

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 51/363

C07C 63/70

C07C 65/34

C07C 67/307

C07C 69/80

C07C231/12

C07C233/65



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01808766.3

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1209336C

[22] 申请日 2001.4.27 [21] 申请号 01808766.3

[30] 优先权

[32] 2000.4.28 [33] JP [31] 131032/2000

[32] 2001.3.16 [33] JP [31] 076073/2001

[86] 国际申请 PCT/JP2001/003707 2001.4.27

[87] 国际公布 WO2001/083421 日 2001.11.8

[85] 进入国家阶段日期 2002.10.28

[71] 专利权人 日本农药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 児玉浩宜 胜平健 西田立树

日野智和 津幡健治

审查员 吕 青

[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 唐晓峰

C07C319/20 C07C323/40 C07D213/75

C07D239/34 //C07B61/00,

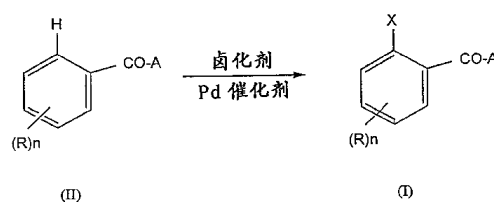
B01J31/04, B01J27/13

权利要求书 3 页 说明书 20 页

[54] 发明名称 生产 2- 卤代苯甲酸的方法

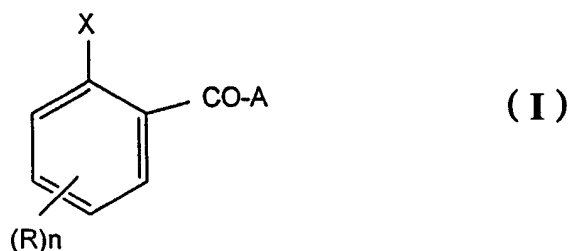
[57] 摘要

本发明提供了生产通式(I)的 2- 卤代苯甲酸的方法, 特征在于使通式(II)的苯甲酸与卤化剂在 Pd 催化剂的存在下反应: (其中 A 表示 -OH, -OM (M 是碱金属), 或 -N(R⁶)R⁷ (R⁶和 R⁷各自是 H, C₁-C₆烷基, 任选取代的苯基, 或类似物); R 是 H, C₁-C₆烷基, C₁-C₆烷基羰基, 羧基, C₁-C₁₂烷氧基羰基, 任选取代的苯基羰基, 或类似物; n 是 0-4; X 是 Cl, Br 或 I, 或另外(R)_n可以存在于彼此相邻的构成苯的碳原子上并形成 C₃-C₄亚烷基或 C₃-C₄亚烯基稠环)。



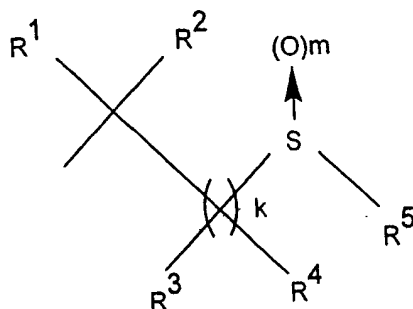
ISSN 1008-4274

1、生产用通式 (I) 表示的 2-卤代苯甲酸的方法:

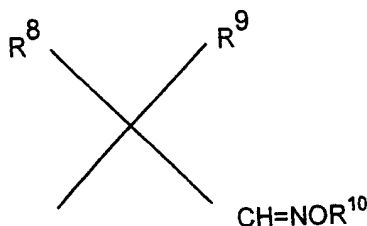


其中 X 表示氯原子, 溴原子或碘原子;

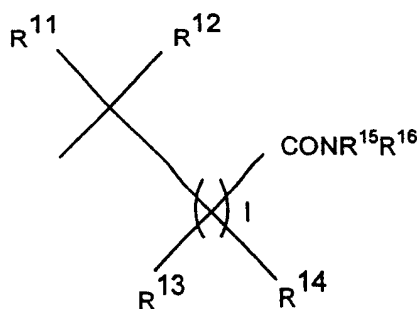
A 表示 -OH, -OM, 式中, M 表示碱金属原子, 或 $-N(R^6)R^7$, 该式中, R^6 和 R^7 可以是相同或不同的, 表示氢原子; C_1-C_6 烷基; 苯基; 具有选自硝基、 C_1-C_6 烷基亚硫酰基和 C_1-C_6 烷基磺酰基中的至少一个相同或不同的取代基的苯基; 用下式表示的基团:



在该式中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以是相同或不同的, 表示氢原子或 C_1-C_6 烷基, R^5 表示 C_1-C_6 烷基, m 表示 0 或 1 的整数, 和 k 表示 1 的整数; 用下式表示的基团:



在该式中, R^8 和 R^9 可以是相同或不同的, 表示氢原子或 C_1-C_6 烷基, R^{10} 表示 C_1-C_6 烷基; 或用下式表示的基团:



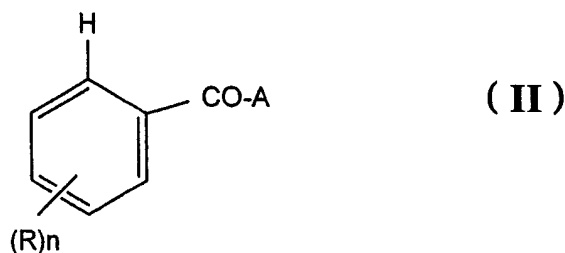
在该式中， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 可以是相同或不同的，表示氢原子或 C_1-C_6 烷基和 l 表示1或2的整数；

R 可以是相同或不同的，表示卤素原子；硝基； C_1-C_6 烷基； C_1-C_{12} 烷氧基羰基；苯基羰基；具有选自卤素原子和 C_1-C_6 烷基中的至少一个相同或不同的取代基的苯基羰基；或 $-\text{CON}(R^{17})R^{18}$ ，在该式中， R^{17} 和 R^{18} 可以是相同或不同的，表示氢原子； C_1-C_6 烷基；苯基；具有选自卤素原子、硝基、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基和卤代 C_1-C_6 烷氧基中的至少一个相同或不同的取代基的苯基；吡啶基；或具有选自 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基和卤代 C_1-C_6 烷氧基中的至少一个相同或不同的取代基的吡啶基；和

n 表示1-2的整数；

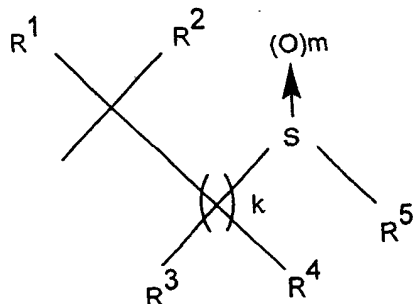
或供选择的是， $(R)_n$ 可以连接于苯环上的相邻碳原子，形成包括 C_4 亚烯基的稠环，它可以具有至少一个相同或不同的如以上所定义的取代基 R ；

