[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00814476.1

[51] Int. Cl.
C07C 205/37 (2006.01)
C07C 323/52 (2006.01)
C07C 201/08 (2006.01)
C07C 319/20 (2006.01)
C07C 67/31 (2006.01)
C07C 69/712 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 8 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1268601C

[51] Int. Cl. (续)
C07D 333/54 (2006.01)
C07D 307/79 (2006.01)

[22] 申请日 2000.10.23 [21] 申请号 00814476.1

[30] 优先权

[32] 1999.10.21 [33] FR [31] 99/13250

[86] 国际申请 PCT/FR2000/002937 2000.10.23

[87] 国际公布 WO2001/028974 法 2001.4.26

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.18

[71] 专利权人 罗狄亚化学公司

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 T·施尔拉玛 A·麦特林
P·卡勒

审查员 韩 涛

[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 李华英

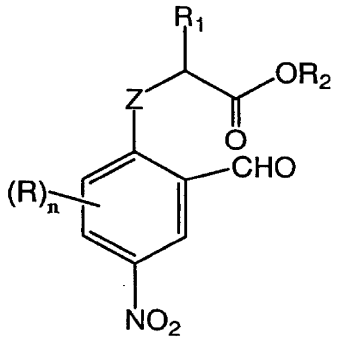
权利要求书 9 页 说明书 24 页

[54] 发明名称

用于生产在 5 位硝化的苯并呋喃或苯并噻吩型衍生物的中间体及其用途

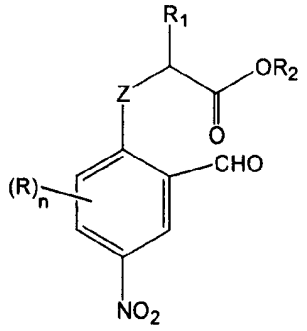
[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的新的硝基芳香族化合物，其中：R、R_1、R_2、Z 和 n 如权利要求 1 所定义。 本发明还涉及在 4 位硝化的硝基芳香族化合物的制备方法。 本发明还涉及所述化合物用于制备在 5 位硝化的杂环苯并呋喃或苯并噻吩衍生物的用途。 本发明尤其涉及 2 - 烷基 - 5 - 硝基苯并呋喃的制备。



(I)

1. 式(I)的硝基芳香族化合物:



(I)

其中:

- R_1表示含有 1 至 12 个碳原子的直链或支链烷基;
- R_2表示氢原子或含有 1 至 12 个碳原子的烷基;
- Z 表示氧原子;
- R 表示氢原子或如下基团之一:
  - 羟基;
  - 含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基;
  - 含有 1 至 6 个碳原子的烷氧基; 和
- n 是等于 1、2 或 3 的数。

2. 权利要求 1 所述的式(I)的硝基芳香族化合物,其特征在于 R 表示氢原子、甲基、乙基、甲氧基、或乙氧基。

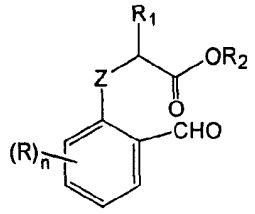
3. 权利要求 1 所述的式(I)的硝基芳香族化合物,其特征在于 R_1表示含有 1 至 4 个碳原子的烷基。

4. 权利要求 1 所述的硝基芳香族化合物,其特征在于 R_2表示含有 1 至 4 个碳原子的烷基。

5. 权利要求 1 所述的式(I)的硝基芳香族化合物，所述化合物为 2-(2-甲酰基-4-硝基-苯氧基)-己酸或 2-(2-甲酰基-4-硝基-苯氧基)-己酸甲酯。

6. 制备权利要求 1 的式(I)的硝基芳香族化合物的方法，其特征在于该方法包括以下步骤:

将式(II)的芳香族化合物用 NO_2^+源在硫酸的存在下、在-10℃至 20℃的温度下选择性地在 4 位进行硝化:



(II)

其中:

- R_1表示含有 1 至 12 个碳原子的直链或支链烷基;
- R_2表示氢原子或含有 1 至 12 个碳原子的烷基;
- Z 表示氧原子;
- R 表示氢原子或如下基团之一:
  - 羟基;
  - 含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基;
  - 含有 1 至 6 个碳原子的烷氧基; 和
- n 是等于 1、2 或 3 的数。

7. 权利要求 6 所述的方法，其特征在于，其中 R 表示氢原子、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、或乙氧基。

8. 权利要求 6 所述的方法，其中 R_1表示含有 1 至 4 个碳原子的烷基。

9. 权利要求 6 所述的方法，其中 R_2 表示含有 1 至 4 个碳原子的烷基。

10. 权利要求 6 所述的方法，其中硝化在存在或不存在有机溶剂的条件下来完成。

11. 权利要求 10 所述的方法，其中硝化在存在有机溶剂的条件下来完成，所述有机溶剂为脂肪族的卤代烃。

12. 权利要求 11 所述的方法，其中所述有机溶剂为二氯甲烷。

13. 权利要求 6 所述的方法，其中 NO_2^+ 源是硝酸。

14. 权利要求 13 所述的方法，其中 NO_2^+ 源的摩尔数与芳香族 O-烷基化的化合物的摩尔数的比值在 1.0 至 1.2 范围内。

15. 权利要求 6 所述的方法，其中所用的硝化试剂包括作为 NO_2^+ 源的硝酸以及硫酸。

16. 权利要求 15 所述的方法，其中 NO_2^+ 源是硝酸，硝酸的量在 0.9 至 1.1 的范围内，用起始的芳香族化合物/硝酸的摩尔比表示。

17. 权利要求 16 所述的方法，其中硝酸的量在 0.95 至 1.05 的范围内。

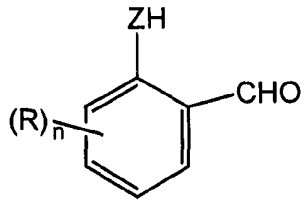
18. 权利要求 15 所述的方法，其中硫酸的量在 0.9 至 1.1 的范围内，用起始的芳香族化合物/硫酸的摩尔比表示。

19. 权利要求 18 所述的方法，其中硫酸的量在 0.95 至 1.05 的范围内。

20. 权利要求 6 所述的方法，其中硝化反应的温度为-5℃至 10℃。

21. 权利要求 6 所述的方法，其特征在于，式(II)化合物通过如下方法制得:

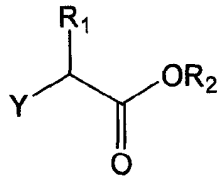
- 将式(III)的 2-羟基-苯甲醛类型的化合物:



(III)

式(III)中，R、Z 和 n 具有权利要求 1 给出的含义;

- 和式(IV)的羧酸或其衍生物进行反应:



(IV)

式(IV)中:

- Y 表示离去基团;
- R_1、R_2具有权利要求 1 给出的含义。

22. 权利要求 21 所述的方法，其中 Y 是卤原子或式-OSO_2-P 的磺酸酯基团，其中 P 是烃基。

23. 权利要求 21 所述的方法，其特征在于，式(III)的化合物是水杨醛，式(IV)的羧酸或衍生物是 2-溴己酸甲酯或乙酯。

24. 权利要求 21 所述的方法，其特征在于，式(III)的化合物和式(IV)化合物之间的摩尔比为 1 至 1.2。

25. 权利要求 21 所述的方法，其特征在于，将式(III)的芳香族化合物与式(IV)的羧酸或衍生物反应，反应在碱的存在下进行。

26. 权利要求 25 所述的方法，其特征在于，所述的碱是氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钙；或碳酸钠或碳酸钾；或氢氧化季铵或叔胺。

