



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201736360 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：106109255

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 21 日

(51)Int. Cl. : C07D333/22 (2006.01)

C07D271/06 (2006.01)

(30)優先權：2016/03/24 美國

62/312,907

2016/11/17 美國

62/423,357

(71)申請人：孟山都科技有限責任公司(美國) MONSANTO TECHNOLOGY LLC (US)
美國(72)發明人：沃克 丹尼爾 派翠克 WALKER, DANIEL PATRICK (US)；米勒 威廉 霍爾
德 MILLER, WILLIAM HAROLD (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 72 頁

(54)名稱

用於製備雜芳基羧酸之方法

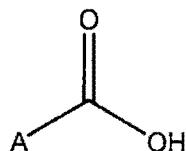
PROCESSES FOR THE PREPARATION OF HETEROARYL CARBOXYLIC ACIDS

(57)摘要

本文提供用於製備雜芳基羧酸之方法。

Provided herein are processes for the preparation of heteroaryl carboxylic acids.

特徵化學式：



式 II

發明摘要

※ 申請案號： 106109255

※ 申請日： 106/03/21

※IPC 分類： **C07D 333/22** (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於製備雜芳基羧酸之方法

PROCESSES FOR THE PREPARATION OF HETEROARYL CARBOXYLIC
ACIDS

【中文】

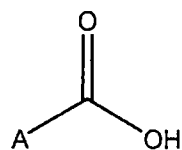
本文提供用於製備雜芳基羧酸之方法。

【英文】

Provided herein are processes for the preparation of heteroaryl carboxylic acids.

【代表圖】**【本案指定代表圖】：**無**【本代表圖之符號簡單說明】：**

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**式 II**

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於製備雜芳基羧酸之方法

PROCESSES FOR THE PREPARATION OF HETEROARYL
CARBOXYLIC ACIDS

【技術領域】

【0001】 本文提供用於製備雜芳基羧酸之方法，該等雜芳基羧酸例如適用於製備雜芳基醯基氯化物，諸如 2-噻吩羧基氯化物。

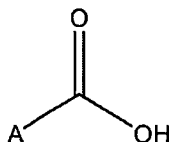
【先前技術】

【0002】 雜芳基羧酸適合用作用於製備各種工業用化合物之起始物質及試劑。例如，美國公開案第 2014/0039197 A1 號報導，由雜芳基羧酸製備之雜芳基醯基氯化物可與 N-羥基脒反應來製備 3,5-二取代-1,2,4-噁二唑，其適用於在農業中部分地用於線蟲控制。例如，雜芳基羧酸可用於製備 2-噻吩羧基氯化物，其適用於藉由與苯甲醯胺肟反應來製備替噁紫芬 (tioxazafen) (3-苯基-5-(2-噻吩基)-1,2,4-噁二唑)。儘管此項技術中已知用於製備雜芳基羧酸之方法，但仍高度需要可導致更有效合成之替代途徑。

【0003】 本文引用之任何參考文獻均不應理解為承認該等參考文獻係本申請案之先前技術。

【發明內容】

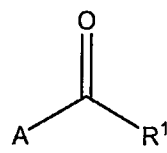
【0004】 本文提供用於製備式 II 之雜芳基羧酸之方法



式 II

其中 A 為視情況獨立地經取代之雜芳基。雜芳基可視情況獨立地經一或多個選自由羥基、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基及-C(O)R^a 組成之群之取代基取代；R^a 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基。

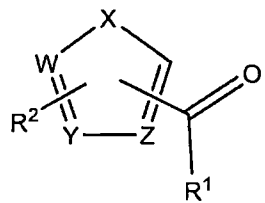
【0005】 例如，在一實施例中，該方法包括使式 **Ia** 之化合物



式 **Ia**

在催化劑組分存在下在包含液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，其中 R¹ 為 C₁-C₆ 烷基；A 為可視情況獨立地經一或多個選自由羥基、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基及 -C(O)R^a 組成之群之取代基取代之雜芳基，其中 R^a 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基；且其中催化劑組分包含選自由鈷、銅、錳、鐵、鋅、鋁、鎳、鈮、鎘及其混合物組成之群之第一過渡金屬離子。

