卤代烃如甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、三氯苯等。

另外,在本反应中,上述提及的有机碱在用作为碱的同时也可用作溶剂。

在反应中所用溶剂的量,相对于每摩尔 4-氟水杨酸衍生物为 0.3 至 3 升,优选为 0.5 至 2 升。

反应温度例如在 150 至 230 ℃ 的范围。反应时间通常为 1 至 20 小时,优选 2 至 15 小时。反应可在常压、加压或减压的任何条件下进行。

反应中生成的 3-氟苯酚类的提取方法因反应所用溶剂的不同而不同,例如可以将反应混合物酸洗,分离所得的有机层,然后将分离得的有机层进行浓缩或精馏;也可以将反应混合物进行酸沉淀和随后的溶剂抽提,然后将所得的有机层进行浓缩或精馏。

下面就实施例和参考例对本发明进行更具体的说明。

实施例 1

将 1.76 克 (0.01 摩尔) 2,3,4-三氟苯甲酸、 1.62 克 (0.04 摩尔) 粉末状 99 % 的氢氧化钠和 20 毫升 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮装入备有温度计、搅拌器和回流冷凝器的 100 毫升四颈烧瓶中,在 150 ℃ 下搅拌 2 小时进行反应。反应结束后,回收一部分 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮。所得的反应混合物用 500 毫升水稀释,然后用 10 % 盐酸水溶液进行酸沉淀。所得的物料用冰浴冷却。所得结晶过滤,水洗,干燥得到 1.66 克的 3,4-二氟水杨酸。分离收率 95.1 % (相对于 2,3,4-三氟苯甲酸)。

(3,4-二氟水杨酸的性质)

熔点: 176.8 至 178.2 °C

(确认数据)

MS m/z :174 (M^+)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + CDCl_3) δ 值:

6.63-7.20 (m, 1H), 7.47-7.90 (m, 1H), 8.33 (brs, 2H)

IR (KBr 片, cm^{-1}) :

3431, 3211, 3104, 3079, 3022, 2942, 2864, 2677,

2546, 2343, 1658, 1573, 1540, 1512, 1470, 1445,

1384, 1316, 1277, 1214, 1200, 1149, 1054, 909, 831,

785, 716, 689, 609 .

实施例 2

将 1.93 克 (0.01 摩尔) 5-氯-2,4-二氟苯甲酸、 1.62 克 (0.04 摩尔) 粉末状 99 % 的氢氧化钠和 20 毫升 1-甲基-2-吡咯烷酮装入备有温度计、搅拌器和回流冷凝器的 100 毫升四颈烧瓶中。混合物在 130 °C 下搅拌 3 小时进行反应。反应结束后, 回收一部分 1-甲基-2-吡咯烷酮。所得反应混合物用 500 毫升水稀释, 然后用 10 % 的盐酸水溶液进行酸沉淀。所得结晶过滤, 水洗、干燥得到 1.76 克 5-氯-4-氟水杨酸。分离收率 92.1 % (相对于 5-氯-2,4-二氟苯甲酸)。

(5-氯-4-氟水杨酸的性质)

熔点: 200.0 至 201.2 °C .

(确认数据)

MS m/z :190(M^+)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + CDCl_3) δ 值:

6.79 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J=8.8$ Hz),

9.46 (brs, 2H)

IR (KBr 片剂, cm^{-1}) :

3630-3280, 1669, 1616, 1590, 1491, 1475, 1449, 1377,

1276, 1248, 1212, 1166; 849, 703, 611

实施例 3

将 2.27 克 (0.01 摩尔) 3,5-二氯-2,4-二氟苯甲酸、 1.62 克

(0.04 摩尔) 粉末状 99 % 的氢氧化钠和 20 毫升 1-甲基-2-吡咯烷酮装入备有温度计、搅拌器和回流冷凝器的 100 毫升四颈烧瓶中。混合物在 130 ℃ 下搅拌 2 小时进行反应。接着进行和实施例 2 一样的后处理, 得到 2.07 克的 3,5-二氯-4-氟水杨酸。分离收率 91.4 % (相对于 3,5-二氯-2,4-二氟苯甲酸) 。

(3,5-二氯-4-氟水杨酸的性质)

熔点: 119.4 至 120.9 ℃

(确认数据)

MS m/z:225(M⁺)

60 MHz ¹H-NMR(DMSO-d₆+CDCl₃)δ 值:

7.39 (brs, 2H), 7.89 (d, 1H, J=8.2 Hz)

