

[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 200780043428.2

[51] Int. Cl.

C07C 51/02 (2006.01)
C07C 51/367 (2006.01)
C07C 51/41 (2006.01)
C07C 205/59 (2006.01)
C07C 205/60 (2006.01)
C07C 65/03 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 9 月 23 日

[11] 公开号 CN 101541731A

[51] Int. Cl. (续)

C07C 65/05 (2006.01)

[22] 申请日 2007.11.28

[21] 申请号 200780043428.2

[30] 优先权

[32] 2006.11.28 [33] US [31] 11/604,936

[86] 国际申请 PCT/US2007/024466 2007.11.28

[87] 国际公布 WO2008/066820 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 黄可峻

权利要求书 3 页 说明书 32 页

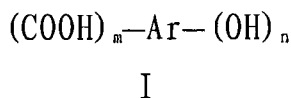
[54] 发明名称

合成羟基芳香酸的方法

[57] 摘要

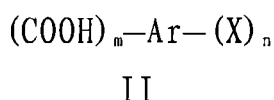
在包含铜源以及与铜配位的配体的反应混合物中,以高收率和高纯度(>95%)由卤代芳香酸制得羟基芳香酸。

1. 一种制备由通式 I 结构代表的羟基芳香酸的方法



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, 由此在水中形成所述卤代芳香酸的相应 m-碱式盐



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

- (b) 使所述卤代芳香酸的 m-碱式盐与碱在水中接触, 并且在与铜配位的胺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-碱式盐形成羟基芳香酸的 m-碱式盐, 其中配体摩尔当量与羟基芳香酸摩尔当量的比率小于或等于约 0.1, 并且当所述配体为四胺时, 所述配体包含至少一个伯氨基或仲氨基;
- (c) 任选地, 从其中形成所述羟基芳香酸的 m-碱式盐的反应混合物中分离出所述羟基芳香酸的 m-碱式盐; 以及
- (d) 使所述羟基芳香酸的 m-碱式盐与酸接触, 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, 所述卤代芳香酸接触至少约两标准当量的水溶性碱每当量卤代芳香酸。

3. 根据权利要求1的方法, 其中在步骤(b)中, 所述卤代芳香酸的m-碱式盐接触至少约两标准当量的水溶性碱每当量所述卤代芳香酸的m-碱式盐。
4. 根据权利要求1的方法, 其中在步骤(a)和(b)中, 将总共约n+m+1标准当量的水溶性碱每当量所述卤代芳香酸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、Cu₂SO₄、CuNO₃、CuCl₂、CuBr₂、CuI₂、CuSO₄、Cu(NO₃)₂、以及它们的混合物。
7. 根据权利要求1的方法, 其中所述配体包括单胺、二胺、三胺或四胺。
8. 根据权利要求1的方法, 其中所述配体包括N,N'-取代的二胺。
9. 根据权利要求7的方法, 其中所述配体包括N,N'-二正烷基乙二胺或N,N'-二正烷基环己-1,2-二胺。
10. 根据权利要求1的方法, 其中所述配体选自: N,N'-二甲基乙二胺、N,N'-二乙基乙二胺、N,N'-二正丙基乙二胺、N,N'-二丁基乙二胺、N,N'-二甲基环己-1,2-二胺、N,N'-二乙基环己-1,2-二胺、N,N'-二正丙基环己-1,2-二胺和N,N'-二丁基环己-1,2-二胺。
11. 根据权利要求1的方法, 其中所述配体包括环己基二胺。
12. 根据权利要求1的方法, 其中所述配体包括环胺。
13. 根据权利要求1的方法, 其中所述配体选自: 吡啶、联吡啶、1,10-菲咯啉和1,2-二(4-吡啶基)乙烷。
14. 根据权利要求1的方法, 所述方法还包括在将所述铜源与所述配体加入到所述反应混合物中之前将它们混合的步骤。
15. 根据权利要求8的方法, 其中所述铜源包括CuBr。
16. 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介于约0.1和约5mol%之间。

17. 根据权利要求 1 的方法, 其中所提供的配体的量为约一至约两摩尔当量每摩尔铜。
18. 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。
19. 根据权利要求 18 的方法, 其中所述 n-羟基芳香酸在碱性条件下接触具有式 $R^9 R^{10} SO_4$ 的二烷基硫酸酯, 其中 R^9 和 R^{10} 各自独立地为取代或未取代的 C_{1-10} 烷基。
20. 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。
21. 根据权利要求 20 的方法, 其中制得的聚合物包括吡啶并双咪唑-2, 6-二基 (2, 5-二羟基对亚苯基) 聚合物。
22. 根据权利要求 18 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，所述羟基芳香酸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。

背景技术

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，包括药物和在保护农作物方面能起作用的化合物，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）中报导了在 KOH 和铜粉的存在下，通过 DBTA 与苯酚的缩合来制备包括 DHTA 在内的产物。

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。叔四胺可最大程度地减少使用 Cu（I）时双酚酸的形成。

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。使用化学计量量的吡啶（0.5 至 2.0 摩尔每摩尔 2-氯苯甲酸），诸如至少 1.0 摩尔吡啶每摩尔 2-氯苯甲酸。Cu 粉末可与吡啶一起用作催化剂。

Gelmont 等人在“Organic Process Research & Development”（6

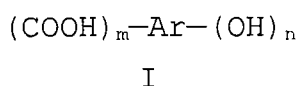
(5), 591-596, 2002) 以及美国专利 5,703,274 中描述了在 100 至 270°C 的温度下, 在碱性水溶液中, 在铜催化剂的存在下, 通过水解 5-溴间苯二甲酸以及 5-溴间苯二甲酸、二溴间苯二甲酸异构体及其盐的混合物, 来制备 5-羟基溴间苯二甲酸的方法。

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)。

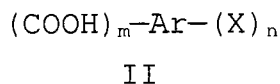
多种制备羟基苯甲酸化合物的现有技术方法的特征在于, 反应时间长, 转化率有限而导致生产率显著降低, 或需要在压力和/或较高温度(通常为 140 至 250°C)下进行, 以获得合理的速率和生产率。因此仍需要一种方法, 通过所述方法可经济地制得羟基苯甲酸化合物; 同时固有操作难度低; 并且在小规模和大规模操作中, 以及在间歇和连续操作中, 具有高收率和高生产率。

发明概述

本发明的一个实施方案提供了制备由通式 I 结构代表的羟基芳香酸的方法:



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, 由此在水中形成卤代芳香酸的相应 m-碱式盐,

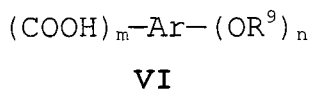


其中每个 X 独立地为 Cl、Br 或 I，并且 Ar、n 和 m 如上所述；(b)使卤代芳香酸的相应 m-碱式盐与碱在水中接触，并且在与铜配位的配体的存在下与铜源接触，以在至少约 8 的溶液 pH 下，由卤代芳香酸的 m-碱式盐形成羟基芳香酸的 m-碱式盐；(c)任选地，从其中形成羟基芳香酸的 m-碱式盐的反应混合物中分离出羟基芳香酸的 m-碱式盐；和 (d)使羟基芳香酸的 m-碱式盐接触酸，由此形成 n-羟基芳香酸。