特征在于使用以下通式(II)表示的苯甲酸，其中 A 、 R 和 n 如以上所定义，与卤化剂在钨催化剂的存在下反应：



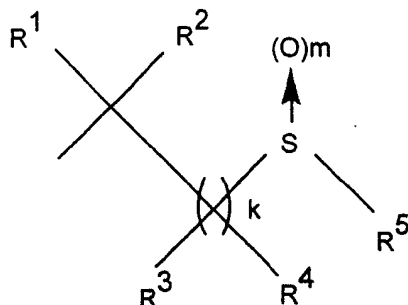
2、根据权利要求1的方法，其中 A 表示 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OM}$ ，在该式中， M 表示碱金属原子。

3、根据权利要求1的方法，其中A表示 $-N(R^6)R^7$ ，在该式中， R^6 和 R^7 可以是相同或不同的，表示氢原子； C_1-C_6 烷基；苯基；具有选自硝基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基和 C_1-C_6 烷基磺酰基中的至少一个相同或不同的取代基的苯基；或：



在该式中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以是相同或不同的，表示氢原子或 C_1-C_6 烷基， R^5 表示 C_1-C_6 烷基， m 表示0或1的整数，和 k 表示1的整数。

4、根据权利要求3的方法，其中 R^6 和 R^7 可以是相同或不同的，表示氢原子或



在该式中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以是相同或不同的，表示氢原子或 C_1-C_6 烷基， R^5 表示 C_1-C_6 烷基， m 表示0或1的整数，和 k 表示1的整数。

5、根据权利要求3的方法，其中 R^6 和 R^7 可以是相同或不同的，表示氢原子；苯基；或具有选自硝基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基和 C_1-C_6 烷基磺酰基中的至少一个相同或不同的取代基的苯基。

生产 2-卤代苯甲酸的方法

技术领域

本发明涉及用于生产作为制造药物和杀虫剂的起始原料的 2-卤代苯甲酸的方法。

背景技术

2-卤代苯甲酸作为制造药物和杀虫剂的起始原料具有重要意义。作为生产 2-卤代苯甲酸的方法，迄今为止公开了以下方法：（1）使 2-氨基苯甲酸进行 Sandmeyer 反应的方法（J. Am. Chem. Soc., 1923, 51, 1971），（2）通过使用烷基锂来利用苯甲酸的锂化的方法（J. Org. Chem., 1989, 54, 4372），（3）使用碘熏蒸硫酸的方法（Org. Synth., III, 796 (1955)），和（4）使用三氟乙酸铈(III)的方法（J. Am. Chem. Soc., 2176 (1970) 等。除了以上方法之外，已知有一种通过使用钯催化剂将卤素原子引入到苯环上的方法。然而，在该方法中，底物必须具有（5）其中杂原子如氮原子或类似物作为取代基直接连接于苯环上的官能团，如在 J. Chem. Soc. Commun., 1970, 417 中所述，或（6）其中杂原子作为取代基连接于苄基位置上的官能团，如在 J. Organometal. Chem., 262, C11 (1984) 中所述，以及这些方法大多数需要使用化学计量的钯。虽然这些方法的一些要求使用仅催化量的钯，但其中所指的“催化量”不是如此少的，而是还高达大约 5-20%，基于底物的量。另一方面，还已知有（7）一种通过使用钯催化剂将碳取代基引入到苯甲酸底物的苯环上的方法，如在 J. Org. Chem., 1998, 63, 5211 中所述，然而，在这类反应中没有报道卤化的情况，以及催化剂循环仅能够通过结合铜盐与氧来形成。

然而，所有这些方法都是不利的，在于方法（1）具有爆炸的危险和形成了大量的酸性废水；方法（2）需要 0℃ 或 0℃ 以下的低温；方

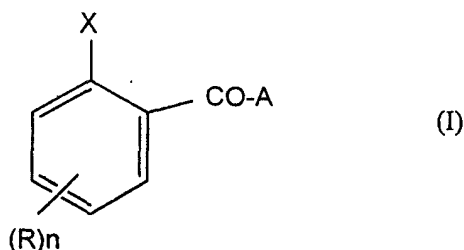
法(3)形成了大量的硫酸作为废水和在区域选择性上是不充分的;方法(4)需要以至少与起始原料相等的量使用高毒性金属;方法(5)和(6)不适用于苯甲酸或需要使用大量的昂贵的钯催化剂,以及方法(7)不适用于催化卤化。

如以上所述,所有现有技术方法从安全性的观点来考虑或因为废水的问题,或不能实现在苯甲酸的特定部位上的卤化而在工业上是不利的。因此,本发明的目的是建立用于区域选择性卤化反应的方法,该方法使得该反应可以通过使用催化量的金属在温和的条件下进行。

为了解决上述问题,本发明人进行了细致而深入的研究。结果,通过使以通式(II)表示的苯甲酸或它的衍生物与卤化剂在催化量的钯催化剂的存在下,在有或无适宜惰性溶剂的情况下反应来获得。基于上述结果,完成了本发明。

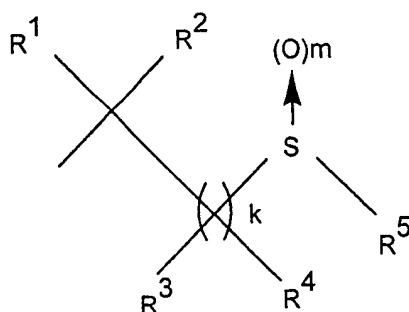
本发明的公开

因此,本发明涉及生产用通式(I)表示的2-卤代苯甲酸的方法:

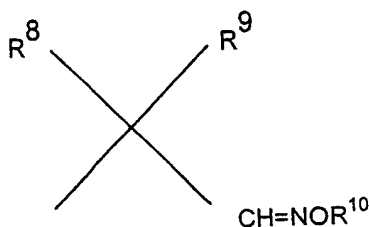


{其中 X 表示氯原子, 溴原子或碘原子;

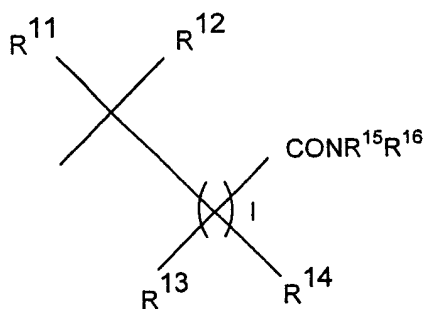
A 表示-OH, -OM (在该式中, M 表示碱金属原子) 或-N(R⁶)R⁷ (在该式中, R⁶ 和 R⁷ 可以是相同或不同的, 表示氢原子; C₁-C₆ 烷基; 苯基; 具有选自卤素原子、氰基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基亚硫酰基和 C₁-C₆ 烷基磺酰基中的至少一个相同或不同的取代基的苯基; 用下式表示的基团:



(在该式中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以是相同或不同的, 表示氢原子或 C_1-C_6 烷基, R^5 表示 C_1-C_6 烷基, m 表示0或1的整数, 和 k 表示1或2的整数); 用下式表示的基团:



(在该式中, R^8 、 R^9 和 R^{10} 可以是相同或不同的, 表示氢原子或 C_1-C_6 烷基); 或用下式表示的基团:



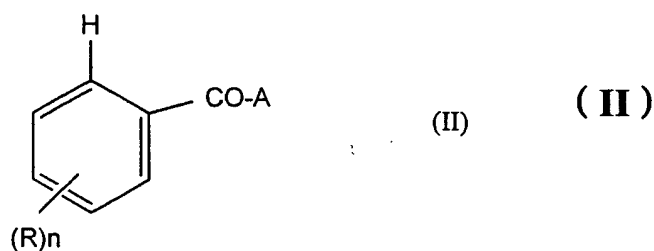
(在该式中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 可以是相同或不同的, 表示氢原子或 C_1-C_6 烷基和1表示1或2的整数);

R 可以是相同或不同的, 表示氢原子; 卤素原子; 氰基; 硝基; C_1-C_6 烷基; C_1-C_6 烷基羰基; 羧基; C_1-C_{12} 烷氧基羰基; 苯基羰基; 具有选自卤素原子、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷基和卤代 C_1-C_6 烷氧基中的至少一个相同或不同的取代基的苯基

羰基；苄基羰基；在其环上具有选自卤素原子、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷基和卤代 C_1-C_6 烷氧基中的至少一个相同或不同的取代基的苄基羰基；或 $-\text{CON}(\text{R}^{17})\text{R}^{18}$ （在该式中， R^{17} 和 R^{18} 可以是相同或不同的，表示氢原子； C_1-C_6 烷基；苯基；具有选自卤素原子、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷基和卤代 C_1-C_6 烷氧基中的至少一个相同或不同的取代基的苯基；吡啶基；具有选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷基和卤代 C_1-C_6 烷氧基中的至少一个相同或不同的取代基的吡啶基；苄基；或在其环上具有选自卤素原子、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷基和卤代 C_1-C_6 烷氧基中的至少一个相同或不同的取代基的苄基）；和
 n 表示0-4的整数；

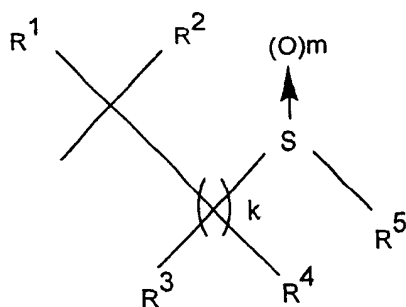
或供选择的是， $(\text{R})_n$ 可以连接于苯环上的相邻碳原子，形成包括 C_3-C_4 亚烷基或 C_3-C_4 亚烯基的稠环，它可以具有至少一个相同或不同的取代基 R （ R 如以上所定义）；

特征在于使用以下通式（II）表示的苯甲酸（其中A、R和 n 如以上所定义）与卤化剂在钯催化剂的存在下反应：



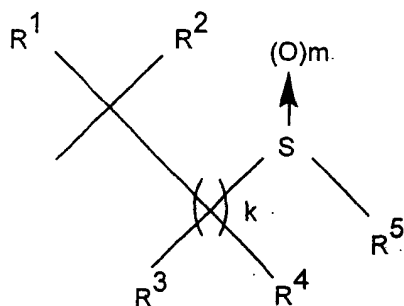
按照本发明的一个优选方案，其中A表示-OH或-OM，在该式中，M表示碱金属原子。

按照本发明的一个优选方案，其中A表示 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ ，在该式中， R^6 和 R^7 可以是相同或不同的，表示氢原子； C_1-C_6 烷基；苯基；具有选自硝基、 C_1-C_6 烷基亚硫酰基和 C_1-C_6 烷基磺酰基中的至少一个相同或不同的取代基的苯基；或：



在该式中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以是相同或不同的，表示氢原子或 C_1-C_6 烷基， R^5 表示 C_1-C_6 烷基， m 表示0或1的整数，和 k 表示1的整数。

按照本发明的一个优选方案，其中 R^6 和 R^7 可以是相同或不同的，表示氢原子或



在该式中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以是相同或不同的，表示氢原子或 C_1-C_6 烷基， R^5 表示 C_1-C_6 烷基， m 表示0或1的整数，和 k 表示1的整数。

按照本发明的一个优选方案，其中 R^6 和 R^7 可以是相同或不同的，表示氢原子；苯基；或具有选自硝基、 C_1-C_6 烷基亚硫酰基和 C_1-C_6 烷基磺酰基中的至少一个相同或不同的取代基的苯基。

实施本发明的方式

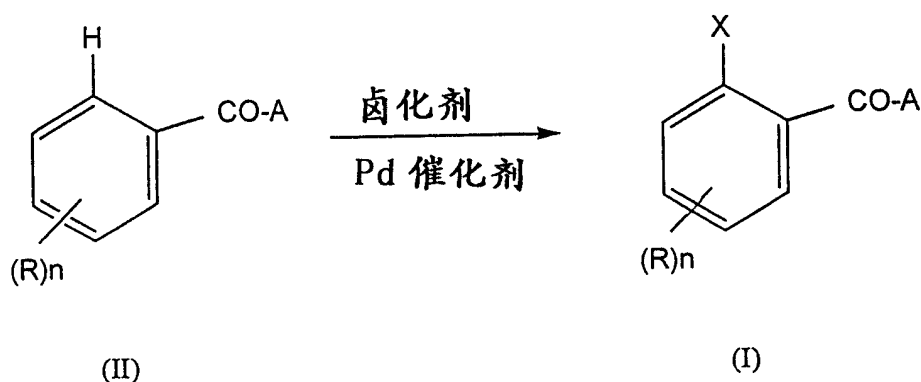
在用通式(I)表示的本发明的2-卤代苯甲酸的定义中，术语“卤素原子”是指氯原子，溴原子，碘原子或氟原子；“ C_1-C_6 烷基”是指具有1-6个碳原子的直链或支链烷基如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，正己基等；“卤代

$C_1 - C_6$ 烷基”是指被至少一个相同或不同的卤素原子取代的具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基；“ $C_3 - C_4$ 亚烷基”是指具有 3-4 个碳原子的直链或支链亚烷基如亚丙基，三亚甲基，甲基亚丙基，四亚甲基等；“ $C_3 - C_4$ 亚烯基”是指在分子中具有 3-4 个碳原子和双键的直链或支链亚烯基；