27. 权利要求 21 所述的方法，其特征在于，将盐形式的式(III)化合物和式(IV)化合物在有机溶剂中进行反应，所述有机溶剂选自卤代或未卤代的芳香族烃、脂肪族、脂环族或芳香族醚-氧化物、脂肪族或芳香族的腈、直链或环状的甲酰胺类。

28. 权利要求 27 所述的方法，其特征在于，所述有机溶剂是 N,N-二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺。

29. 权利要求 21 所述的方法，其特征在于，加入碘离子。

30. 权利要求 29 所述的方法，其特征在于，加入的碘离子为碱金属碘化物。

31. 权利要求 30 所述的方法，其特征在于，所述的碱金属碘化物为碘化钾。

32. 权利要求 21 至 31 中任意一项所述的方法，其特征在于，式(III)化合物和式(IV)化合物之间的反应在 0℃至 100℃的温度下进行。

33. 权利要求 21 所述的方法，其特征在于，将式(III)芳香族化合物和羧酸或其衍生物在含水介质中、在碱和相转移催化剂的存在下反应。

34. 权利要求 33 所述的方法，其特征在于，所述的相转移催化剂是三

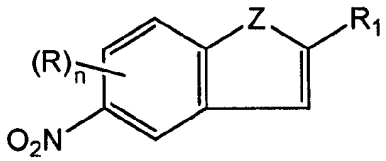
(3,3-二氧杂庚基)胺、三丁基苄基铵的氯化物或溴化物、四甲基铵或氯化物或溴化物、四乙基铵的氯化物或溴化物、四丁基铵的氯化物或溴化物。

35. 权利要求 33 所述的方法，其特征在于，所述的碱选自碳酸钾、碳酸钠和氨。

36. 权利要求 33 所述的方法，其特征在于，所述催化剂和式(III)化合物之间的摩尔比在 0.01 至 0.50 的范围内。

37. 权利要求 33 所述的方法，其特征在于，反应温度在室温至 80℃之间。

38. 制备通式(V)的杂环化合物的方法:



(V)

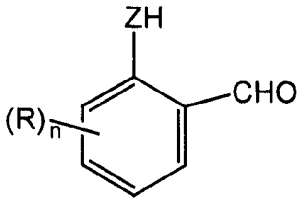
式(V)中，R、R_1、Z 和 n 具有权利要求 1 中给出的含义;
其特征在于，将权利要求 1 的式(I)的化合物环化，而当在环化之前 R_2 是酯功能基时，在环化之前任选地皂化。

39. 权利要求 38 所述的方法，其特征在于，将式(I)的化合物在乙酸钠的存在下在乙酸酐中进行环化。

40. 权利要求 38 所述的方法，其特征在于，将式(I)的化合物在碳酸钠或碳酸钾的存在下在乙酸酐中进行环化。

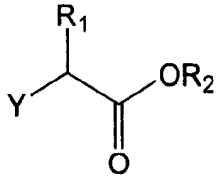
41. 权利要求 38 所述的方法，其特征在于该化合物通过如下方法制得:

- 通过将式(III)化合物



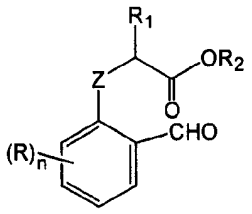
(III)

其中，R、Z和n具有权利要求1给出的含义，
与式(IV)的羧酸或其衍生物



(IV)

其中，Y表示离去基团，R_1、R_2具有权利要求1给出的含义，
在存在碱的条件下反应来制备式(II)化合物



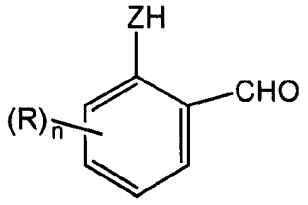
(II)

其中，R_1表示含有1至12个碳原子的直链或支链烷基，R_2表示氢原子或含有1至12个碳原子的烷基，Z表示氧原子，R表示氢原子或如下基团之一：羟基、含有1至6个碳原子的直链或支链烷基、含有1至6个碳原子的烷氧基，和n是等于1、2或3的数；

- 通过用权利要求6所述的方法在式(II)化合物的4位进行选择性的硝化；
- 如需要，当R_2是酯功能基时，将得到的权利要求1的式(I)的化合物皂化；
- 将得到的产物环化。

42. 权利要求 38 所述的方法，其特征在于该化合物通过如下方法制得：

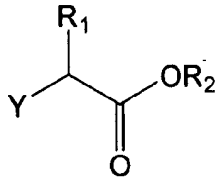
- 通过将式(III)化合物



(III)

其中，R、Z 和 n 具有权利要求 1 给出的含义，

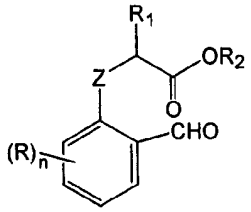
与式(IV)的羧酸或其衍生物



(IV)

其中，Y 表示离去基团，R_1、R_2 具有权利要求 1 给出的含义，

在存在碱以及存在或不存在相转移催化剂的条件下反应来制备式(II)化合物



(II)

其中，R_1 表示含有 1 至 12 个碳原子的直链或支链烷基，R_2 表示氢原子或含有 1 至 12 个碳原子的烷基，Z 表示氧原子，R 表示氢原子或如下基团之一：羟基、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、含有 1 至 6 个碳原子的烷氧基，和 n 是等于 1、2 或 3 的数；

- 如需要，当 R_2 是酯功能基时，将得到的式(II)化合物皂化；
- 用权利要求 6 所述的方法对其中 R_2 是氢原子的式(II)化合物进行选

择性的硝化;

- 将得到的产物环化。

43. 权利要求 41 所述的方法，其特征在于，环化反应在乙酸钠的存在下在乙酸酐中或在碳酸钠或碳酸钾的存在下在乙酸酐中进行。

44. 权利要求 42 所述的方法，其特征在于，环化反应在乙酸钠的存在下在乙酸酐中或在碳酸钠或碳酸钾的存在下在乙酸酐中进行。

45. 权利要求 38 至 44 中任意一项所述的方法，其特征在于式(V)化合物是 2-正丁基-5-硝基苯并呋喃。

用于生产在5位硝化的苯并呋喃或苯并噻吩型衍生物的中间体及其用途

本发明涉及新的硝基芳香族化合物及其制备方法。

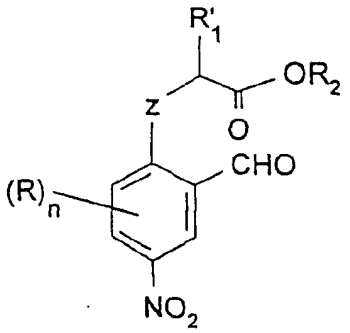
本发明还涉及这些化合物在制备在 5 位硝化的杂环苯并呋喃或苯并噻吩型衍生物中的用途。