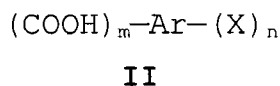
在另一个实施方案中，所述配体可以是胺配体，配体摩尔当量与羟基芳香酸摩尔当量的比率小于或等于约 0.1，和/或当所述配体为四胺时，其包含至少一个伯氨基或仲氨基。

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由通式 VI 结构代表的 n-烷氧基芳香酸的方法：

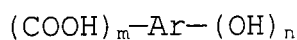


其中 Ar 为 C₆-C₂₀ 亚芳基，每个 R⁹ 独立地为取代或未取代的 C₁₋₁₀ 烷基，n 和 m 各自独立地为非零值，并且 n + m 小于或等于 8，所述方法包括 (a) 使由通式 II 结构代表的卤代芳香酸与碱在水中接触，由此在水中形成卤代芳香酸的相应 m-碱式盐，



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-碱式盐与碱在水中接触，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-碱式盐形成羟基芳香酸的 m-碱式盐；(c)任选地，从其中形成羟基芳香酸的 m-碱式盐的反应

混合物中分离出羟基芳香酸的 m-碱式盐；(d)使羟基芳香酸的 m-碱式盐接触酸，由此形成由通式 I 结构代表的 n-羟基芳香酸，

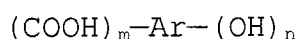


I

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。

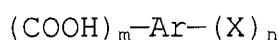
本发明的另一个实施方案提供了如上所述的制备 2,5-二羟基对苯二甲酸或 2,5-二烷氧基对苯二甲酸的方法，所述方法还包括使 2,5-二羟基对苯二甲酸或 2,5-二烷氧基对苯二甲酸经历反应以由此制得化合物、单体、低聚物或聚合物的步骤。

因此，本发明的另一个实施方案提供了通过制备由通式 I 结构代表的羟基芳香酸来制备化合物、单体、低聚物或聚合物的方法，



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，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，由此在水中形成卤代芳香酸的相应 m-碱式盐，

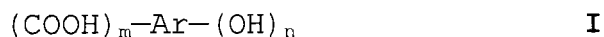


II

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-碱式盐与碱在水中接触，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-碱式盐形成羟基芳香酸的 m-碱式盐；(c)任选从其中形成羟基芳香酸的 m-碱式盐的反应混合物中分离出羟基芳香酸的 m-碱式盐；(d)使羟基芳香酸的 m-碱式盐接触酸，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。

发明详述

本发明提供了制备由通式 I 结构代表的羟基芳香酸的高收率和高生产率的方法



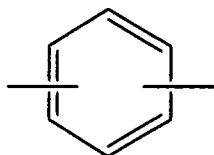
所述方法包括使由通式 II 结构代表的卤代芳香酸与碱接触，以形成卤代芳香酸的 m-碱式盐；



使卤代芳香酸的 m-碱式盐与碱接触，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-碱式盐；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 C_6 - 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上不同碳原子上的两个或更多个氢，或当结构为多环时，通过移除多个芳环上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。

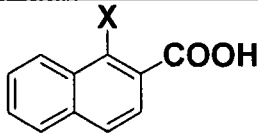
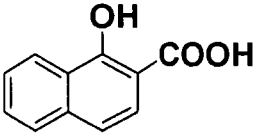
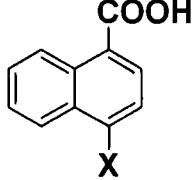
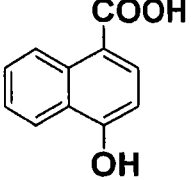
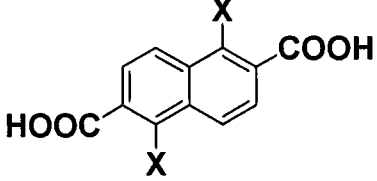
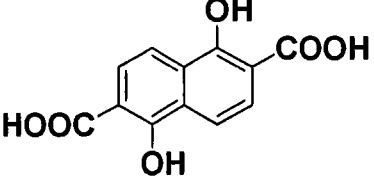
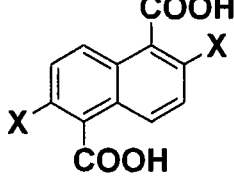
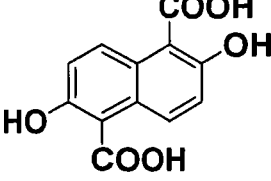
亚芳基“Ar”可以是取代的或未取代的。当未取代时，亚芳基为仅包含碳和氢的一价基团。然而在亚芳基中，一个或多个 O 或 S 原子可任选地替代任何一个或多个链中或环中碳原子，前提条件是所得结构不包含 -O-O- 或 -S-S- 部分，并且前提条件是没有碳原子键合一个以上的杂原子。适宜亚芳基的一个实例是如下所示的亚苯基。

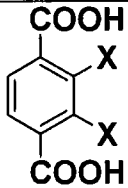
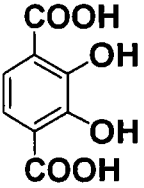
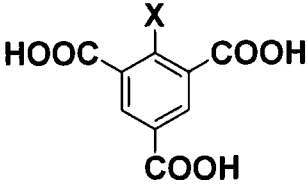
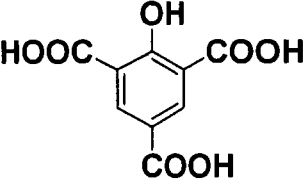
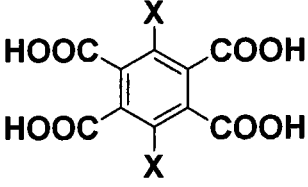
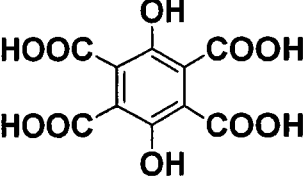
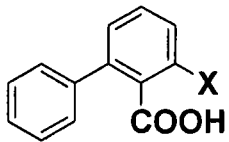
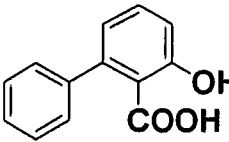
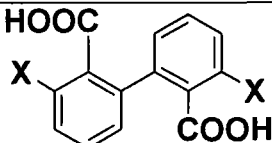
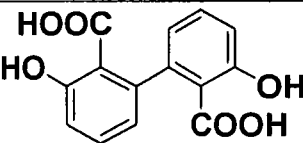


如本文所用，术语“m-碱式盐”是由酸形成的盐，所述酸在每个分子中包含m个具有可置换氢原子的酸基团。

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), 2880-2883) 中所述，其可通过溴甲基苯的氧化来合成。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。

在本发明的方法中，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, 由此形成相应的卤代芳香酸的 m-碱式盐。在步骤(b)中, 卤代芳香酸的 m-碱式盐与碱在水中接触, 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-碱式盐形成羟基芳香酸的 m-碱式盐。

步骤(a)和/或步骤(b)中所用的碱可以是离子碱, 并且具体地讲可以是 Li、Na、K、Mg 或 Ca 中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, 或者碱的溶解度可随着反应的进行和/或随着碱的消耗而增加。优选 NaOH 和 Na_2CO_3 , 但是也可选择其它适宜的有机碱, 例如选自: 三烷基胺(诸如三丁基胺); N,N,N',N'-四甲基乙二胺; 和 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。

待用于步骤 (a) 和/或 (b) 中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。在此上下文中, 对于碱, 所用的一个“当量”是与一摩尔氢离子反应的碱的摩尔数。对于酸, 一个当量是提供一摩尔氢离子的酸的摩尔数。