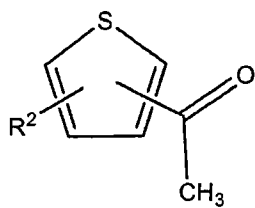
【0006】 在另一實施例中，該方法包括使式 **Ia-i** 之化合物



式 **Ia-i**

在催化劑組分存在下在包含液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，其中 X 為 S、O、NC(O)OR^b 或 NC(O)R^b；R^b 為 C₁-C₆ 烷基或芳基；W、Y 及 Z 各自獨立地選自由 N、C 及 C(H) 組成之群；R¹ 為 C₁-C₆ 烷基；且 R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或 -C(O)R²¹ 中之一或多者，R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基；或 R² 為與 W 及 Y 或 Y 及 Z 稠合之芳基；且其中催化劑組分包含選自由鈷、銅、錳、鐵、鋅、鋁、鎳、鈮、鎘及其混合物組成之群之第一過渡金屬離子。

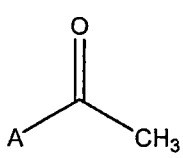
【0007】 在另一實施例中，該方法包括使式 **Ia-ii** 之乙醯基噻吩化合物



式 Ia-ii

在催化劑組分存在下在包含液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，其中 R^2 為氫、鹵素、芳基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、氰基或 $-C(O)R^{21}$ 中之一或多者，其中 R^{21} 為氫、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基或 C_1 - C_4 烷胺基；或 R^2 為與噻吩環之兩個相鄰碳稠合之芳基；且其中催化劑組分包含來自由鈷、銅、錳、鐵、鋅、鋁、鎳、鈮、鎘及其混合物組成之群之第一過渡金屬離子。

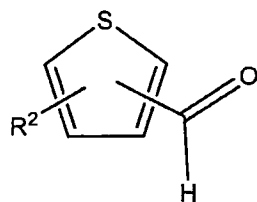
【0008】 在另一實施例中，該方法包括使式 A-H 之雜芳族化合物與乙酸酐在陽離子交換樹脂存在下在醯化反應區中反應以產生包含式 Ia-a 化合物之產物混合物；



式 Ia-a

且使式 Ia-a 化合物在催化劑組分存在下在包含含有乙酸及乙酸酐之液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，其中 A 為可視情況獨立地經一或多個選自由羥基、鹵素、芳基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、氰基及 $-C(O)R^a$ 組成之群之取代基取代之雜芳基； R^a 為氫、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基或 C_1 - C_4 烷胺基；且其中陽離子交換樹脂為磺酸型陽離子交換樹脂；且催化劑組分包含選自由鈷、銅、錳、鐵、鋅、鋁、鎳、鈮、鎘及其混合物組成之群之第一過渡金屬離子。

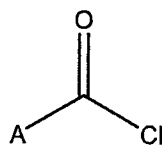
【0009】 在另一實施例中，該方法包括使式 Ib-i 之化合物



式 Ib-i

在催化劑組分存在下在包含液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，其中 R^2 為氫、鹵素、芳基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、氰基或 $-C(O)R^{21}$ 中之一或多者， R^{21} 為氫、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基或 C_1 - C_4 烷基胺基；或 R^2 為與噻吩環之兩個相鄰碳稠合之芳基；且其中催化劑組分包含來自由鈷、銅、錳、鐵、鋅、鋅、鎳、鈮、鎘及其混合物組成之群之第一過渡金屬離子。

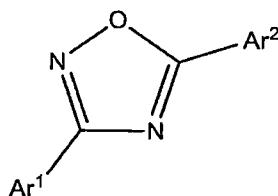
【0010】 在另一實施例中，該方法係關於式 III 之雜芳基醯基氯化物之製備，



式 III

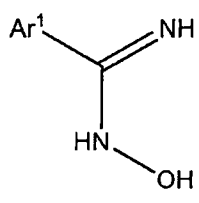
且包括氯化藉由本文所述之方法製備之式 II 之雜芳基羧酸，此藉由使氯化劑與溶解於包含有機溶劑之氯化介質中之該雜芳基羧酸反應來達成；其中 A 為可視情況獨立地經一或多個選自由羥基、鹵素、芳基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、氰基及 $-C(O)R^a$ 組成之群之取代基取代之雜芳基，其中 R^a 為氫、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基或 C_1 - C_4 烷基胺基。