更具体地讲，本发明涉及2-烷基-5-硝基苯并呋喃的制备。

在制药领域所用的许多分子中都会遇到苯并呋喃或苯并噻吩类型的结构。具体地讲，欧洲专利EP-A-0471609描述了制备正丁基-2-硝基-5-苯并呋喃的方法，该方法包括，将2-羟基-5-硝基-苄基三苯基溴化鏻和戊酰氯在吡啶的存在下反应：2-羟基-5-硝基-苄基三苯基溴化鏻可以从2-羟基-5-硝基-苄基溴和三苯基膦制得。

现已发现了一条完全不同的涉及不同中间体的合成路线。

本发明提供了具有如下通式的新的硝基芳香族化合物：



(I')

其中：

- R'1表示含有1至12个碳原子的直链或支链烷基、可以被含有1至4个碳原子的烷基取代的苯基、或卤代苯基；
- R2表示氢原子、含有1至12个碳原子的烃基，该烃基可以是直链或支链的烷基、环烷基、苯基或苯基烷基；
- Z表示氧或硫原子；

- R表示氢原子或取代基；
- n是等于0、1、2或3的数，优选0；
- 当n大于1时，两个基团R和苯环上的两个连续的原子可以合在一起形成含有5至7个碳原子的饱和、不饱和或芳香族的环；

式(I')中，苯环可以带有取代基。

本发明并不排除在苯环上存在任何类型的取代基，条件是这些取代基不会在本发明的条件下发生反应。

可以提到的更具体的基团R的例子包括：

- 羟基；
- 含有1至6个碳原子、优选1至4个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基；
- 含有1至6个碳原子、优选1至4个碳原子的烷氧基；
- 含有1至10个碳原子、优选1至4个碳原子的酯基；
- 含有1至6个碳原子、优选1至4个碳原子的烷基酰胺基团；
- 甲酰胺基团；
- 卤原子；
- 三氟甲基。

优选的本发明化合物具有式(I')，其中R表示氢原子、甲基或乙基或甲氧基或乙氧基。

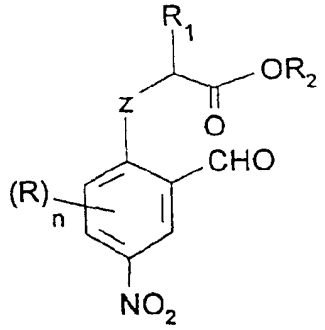
当n大于1时，两个基团R和苯环上的两个连续的原子可以合在一起形成含有5至7个碳原子、优选6个碳原子的饱和、不饱和或芳香族的环。优选两个基团R形成苯环。

基团R'_1优选是含有1至4个碳原子的烷基。

本发明不排除R_2表示其它基团例如环烷基、苯基或芳基烷基的情况，但由于基团R_2是要除去的，因此从经济的角度考虑，该基团应当尽可能的简单，例如低级烷基，即含有1至4个碳原子。R_2还可以表示氢原子，相当于存在一个羧基。

式(I')中，Z优选表示氧原子。

另一方面，本发明提供了制备式(I)的硝基芳香族化合物的方法：

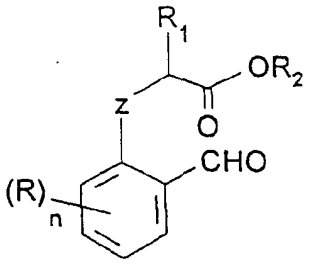


(I)

其中：

- R_1表示氢原子、含有1至12个碳原子的直链或支链烷基、可以被含有1至4个碳原子的烷基取代的苯基、或卤代苯基；
- R_2表示氢原子、含有1至12个碳原子的烃基，该烃基可以是直链或支链的烷基、环烷基、苯基或苯基烷基；
- Z表示氧或硫原子；
- R表示氢原子或取代基；
- n是等于0、1、2或3的数，优选0；
- 当n大于1时，两个基团R和苯环上的两个连续的原子可以合在一起形成含有5至7个碳原子的饱和、不饱和或芳香族的环；

其特征在于，将式(II)的芳香族化合物用NO_2^+源在硫酸的存在下选择性地在4位进行硝化：



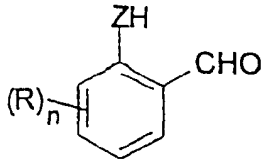
(II)

式(II)中，R、R_1、R_2、Z和n具有以上给出的含义。

本发明还包括酸形式或酯形式的式(II)化合物、即其中R_2是氢原子或烃基的式(II)化合物的硝化。

另一方面，本发明提供了制备式(II)化合物的方法，该方法包括：

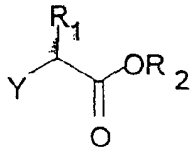
- 将式(III)的2-羟基-或2-巯基(thio)苯甲醛类型的化合物：



(III)

式(III)中，R、Z和n具有以上给出的含义；

- 和式(IV)的带有离去基的羧酸或其衍生物进行反应：



(IV)

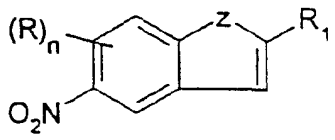
式(IV)中：

- Y表示离去基，优选卤原子或式-OSO_2-P的磺酸酯基团，其中P是烃基；
- R_1、R_2具有以上给出的含义。

在磺酸酯基团的分子式中，P是任意性质的烃基。但是，因为Y是离去基，因此从经济的角度考虑，基团P应较为简单，特别是表示含有1至4个碳原子的直链或支链烷基，优选甲基或乙基；但是，它也可以表示苯基或甲苯基或三氟甲基。优选基团Y为三氟甲磺酸酯基团，相当于P表示三氟甲基。

优选的离去基是卤原子，即溴、氯或碘，优选溴或氯原子。

本发明还包括式(I)化合物用于制备通式(V)的杂环化合物的用途：



(V)

式(V)中，R、R_1、Z和n具有以上给出的含义，当R_2是酯功能基时，选择性地进行皂化，然后环化。

根据本发明的方法，制备了式(I')的新的中间体。

它们可以通过在式(II)化合物4位的选择性的硝化反应制得，其中R_1是含有1至12个碳原子的直链或支链烷基、可以被含有1至4个碳原子的烷基取代的苯基或是卤代苯基。

现已发现，当原料是O-或S-烷基化的苯酚或苯硫酚化合物时，仅可能在O或S原子的对位进行选择性地硝化。

已发现如果原料是含有游离OH或SH基团的酚底物时，硝化不是选择性的。

此外还发现，只有当将NO_2^+源和硫酸混合时，硝化反应才能在良好的条件下进行。

本发明的选择性的硝化方法可用于制备式(I')的新化合物，其中R'_1表示含有1至12个碳原子的直链或支链烷基；可以被含有1至4个碳原子的烷基取代的苯基或是卤代苯基，并可用于制备式(I)化合物，其中R_1具有与R'_1相同的含义，但还可以表示氢原子。

式(I)或(I')的化合物可以通过将式(II)的O-或S-烷基化的化合物与NO_2^+源反应进行硝化制得：该反应可以在有机溶剂中进行，也可以不在有机溶剂中进行。

为此，将所述化合物与NO_2^+源反应。

可以用二氧化氮NO_2、三氧化二氮N_2O_3、四氧化二氮N_2O_4或一氧化氮NO加氧化剂例如硝酸、二氧化氮或氧进行反应。当反应物在反应条件下是气体时，可将其鼓泡到反应液中。