在步骤 (b) 中, 应使用足够的碱来将溶液 pH 保持在至少约 8, 或至少约 9, 或至少约 10, 并且优选介于约 9 和约 11 之间。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 -碱式盐接触。

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。以如上所述量使用的碱通常为强碱, 并且通常在环境温度下加入。步骤 (b) 中所用的碱可与步骤 (a) 中所用的碱相同或不同。

如上所述, 在步骤 (b) 中, 卤代芳香酸的 m -碱式盐还在与铜配位的配体的存在下与铜源接触。所述铜源和配体可相续加入到反应混合物中, 或者可单独混合 (例如, 在水或乙腈的溶液中), 并且一起加入。铜源在氧的存在下与配体在水中混合, 或者可与包含水的溶剂混合物混合。

由于与铜源和配体的反应混合物一起存在, 在卤代芳香酸的 m -碱式盐的碱性溶液中, 获得了包含羟基芳香酸的 m -碱式盐、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, 可将羟基芳香酸的 m -碱式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 -碱式盐或用于其它目的。

然后在步骤 (d) 中, 使羟基芳香酸的 m -碱式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 -碱式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。

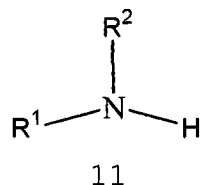
步骤 (a) 和 (b) 的反应温度优选介于约 40 和约 120°C 之间, 更优选介于约 75 和约 95°C 之间; 因此各种实施方案中的方法涉及将反应混合物加热的步骤。通常在实施步骤 (d) 的酸化作用之前, 使所述溶液冷却。在各种实施方案中, 可在反应期间除氧。

铜源为铜金属[“Cu(0)”]、一种或多种铜化合物或者铜金属与一种或多种铜化合物的混合物。铜化合物可以为 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%。

当铜源为 Cu(0) 时，可在空气的存在下，将 Cu(0)、溴化铜和配体合并在一起。对于 Cu(0) 或 Cu(I)，可将预定量的金属和配体在水中合并，并且所得混合物可与空气或稀释的氧气反应，直至生成有色溶液。将所得金属/配体溶液加入到反应混合物中，所述反应混合物在水中包含卤代芳香酸的 m-碱式盐和碱。

配体可以是直链或支链或环状的、脂族或芳族的、取代或未取代的胺，或两种或更多种此类配体的混合物。无论是形成化合物、低聚物还是聚合物，可采用常规命名来描述配体中存在的胺基数，诸如一胺、二胺、三胺、四胺、五胺、六胺、七胺或八胺等等。在其未取代的形式中，配体可以是仅包含碳、氮和氢原子的有机胺。在其取代形式中，胺配体可包含杂原子，诸如氧或硫。在各种实施方案中，尤其是但不仅是在涉及四胺的实施方案中，所述胺可包含至少一个伯氨基或仲氨基。

适于用作本文配体的一元伯胺或一元仲胺包括可由通式 11 代表的那些



其中 R¹ 和 R² 各自独立地选自
H;

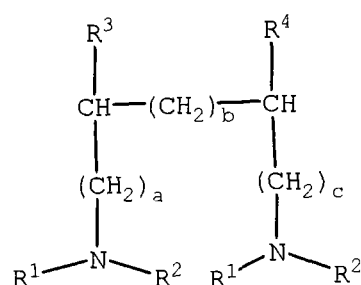
C_1-C_{10} 直链或支链的、饱和或不饱和的、取代或未取代的烃基；

C_3-C_{12} 饱和或不饱和的、取代或未取代的环状脂族烃基；或

C_6-C_{12} 取代或未取代的芳族烃基。

在某些实施方案中， R^1 和/或 R^2 可以是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或苯基。在其它实施方案中， R^1 和 R^2 中至少一个不是 H。尤其适于用作本文配体的单胺包括乙胺、异丙胺、仲丁胺、二甲胺、甲基乙胺、乙基正丁胺、烯丙胺、环己基胺、N-乙基环己基胺、苯胺、N-乙基苯胺、甲苯胺和二甲基苯胺。

适于用作本文配体的伯二胺或仲二胺包括由通式 12 代表的那些



12

其中每个 R^1 和每个 R^2 独立地为

H；

C_1-C_{10} 直链或支链的、饱和或不饱和的、取代或未取代的烃基；

C_3-C_{12} 饱和或不饱和的、取代或未取代的环状脂族烃基；或

C_6-C_{12} 取代或未取代的芳族烃基；

其中 R^3 和 R^4 各自独立地为

H；

C_1-C_{10} 直链或支链的、饱和或不饱和的、取代或未取代的烃基；

C_3-C_{12} 饱和或不饱和的、取代或未取代的环状脂族烃基；或

C_6-C_{12} 取代或未取代的芳族烃基；或

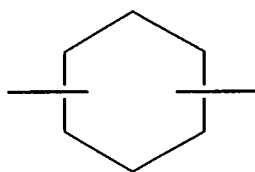
R^3 和 R^4 合在一起形成环结构，所述环结构为

C_4-C_{12} 饱和或不饱和的、取代或未取代的脂族烃基环结构；或

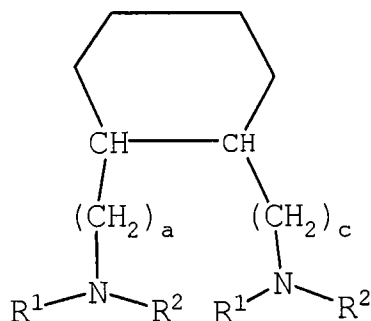
C_6-C_{12} 取代或未取代的芳族烃基环结构；并且其中 a、b 和 c 各自独立地为 0 至 4。

在某些实施方案中，一个或两个 R^1 为 H。在其它实施方案中，一个或两个 R^2 也为 H。在其它实施方案中，任何一个或多个 R^1 至 R^4 可以是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或苯基。

在各种特定实施方案中，a、b 和 c 可均等于 0，并且 $R^3 = R^4 = H$ ，或者 R^3 和 R^4 合在一起形成脂族环结构。尤其是当 $b=0$ 时，脂族环结构可为亚环己基，其为如下所示的二价基团 $-C_6H_{10}-$ ，从而提供了环己基二胺：



一般可由以下结构来说明由 R^3 和 R^4 形成的亚环己基：

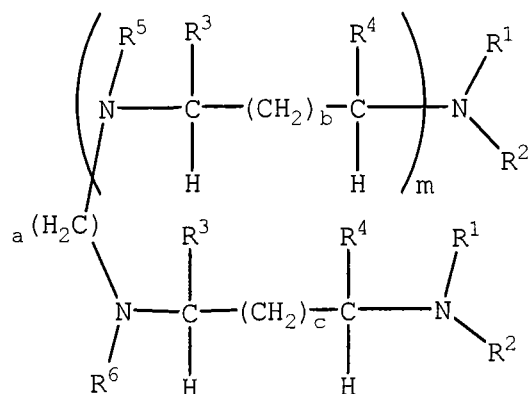


其中 R^1 、 R^2 、a 和 c 如上所述。然而在可供选择的实施方案中，一个氨基或其上连有氨基的烷基可位于环烷基或芳环上另一个氨基的间位或对位上。

适宜的脂族二胺可包括 N,N'-二正烷基乙二胺和 N,N'-二正烷基环己-1,2-二胺。具体实例包括但不限于 N,N'-二甲基乙二胺、N,N'-二乙基乙二胺、N,N'-二正丙基乙二胺、N,N'-二丁基乙二胺、N,N'-二甲基环己-1,2-二胺、N,N'-二乙基环己-1,2-二胺、N,N'-二正丙基环己-1,2-二胺、和 N,N'-二丁基环己-1,2-二胺。适宜芳族二胺的实例包括但不限于 1,2-苯二