【0011】 在另一實施例中，該方法係關於式 IV 之 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽之製備，



式 IV

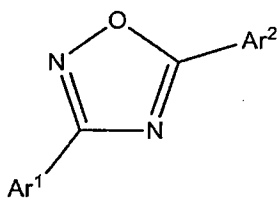
且包括使式 V 之 N-羥基脒或其互變異構形式，



式 V

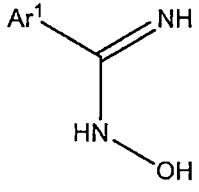
與藉由本文所述之方法製備之 2-噁吩羰基氯化物反應；其中 Ar¹ 係選自由苯基、吡啶基、吡唑基、噁唑基及異噁唑基組成之群，其各自可視情況獨立地經一或多個選自由鹵素、CF₃、CH₃、OCF₃、OCH₃、CN 及 C(H)O 組成之群之取代基取代，且 Ar² 為噁吩基，其可視情況獨立地經一或多個選自由氟、氯、CH₃ 及 OCF₃ 組成之群之取代基取代。

【0012】 在另一實施例中，該方法係關於式 IV 之 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽之製備，



式 IV

且包括使噁吩與乙酸酐在包含無機酸或陽離子交換樹脂之醯化反應介質中反應，由此產生 2-乙醯基噁吩；使 2-乙醯基噁吩在包含液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，由此產生 2-噁吩甲酸；使溶解於包含有機溶劑之氯化介質中之 2-噁吩甲酸與亞硫醯氯反應，由此產生 2-噁吩羰基氯化物；且使 2-噁吩羰基氯化物與式 V 之 N-羥基脒或其互變異構形式反應，

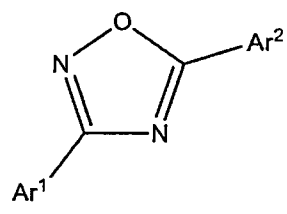


式 V

由此產生 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽；其中 Ar¹ 係選自由苯基、吡啶基、吡唑基、噁唑基及異噁唑基組成之群，其各自可視情況獨立地經一

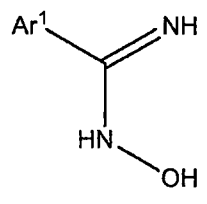
或多個選自由鹵素、CF₃、CH₃、OCF₃、OCH₃、CN 及 C(H)O 組成之群之取代基取代，且 Ar² 為噻吩基，其可視情況獨立地經一或多個選自由氟、氯、CH₃ 及 OCF₃ 組成之群之取代基取代。

【0013】 在另一實施例中，該方法係關於式 IV 之 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽之製備，



式 IV

且包括使噻吩與二甲基甲醯胺在光氣或磷醯氯存在下在包含有機溶劑之反應介質中反應，由此產生 2-噻吩甲醛；使 2-噻吩甲醛在包含液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，由此產生 2-噻吩甲酸；使溶解於包含有機溶劑之氯化介質中之 2-噻吩甲酸與亞硫醯氯反應，由此產生 2-噻吩羧基氯化物；且使 2-噻吩羧基氯化物與式 V 之 N-羥基脒或其互變異構形式反應，



式 V

由此產生 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽，其中 Ar¹ 係選自由苯基、吡啶基、吡唑基、噁唑基及異噁唑基組成之群，其各自可視情況獨立地經一或多個選自由鹵素、CF₃、CH₃、OCF₃、OCH₃、CN 及 C(H)O 組成之群之取代基取代，且 Ar² 為噻吩基，其可視情況獨立地經一或多個選自由氟、氯、CH₃ 及 OCF₃ 組成之群之取代基取代。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0014】 除非另外定義，否則如本文所用之技術及科學術語具有如

一般熟習此項技術者通常所理解之相同含義。

【0015】 如本文所用，術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘之任何基團。

【0016】 如本文採用之術語「烷基」本身或作為另一基團之部分係指至多十個碳之直鏈及分支鏈基團，其可視情況獨立地經取代。 C_1 - C_{10} 烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、3-戊基、己基及辛基，其各自可視情況獨立地經取代。