还可以使用亚硝酸、硫酸硝气溶液或硫酸亚硝酰酯，或使用亚硝酸盐(优选碱金属盐、仍更优选钠盐)加氧化剂、优选硝酸。

还可以使用亚硝酸烷基酯加氧化剂，特别是式(VI)的亚硝酸烷基酯：

R_a-ONO (VI)

式(VI)中，R_a表示含有1至12个碳原子、优选1至4个碳原子的直链或支链烷基。

NO_2^+源的量至少应等于O-或S-烷基化的芳香族化合物的化学计算

量。NO_2^+源的摩尔数和芳香族O-或S-烷基化的化合物的摩尔数的比优选在1.0至1.2的范围内。

优选使用浓硝酸溶液，优选浓度在70%至99%的范围内。

如上所述，NO_2^+源和硫酸一起使用。

在另一种方式中，本发明的方法使用硫酸－硝酸混合物(硝酸和硫酸的混合物，含有50%至98%(重量)的硝酸)。

硝酸的量(用 O-或 S-烷基化的芳香族化合物/硝酸的摩尔比表示)通常在0.9至1.1的范围内，优选在0.95至1.05的范围内。

硫酸的量(用 O-或 S-烷基化的芳香族化合物/硫酸的摩尔比表示)通常在0.9至1.1的范围内，优选在0.95至1.05的范围内。

硫酸的浓度优选在50%至98%的范围内。

为此，可以使用硝酸或硝酸的前体，例如四氧化二氮。

硝化反应可以选择性地于在反应条件下是惰性的有机溶剂中进行。

可以提到的具体有机溶剂的例子是脂肪族的卤代烃，特别是全氯代的烃例如四氯化碳、六氯乙烷；部分氯代的烃例如二氯甲烷和 1,2-二氯甲烷。

优选的溶剂是二氯甲烷。

O-或 S-烷基化的芳香族化合物在反应液中的浓度优选在 0.2 至 3 摩尔/l 之间，优选在0.3至1.5摩尔/l之间。

通常将其以液态的形式加入。

反应通常在-10℃至20℃、优选-5℃至10℃的温度下、在惰性气氛下进行。

本发明的方法通常在大气压下进行。

在本发明方法的优选方式中，硝化步骤在控制的惰性气氛下进行。可以建立稀有气体氛围，优选使用氩气，但使用氮气较为便宜。

可以采用多种实施方式。

在第一种方式中，首先加入硫酸溶液，然后同时加入O-或S-烷基化的芳香族化合物和硝酸。

在另一种方式中，加入硫酸和硝酸溶液，然后加入O-或S-烷基化

的芳香族化合物，优选分批加入或连续注入。

在又一种方式中，一方面将O-或S-烷基化的芳香族化合物加入基本原料中，另一方面加入硫酸和硝酸。

反应一般持续3至10个小时。

反应结束时，得到式(I)的所需产物。

将产物用本领域常用的技术进行回收。

具体地讲，可以进行水解，优选使用冰，其用量为式(I)或(I')化合物重量的100%至150%。

将得到的固体用常规的固/液分离技术、优选通过过滤进行分离。

然后得到所需的产物。

根据本发明的方法，原料化合物是式(II)的化合物，该化合物可以通过式(III)的 2-羟基或 2-巯基苯甲醛类型的化合物与式(IV)的羧酸或其衍生物的O-或S-烷基化反应制得。

一种实施方式包括将式(III)的芳香族化合物与式(IV)的羧酸或其衍生物反应：反应在碱的存在下、优选在有机溶剂中进行。

本发明方法的另一种实施方式包括在碱和相转移催化剂的存在下在含水介质中进行O-或S-烷基化反应。

对于式(III)化合物，优选水杨醛。

关于式(IV)的羧酸或其衍生物，优选使用α-卤代羧酸的酯，更优选2-溴己酸甲酯或乙酯。

式(III)化合物和式(IV)化合物之间的摩尔比优选在1和1.2之间。

根据本发明的方法，将式(III)的2-羟基或2-巯基苯甲醛类型的化合物以其盐的形式与式(IV)的羧酸或其衍生物在有机溶剂中反应。

可以使用临时制备的 2-羟基或 2-巯基苯甲醛类型化合物的盐形式，但也可以通过将 2-羟基或 2-巯基苯甲醛类型的化合物和碱反应就地制备。

因此，在本发明的方法中使用碱，该碱可以是无机碱或有机碱。

特别适用于本发明方法的碱是无机碱，例如碱金属或碱土金属盐、优选碱金属或碱土金属氢氧化物，其可以是氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧

化钙；或碱金属碳酸盐或碳酸氢盐，优选碳酸钠。

还可以使用有机碱例如氢氧化季铵或胺。

可以使用的优选的氢氧化季铵的例子是四烷基氢氧化铵或三烷基苄基氢氧化铵，其中的烷基可以相同或不同，并且表示含有 1 至 12 个碳原子、优选 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基链。

优选使用四甲基氢氧化铵、四乙基氢氧化铵或四丁基氢氧化铵。

还可以使用三烷基苄基氢氧化铵，特别是三甲基苄基氢氧化铵。

可以提到的胺的例子包括叔胺。

可以提到的适宜的碱是叔胺，更优选具有如下通式(VII)的叔胺：

$$N-(R_3)_3 \qquad (VII)$$

其中：

- 基团 R_3，可以相同或不同，表示含有 1 至 20 个碳原子的烃基残基，例如烷基、环烷基、芳基或杂环基团；
- 两个基团 R_3 和氮原子合在一起形成含有 4 至 6 个原子的杂环。

更具体地讲：

- 符号 R_3 表示含有 1 至 10 个碳原子、优选 1 至 4 个碳原子的烷基，或环戊基或环己基或吡啶基；
- 两个基团 R_3 和氮原子合在一起形成哌啶或吡咯烷环。

可以提到的所述胺的例子是三乙胺、三正丙基胺、三正丁基胺、甲基二丁基胺、甲基二环己基胺、乙基二异丙基胺、N,N-二乙基环己基胺、二甲基氨基-4-吡啶、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、N-正丁基哌啶、1,2-二甲基哌啶、N-甲基吡咯烷和 1,2-二甲基吡咯烷。

从经济上考虑，优选碳酸钠或碳酸钾。

可将碱以其固态的形式使用，但也可以使用碱的溶液。原料碱溶液的浓度并不重要。碱金属氢氧化物溶液的常用浓度为 10%至 50%(重量)。

加入到反应液中的碱的量取决于将 2-羟基或 2-巯基苯甲醛类型化合物的羟基或巯基功能基转化成盐形式所需的量。

可以在起始步骤中将式(III)原料的羟基或巯基转化成其盐的形式。因此，可以通过加入碱然后使其在 0℃至 100℃、优选 25℃至 50℃的温度下反应将式(III)化合物转化成其盐的形式，也可以通过将碱和式(IV)化合物同时加入将式(III)化合物转化成其盐的形式。