胺和 N, N'-二烷基苯二胺, 诸如 N, N'-二甲基-1, 2-苯二胺和 N, N'-二乙基-1, 2-苯二胺; 和联苯胺。

适于用作本文配体的三元以及更高级伯胺或仲胺可由通式 13 代表:



13

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自:

H;

C_1 - C_{10} 直链或支链的、饱和或不饱和的、取代或未取代的烷基;

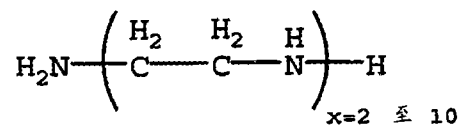
C_3 - C_{12} 饱和或不饱和的、取代或未取代的环状脂族烷基; 或

C_6 - C_{12} 取代或未取代的芳族烷基; 并且

其中 a 为 2 至 4, b 和 c 各自独立地为 0 至 4; 并且 $m \geq 0$ 。

在某些实施方案中, 一个或两个 R^1 、或至少一个 R^3 或至少一个 R^4 、或 R^5 、和/或 R^6 为 H。在其它特定实施方案中, $m = 0, 1, 2, 3, 4$ 或 5。在其它实施方案中, $R^3 = R^4 = R^5 = H$; 和/或一个或两个 R^1 和 $R^2 = H$ 。在其它实施方案中, 任何一个或多个 R^1 至 R^6 可以是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或苯基。

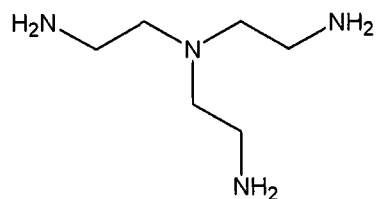
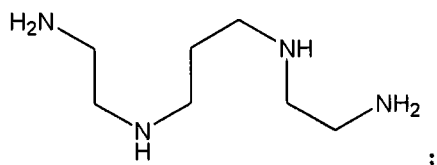
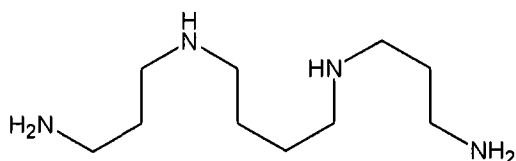
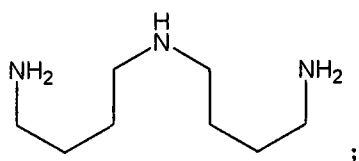
适于用作本文配体的符合式 13 的胺包括, 例如, 由通式 14 代表的那些:

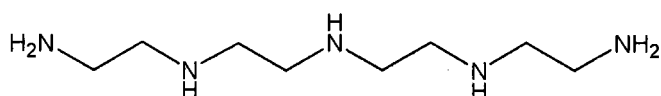
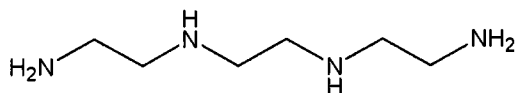
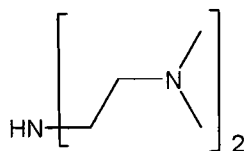


14

其中 x 为 2 至 10。式 14 描述了多种聚乙烯胺，其中在式 13 中，每个 R 基为 H， $a=2$ ， $b=c=0$ ，并且 $m=0$ 至 8。

适于用作本文配体的符合式 13 的其它胺，或其它高级胺包括二亚乙基三胺和三亚乙基四胺，以及可由以下结构概述的那些：





所述配体还可以是环胺化合物，其是具有至少一个闭环结构的分子，其中至少一个环原子为氮。则这种形式的配体为杂环，从某种意义上说，除了氮原子以外，环结构还将包含其它原子，所述其它原子主要为碳原子和氢原子的，但也可以是氧和/或硫，如下所述。氮原子可以是例如

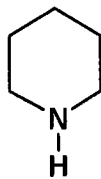
C₄-C₁₂ 饱和或不饱和的、取代或未取代的脂族烃基环结构中的原子；或 C₅-C₁₂ 取代或未取代的芳族烃基环结构中的原子。

适于用作本文配体的各种含氮环状化合物的实例包括但不限于喹啉酮、吲哚、咪唑、环乙亚胺以及可由以下结构代表的那些：

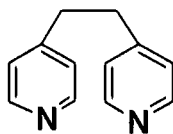
吡啶



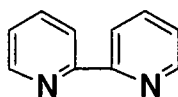
哌啶



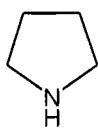
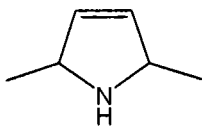
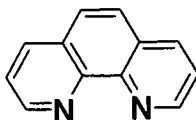
1,2-二(4-吡啶基)乙烷

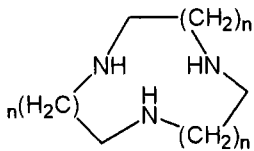
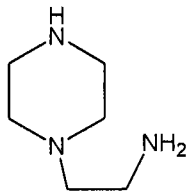
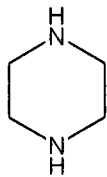
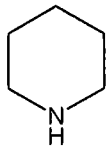


联吡啶

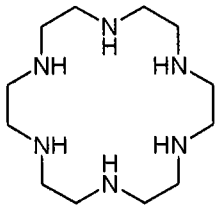


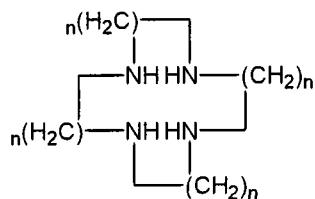
1,10-菲咯啉





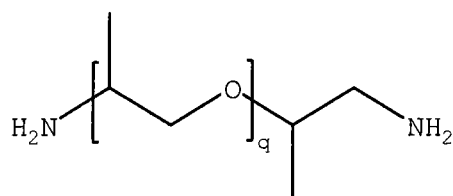
$n = 1, 2$





$$n = 1, 2$$

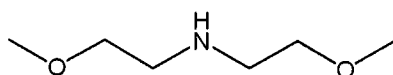
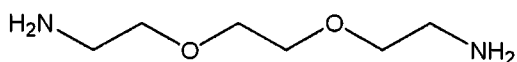
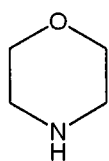
在上文适用于本文的配体描述中涉及的“烃基”是未取代情况下仅包含碳和氢的一价基团。类似地，未取代胺是在其结构中仅包含氮、碳和氢原子的化合物。然而在上述任何烃基或环结构中，一个或多个 O 或 S 原子可任选地替代任何一个或多个链中或环中碳原子，前提条件是所得结构不包含 -O-O- 或 -S-S- 部分，并且前提条件是没有碳原子键合一个以上的杂原子。其中氧原子替代碳原子的适宜配体的实例示于式 15 中：