“碱金属原子”是指碱金属原子如钠，钾，锂等；和

“杂芳氧基”是指在环上具有 1-3 个氮原子的 6 元杂环芳氧基，如 2-吡啶氧基，3-吡啶氧基，4-吡啶氧基，3-哒嗪氧基，4-哒嗪氧基，2-嘧啶氧基，4-嘧啶氧基，5-嘧啶氧基，2-吡嗪氧基，2-三嗪氧基等。

用于生产 2-卤代苯甲酸的本发明的方法能够用图表示如下：



其中 A、R、n 和 X 如以上所定义。

也就是说，用通式 (I) 表示的 2-卤代苯甲酸能够通过用通式 (II) 表示的苯甲酸与各种卤化剂在钯催化剂的存在下，在有或无适合惰性溶剂的情况下反应来生产。

例如，作为钯催化剂，能够使用二价钯化合物如乙酸钯，氯化钯，硝酸钯等和通过将配体如乙腈，三苯基膦，苄腈或类似物配位于上述钯化合物所获得的钯配合物。这些钯催化剂可以单独或作为两种或多种的混合物使用。

钯催化剂以基于通式 (II) 的苯甲酸的催化量，和通常以大约 1/100,000 当量到 1/2 当量，优选 1/100,000 当量到 1/10 当量，和进一步优选大约 1/10,000 当量到 1/100 当量的量使用，基于通式 (II)

的苯甲酸。

作为能够在该反应中使用的卤化剂，能够提到分子卤素如 I_2 、 Cl_2 、 Br_2 、 ICl 等和具有连接于属于周期表 15 族的元素的卤素原子的化合物如 N-氯丁二酰亚胺，N-碘丁二酰亚胺，1,3-二碘乙内酰脲，1,3-二碘-5,5-二甲基乙内酰脲等。卤化剂以 1/2 当量到过量的量使用，基于用通式 (II) 表示的苯甲酸，优选以大约 1 当量到大约 3 当量和进一步优选大约 1 当量到大约 1.5 当量的量使用，基于式 (II) 的苯甲酸。

在该反应中使用的惰性溶剂不是特别限制的，除非它显著阻碍了该反应的进程。能够使用的惰性溶剂包括有机酸类溶剂如乙酸等；醚类溶剂如二噁烷，四氢呋喃 (THF)，二乙醚等；酰胺类溶剂如二甲基甲酰胺 (DMF)，二甲基乙酰胺 (DMA)，N-甲基吡咯烷酮等；芳族类溶剂如甲苯等；酯类溶剂如乙酸乙酯等；酮类溶剂如甲基乙基酮等；卤化烃类溶剂如氯仿，二氯甲烷等；水；等等。这些溶剂可以单独使用或作为两种或多种的混合物使用。

该反应能够在室温到所用溶剂的沸点范围内的温度，优选在大约 40℃ 到大约 200℃ 的温度，和进一步优选在大约 50℃ 到大约 120℃ 的温度进行。

在该反应中，根据需要，可以使用干燥剂、溶解助剂、补充催化剂、配位化合物、金属盐等。能够使用的添加剂包括例如乙酸钠，乙酸铜，苄腈，三苯基膦，过碘酸，分子筛等。

实施例

接下来，通过参考典型实施例和对比实施例来更具体地解释本发明。本发明决不受这些实施例的限制。

实施例 1

向 50ml 玻璃反应器中连续引入 50mg 的乙酸钪，0.3g 的邻甲苯甲酸和 0.5g 的 N-碘丁二酰亚胺，然后引入 11ml 的 DMF。这样获得的混合物在搅拌的同时在 100℃ 下加热 6 小时。在反应完成后，将反应混合物冷却到室温，倒入水中，然后目标产物用乙酸乙酯萃取。在将混

合物分成层后，有机层连续用硫代硫酸钠的水溶液和氯化钠的水溶液洗涤，再用无水硫酸镁干燥，以及在减压下蒸馏掉溶剂。这样，获得了粗产物。

将以上获得的部分粗产物溶解在氘-DMSO 中，再测量它的 400MHz-NMR。结果，发现起始原料被彻底消耗和转化率是 100%。目标化合物，即 2-碘-6-甲基苯甲酸具有 92% 的纯度。

碘化到 2-位上的区域选择性是 100%。

^1H -NMR(δ) 中的化学位移: 2.27(3H, s), 7.03(1H, t), 7.26(1H, d), 7.65(1H, d), 11.8(1H, s)。

实施例 2

向与实施例 1 相同的反应器中连续引入 50mg 的乙酸钯, 0.3g 的邻甲苯甲酸, 0.36g 的 ICl , 0.36g 的乙酸钠, 1ml 的乙酸和 11ml 的 DMF。然后，这样获得的混合物在搅拌的同时在 60℃ 下加热 4 小时。在反应完成后，将反应混合物冷却到室温，以及重复实施例 1 的工序以获得粗产物。以与实施例 1 相同的方式通过 400MHz-NMR 分析该产物，揭示目标 2-碘-6-甲基苯甲酸的形成率是 50%。

碘化到 2-位上的区域选择性是 100%。

实施例 3

向与实施例 1 相同的反应器中加入 0.07g 的 K_2PdCl_4 , 0.35g 的邻甲苯甲酸钠, 0.36g 的 ICl , 6ml 的水和 6ml 的二噁烷。这样获得的混合物在搅拌的同时在 100℃ 下加热 6 小时。在反应完成后，将反应混合物冷却到室温，倒入水中和用稀盐酸酸化，以及目的化合物用乙酸乙酯萃取。在将混合物分离成各相后，有机层连续用硫代硫酸钠的水溶液和氯化钠的水溶液洗涤，再用无水硫酸镁干燥，以及在减压下蒸馏掉溶剂。这样，获得了粗产物。

与实施例 1 的相同 400MHz-NMR 分析揭示，目标 2-碘-6-甲基苯甲酸的形成率是 40%。

实施例 4

向与实施例 1 相同的反应器中加入 5mg 的乙酸钯, 0.5g 的邻苯二

甲酸单正丁基酯, 0.51g 的 N-碘丁二酰亚胺和 11ml 的 DMF。这样获得的混合物在搅拌的同时在 100℃ 下加热 6 小时。在反应完成后, 将反应混合物冷却到室温, 以及用与实施例 1 相同的方式处理, 获得了粗产物。与实施例 1 的相同 400MHz-NMR 分析揭示, 目标 6-碘-邻苯二甲酸单丁基酯的形成率是 45%。

碘化到 6-位上的区域选择性是 100%。

¹H-NMR(δ) 中的化学位移: 0.88(3H, t), 1.35(2H, q), 1.62(2H, q), 4.18(2H, q), 7.24(1H, t), 7.90(1H, d), 8.05(1H, d), 10.70(1H, s), 12.51(1H, s)。