通常，碱的量为化学计算量的 90%至 120%（相对于 2-羟基或 2-巯基苯甲醛类型的化合物）。

根据本发明，O-或 S-烷基化反应优选在含有式(III)化合物和式(IV)化合物的液相中、在碱的存在下进行。

可以用起始反应物之一作为反应溶剂，但也可以使用有机溶剂。

应选择活性比原料低并且可以溶解原料的有机溶剂。

可以提到的适用于本发明的溶剂的例子是芳香族烃(其可以是卤代或未卤代的)以及脂肪族、脂环族或芳香族醚氧化物。

可以提到的脂肪族烃的例子是芳香族烃，特别是芳香族烃例如苯、甲苯、二甲苯、异丙基苯以及由烷基苯的混合物组成的石油馏份、特别是 Solvesso 型的馏份。

关于脂肪族或芳香族卤代烃，可以特别提到二氯甲烷、1,2-二氯乙烷以及单-或二氯苯。

有机溶剂还可以是脂肪族、脂环族或芳香族醚氧化物，特别是二丙基醚、二异丙基醚、二丁基醚、甲基叔丁基醚、乙二醇二甲醚(或甘醇二甲醚)、二乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)；苯醚；二氧六环和四氢呋喃(THF)。

本发明的方法还可以使用极性更强的有机溶剂，可以提到的例子是脂肪族或芳香族的腈，例如乙腈、丙腈、苄腈；直链或环状的甲酰胺类例如 N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、二甲基甲酰胺(DMF)、二乙基甲酰胺或 1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)。

优选的溶剂是 DMAC 或 DMF。

还可以使用溶剂的混合物。

2-羟基或 2-巯基苯甲醛类型化合物在反应液中的浓度优选在 2%至 50%(重量)的范围内。

在本发明的另一种实施方式中，加入碘离子以加速反应。具体地讲，可以使用碱金属碘化物、优选碘化钾或或四烷基碘化铵、优选四丁基碘化铵。

碘化物的用量(用碘盐的摩尔数和式(III)化合物的摩尔数之间的比值表示)可以在 0.05 至 0.2 的范围内。

式(III)的芳香族化合物和式(IV)的羧酸或其衍生物的反应温度在 0℃至 100℃的范围内，优选在 25℃至 50℃的范围内。

反应通常在大气压下进行。

在本发明方法的优选实施方式中，本发明的方法在控制的惰性气体氛围下进行。可以建立稀有气体氛围，优选使用氩气，但使用氮气较为便宜。

从实践的角度来看，该方法易于进行。

本发明的一种实施方式包括加入所有的反应物、碱、有机溶剂并选择性地加入碘离子。

然后将反应液加热至选定的反应温度。

如上所述，盐的形成可以在预先的步骤中进行，可以加入式(III)化合物、碱和有机溶剂，将反应液加热至选定的温度然后加入式(IV)化合物和选择性的碘离子，然后加热。

得到所需的式(II)的产物。

通过常规方式回收得到的产物。

例如，可以通过加入水除去反应过程中形成的盐，然后用适宜的溶剂例如异丙基醚将产物萃取到有机相中。

可以按照常规方式通过蒸发除去有机溶剂。

在本发明方法的一种实施方式中，将式(III)的 2-羟基-或 2-巯基苯甲醛类型的化合物与式(IV)的羧酸或其衍生物在含水介质中、在碱和相转移催化剂的存在下反应。

术语“相转移催化剂”是指可以将阴离子从水相传递到有机相的催化剂。

本发明的方法可以使用已知的相转移催化剂，特别是 Jerry MARCH

在“Advanced Organic Chemistry”，第 3 版，John Wiley & Sons, 1985, p.320 ff 中所记载的那些。

适用于本发明的第一类相转移催化剂包括三(醚-胺)类型的催化剂，其在文献中有记载，特别是法国专利 FR-A-2 455 570。

它们具有如下结构式：

$$N-[-A-O-(B-O-)_n-R_b]_3 \qquad (VIII)$$

上式中，R_b表示含有 1 至 24 个碳原子的烷基、环己基、苯基、其烷基部分可以含有 1 至 12 个碳原子的烷基苯基；A 和 B 可以相同或不同，表示含有 2 或 3 碳原子的直链二价烷基，所述原子可以被甲基或乙基取代。

可以提到的式(VIII)催化剂的具体例子是三(3,3-二氧杂庚基)胺(TDA-1)。

优选用于本发明方法的催化剂是鎓盐，特别是季铵盐和/或鏻盐。

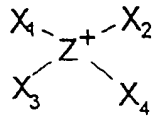
可用于本发明方法的鎓盐是那些其鎓离子衍生于氮、磷、砷、硫、硒、氧、碳或碘并且与烃残基配位的盐。从氮、磷或砷衍生的鎓离子是四配位的；从硫、硒、氧或碳衍生的鎓离子是三配位的；而从碘衍生的鎓离子是二配位的。

与这些不同的元素配位的烃残基是烷基、链烯基、芳基、环烷基、选择性取代的芳烷基，并且两个配位烃残基还可以合在一起形成一个二价的基团。

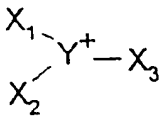
与这些有机阳离子结合的阴离子的性质并不重要。任何“硬碱”或“边界碱”均可作为阴离子。

术语“硬碱”或“边界碱”是指任何符合由 R. PEARSON 在 Journal of Chem. Ed. 45, 581-587 页(1968)中给出的常规定义的阴离子。

可用于本发明方法的特别适宜的鎓离子具有如下通式：



(IX)



(IX')

上式中：

- Z 表示 N、P 或 As；
- Y 表示 S、O、Se 或 C；
- X_1、X_2、X_3 和 X_4 可以相同或不同，表示：
  - 含有 1 至 16 个碳原子的直链或支链烷基，其选择性地被一个或多个苯基、羟基、卤素、硝基、烷氧基或烷氧基羰基取代，所述烷氧基含有 1 至 4 个碳原子；
  - 含有 2 至 12 个碳原子的直链或支链的链烯基；
  - 含有 6 至 10 个碳原子的芳基，其选择性地被一个或多个含有 1 至 4 个碳原子的烷基、烷氧基或烷氧基羰基(所述的烷氧基含有 1 至 4 个碳原子)或卤素取代；
- 两个所述的基团 X_1 至 X_4 可以合在一起形成含有 3 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基、亚链烯基或亚二烯基。

可以提到如下包含在构成所述鎓盐阴离子的“硬碱”或“边界碱”中的离子：F^-、ClO_4^-、PF_6^-、BF_4^-、$SnCl_6^-$、$SbCl_6^-$、$B(Ph)_4^-$、PO_4^{3-}、HPO_4^{2-}、$H_2PO_4^-$、$CH_3SO_3^-$、$Ph\text{-}SO_3^-$、HSO_4^-、NO_3^-、SO_4^{2-}、Cl^-、Br^-、I^-、OH^-，Ph 表示苯基，以及其它符合 PEARSON 的“硬碱”或“边界碱”的定义的阴离子。

为了便于实施，所述阴离子可以选自 PO_4^{3-}、HPO_4^{2-}、$H_3PO_4^-$、$CH_3SO_3^-$、$Ph\text{-}SO_3^-$、NO_3^-、SO_4^{2-}、PF_6^-、Cl^-、Br^-、I^-、OH^-，Ph 具有以上给出的含义。最好选择 Br^- 和 Cl^- 阴离子。