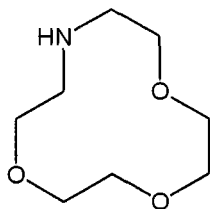
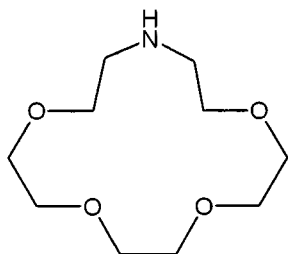
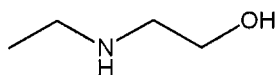
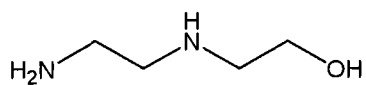
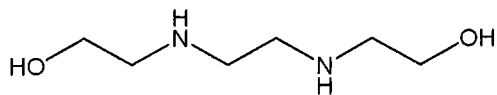
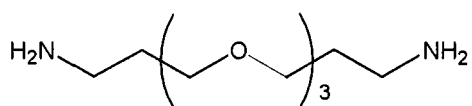


15

其中在具有不同分子量的分子混合物中，q 可具有例如约 3 的平均值。

适用于本文并且以氧进行替代的配体其它实例包括茴香胺、氨基苯乙醚以及一般由以下结构代表的那些：





具有独特多功能性的配体包括仲胺，尤其是 N, N'-取代的 1, 2-二胺，包括可被描述为 $\text{R}^7\text{NH}-(\text{CHR}^8\text{CHR}^9)-\text{NHR}^{10}$ 的那些，其中 R^7 和 R^{10} 各自独立地选

自 C₁-C₄ 伯烷基, 并且 R⁸ 和 R⁹ 各自独立地选自 H 和 C₁-C₄ 烷基, 和/或其中 R⁸ 和 R⁹ 可合在一起形成环结构。

在式 12 中, 当 R³ 和 R⁴ 合在一起形成芳环结构和/或当环状胺配体包含一个或多个芳环结构时, 需要更加剧烈的反应条件(例如更高的温度, 或大量的铜和/或配体), 以使反应达到高转化率、选择性、收率和/或纯度。

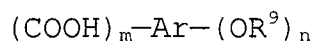
适用于本文的配体可被选为由上文名称或结构描述的整个配体群中的任何一个或多个成员, 或所有的成员。然而适宜的配体还可被选为整个群之子群中的任何一个或多个成员, 或所有的成员, 其中所述子群可为任何规模(例如 1、2、6、10 或 20), 并且其中所述子群通过省略如上所述整个群中的任何一个或多个成员而形成。因此, 在此情况下, 所述配体不仅可被选为由如上所述整个配体群形成的具有任何规模的任何子群中的一个或多个或所有的成员, 而且还可在不存在形成子群时从整个群中略去的成员的情况下选择所述配体。例如, 在某些实施方案中, 可用于本文的配体可被选为配体子群中的一个或多个成员, 或所有的成员, 所述子群从整个群中排除了吡啶、2, 5, 8, 11-四甲基-2, 5, 8, 11-四氮杂十二烷和/或 1, 1, 4, 7, 10, 10-六甲基三亚乙基四胺, 还从整个群中排除或没有排除其它配体。

在各种实施方案中, 可以约 1 至约 8, 优选约 1 至约 2 摩尔当量配体每摩尔铜的量来提供配体。在那些以及其它实施方案中, 配体摩尔当量与卤代芳香酸摩尔当量的比率可小于或等于约 0.1。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摩尔数。

在一个实施方案中, Cu(I) 盐可选为 CuBr; 配体选自: N, N'-二甲基乙二胺、N, N'-二乙基乙二胺、N, N'-二正丙基乙二胺、N, N'-二丁基乙二胺、N, N'-二甲基环己-1, 2-二胺、N, N'-二乙基环己-1, 2-二胺、N, N'-二正丙基环己-1, 2-二胺、N, N'-二丁基环己-1, 2-二胺; 并且在水和空气的存在下, 使 CuBr 与两摩尔当量的配体混合。

据信所述配体有利于铜源作为催化剂的功用, 和/或据信所述铜源和配体合起来作用以用作催化剂, 以改善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, 诸如可由通式 VI 结构代表的 n-烷氧基芳香酸:



VI

其中 Ar、m 和 n 如上所述，并且每个 R^9 独立地为取代或未取代的 C_{1-10} 烷基。当未取代时， R^9 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，n-羟基芳香酸可被转化成 n-烷氧基芳香酸，并且此转化可通过例如在碱性条件下使羟基芳香酸接触具有式 $(R^9)_nSO_4$ 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 265,244 中。适用于此转化的碱性条件是使用一种或多种如上所述的碱达到的至少约 8，或至少约 9，或至少约 10，并且优选约 9 至约 11 的溶液 pH。

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和高效地合成由所得 2,5-二羟基对苯二甲酸或 2,5-二烷氧基对苯二甲酸制得的产物，诸如其化合物、单体、低聚物或聚合物。这些制得的物质可具有一个或多个酯官能团、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、尿烷官能团、乙缩醛官能团和酸酐官能团。

与由本发明方法制得的物质或此类物质的衍生物有关的代表性反应包括例如如 US 3,047,536 中所公开（所述文献全文引入作为本文的一部分，以用于各种目的），在氮气下，在 0.1% $Zn_3(BO_3)_2$ 的 1-甲基萘溶液存在下，由 2,5-二羟基对苯二甲酸以及二甘醇或三甘醇制得聚酯。类似地，US 3,227,680（所述文献全文引入作为本文的一部分，以用于各种目的）中公开了 2,5-二羟基对苯二甲酸，其适于二元酸和二元醇的共聚反应中以制得热稳定的聚酯，其中代表性的条件涉及在四异丙氧基钛的丁醇溶液的存在下，在 200 至 250°C 下生成预聚物，接着在 280°C 和 0.08mmHg 的压力下进行固相聚合反应。

如 US 5,674,969（所述文献全文引入作为本文的一部分，以用于各种目的）中所公开，在缓慢加热至 100°C 以上至最多约 180°C 和减压下，2,5-二羟基对苯二甲酸在强的多磷酸中已与四氨基吡啶三盐酸化一水合物聚合，

然后在水中沉淀；或者如 2005 年 3 月 28 日提交的作为 WO 2006/104974 公布的美国临时申请 60/665,737（所述文献全文引入作为本文的一部分，以用于各种目的）中所公开，通过在约 50℃至约 110℃的温度下混合单体，然后在 145℃下形成低聚物，接着在约 160℃至约 250℃的温度下使低聚物反应来实现上述聚合。可如此制得的聚合物可以是吡啶并双咪唑-2,6-二基(2,5-二羟基对亚苯基)聚合物，诸如聚(1,4-(2,5-二羟基)亚苯基-2,6-吡啶并[2,3-d:5,6-d']双咪唑)聚合物。然而其吡啶并双咪唑部分可被苯并双咪唑、苯并双噻唑、苯并双噁唑、吡啶并双噻唑和吡啶并双噁唑中的任何一种或多种替代；并且其 2,5-二羟基对亚苯基部分可被间苯二甲酸、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-喹啉二甲酸和 2,6-二(4-羧基苯基)吡啶并双咪唑中的一种或多种的衍生物替代。

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。

物质：所有试剂均以原样使用。列于表 1 中的配体（标号 A 至 O 以及 R）得自 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin)。配体 P 得自 TCI America (Portland, Oregon)。

表 1:

配体编号	配体	纯度 (%)
A	N,N-二甲基乙二胺	95
B	N,N'-二乙基乙二胺	95
C	N,N'-二甲基-1,6-己二胺	98
D	N,N-二乙基-N'-甲基乙二胺	97
E	1,2-苯二胺	98

F	外消旋-反式-N, N'-二甲基环己-1, 2-二胺	97
G	N-甲基乙二胺	95
H	1, 2-二(4-吡啶基)乙烷	99
I	N, N, N', N'-四甲基乙二胺	99
J	外消旋-1, 2-二氨基环己烷	99
K	N, N'-二甲基乙二胺	99
L	1, 10-菲咯啉	99+
M	乙二胺二乙酸盐	98
N	N, N'-二异丙基乙二胺	99
O	1, 1, 4, 7, 10, 10-六甲基三亚乙基四胺	97
P	(1S, 2S)-(+) -二甲基环己-1, 2-二胺	95
R	联吡啶	>99

2-溴苯甲酸 (97% 纯度)、2, 5-二溴苯甲酸 (96% 纯度)、2-溴-5-硝基苯甲酸 (98% 纯度)、4-溴苯甲酸 (98% 纯度)、4-氯苯甲酸 (99% 纯度)、2, 4-二氯苯甲酸 (98% 纯度)、2, 5-二氯苯甲酸 (97% 纯度)、2-氯-5-硝基苯甲酸 (97% 纯度)、2-溴-5-甲氧基苯甲酸 (98% 纯度) 和 5-溴-2-氯苯甲酸 (98% 纯度) 得自 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin)。

2, 5-二溴对苯二甲酸 (95+% 纯度) 得自 Maybridge Chemical Company Ltd. (Cornwall, United Kingdom)。2-溴-5-甲基苯甲酸和 2-氯-5-甲基苯甲酸 (98% 纯度) 得自 Oakwood Products, Inc. (West Columbia, South Carolina, USA)。2-氯-3, 5-二硝基苯甲酸 (97% 纯度) 得自 Avocado Organics (现为 Johnson-Matthey Company 旗下 Alfa Aesar 的一部分, Ward Hill, Massachusetts, USA)。

溴化铜 (I) (“CuBr”) (98%) 和溴化铜 (II) (“CuBr₂”) 得自 Acros Organics (Geel, Belgium)。硫酸铜 (II) (“CuSO₄”) (98% 纯

度) 得自 Strem Chemicals, Inc. (Newburyport, Massachusetts, USA)。

乙腈 (99.8%) 和 Na_2CO_3 (99.5%) 得自 EM Science (Gibbstown, New Jersey)。

如本文所用, 术语“转化率”是指以理论量份额或百分比表示的被用去的反应物量。术语产物 P 的“选择性”涉及最终产品混合物中 P 的摩尔份数或摩尔百分比。因此, 转化率乘以选择性等于 P 的最大“收率”; 实际或“净”收率通常稍小于此, 这是因为在诸如分离、处理、干燥等操作期间会发生样本损失。术语“纯度”表示获得的分离后样本中实际为指定物质的百分比。

如实施例中所用, 术语“15% HCl”表示其浓度为 15 克 HCl 每 100mL 溶液的盐酸水溶液。类似地, “35% HCl”表示其浓度为 35 克 HCl 每 100mL 溶液的盐酸水溶液。如实施例中所用, 术语“ H_2O ”和“水”是指蒸馏水。产物纯度由 ^1H NMR 确定。

缩写的意义如下: “h”表示小时, “min”表示分钟, “mL”表示毫升, “g”表示克, “mg”表示毫克, “mmol”表示毫摩尔, “M”表示摩尔, “NMR”表示核磁共振光谱, “CONV”表示转化率(百分比), “SEL”表示选择性(百分比), “T”表示温度, 而“t”表示时间。

实施例 1

在氮气下, 使 2.00g (9.95mmol) 2-溴苯甲酸与 10g H_2O 混合。然后加入 1.11g (10.45mmol) Na_2CO_3 。仍然在氮气氛下, 将所述混合物在搅拌下加热回流 30min。将另外 1.58g (14.92mmol) Na_2CO_3 加入到反应混合物中, 并且持续回流 30min。在氮气下, 分别使 22mg CuBr_2 和 28mg 外消旋-反式-N,N'-二甲基环己-1,2-二胺 (配体 F) 与 2mL H_2O 混合, 以获得深紫色溶液。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 1h。冷却至 25℃后, 用 15% HCl 酸化反应混合物, 获得白色沉淀。将白色沉淀过滤, 并且用水洗涤。干燥后, 收集到共 1.34g (9.7mmol, 98% 收率) 水杨酸。由 ^1H NMR 确定, 纯度为约 99%。

实施例 2

在氮气下，使 7.82g (50mmol) 2-氯苯甲酸与 31g H₂O 混合。然后加入 6.62g (62.5mmol) Na₂CO₃。仍然在氮气氛下，将所述混合物在搅拌下加热回流 30min。在氮气下，分别使 36mg CuBr 和 79mg 外消旋-反式-N,N'-二甲基环己-1,2-二胺（配体 F）与 1mL H₂O 混合。在空气氛下搅拌所得混合物，直至 CuBr 溶解，获得深紫色溶液。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 100℃下搅拌约 3h，并且经由 ¹H NMR 监测反应。表 3 示出了不同反应时间下原料和产物的分配。观测到大于 99% 的产物选择性。反应结束后，使混合物冷却至 25℃，并且用 15% HCl 酸化反应混合物，获得白色沉淀。将白色沉淀过滤，用水洗涤，并且干燥，获得 6.00g 2-羟基苯甲酸（85% 收率）。将滤液用乙酸乙酯提取，并且蒸发至干，获得另外 0.65g 2-羟基苯甲酸，致使总收率为 6.65g (48.2mmol, 96% 收率)。

表 3

实施例 2 的进程

2-氯苯甲酸	2-羟基苯甲酸	苯甲酸	SEL	时间 [min]
17%	82%	0%	>99%	10
2%	98%	0%	>99%	35
2%	97%	0%	>99%	65
1%	98%	0%	>99%	120

实施例 3（比较实施例）

一般依照 Comdom 等人（上文）描述的方法，在氮气下，使 7.82g (50mmol) 2-氯苯甲酸与 31g H₂O 混合。加入 10.37g (75mmol) K₂CO₃、4.04g 吡啶（约 51mmole）和 0.25g 铜粉，并且使混合物在搅拌下加热回来约 3h。由 ¹H NMR 监测反应。表 4 示出了不同反应时间下原料和产物的分配。根据反应时间，观测到产物选择性介于 82% 和 92% 之间。反应结束后，使混合物冷却至 25℃，并且用 15% HCl 酸化反应混合物，获得白色沉淀。将白色沉淀过滤，用水洗涤，并且干燥，获得 5.60g 2-羟基苯甲酸（74mol%）、2-氯苯甲酸（19mol%）和苯甲酸（7mol%）的混合物。将滤液

用乙酸乙酯提取，并且蒸发至干，获得另外 0.72g 相同的产物，致使粗产物总收率为 6.32g。2-羟基苯甲酸的净收率总计为 33.6mmol (67%)。

表 4

实施例 3 的进程

2-氯苯甲酸	2-羟基苯甲酸	苯甲酸	SEL (%)	时间 [min]
91%	7%	2%	82	10
84%	14%	2%	88	35
50%	46%	4%	92	65
19%	74%	7%	91	120