【0017】 如本文採用之術語「鹵烷基」本身或作為另一基團之部分係指經至少一個鹵素取代之如本文定義之烷基。鹵烷基之非限制性實例包括三氟甲基及 2,2,2-三氟乙基。

【0018】 如本文採用之術語「烷氧基」本身或作為另一基團之部分係指經由氧原子附接至母分子部分之如本文定義之烷基。烷氧基之非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基及己氧基。

【0019】 如本文採用之術語「鹵烷氧基」本身或作為另一基團之部分係指如本文定義之烷氧基，其中烷氧基之烷基部分進一步經至少一個鹵素取代。鹵烷氧基之非限制性實例包括三氟甲氧基及 2,2-二氯乙氧基。

【0020】 如本文採用之術語「烷胺基」本身或作為另一基團之部分係指經由氮原子附接至母分子部分之如本文定義之烷基。

【0021】 單獨或作為較大部分之部分使用之術語「芳基」係指總計具有五至十個環成員之單環及雙環環系統，其中系統中之至少一個環為芳族且其中系統中之每個環含有三至七個環成員。術語「芳基」與術語「芳環」可互換使用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指芳族環系統，包括(但不限於)苯基、聯苯、萘基、蒽基及其類似基團，其可具有一或多個取代基。如在本文中所用，術語「芳基」之範疇內亦包括其中芳族環與一或多個非芳族環稠合之基團，諸如二氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基、吡啶基或四氫萘基及其類似基團。

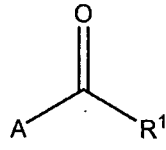
【0022】 單獨或作為較大部分之部分使用之術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具有 5 至 10 個環原子，例如 5、6 或 9 個環原子；在環陣列中共

用 6、10 或 14 個 π 電子；且除碳原子以外具有一至五個雜原子之基團。雜芳基包括(不限於)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲嗪基、嘌呤基、茶啉基及喋啶基。如本文所用，術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括其中雜芳環與一或多個芳基、環脂族或雜環基環稠合之基團，其中連接基團或連接點位於雜芳環上。非限制性實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、吡嗪基、喹啉基、喹啉基、4*H*-喹啉基、吡嗪基、吲哚基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-*b*]-1,4-噁嗪-3(4*H*)-酮。雜芳基可為單環或雙環。術語「雜芳基」可與術語「雜芳環」、「雜芳基」或「雜芳族」互換使用，任何該等術語均包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

【0023】 除非另外指示，否則本文所述之芳基及雜芳基可視情況獨立地經一或多個選自由羥基、鹵素、芳基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、氰基及 $-C(O)R^a$ 組成之群之取代基取代，其中 R^a 為氫、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基或 C_1 - C_4 烷基胺基。

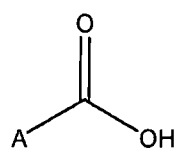
【0024】 本文所揭示方法之各種實施例使得可更易於生產、反應條件更溫和、減少反應時間週期、反應中間物更少及/或顯著減少資金設備之需求。

【0025】 在各種實施例中，該等方法包括氧化步驟，其中使下式之化合物



式 I

氧化以產生式 II 之相應雜芳基羧酸

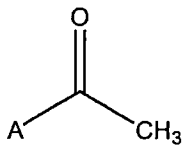


式 II

其中 A 為雜芳基，其可視情況獨立地經一或多個選自由羥基、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基及 -C(O)R^a 組成之群之取代基取代，其中 R^a 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基，且 R¹ 係選自由氫及 C₁-C₆ 烷基組成之群。

【0026】 在各種實施例中，該等方法進一步包括藉由加成酮基或醛基使視情況獨立地經取代之雜芳基改質以產生式 I 之中間化合物之步驟，其中 A 為雜芳基，其可視情況獨立地經一或多個選自由羥基、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基及 -C(O)R^a 組成之群之取代基取代，其中 R^a 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基，且 R¹ 係選自由氫及 C₁-C₆ 烷基組成之群。當 R¹ 為 C₁-C₆ 烷基時，此步驟在本文中可稱為醯化步驟。當 R¹ 為氫時，此步驟在本文中可稱為甲醯化步驟。