可以提到如下阳离子作为式(IX)的鎓离子的例子：

- 三丁基甲基铵；

- 四乙基铵;
- 四丁基铵;
- 十二烷基三甲基铵;
- 甲基三辛基铵;
- 庚基三丁基铵;
- 四己基铵;
- 四庚基铵;
- 四辛基铵;
- 苄基三甲基铵;
- 苄基二甲基丙基铵;
- 苄基二甲基辛基铵;
- 苄基三丁基铵;
- 苄基三乙基铵;
- 苯基三甲基铵;
- 苄基二甲基十四烷基铵;
- 苄基二甲基十六烷基铵;
- 四丁基鏻;
- 三甲基戊基鏻;
- 三甲基苯基鏻;
- 二乙基二甲基鏻;
- 二环己基二甲基鏻;
- 二甲基二苯基鏻;
- 环己基三甲基鏻;
- 甲基三苄基鏻;
- 甲基三(4-甲基苯基)鏻;
- 乙基三(正丙基)鏻;
- 三乙基戊基鏻;
- 十六烷基三丁基鏻;
- 乙基三苯基鏻;

- 正丁基三(正丙基)鏻;
- 四苯基鏻;
- 三苯基(4-甲基苯基)鏻;
- 四(羟基甲基)鏻;
- 四苯基砷鎓。

可以提到的式(IX')的鎓离子是如下阳离子:

- 三乙基锍;
- 三苯基锍。

可用于本发明方法的优选的鎓离子是季铵离子和季鏻离子。

特别优选铵离子,所述铵离子含有四个含 1 至 5 个碳原子的烷基或苄基。

关于阴离子的选择, 优选 Br^-、Cl^-或 OH^-。

最适用于本发明的催化剂是三丁基苄基铵或鏻的氯化物或溴化物、四甲基铵或鏻的氯化物或溴化物、四乙基铵或鏻的氯化物或溴化物、以及四丁基铵或鏻的氯化物或溴化物。

特别优选苄基三丁基氯化或溴化铵, 更优选氯化的衍生物。

鎓盐可以在本发明的方法中以固态的形式加入,或者以其在一种溶剂、通常是水中的溶液的形式加入。

本发明的方法优选在无溶剂的条件下进行。

本发明的方法在水溶性碱的存在下进行。

优选使用碳酸钾或碳酸钠或氨。

在优选的实施方式中, 使用碳酸钾。

碱的用量(用式(III)化合物的摩尔数和碱的摩尔数之间的比值表示)优选在 1 至 5 之间, 更优选约 4.5。

根据本发明的方法,式(III)化合物的 O-或 S-烷基化反应在相转移催化剂的存在下进行, 不同反应物通常以以上定义的比例使用。

式(III)化合物的摩尔数和式(IV)化合物的摩尔数之间的比值优选在 1 至 1.2 的范围内。

关于催化剂的用量，优选所述催化剂和式(III)化合物之间的摩尔比在 0.01 至 0.50、优选 0.05 至 0.2 的范围内。上限并不是极限值，可以显著超过该值而没有不利影响，因为催化剂可以在反应结束时循环使用。

如上所述，反应在含水介质中、优选在不存在任何有机溶剂的条件下进行。

在本发明优选的实施方式中，式(III)化合物的浓度应尽可能的高。

反应液中水的含量通常占所用反应物总重量的 30%至 100%。

反应优选采用“单釜法”进行，反应物和活性剂的加入顺序并不重要。

本发明的方法通常在室温至 80℃的温度下进行。优选温度在 50℃至 65℃之间。

反应压力并不重要，通常是大气压。

为了达到上述温度，通常采用自生压力条件。

反应时间取决于反应温度和所需的转化程度。当温度在优选的区间内时，反应时间可以有很大的变化，例如从 6 至 10 小时。

在反应结束时，式(II)的芳香族 O-或 S-烷基化的化合物包含在有机相中或构成了有机相，该有机相可以通过例如滗析与水相分离。

所得到的化合物可以用常规的技术例如蒸馏或用适宜的溶剂萃取从有机相中分离出来。

根据本发明，式(I)或(I')的化合物是生产式(V)化合物的中间体。

在随后的步骤中，如需要，可将酯功能基皂化成羧基功能基然后将得到的产物环化。在另一种方式中，如果需要的话，可以在进行硝化操作之前将式(II)化合物皂化。

为此，可将式(I)或(I')的化合物与碱在水-有机溶媒中反应。

优选的碱是氢氧化钠或氢氧化钾，以碱片或浓溶液、例如 40%氢氧化钠溶液的形式使用。

碱的用量(用式(I)或(I')化合物的摩尔数和碱的摩尔数之间的比值表示)优选在 1 和 5 之间，更优选在 1 和 2 之间。

将碱溶于水或水-有机溶媒中。

优选使用极性有机溶剂。

可以提到的更具体的适宜有机溶剂的例子是脂肪族的醇例如乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、乙二醇；脂环族醇、特别是环己醇以及芳基脂肪族醇、特别是苄醇。还可以使用以商标名 Cellosolves®销售的乙二醇的单甲醚、单乙醚、单丙醚、单丁醚。

式(I)或(I')化合物在反应液(水+有机溶剂)中的浓度可以在 5%至50%之间，优选 5%至 20%(重量)之间。

有机溶剂和水之间的体积比可以是例如 0.1 至 0.9，优选在 0.1 至 0.2 的范围内。

对有机溶剂和水/有机溶剂的比例进行选择从而使所得到的溶液是均相的。

皂化反应在室温至反应混合物的回流温度下进行，优选在接近 50℃的温度下进行。

术语“室温”通常是指 15℃至 25℃之间的温度。

在本发明的一种实施方式中，将式(I)或(I')的化合物加入含水或水-有机溶媒中，然后加入碱并将反应混合物加热至选定的温度。

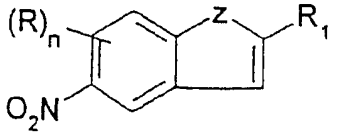
在反应结束时，如需要，用酸性溶液、优选无机酸或无机盐例如盐酸或氯化铵的溶液中和过量的碱。

所得到的产物析出沉淀，然后用常规的固/液分离技术、优选通过过滤将其分离。

然后可将得到的产物用现有技术，例如，在乙酸酐中以及在乙酸钠的存在下进行环化(Brady, W.T.; Gu, Y-Q., J. Heterocyl. Chem. 1988, 25 969-971)。

环化反应的温度可以在室温至反应溶剂的回流温度之间。

当 R_2是酯功能基时，通过将式(I)或(I')的化合物选择性皂化然后环化得到式(V)的在 4 位硝化了的苯并呋喃或苯并噻吩型的衍生物：



(V)

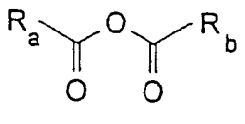
式(V)中，R、R_1、Z和n具有以上给出的含义。

在另一种实施方式中，将式(I)或(I')的化合物在含有羧酸酐的介质中、在选自金属或铵的碳酸盐和/或碳酸氢盐的碱的存在下环化。

可以具体提到的适宜的碱是碱金属或碱土金属碳酸盐和碳酸氢盐。可以使用碳酸铯，但优选使用碳酸钠或碳酸钾。

根据本发明的方法，将芳香族化合物、优选式(I)或(I')的化合物在羧酸酐中环化。

更具体地讲，所述的羧酸酐具有如下结构式：



(X)