IR (KBr 片剂, cm⁻¹) :

3451, 3428, 1674, 1641, 1607, 1545, 1474, 1458,

1432, 1307, 1292, 1241, 1057, 810, 720, 659

实施例 4

将 1.76 克 (0.01 摩尔) 2,4,6-三氟苯甲酸、 1.62 克 (0.04 摩尔) 粉末状 99 % 的氢氧化钠和 20 毫升 1-甲基-2-吡咯烷酮装入备有温度计、搅拌器和回流冷凝器的 100 毫升四颈瓶中。混合物在 130 ℃ 下搅拌 3 小时进行反应。接着进行和实施例 2 相同的后处理, 得到 1.47 克 4,6-二氟水杨酸。分离收率 84.3 % (相对于 2,4,6-三氟苯甲酸) 。

(4,6-二氟水杨酸的性质)

熔点: 180.8 至 183.4 ℃。

(确认数据)

MS m/z:174(M⁺)

60 MHz ¹H-NMR(DMSO-d₆+CDCl₃)δ 值:

6.27-6.80 (m, 2H), 7.20 (brs, 2H)

IR (KBr 片剂, cm⁻¹) :

3421, 3274, 3106, 3005, 2964, 2929, 1667, 1632,

1598, 1561, 1509, 1465, 1436, 1365, 1325, 1253,

1178, 1137, 1065, 854, 830, 787, 612

实施例 5

将 3.88 克 (0.02 摩尔) 2,3,4,5-四氯苯甲酸, 3.23 克 (0.08 摩尔) 粉末状 99 % 的氢氧化钠和 40 毫升 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮装入备有温度计、搅拌器和回流冷凝器的 200 毫升四颈瓶中。混合物在 130 °C 下搅拌 3 小时进行反应。接着进行和实施 1 一样的后处理, 得到 1.14 克的 3,4,5-三氯水杨酸。分离收率 29.7 % (相对于 2,3,4,5-四氯苯甲酸) 。

(3,4,5-三氯水杨酸的性质)

熔点: 75.0 至 76.8 °C

(确认数据)

MS m/z : 192(M^+)

60 MHz 1H -NMR(DMSO- d_6 +CDCl $_3$) δ 值:

7.27-7.73 (m, 1H), 8.72 (brs, 2H)

IR (KBr 片剂, cm^{-1}):

2885, 1687, 1650, 1614, 1526, 1465, 1285, 1232,

1032, 905, 775, 694

实施例 6

将 1.76 克 (0.01 摩尔) 2,4,5-三氯苯甲酸、 1.62 克 (0.04 摩尔) 粉末状 99 % 氢氧化钠和 20 毫升 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮装入备有温度计、搅拌器和回流冷凝器的 100 毫升四颈瓶中。混合物在 130 °C 下搅拌 3 小时进行反应。接着进行和实施例 1 相同的后处理, 得到 0.50 克的 4,5-二氯水杨酸。分离收率 28.7 % (相对于 2,4,5-三氯苯甲酸) 。

(4,5-二氯水杨酸的性质)

熔点: 134.4 至 137.0 °C

(确认数据)

MS m/z : 174(M^+)

60 MHz 1H -NMR(DMSO- d_6 +CDCl $_3$) δ 值:

6.60-7.00 (m, 1H), 7.27 (brs, 2H), 7.47-7.93 (m, 1H)

IR (KBr 片剂, cm^{-1}) :

3083, 1669, 1605, 1506, 1448, 1282, 1249, 1208,

1158, 897, 861, 698, 656

参考例 1 至 6

将 0.01 摩尔 4-氟水杨酸衍生物和 10 毫升喹啉加入备有搅拌器和回流冷凝器的 50 毫升烧瓶中。混合物在油浴 230 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时, 转变为 3-氟苯酚衍生物。反应液进行气相色谱和气质联用 GC-MS 测定。结果如表 1 所示。

表 1

		原料 (4-氟水杨酸衍生物)	产物 (3-氟苯酚衍生物)	纯度 (GC 总面积 %)	MS m/z (M+)
参 考 例	1			96.4	130
	2			96.7	130
	3			96.9	130
	4			96.9	148
	5			94.6	146
	6			99.8	180

工业实用性

本发明提供了新型的 4-氟水杨酸衍生物。该 4-氟水杨酸衍生物是生产 3-氟苯酚衍生物很合适的原材料,而 3-氟苯酚衍生物是液晶、记录材料、药品和农药等非常有用的中间体。