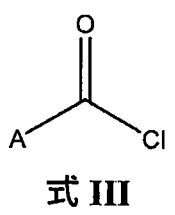
【0027】 在另一實施例中，該方法進一步包括(a)醯化步驟，其中以乙酸酐使式 A-H 之雜芳族化合物乙醯化以產生包含式 Ia-a 化合物、乙酸及乙酸酐之產物混合物；



式 Ia-a

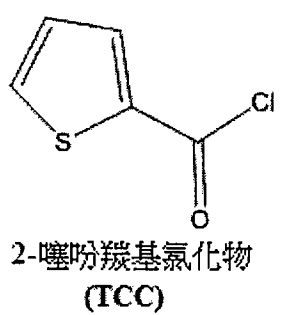
(b)液體介質改質步驟，其中以乙酸使產物混合物改質以形成氧化液體介質；及(c)氧化步驟，其中使式 Ia-a 之化合物氧化以形成式 II 之相應羧酸；其中 A 為視情況獨立地經取代之雜芳基。雜芳基可視情況獨立地經一或多個選自由羥基、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基及 -C(O)R^a 組成之群之取代基取代；R^a 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基。

【0028】 在各種實施例中，該等方法進一步包括氯化步驟，其中將式 II 之雜芳基羧酸轉化為式 III 之雜芳基酰基氯化物



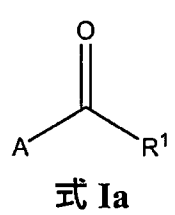
其中 A 為雜芳基，其可視情況獨立地經一或多個選自由羥基、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基及 -C(O)R^a 組成之群之取代基取代，其中 R^a 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基。

【0029】 例如，本發明之一態樣係關於用於製備 2-噻吩羧基氯化物之改良方法。



將雜芳基酮氧化為羧酸

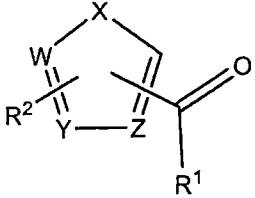
【0030】 在各種實施例中，本文揭示之方法包括氧化步驟，其中使具有酮取代基之雜芳基氧化以形成相應羧酸。在一些實施例中，該方法包括使式 Ia 之化合物



在催化劑組分存在下在包含液體介質之反應區(本文中有時稱為氧化反應區)中與氧氣接觸，由此形成式 II 之化合物；其中 R¹ 為 C₁-C₆ 烷基，且 A 為視情況獨立地經取代之雜芳基。雜芳基可視情況獨立地經一或多個選自由羥基、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或 -C(O)R^a 組成之群之取代基取代；R^a 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、

C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基及 C₁-C₄ 烷胺基。例如，在一實施例中，使 2-乙醯基噻吩在包含液體介質之反應區中與氧氣接觸以產生 2-噻吩甲酸。

【0031】 在一些實施例中，該方法包括使式 **Ia-i** 之化合物氧化，



式 **Ia-i**

其中 X 為 S、O、NC(O)OR^b 或 NC(O)R^b，R^b 為 C₁-C₆ 烷基或芳基；W、Y 及 Z 各自獨立地選自由 N、C 及 C(H) 組成之群；R¹ 為 C₁-C₆ 烷基；R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或 -C(O)R²¹ 中之一或多者，其中 R²¹ 為氫、經基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷胺基；或 R² 為與 W 及 Y 或 Y 及 Z 稠合之芳基。

【0032】 在一些實施例中，例如，式 **Ia-i** 之化合物為經取代之噻吩基、呋喃基或吡咯基酮，其中 X 為 S、O、NC(O)OR^b 或 NC(O)R^b，R^b 為 C₁-C₆ 烷基或芳基；W、Y 及 Z 獨立地選自由 C 及 C(H) 組成之群；R¹ 為 C₁-C₆ 烷基；且 R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或 -C(O)R²¹ 中之一或多者，其中 R²¹ 為氫、經基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷胺基。

【0033】 在一些實施例中，例如，式 **Ia-i** 之化合物為經取代之異噻唑基、異噁唑基或吡唑基酮，其中 X 為 S、O、NC(O)OR^b 或 NC(O)R^b，R^b 為 C₁-C₆ 烷基或芳基；W 為 N，且 Y 及 Z 獨立地選自由 C 及 C(H) 組成之群；R¹ 為 C₁-C₆ 烷基；且 R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或 -C(O)R²¹ 中之一或多者，其中 R²¹ 為氫、經基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷胺基。