式(X)中：

- R_a和R_b可以相同或不同，表示取代或未取代的一价烃基，该烃基可以是直链或支链的、饱和的或不饱和的无环脂肪族基团；或是单环饱和、不饱和或芳香族的碳环基团；
- R_a和R_b可以合在一起形成含有至少2个碳原子的二价直链或支链的、饱和的或不饱和的脂肪族基团。

对基团R_a和R_b的选择优选能够使酸酐在反应条件下是液体。

所用的酸酐可以环状或非环状的。

更具体地讲，可以使用在环中含有5至10个碳原子的环状酸酐，环中可以含或不含双键；其中的一个原子可以被氧原子代替。

优选环状酸酐是饱和的或者含有一个双键并且在环中含有5或6个原子。

该环可以含有一个或多个取代基。可以提到的更具体的取代基的例子是含有 1 至 12 个碳原子、优选 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基，或卤原子或三卤代甲基。

更具体地讲，当使用式(X)的非环状的酸酐时，基团 R_a 和 R_b 可以相同或不同并且表示：

- 直链或支链的无环脂肪族基团，优选含有 1 至 24 个、更优选 1 至 12 个碳原子，其可以是饱和的或在其链中含有一个或多个不饱和键、通常是 1 至 3 个不饱和键，该不饱和键可以是简单的双键；烃链可以被如下基团之一间断：-O-；-CO-；和/或带有一个或多个取代基，特别是-X；$-CX_3$；
- 含有 3 至 8 个碳原子、优选 6 个碳原子的饱和、不饱和或芳香族的碳环基团，选择性地带有一个或多个卤原子，优选氯或溴。

在以上定义的基团中，R_a 和 R_b 优选表示：

- 含有 1 至 12 个碳原子的直链或支链烷基，选择性地带有一个或多个卤原子；
- 环己基或苯基，选择性地带有一个或多个卤原子或三卤代甲基。

可以提到的酸酐的例子是：

- 乙酸酐；
- 丙酸酐；
- 异丁酸酐；
- 三氯乙酸酐；
- 三氟乙酸酐；
- 苯甲酸酐；
- 一氯乙酸酐；
- 二氯乙酸酐；
- 新戊酸酐。

在以上所列的酸酐中，优选乙酸酐。

本发明并不排除在反应液中从羧酸形成羧酸酐。

如上所述，在本发明方法的优选的实施方式中，使用有机溶剂。

有机溶剂的选择取决于许多条件。

对有机溶剂的第一个条件是它在反应液中应是稳定的。

第二个条件是溶剂应有高的沸点，优选 50℃或更高。

可以提到的适用于本发明的溶剂的例子是卤代或未卤代的芳香族烃，以及脂肪族、脂环族或芳香族醚-氧化物。以上已经给出了所述溶剂的例子。

本发明的方法还可以使用极性更强的非质子有机溶剂，可以提到的例子是直链或环状的羧酰胺类例如 N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、N,N-二乙基乙酰胺、二甲基甲酰胺(DMF)、二乙基甲酰胺或 1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)；二甲亚砜(DMSO)；六甲基磷酸三酰胺(HMPT)；四甲基脲；硝基化合物例如硝基甲烷、硝基乙烷、1-硝基丙烷、2-硝基丙烷或其混合物、硝基苯；脂肪族或芳香族腈例如乙腈、丙腈、丁腈、异丁腈、苄腈、苯乙腈；四亚甲基砜(环丁砜)。

还可以使用有机溶剂的混合物。

根据本发明的方法，将原料底物在碱和羧酸酐的存在下环化。

更具体地讲，碱的用量(用碱的摩尔数和原料底物、优选式(I)或(I')的化合物的摩尔数之间的比值表示)在 0.05 至 1.0 的范围内，优选在 0.1 至 0.2 的范围内。

羧酸酐的用量为，羧酸酐/式(I)或(I')化合物的摩尔比优选在 2 至 10 的范围内。

在使用有机溶剂的本发明方法的优选实施方式中，羧酸酐的用量为，羧酸酐/式(I)或(I')化合物的摩尔比优选在 1 至 3 的范围内，更优选在 1 至 2 的范围内。

有机溶剂的用量根据所选有机溶剂的性质来确定。

底物在有机溶剂中的浓度优选在 1 至 10 摩尔/升的范围内，更优选在 2 至 3 摩尔/升的范围内。

原料底物的环化反应在50℃至160℃、优选100℃至140℃的温度下进行。

环化反应通常在大气压下进行，但优选在控制的惰性气氛下进行。可以建立稀有气体氛围，优选使用氩气，但使用氮气较为便宜。

从实践的角度来看，该反应易于进行。

反应物的加入顺序并不重要。在一个优选的实施方式中，先加入有机溶剂(如果有的话)、底物和羧酸酐，然后加入碱并加热至所需的温度。

反应结束时得到环化的产物、优选式(V)的化合物，该产物可以通过常规方法回收。

更具体地讲，本发明涉及2-正丁基-5-硝基苯并呋喃的制备。

以下实施例举例说明了本发明，但并不以任何方式限定其范围。

实施例

实施例 1

2-(2-甲酰基-4-硝基-苯氧基)-己酸的制备

2-(2-甲酰基-4-硝基-苯氧基)-己酸可以按照如下方法制备：

将29.5g 2-(2-甲酰基-4-硝基-苯氧基)-己酸甲酯和148ml水依次加入到装有聚四氟乙烯半月形桨式搅拌器、温度计、50ml 滴液漏斗、冷凝器和氮气入口的250ml四颈反应器中。

在20分钟内加入8.4g 50%氢氧化钠水溶液。

在约25℃下搅拌15分钟后，将反应液加热至约50℃ 2小时。

将得到的澄清的红色反应液在减压下(20mmHg)部分蒸发(50ml)以除去形成的甲醇，然后再次用50ml水稀释。

在搅拌下缓慢加入10.8g浓盐酸将反应液的pH值调至约1.8，保持温度在45℃左右。

搅拌1小时后，将反应液的温度升温至约55℃ 20分钟，然后室温放置12小时。

通过用3号玻璃过滤器板过滤分离出固体产物，用50ml水洗涤两次然后在约55℃下烘箱干燥12小时。

得到 26.8g 浅黄色固体状的 2-(2-甲酰基-4-硝基-苯氧基)-己酸，熔点 110-111℃，电位分析表明其滴定浓度为 97.5%。

其 NMR 波谱如下：

RMN ^{1}H (DMSO-d6) : δ 0,91 (t, 3H, CH_3) ; 1,38 (m, 2H, $C\underline{H}_2$-CH_3) ; 1,51 (m, 2H, $C\underline{H}_2$-CH_2-CH_3) ; 2,02 (m, 2H, $C\underline{H}_2$-CH) ; 5,24 (t, 1H, CH) ; 7,34 (d, J= 9 Hz, 1H, ArH) ; 8,44 (d, J= 2 Hz, 1H, ArH) ; 8,47 (dd, J= 9 Hz, J= 2 Hz, 1H, ArH) ; 10,42 (s, 1H, CHO) ; 13,45 (宽峰 , 1H, COOH).