实施例 4

在氮气下，使 2.00g (9.95mmol) 2-溴苯甲酸与 10g H₂O 混合。然后加入 1.11g (10.45mmol) Na₂CO₃。仍然在氮气气氛下，将所述混合物在搅拌下加热回流 30min。将另外 1.58g (14.92mmol) Na₂CO₃ 加入到反应混合物中，并且持续回流 30min。在氮气下，分别使 14mg CuBr 和 28mg 外消旋-反式-N, N'-二甲基环己-1,2-二胺（配体 F）与 1mL 乙腈混合。在空气气氛下搅拌所得混合物，直至 CuBr 溶解，获得蓝色溶液。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 2h。冷却至 25℃后，用 15% HCl 酸化反应混合物，获得白色沉淀。将白色沉淀过滤，并且用水洗涤。干燥后，收集到共 1.34g (9.7mmol, 98% 收率) 水杨酸。由 ¹H NMR 确定，纯度 > 99%。

实施例 5

采用与实施例 1 相同的方法来实现实施例 5，但是用等量的 CuSO₄ 来替代 CuBr₂。干燥后，收集到共 1.30g (9.4mmol, 95% 收率) 水杨酸。由 ¹H NMR 确定，纯度为约 99%。

实施例 6, 实施例 7 (比较实施例)

在氮气和 80℃下，使 2mmol 2-溴苯甲酸与 3mmol Na₂CO₃ 溶液搅拌，直至所有的酸均溶解。接着加入 0.01mmol CuBr 以及 0.02mmol 外消旋-反式-N, N'-二甲基环己-1,2-二胺（实施例 6，配体 F）或 0.01mmol 1,1,4,7,10,10-六甲基三亚乙基四胺[实施例 7 (比较实施例)，配体 O]的

1mL 乙腈溶液, 并且将反应混合物在 80℃下加热 3h。冷却至环境温度后, 用 35% 的 HCl 水溶液小心地酸化反应混合物。通过过滤分离产物, 用水洗涤并且在真空下干燥。将滤液用乙酸乙酯提取, 并且蒸发至干。由 ^1H NMR (d6-dmsO) 分析粗反应产物。概述于表 5 中的结果证实, 与用于实施例 6 中的 N, N'-取代的 1, 2-二胺配体 (配体 F) 相比, 实施例 7 中的叔四胺 [配体 O (比较实施例)] 具有较差的性能。

表 5

实施例 6 和 7

实施例	2-溴苯甲酸	2-羟基苯甲酸	净收率
6	0%	>99%	96%
7 (比较实施例)	95%	<5%	<5%

实施例 8 至 23

在氮气下, 在 50 至 75℃下, 将表 6 中示出的 2mmol 卤素取代的苯甲酸与 3mmol Na_2CO_3 溶液搅拌, 直至所有的卤素取代的苯甲酸均溶解。接着加入 0.02mmol CuSO_4 和 0.04mmol 外消旋-反式-N, N'-二甲基环己-1, 2-二胺 (配体 F) 的 1mL 去离子水溶液, 并且将反应混合物在 80 至 100℃下加热 4h。冷却至环境温度后, 用 35% 的 HCl 水溶液小心地酸化反应混合物。

在分离方法 A 中, 用乙酸乙酯从水层中将产物提取两次, 将乙酸乙酯部分合并, 并且通过真空蒸馏乙酸乙酯来分离出粗反应产物。在分离方法 B 中, 通过过滤、用水洗涤并且真空干燥来分离出产物。由 ^1H NMR (d6-dmsO) 分析粗反应产物。结果总结于表 6 中。

表 6

实施例 8 至 23

实施例	原料卤代苯甲酸	苯甲酸产物	温度 (℃)	分离 方法	CONV (%)	SEL (%)
8	2, 5-二溴-	2-羟基-5-溴-	80	B	>99	>99
9	2-溴-5-硝基-	2-羟基-5-硝基-	80	B	>99	>99

10	2-溴-5-硝基-	2-羟基-5-硝基-	100	A	>99	>99
11	2-溴-5-甲基-	2-羟基-5-甲基-	80	B	>99	>99
12	2-溴-5-甲基-	2-羟基-5-甲基-	100	A	>99	>99
13	4-溴-	4-羟基-	100	A	>99	>99
14	4-氯-	4-羟基-	80	B	>99	>99
15	2, 4-二氯-	2-羟基-4-氯-	100	A	70	>99
16	2, 5-二氯-	2, 5-二羟基-	80	B	93	>99
17	2-氯-5-硝基-	2-羟基-5-硝基-	100	A	74	>99
18	2-氯-3, 5-二硝基-	2-羟基-3, 5-二硝基-	100	A	>99	>99
19	2-氯-3, 5-二硝基-	2-羟基-3, 5-二硝基-	80	B	>99	>99
20	2-氯-5-甲基-	2-羟基-5-甲基-	100	A	>99	>99
21	2-溴-5-甲氧基-	2-羟基-5-甲氧基-	100	A	>99	>99
22	2-溴-5-甲氧基-	2-羟基-5-甲氧基-	80	B	>99	>99
23	2-氯-5-溴-	2-羟基-5-溴-	80	B	73	>99

实施例 24

在氮气下，使 1.86g (10.0mmol) 2-氯-4-甲基苯甲酸与 10g H₂O 混合。然后加入 1.11g (15mmol) Ca(OH)₂。仍然在氮气下，在搅拌下，使所述混合物在 85℃下加热 60 分钟。在氮气下，分别使 43mg CuBr 和 94mg 外消旋-反式-N,N'-二甲基环己-1,2-二胺（配体 F）与 1mL 去离子水混合。在空气下搅拌所得混合物，直至 CuBr 溶解，获得蓝色溶液。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 24h。冷却至 25℃后，用 15% HCl 酸化反应混合物，获得白色沉淀。将白色沉淀过滤，并且用水洗涤。干燥后，收集到共 1.45g (9.5mmol, 95% 收率) 2-羟基-4-甲基苯甲酸。由 ¹H NMR 确定，纯度>99%。

实施例 25

实施与实施例 24 所述相同的方法，但是使用 2.45g (10.0mmol)

4-溴间苯二甲酸作为反应物，并且用 2.70g (25.5mmol) Na_2CO_3 替代 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 。收集到共 1.49g (8.2mmol, 82% 收率) 4-羟基间苯二甲酸。由 ^1H NMR 确定，纯度为 88%。

实施例 26

实施与实施例 25 所述相同的方法，但是使用 2.01g (10.0mmol) 4-溴苯甲酸作为反应物，并且用 16mg CuSO_4 作为铜源。收集到共 1.13g (7.76mmol, 81% 收率) 4-羟基苯甲酸。由 ^1H NMR 确定，纯度为 90%。

实施例 27

实施与实施例 1 所述相同的方法，但是使用 12.25g (50.0mmol) 2-溴对苯二甲酸作为反应物，使用 31g H_2O 、共 9.94g (94mmol) Na_2CO_3 ，35mg 作为铜源的 CuBr 以及 79mg 配体 F。收集到共 7.9g (39mmol, 78% 收率) 2-羟基对苯二甲酸。由 ^1H NMR 确定，纯度为 97%。