实施例 5

向与实施例 1 相同的反应器中连续引入 50mg 的乙酸钼, 0.3g 的邻甲苯甲酸, 0.28g 的碘, 0.13g 的过碘酸, 10ml 的乙酸和 1ml 的水。然后, 这样获得的混合物在搅拌的同时在 70℃ 下加热 4 小时。在反应完成后, 将反应混合物冷却和倒入水中, 以及目标产物用乙酸乙酯萃取。在分离成各层后, 有机层连续用硫代硫酸钠的水溶液和氯化钠的水溶液洗涤, 再用无水硫酸镁干燥。通过在减压下蒸馏掉溶剂, 获得了目标化合物的粗产物。与实施例 1 相同的 400MHz-NMR 分析揭示目标 2-碘-6-甲基苯甲酸的形成率是 50%。

碘化到 2-位上的区域选择性是 100%。

实施例 6

向与实施例 1 相同的反应器中连续引入 50mg 的乙酸钼, 0.3g 的邻甲苯甲酸, 3g 的乙酸钠, 0.36g 的 ICl, 和 11ml 的乙酸。这样获得的混合物在搅拌的同时在 100℃ 下加热 10 小时。在反应完成后, 在减压下蒸馏掉乙酸, 以及残余物用乙酸乙酯萃取。有机层连续用硫代硫酸钠的水溶液和氯化钠的水溶液洗涤, 再用无水硫酸镁干燥。通过在减压下蒸馏掉溶剂, 获得了目标化合物的粗产物。与实施例 1 相同的 400MHz-NMR 分析揭示目标 2-碘-6-甲基苯甲酸的形成率是 60%。

碘化到 2-位上的区域选择性是 100%。

实施例 7

向与实施例 1 相同的反应器中加入 82mg 的乙酸钪, 0.5g 的邻甲苯甲酸, 0.49g 的 N-氯丁二酰亚胺和 18ml 的 DMF。这样获得的混合物在搅拌的同时在 100℃ 下加热 5 小时。在反应完成后, 将反应混合物冷却, 倒入水中, 然后目标产物用乙酸乙酯萃取。在分成层后, 有机层连续用硫代硫酸钠的水溶液和氯化钠的饱和水溶液洗涤, 再用无水硫酸镁干燥。通过在减压下蒸馏掉溶剂, 获得了目标化合物的粗产物。与实施例 1 相同的 400MHz-NMR 分析揭示目标 2-氯-6-甲基苯甲酸的形成率是 83%。

氯化到 2-位上的区域选择性是 100%。

¹H-NMR (δ) 中的化学位移: 2.43 (3H, s), 7.13 (1H, m), 7.24 (2H, m), 9.15 (1H, s)。

实施例 8

向与实施例 1 相同的反应器中加入 17mg 的乙酸钪, 154mg 的 1,3-二碘-5,5-二甲基乙内酰脲, 0.4g 的 2-(1,1-二甲基-2-甲基硫乙基氨基羰基)-4'-七氟异丙基-2'-甲基苯甲酰苯胺和 15ml 的 THF。混合物在搅拌的同时在 70℃ 下加热 2.5 小时。在反应完成后, 将液体反应混合物冷却和倒入水中, 以及目标产物用乙酸乙酯萃取。在分成层后, 有机层连续用硫代硫酸钠的水溶液和氯化钠的饱和水溶液洗涤, 再用无水硫酸镁干燥。通过在减压下蒸馏掉溶剂, 获得了目标化合物的粗产物。与实施例 1 相同的 400MHz-NMR 揭示目标 2-(1,1-二甲基-2-甲基硫乙基氨基羰基)-3-碘-4'-七氟异丙基-2'-甲基苯甲酰苯胺的形成率是 88%。

碘化到 3-位上的区域选择性是 100%。

¹H-NMR 化学位移 (δ): 1.42 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.82 (2H, s), 6.10 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.40 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.43 (1H, d), 8.56 (1H, s)。

实施例 9

向与实施例 1 相同的反应器中加入 10mg 的乙酸钪, 0.27g 的 N-氯丁二酰亚胺, 0.5g 的 2-(4-氟苯基羰基)-苯甲酸和 20ml 的 DMF。这样

获得的混合物在搅拌的同时在 70℃ 下加热 3 小时。在反应完成后，将反应混合物冷却到室温和倒入水中，再用乙酸乙酯萃取。有机层连续用硫代硫酸钠的水溶液和氯化钠的饱和水溶液洗涤，再用无水硫酸镁干燥。通过在减压下蒸馏溶剂，获得了目标化合物的粗产物。与实施例 1 相同的 400MHz-NMR 揭示，目标 2-氯-6-(4-氯苯基羰基)-苯甲酸的形成率是 80%。

¹H-NMR 化学位移 (δ): 7.09 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.59 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.09 (1H, d), 10.72 (1H, s)。

氯化到 2-位上的区域选择性是 100%。

实施例 10

向与实施例 1 相同的反应器中加入 23mg 的乙酸钯，0.23g 的 N-碘丁二酰亚胺，0.57g 的 2-(3-(1,1-二甲基-2-甲基硫乙基氨基羰基)-4'-七氟异丙基-2'-甲基)-萘甲酰苯胺和 20ml 的 DMF。这样获得的混合物在搅拌的同时在 70℃ 下加热 2 小时。在反应完成后，将反应混合物冷却到室温，倒入水中，目标产物再用乙酸乙酯萃取。有机层连续用硫代硫酸钠的水溶液和氯化钠的饱和水溶液洗涤，再用无水硫酸镁干燥。通过在减压下蒸馏溶剂，获得了目标化合物的粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法（乙酸乙酯/正己烷=1/8）纯化，获得了 0.57g 的 1-碘-2-(1,1-二甲基-2-甲基硫乙基氨基羰基)-4'-七氟异丙基-2'-甲基-3-萘甲酰苯胺（收率 70%，熔点 228-230℃）。

碘化到 1-位上的区域选择性是 100%。

实施例 11

向与实施例 1 相同的反应器中加入 14mg 的乙酸钯，0.23g 的 N-碘丁二酰亚胺，0.34g 的 2-(1,1-二甲基-2-甲基硫乙基氨基羰基)-4-氯-4'-七氟异丙基-2'-甲基苯甲酰苯胺和 10ml 的 DMF。这样获得的混合物在搅拌的同时在 70℃ 下加热 2 小时。

在反应结束后，将反应混合物冷却到室温，倒入水中，以及目标产物用乙酸乙酯萃取。有机层连续用硫代硫酸钠的水溶液和氯化钠的饱和水溶液洗涤，再用无水硫酸镁干燥。通过在减压下蒸馏溶剂，获得