【0034】 在一些實施例中，例如，式 **Ia-i** 之化合物為經取代之噻唑

基、噁唑基或咪唑基酮，其中 X 為 S、O、NC(O)OR^b 或 NC(O)R^b，R^b 為 C₁-C₆ 烷基或芳基；Y 為 N，且 W 及 Z 獨立地選自由 C 及 C(H)組成之群；R¹ 為 C₁-C₆ 烷基；且 R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或-C(O)R²¹ 中之一或多者，其中 R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基。

【0035】 在一些實施例中，例如，式 **Ia-i** 之化合物為經取代之 1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基或 1,2,4-三唑基酮，其中 X 為 S、O、NC(O)OR^b 或 NC(O)R^b，R^b 為 C₁-C₆ 烷基或芳基；W 為 C，且 Y 及 Z 各自為 N；R¹ 為 C₁-C₆ 烷基；且 R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或-C(O)R²¹ 中之一或多者，其中 R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基。

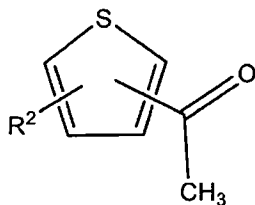
【0036】 在一些實施例中，例如，式 **Ia-i** 之化合物為經取代之 1,2,3-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基或 1,2,3-三唑基酮，其中 X 為 S、O、NC(O)OR^b 或 NC(O)R^b，R^b 為 C₁-C₆ 烷基或芳基；W 及 Y 各自為 N，且 Z 為 C；R¹ 為 C₁-C₆ 烷基；且 R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或-C(O)R²¹ 中之一或多者，其中 R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基。

【0037】 在其他實施例中，式 **Ia-i** 之化合物為芳基稠合之 5 員雜芳基酮，例如苯并稠合 5 員雜芳基酮，其中 X 為 S、O、NC(O)OR^b 或 NC(O)R^b，R^b 為 C₁-C₆ 烷基或芳基；W、Y 及 Z 獨立地選自由 N、C 及 C(H)組成之群；R¹ 為 C₁-C₆ 烷基；且 R² 為與 W 及 Y 或 Y 及 Z 稠合之經取代之苯基。在一些實施例中，例如，當 X 為 S 或 O；W、Y 各自為 C 且 Z 為 C 或 C(H)；且 R² 為與 W 及 Y 稠合之經取代之苯基時，苯并稠合 5 員雜芳基可為經取代之苯并[b]噻吩基或苯并呋喃基。在一些其他實施例中，例如，當 X 為 S 或 O；W 為 C 或 C(H)且 Y、Z 各自為 C；且 R² 為與 Y 及 Z 稠合之經取代之苯基時，苯并稠合 5 員雜芳基可為經取代之苯并[c]噻吩基或異苯并呋喃

基。

【0038】 在一些實施例中，式 **Ia-i** 之化合物為經取代之噻吩基或呋喃基酮，其中 X 為 S 或 O；W、Y 及 Z 獨立地選自由 C 及 C(H)組成之群；R¹ 為 C₁-C₆ 烷基；且 R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或-C(O)R²¹ 中之一或多者，其中 R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基。在一些實施例中，式 **Ia-i** 之化合物為經取代之噻吩基酮，其中 X 為 S，且 R¹ 為 C₁-C₆ 烷基。例如，在一些實施例中，式 **Ia-i** 之化合物為未經取代之 2-噻吩基酮，其中 R¹ 為 C₁-C₆ 烷基。

【0039】 在一些實施例中，化合物為式 **Ia-ii** 之乙醯基噻吩化合物，



式 **Ia-ii**

其中 R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或-C(O)R²¹ 中之一或多者，R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基；或 R² 為與噻吩環之兩個相鄰碳稠合之芳基。

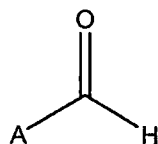
【0040】 例如，在一些實施例中，式 **Ia-ii** 之化合物為 2-乙醯基噻吩。在其他實施例中，式 **Ia-ii** 之化合物為 3-乙醯基噻吩。