实施例 28

在氮气下，使 2.00g (8.51mmol) 2,5-二氯对苯二甲酸与 10g H_2O 混合。然后加入 0.938g (8.85mmol) Na_2CO_3 。仍然在氮气氛下，将所述混合物在搅拌下加热回流 30min。将另外 1.31g (12.34mmol) Na_2CO_3 加入到反应混合物中，并且持续回流 30min。在氮气下，分别使 12mg CuBr 和 24mg 外消旋-反式-N,N'-二甲基环己-1,2-二胺（配体 F）与 2mL H_2O 混合。在空气氛下搅拌所得混合物，直至 CuBr 溶解，获得深紫色溶液。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 20h。冷却至 25℃后，用 HCl （浓）酸化反应混合物，获得深黄色沉淀。将黄色沉淀过滤，并且用水洗涤。干燥后，收集到共 1.59g (8.03mmol, 94% 收率) 2,5-二羟基对苯二甲酸。由 ^1H NMR 确定，纯度为 95%。

实施例 29

在氮气下，使 2.00g (9.95mmol) 3-溴苯甲酸与 10g H_2O 混合。然后加入 1.11g (10.45mmol) Na_2CO_3 。仍然在氮气氛下，将所述混合物在搅拌下加热回流 30min。将另外 1.58g (14.92mmol) Na_2CO_3 加入到反应混合物中，并且持续回流 30min。在氮气下，分别使 14mg CuBr 和 28mg 外消旋-反式-

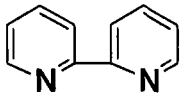
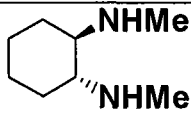
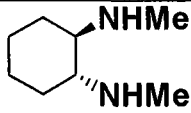
N,N'-二甲基环己-1,2-二胺（配体 F）与 2mL 水混合。在空气氛下搅拌所得混合物，直至 CuBr 溶解，获得蓝色溶液。在 80℃和氮气下，将此溶液经由注射器加入到搅拌的反应混合物中。升高温度，以获得稳定的回流，并且持续搅拌 25h。冷却至 25℃后，用 15% HCl 酸化反应混合物，获得白色沉淀。将白色沉淀过滤，并且用水洗涤。¹H NMR 分析表明，转化率为 78%，3-羟基苯甲酸选择性为 100%。总收率确定为 78%。

实施例 30 至 32

在氮气下，在 50 至 75℃下，使 10mmol 2-溴苯甲酸与 12.5mmol Na₂CO₃ 的 10mL H₂O 溶液搅拌，直至所有的卤素取代的苯甲酸均溶解。随后，加入 0.01mmol 铜源（如表 7 中所示的 CuBr 或 CuSO₄）和在空气中搅拌下溶解于 1mL 去离子水中的 0.02mmol 配体 F 或配体 R（如表 7 中所示）；并且在如表 7 所示的温度下和时间内，将反应混合物加热。冷却至环境温度后，用 35% 的 HCl 水溶液酸化反应混合物。通过过滤分离产物，用水洗涤并且在真空下干燥。由 ¹H NMR（d₆-dms_o）分析粗反应产物。结果总结于表 7 中。

表 7

实施例 30 至 32

实施例	配体 编号	CONV (%)	SEL (%)	T (°C)	T (h)	Cu 源	配体结构
30	R	3%	>95	80	3	CuBr	
31	F	>99	>98	80	3	CuBr	rac 
32	F	>99	>98	80	3	CuSO ₄	rac 

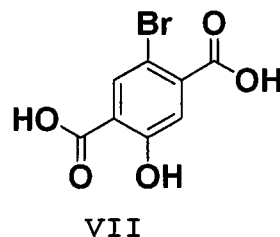
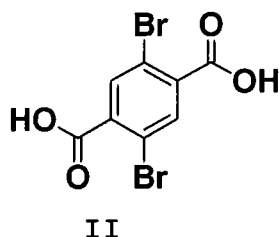
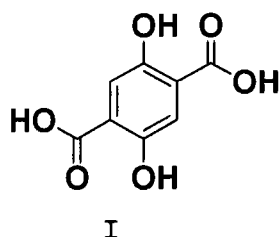
实施例 33 至 48；实施例 49（比较实施例）

在氮气氛下，向配备磁力搅拌棒的 2mL 小瓶中，加入 25mg（0.077mmol）2,5-二溴对苯二甲酸（“DBTA”），接着加入 0.308mL（0.308mmol）1.0M 的氢氧化钠水溶液和 0.169mL（0.169mmol）1.0M 的乙

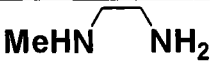
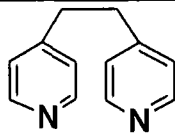
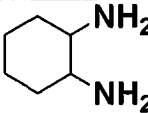
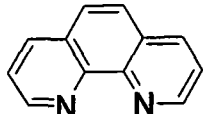
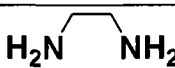
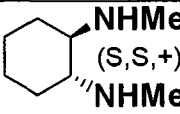
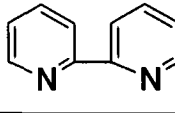
酸钠水溶液。然后用 0.003mL (0.00077mol, 1mol%) 0.23M 溴化铜 (I) 的乙腈溶液以及 0.003mL (0.00154mmol, 2mol%) 如下表 8 中所示的二胺配体处理所述混合物。对实施例 50 (比较实施例) 而言, 不使用配体。然后在氮气下将反应小瓶密封, 并且放置于密封的反应器舱中。在 90℃ 下反应 3 小时后, 使反应混合物冷却至室温。用 15% HCl 水溶液酸化反应混合物, 获得沉淀。将沉淀过滤, 用 H₂O 洗涤, 并且由 ¹H NMR 分析干燥的产物。对于每种配体, DBTA (II) 转化率百分比示于表 8 中。DHTA (I) 和中间体 2-溴-5-二羟基对苯二甲酸 (VII) 的选择性也示于表 8 中。

表 8

实施例 33 至 49



配体 编号	实施例	CONV (II, %)	SEL (VII, %)	SEL (I, %)	配体结构
A	33	>99	<1	84	
B	34	>99	<1	94	
C	35	92	5%	12	
D	36	>99	<1	90	
E	37	98	4	12	
F	38	>99	<1	>98	

G	39	>99	<1	82	
H	40	83	9	10	
I	41	>99	<1	55	
J	42	>99	<1	76	
K	43	>99	<1	96	
L	44	>99	<1	11	
M	45	>99	2	58	
N	46	>99	3	49	
P	47	>99	<1	99	
R	48	>99	<1	75	
-	49 (比较实施例)	31	32	2	无配体 (比较实施例)

应当了解，在本发明实施方案被陈述或描述为包含、包括、含有、具有、涵盖或包容一些特征的情况下，除非明确提供了相反的陈述或描述，一种或多种除了明确陈述或描述的那些以外的特征也可存在于实施方案中。然而本发明一个可供选择的实施方案可被陈述或描述为基本上由一些特征组成，其中显著改变操作原理或实施方案显著特性的实施方案特征将不存在于本文中。本发明的另一个可供选择的实施方案可被陈述或描述为基本上由一些特征组成，在所述实施方案或其非本质变型中，仅存在所具体陈述或描述的特征。

在不定冠词“一个”或“一种”用于陈述或描述本发明方法中存在的步骤时，应当了解，除非明确提供了相反的陈述或描述，此类不定冠词的使用不将所述方法中存在的步骤数限制为一。

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。