了粗产物。粗产物用硅胶柱色谱法（乙酸乙酯/正己烷=1/8）纯化，获得了 0.32g 的 2-(1,1-二甲基-2-甲基亚硫酰基乙基氨基羰基)-3-碘-4-氯-4'-七氟异丙基-2'-甲基苯甲酰苯胺（收率 78%，熔点 225℃）。

碘化到 3-位上的区域选择性是 100%。

实施例 12

向与实施例 1 相同的反应器中加入 2mg 的乙酸钯，1.72g 的 1,3-二碘-5,5-二甲基乙内酰脲，4.8g 的 2-(1,1-二甲基-2-甲基亚硫酰基乙基氨基羰基)-4'-七氟-异丙基-2'-甲基苯甲酰苯胺和 90ml 的 THF。这样获得的混合物在搅拌的同时在 70℃ 下加热 5 小时。在反应结束后，将反应混合物冷却到室温，倒入水中，以及目标产物用乙酸乙酯萃取。有机层连续用硫代硫酸钠的水溶液和氯化钠的饱和水溶液洗涤，再用无水硫酸镁干燥。通过在减压下蒸馏溶剂，获得了粗产物。产物通过硅胶柱色谱法纯化（乙酸乙酯/正己烷=1/3），获得了 5.5g 的 3-碘-2-(1,1-二甲基-2-甲基亚硫酰基乙基氨基羰基)-4'-七氟异丙基-2'-甲基苯甲酰苯胺（收率 92%）。

碘化到 3-位上的区域选择性是 100%。

¹H-NMR 化学位移(δ): 1.60(6H, d), 2.21(3H, s), 2.38(3H, s), 2.85(1H, d), 3.10(1H, d), 6.68(1H, s), 7.22(1H, t), 7.42(1H, s), 7.48(1H, d), 7.78(1H, d), 8.00(1H, d), 8.43(1H, d), 8.45(1H, s)。

实施例 13

向与实施例 1 相同的反应器中加入 1.5mg 的乙酸钯，0.83g 的 1,3-二碘-5,5-二甲基乙内酰脲，1.0g 的 2-(1,1-二甲基-2-甲基亚硫酰基乙基氨基羰基)苯甲酸甲酯和 5ml 的 N-甲基吡咯烷酮。这样获得的混合物在搅拌的同时在 90℃ 下加热 2 小时。在反应结束后，将反应混合物冷却到室温，倒入水中，以及目标产物用乙酸乙酯萃取。有机层连续用硫代硫酸钠的水溶液和氯化钠的饱和水溶液洗涤，再用无水硫酸镁干燥。通过在减压下蒸馏，获得了粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法（乙酸乙酯/正己烷=1/3）纯化，获得了 1.27g 的 3-碘-2-(1,1-二甲基-2-甲基亚硫酰基乙基氨基羰基)苯甲酸甲酯（收率 89.1%，熔点

150.7 - 151.8℃)。

碘化到 3-位上的区域选择性是 100%。

实施例 14

向与实施例 1 相同的反应器中加入 5mg 的乙酸钯, 0.3g 的邻甲苯甲酸, 0.5g 的 N-碘丁二酰亚胺和 11ml 的 DMF。这样获得的混合物在搅拌的同时在 100℃下加热 6 小时。在反应结束后, 将反应混合物冷却到室温, 倒入水中, 以及目标产物用乙酸乙酯萃取。混合物被分成层, 有机层连续用硫代硫酸钠的水溶液和氯化钠的水溶液洗涤, 再用无水硫酸镁干燥, 然后在减压下蒸馏溶剂, 获得了粗产物。将一部分粗产物溶解在 DMSO-d₆ 中, 并通过 400MHz-NMR 分析。结果, 目标 2-碘-6-甲基苯甲酸的形成率测得为 79%。

碘化到 2-位上的区域选择性是 100%。

实施例 15

向与实施例 1 相同的反应器中加入 0.10g 的乙酸钯, 0.40g 的 2-甲基-2'-甲基亚硫酸基苯甲酰苯胺, 0.33g 的 1,3-二碘-5,5-二甲基乙内酰脲和 5ml 的 N,N-二甲基乙酰胺。这样获得的混合物在 90℃下搅拌 2 小时。在冷却到室温后, 反应混合物用塞力特硅藻土过滤, 再将滤液倒入硫代硫酸钠的饱和水溶液中和用乙酸乙酯萃取。有机层用 0.1N 含水盐酸洗涤和用无水硫酸钠干燥, 以及在减压下蒸馏出溶剂。这样获得的浓缩物通过硅胶干燥柱色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯=1/2)。这样, 获得了 0.43g (收率 72%) 的 2-碘-6-甲基-2'-甲基亚硫酸基苯甲酰苯胺。碘化到 2-位上的选择性是 100%。

¹H-NMR(CDCl₃, ppm, δ): 2.45(3H, s), 3.00(3H, s), 6.99(1H, dd), 7.18-7.25(2H, m), 7.33(1H, dd), 7.57(1H, dd), 7.66(1H, d), 8.72(1H, d), 10.62(1H, bs)。

实施例 16

2-甲基-2'-硝基苯甲酰苯胺以与实施例 15 相同的方式进行处理, 获得了 2-碘-6-甲基-2'-硝基苯甲酰苯胺(收率 39%, 熔点 114.8℃)。碘化到 2-位上的区域选择性是 100%。

实施例 17

2,4-二甲基苯甲酰苯胺以与实施例 15 相同的方式进行处理, 获得了 2-碘-4,6-二甲基苯甲酰苯胺(收率 17%)。碘化到 2-位上的区域选择性是 100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm, δ): 2.29(3H, s), 2.40(3H, s), 7.03(1H, s), 7.18(1H, ddd), 7.28(1H, bs), 7.39(2H, dd), 7.52(1H, s), 7.63(2H, dd)。

实施例 18

2,4-二甲基-2'-甲基磺酰基苯甲酰苯胺以与实施例 15 相同的方式进行处理, 获得了 2-碘-4,6-二甲基-2'-甲基磺酰基苯甲酰苯胺(收率 14%)。碘化到 2-位上的区域选择性是 100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm, δ): 2.29(3H, s), 2.39(3H, s), 3.16(s), 7.02(1H, ss), 7.26(1H, dd), 7.51(1H, s), 7.71(1H, ddd), 7.95(1H, dd), 8.70(1H, dd), 9.56(1H, bs)。

实施例 19

2,4-二甲基-2'-甲基亚硫酰基苯甲酰苯胺以与实施例 15 相同的方式进行处理, 只是乙酸钼的量降低至 3.3mg, 获得了 2-碘-4,6-二甲基-2'-甲基亚硫酰基-苯甲酰苯胺(收率 36%, 熔点 113.6℃)。碘化到 2-位上的区域选择性是 100%。