实施例 2

2-(2-甲酰基-4-苯氧基)-己酸的制备

2-(2-甲酰基-4-苯氧基)-己酸可以按照如下方法制备：

将 29.5g 2-(2-甲酰基-苯氧基)-己酸甲酯和 148ml 水依次加入到装有聚四氟乙烯半月形桨式搅拌器、温度计、50ml 滴液漏斗、冷凝器和氮气入口的 250ml 四颈反应器中。

在 20 分钟内加入 10.4g 50%氢氧化钠水溶液。

在约 25℃下搅拌 15 分钟后，将反应液加热至约 50℃ 2 小时。

将得到的澄清反应液在减压下(20mmHg)部分蒸发(50ml)以除去形成的甲醇，然后再次用 50ml 水稀释。

在搅拌下缓慢加入 10.8g 浓盐酸将反应液的 pH 值调至约 1.8，保持温度在 45℃左右。

搅拌 1 小时后，将反应液的温度升温至约 55℃ 20 分钟，然后室温放置 12 小时。

通过用 3 号玻璃过滤器板过滤分离出固体产物，用 50ml 水洗涤两次然后在约 55℃下烘箱干燥 12 小时。

得到 27.4g 浅黄色固体状的 2-(2-甲酰基-苯氧基)-己酸，电位分析表明其滴定浓度为 98%。

实施例 3

2-(2-甲酰基-4-硝基-苯氧基)-己酸甲酯的制备

2-(2-甲酰基-4-硝基-苯氧基)-己酸甲酯可以按照如下方法制备:

将 123g 96%的浓硫酸加入到装有聚四氟乙烯半月形桨式搅拌器、温度计、50ml 滴液漏斗、冷凝器和氮气入口的 250ml 四颈反应器中。

将反应液冷却至约 5℃，然后在该温度下加入 30g (0.12 摩尔) 2-(2-甲酰基苯氧基)-己酸甲酯。

搅拌 15 分钟后，于 2 小时内加入 15.9g 硫酸－硝酸混合物(50/50) (0.126 摩尔的 NO_2^+)，保持反应液在 5℃左右，然后在 30 分钟内加入 76.9g 冰，使硫酸的浓度达到 60%。

搅拌 10 分钟后，将反应混合物用 3 号玻璃过滤器板过滤。

将得到的粗产物溶于 100ml 二氯甲烷然后用 50ml 水洗涤两次。

将滤析出的有机相在旋转蒸发仪上在20℃至70℃和20mm汞下浓缩(持续时间: 2 小时)。

得到 32.7g 淡棕黄色固体产物，2-(2-甲酰基-4-硝基-苯氧基)-己酸甲酯的收率为 92.4%，气相色谱表明其滴定浓度为 96.7%。

其 NMR 波谱如下:

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 0.91 (t, 3H, CH_3); 1.38 (m, 2H, $C\underline{H}_2$-CH_3); 1.51 (m, 2H, $C\underline{H}_2$-CH_2-CH_3); 2.02 (m, 2H, $C\underline{H}_2$-CH); 5.24 (t, 1H, CH); 7.34 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH); 8.44 (d, J =2 Hz, 1H, ArH); 8.47 (dd, J = 9 Hz, J = 2 Hz, 1H, ArH); 10.42 (s, 1H, CHO); 13.45 (宽峰, 1H, COOH)。

实施例 4

2-(2-甲酰基-4-硝基-苯氧基)-己酸的制备

2-(2-甲酰基-4-硝基-苯氧基)-己酸可以按照如下方法制备:

将 123g 96%的浓硫酸加入到装有聚四氟乙烯半月形桨式搅拌器、温度计、50ml 滴液漏斗、冷凝器和氮气入口的 250ml 四颈反应器中。

将反应液冷却至约 5℃，然后在该温度下加入 28.4g (0.12 摩尔) 2-(2-甲酰基苯氧基)-己酸。

搅拌15分钟后，于2小时内加入15.9g硫酸－硝酸混合物(50/50)(0.126摩尔的NO_2^+)，保持反应液在5℃左右，然后在30分钟内加入76.9g冰，使硫酸的浓度达到60%。

将反应混合物用3号玻璃过滤器板过滤。

将得到的固体溶于100ml二氯甲烷然后用50ml水洗涤两次。

将滤析出的有机相在旋转蒸发仪上在20℃至70℃和20mm汞下浓缩(持续时间：2小时)。

得到32.1g淡棕黄色固体产物，2-(2-甲酰基-4-硝基-苯氧基)-己酸甲酯的收率为95%，液相色谱表明其滴定浓度为97.0%。

其NMR波谱如下:

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 0.91 (t, 3H, CH_3); 1.38 (m, 2H, $C\underline{H}_2$-CH_3); 1.51 (m, 2H, $C\underline{H}_2$-CH_2-CH_3); 2.02 (m, 2H, $C\underline{H}_2$-CH); 5.24 (t, 1H, CH); 7.34 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH); 8.44 (d, J = 2 Hz, 1H, ArH); 8.47 (dd, J = 9 Hz, J = 2 Hz, 1H, ArH); 10.42 (s, 1H, CHO); 13.45 (宽峰, 1H, COOH)。

实施例5

2-(2-甲酰基苯氧基)-己酸甲酯的制备

2-(2-甲酰基苯氧基)-己酸甲酯可以按照如下方法制备:

将87.1g (0.714摩尔)水杨醛、158.2g (0.756摩尔) 2-溴己酸甲酯、103.5g (0.75摩尔)碳酸钾和5.9g (0.0355摩尔)碘化钾依次加入到装有半月形桨式搅拌器、温度计、冷凝器和500ml滴液漏斗的1升四颈反应器中。

加入400g二甲基甲酰胺并将混合物在搅拌下于约80℃加热4小时。

冷却至约25℃后，将反应混合物用3号玻璃过滤器板过滤并用50g二甲基甲酰胺洗涤。

将滤液通过减压蒸发(25-40毫巴)进行浓缩，然后用100ml水稀释并依次用100ml二氯甲烷和50ml二氯甲烷萃取。

将合并的有机相用 50ml 水洗涤然后通过减压蒸发浓缩至干。

得到 176.1g 澄清的黄色液体，相当于 2-[2-(甲酰基苯氧基)]-己酸甲酯的收率为 98.6%，气相色谱表明其纯度为 99.6%。

实施例 6

2-(2-甲酰基苯氧基)-己酸甲酯的制备

2-(2-甲酰基苯氧基)-己酸甲酯可以按照如下方法制备：

将 130.6g (1.071 摩尔)水杨醛、237.3g (1.134 摩尔) 2-溴己酸甲酯和 155.2 g (1.125 摩尔)碳酸钾依次加入到装有半月形桨式搅拌器、温度计、冷凝器和 1000ml 滴液漏斗的 2 升四颈反应器中。

加入 600g 二甲基甲酰胺并将混合物在搅拌下于约 80℃加热 4 小时。

冷却至约 25℃后，将反应混合物用 3 号玻璃过滤器板过滤并用 75g 二甲基甲酰胺洗涤。

将滤液通过减压蒸发(25-40 毫巴)进行浓缩，然后用 150ml 水稀释并依次用 150ml 二氯甲烷和 75ml 二氯甲烷萃取。

将合并的有机相用 75ml 水洗涤然后通过减压蒸发浓缩至干。

得到 265g 澄清的黄色液体，相当于 2-[2-(甲酰基苯氧基)]-己酸甲酯的收率为 98.9%，气相色谱表明其纯度为 99.6%。