实施例 20

N-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基)-2-硝基苯甲酰胺以与实施例 19 相同的方式处理, 只是 N-碘丁二酰亚胺用作碘化剂, 获得了 N-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基)-2-碘-6-硝基苯甲酰胺(收率 43%, 熔点 114-115℃)。碘化到 2-位的选择性是 100%。

实施例 21

2-(1,1-二甲基-2-甲基亚硫酰基乙基氨基羰基)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基氧基)-2-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺以与实施例 19 相同的方式处理, 获得了 2-(1,1-二甲基-2-甲基亚硫酰基乙基氨基羰基)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基氧基)-2-

甲基吡啶-3-基)-3-碘苯甲酰胺 (收率 98%)。碘化到 3-位上的选择性是 100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm, δ): 1.61 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.98 (1H, d), 3.13 (1H, d), 6.53 (1H, m), 6.82 (2H, m), 7.16 (1H, t), 7.73 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.44 (1H, s)。

实施例 22

2-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基氨基羰基)-4-氟-4'-七氟异丙基-2'-甲基苯甲酰苯胺以与实施例 20 相同的方式进行处理,只是乙酸钼的量改变为 33mg 和反应温度改变为 70℃,获得了 2-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基氨基羰基)-4-氟-4'-七氟异丙基-3-碘-2'-甲基苯甲酰苯胺 (收率 79%, 熔点 218-220℃)。碘化到 3-位上的区域选择性是 100%。

实施例 23

5-氯-2-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基氨基羰基)-4'-七氟异丙基-2'-甲基苯甲酰苯胺以与实施例 22 相同的方式进行处理,获得了 5-氯-2-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基氨基羰基)-4'-七氟异丙基-3-碘-2'-甲基苯甲酰苯胺 (收率 80%, 熔点 227℃)。碘化到 3-位上的区域选择性是 100%。

实施例 24

5-溴-2-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基氨基羰基)-4'-七氟异丙基-2'-甲基苯甲酰苯胺以与实施例 22 相同的方式进行处理,获得了 5-溴-2-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基氨基羰基)-4'-七氟异丙基-3-碘-2'-甲基苯甲酰苯胺 (收率 75%, 熔点 205-207℃)。碘化到 3-位上的区域选择性是 100%。

实施例 25

2-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基氨基羰基)-4'-七氟异丙基-2',5-二甲基苯甲酰苯胺以与实施例 22 相同的方式进行处理,获得了 2-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基氨基羰基)-4'-七氟异丙基-3-碘-2',5-二甲基苯甲酰苯胺 (收率 48%, 熔点 234-235℃)。碘化到 3-

位上的区域选择性是 100 %。

实施例 26

2-(1, 1-二甲基-2-甲基硫基乙基氨基羧基)-4'-七氟异丙基-4-甲氧基-2'-甲基苯甲酰苯胺以与实施例 22 相同的方式进行处理, 获得了 2-(1, 1-二甲基-2-甲基硫基乙基氨基羧基)-4'-七氟异丙基-3-碘-4-甲氧基-2'-甲基苯甲酰苯胺 (收率 84 %, 熔点 153 - 155℃)。碘化到 3-位上的区域选择性是 100 %。

实施例 27

2-(1, 1-二甲基-2-甲基硫基乙基氨基羧基)-4'-七氟异丙基-2'-甲基-4-三氟甲氧基苯甲酰苯胺以与实施例 22 相同的方式进行处理, 获得了 2-(1, 1-二甲基-2-甲基硫基乙基氨基羧基)-4'-七氟异丙基-3-碘-2'-甲基-4-三氟甲氧基苯甲酰苯胺 (收率 86 %, 熔点 213 - 214℃)。碘化到 3-位上的区域选择性是 100 %。

实施例 28

3-(1, 1-二甲基-2-甲基硫基乙基氨基羧基)-4'-七氟异丙基-2'-甲基-2-萘甲酰苯胺以与实施例 22 相同的方式进行处理, 获得了 2-(1, 1-二甲基-2-甲基硫基乙基氨基羧基)-4'-七氟异丙基-1-碘-2'-甲基-3-萘甲酰苯胺 (收率 70 %, 熔点 228 - 230℃)。碘化到 1-位上的区域选择性是 100 %。

实施例 29

2'-甲基-8-(1-甲基-2-甲基硫基乙基氨基羧基)-4'-三氟甲氧基-1-萘甲酰苯胺以与实施例 22 相同的方式进行处理, 获得了 7-碘-2'-甲基-8-(1-甲基-2-甲基硫基乙基氨基羧基)-4'-三氟甲氧基-1-萘甲酰苯胺 (收率 75 %, 熔点 176 - 178℃)。碘化到 1-位上的区域选择性是 100 %。

实施例 30

2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(1, 1-二甲基-2-甲基硫基乙基)苯甲酰胺以与实施例 22 相同的方式进行处理, 获得了 2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(1, 1-二甲基-2-甲基硫基乙基)-6-碘苯甲酰胺 (收率 85 %, 熔点 153 - 155℃)。

熔点 128 - 130℃)。碘化到 6-位上的区域选择性是 100%。

实施例 31

2-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基氧基)-N-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基)苯甲酰胺以与实施例 22 相同的方式进行处理, 获得了 2-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基氧基)-N-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基)-6-碘苯甲酰胺(收率 81%, 熔点 83 - 85℃)。碘化到 6-位上的区域选择性是 100%。

实施例 32

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氧基)-N-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基)苯甲酰胺以与实施例 22 相同的方式进行处理, 获得了 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氧基)-N-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基)-6-碘苯甲酰胺(收率 89%, 折光指数(21.0℃) 1.5765)。碘化到 6-位上的区域选择性是 100%。

实施例 33

N-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基)-2-(4-三氟甲基苯基)苯甲酰胺以与实施例 22 相同的方式进行处理, 获得了 N-(1,1-二甲基-2-甲基硫基乙基)-6-碘-2-(4-三氟甲基苯基)苯甲酰胺(收率 61%, 熔点 194 - 196℃)。碘化到 6-位上的区域选择性是 100%。

实施例 34

N-(1,1-二甲基-2-甲基亚硫酰基乙基)-2-(4-三氟甲基苯基)苯甲酰胺以与实施例 22 相同的方式进行处理, 只是乙酸钨的量减少到 3.3mg, 获得了 N-(1,1-二甲基-2-甲基亚硫酰基乙基)-6-碘-2-(4-三氟甲基苯基)苯甲酰胺(收率 64%, 熔点 155 - 158℃)。碘化到 6-位上的区域选择性是 100%。

实施例 35

2-(1,1-二甲基-2-(N-甲氧基亚氨基)乙基氨基羰基)-4'-(1,1,2,3,3,3-六氟丙-1-基氧基)-2'-甲基苯甲酰苯胺以与实施例 22 相同的方式进行处理, 不同的是乙酸钨的量改变为 67mg 和反应温度改变为 90℃, 获得了 2-(1,1-二甲基-2-(N-甲氧基亚氨基)乙基

氨基羰基)-4'-(1,1,2,3,3,3-六氟丙-1-基氧基)-3-碘-2'-甲基苯甲酰苯胺(收率 78%, 熔点 188℃)。碘化到 3-位上的区域选择性是 100%。

实施例 36

向与实施例 1 相同的反应器中加入 0.17g 的乙酸钼, 0.40g 的 2-(1,1-二甲基-2-(N-甲氧基亚氨基)乙基氨基羰基)-4'-七氟异丙基-2'-甲基苯甲酰苯胺, 0.15g 的 N-溴-丁二酰亚胺和 5ml 的四氢呋喃。混合物在搅拌的同时在回流下加热 2 小时。在将反应混合物冷却之后, 在减压下蒸馏溶剂, 这样获得的浓缩物通过硅胶干燥柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化, 获得了 0.31g 的 3-溴-2-(1,1-二甲基-2-(N-甲氧基亚氨基)-乙基氨基羰基)-4'-七氟异丙基-2'-甲基苯甲酰苯胺(收率 67%, 熔点 242.5℃)。溴化到 3-位上的区域选择性是 100%。

实施例 37

2-(1,1-二甲基-2-(N-甲氧基亚氨基)乙基氨基羰基)-2'-甲基-4'-三氟甲氧基苯甲酰苯胺以与实施例 36 相同的方式进行处理, 只是 N-溴丁二酰亚胺用 N-氯丁二酰亚胺代替, 获得了 3-氯-2-(1,1-二甲基-2-(N-甲氧基亚氨基)乙基氨基羰基)-2'-甲基-4'-三氟甲氧基苯甲酰苯胺(收率 63%, 熔点 197℃)。氯化到 3-位上的区域选择性是 100%。

实施例 38

2-(2-(N-甲氧基亚氨基)乙基氨基羰基)-2'-甲基-4'-五氟乙基苯甲酰苯胺以与实施例 36 相同的方式进行处理, 只是 N-溴丁二酰亚胺用 N-碘丁二酰亚胺代替, 获得了 3-碘-2-(2-(N-甲氧基亚氨基)乙基氨基羰基)-2'-甲基-4'-五氟乙基苯甲酰苯胺(收率 53%, 熔点 110℃)。碘化到 3-位上的区域选择性是 100%。

实施例 39

2-(1,1-二甲基-2-(N-甲氧基亚氨基)乙基氨基羰基)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基氧基)-2-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺以与实施例 36 相同的方式进行处理, 只是 N-溴丁二酰亚胺用 N-

碘丁二酰亚胺代替, 获得了 2-(1,1-二甲基-2-(N-甲氧基亚氨基)乙基氨基羰基)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基氧基)-2-甲基吡啶-3-基)-3-碘苯甲酰胺 (收率 83%, 熔点 220℃)。碘化到 3-位上的区域选择性是 100%。

实施例 40

2-(2-(N,N-二甲基氨基羰基)-1-甲基乙基氨基羰基)-2'-甲基-4'-三氟甲氧基苯甲酰苯胺以与实施例 39 相同的方式进行处理, 获得了 2-(2-(N,N-二甲基氨基羰基)-1-甲基乙基氨基羰基)-3-碘-2'-甲基-4'-三氟甲氧基苯甲酰苯胺 (收率 40%, 熔点 104℃)。碘化到 3-位上的区域选择性是 100%。

实施例 41

向与实施例 1 相同的反应器中加入 1.32mg 的乙酸钯, 0.78g 的 1,3-二碘-5,5-二甲基乙内酰脲, 2-(1,1-二甲基-2-甲基亚硫酰基乙基氨基羰基)苯甲酸正丁酯和 5ml 的 N,N-二甲基乙酰胺。在将混合物在 90℃ 搅拌 30 分钟之后, 加入 0.56g 的 1,3-二碘-5,5-二甲基乙内酰脲, 再将这样获得的混合物在 90℃ 下搅拌 3.5 小时。在反应结束后, 在减压下蒸馏出溶剂, 添加硫代硫酸钠的水溶液, 再将这样获得的混合物用甲苯萃取 2 次。有机层连续用 0.5N 盐酸水溶液, 碳酸氢钠的水溶液和氯化钠的饱和水溶液洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 以及在减压下蒸馏出溶剂。这样获得的粗产物用己烷/醚混合物洗涤, 获得了 2.26g 的 2-(1,1-二甲基-2-甲基亚硫酰基乙基氨基羰基)-3-碘苯甲酸正丁酯 (收率 82%, 熔点 57.5-66.3℃)。碘化到 3-位上的区域选择性是 100%。

对比实施例 1

根据在参考文献 (7) J.Org. Chem., 1998, 63, 5211 中所述的方法, 加入 22mg 的乙酸钯, 0.12g 的苯甲酸, 20mg 的乙酸铜, 0.4g 的分子筛 4A, 5ml 的 DMF 和 0.75g 的碘 (代替苯乙烯, 它在以上所示的文献中使用), 在搅拌的同时在 100℃ 下加热 8 小时。在反应结束后, 冷却反应混合物, 倒入水中, 以及目标产物用乙酸乙酯萃取。在

将混合物分成层后，有机层用无水硫酸镁干燥，再在减压下蒸馏出溶剂。这样，目标化合物作为粗产物获得。与实施例 1 相同的 400MHz-NMR 揭示，目标 2-碘苯甲酸的形成率是 10%。

¹H-NMR 化学位移(δ): 7.35(1H, t), 7.49g(1H, t), 7.72(1H, d), 7.99(1H, d), 10.32(1H, s)。

对比实施例 2

在参考文献(7) J.Org. Chem., 1998, 63, 5211 中所述的反应条件下进行反应，只是摩尔比与实施例 13 中的相同。因此，加入 5mg 的乙酸钬，0.3g 的邻甲苯甲酸，4.4mg 的乙酸铜，0.5g 的 N-碘丁二酰亚胺，0.4g 的分子筛 4A 和 11ml 的 DMF，再在搅拌的同时在 100℃下加热 6 小时。在反应结束后，冷却反应混合物，倒入水中，再用乙酸乙酯萃取目标化合物。在将反应混合物分成层后，有机层用无水硫酸镁干燥，以及在减压下蒸馏掉溶剂。这样，获得了粗产物。与实施例 1 相同的 400MHz-NMR 揭示，没有发现形成目标 2-碘苯甲酸，以及所回收的物质是 10% 的具有未知结构的物质和 90% 的起始原料。

如在对比实施例 1 和 2 中所示，就采用在参考文献(7)中所述的方法而论，碘化(卤化)完全没有进行或者以非常低的产物收率来进行，证实作为卤化方法，本发明的方法明显更优。