【0041】 式 **Ia** 之化合物可藉由熟習此項技術者已知之方式來製備。在各種實施例中，該等方法包括第一步驟，其中藉由加成酮基對視情況獨立地經取代之雜芳基進行改質以產生式 **Ia** 之中間化合物。例如，可藉由使噻吩與乙酸酐在醯化反應介質(例如，液體介質)中反應來製備 2-乙醯基噻吩。在一些實施例中，醯化反應介質包含無機酸。合適無機酸之非限制性實例包括硝酸、硫酸、硼酸、過氯酸、磷酸及氫鹵酸。在一實例實施例中，醯化反應介質包含磷酸。美國專利第 7,659,411 號描述一種在不存在溶劑之情形下藉由使噻吩化合物與乙酸酐在固體酸催化劑存在下反應來製備 2-乙

醯基噻吩化合物之方法。固體酸催化劑可選自由沸石、活性黏土及陽離子交換樹脂及其組合組成之群。在其他實施例中，可藉由使噻吩與乙酸酐在陽離子交換樹脂存在下反應來製備 2-乙醯基噻吩。合適之陽離子交換樹脂不受特定限制，且包括例如全氟磺酸聚合物、磺酸聚合物及其混合物。陽離子交換樹脂可易於藉由自反應產物混合物過濾而移除且可循環用於醯化噻吩。在一實施例中，陽離子交換樹脂為 DOWEX DR-2030。在另一實施例中，陽離子交換樹脂為 AMBERLYST™-15。

將雜芳基醛氧化為羧酸

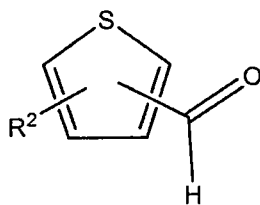
【0042】 在各種實施例中，本文所揭示之方法包括其中使具有醛取代基之雜芳基氧化以形成相應羧酸之步驟。特定而言，在一些實施例中，該方法包括使式 **Ib** 之化合物



式 **Ib**

在催化劑組分存在下在包含液體介質之反應區中與氧氣接觸，由此形成式 **II** 之化合物；其中 A 為視情況獨立地經取代之雜芳基。雜芳基可視情況獨立地經一或多個選自由羥基、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基及 -C(O)R^a 組成之群之取代基取代；R^a 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷胺基。例如，在一實施例中，使 2-噻吩甲醛在包含液體介質之反應區中與氧氣接觸以產生 2-噻吩甲酸。

【0043】 在一些實施例中，例如，式 **Ib** 之化合物為式 **Ib-i** 之噻吩甲醛



式 **Ib-i**

其中：R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、

C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或-C(O)R²¹ 中之一或多者，其中 R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷胺基；或 R² 為與噻吩環之兩個相鄰碳稠合之芳基。

【0044】 例如，在一些實施例中，式 **Ib-i** 之化合物為 2-噻吩甲醛。在其他實施例中，式 **Ib-i** 之化合物為 3-噻吩甲醛。

【0045】 式 **Ib** 之化合物可藉由熟習此項技術者已知之方式來製備。在各種實施例中，該等方法包括第一步驟，其中藉由醛基加成對視情況獨立地經取代之雜芳基進行改質以產生式 **Ib** 之中間化合物。例如，可藉由使噻吩與 *N,N*-二甲基氯甲基氯化亞銨在甲醯化反應介質中反應來製備 2-噻吩甲醛。*N,N*-二甲基氯甲基氯化亞銨亦可在光氣或磷醯氯存在下在甲醯化反應介質中由二甲基甲醯胺就地產生。在一些實施例中，可藉由使噻吩與二甲基甲醯胺在光氣或磷醯氯存在下在甲醯化反應介質中反應來製備 2-噻吩甲醛。在一些實施例中，甲醯化反應介質包含有機溶劑。可在其中進行反應之有機溶劑之非限制性實例包括脂族烴，諸如己烷及庚烷；有機氯化烴，諸如二氯甲烷、氯仿、1,1-二氯乙烷及 1,2-二氯乙烷；及其他溶劑，諸如乙腈及二烷基醚。

有機溶劑

【0046】 在一些實施例中，可在接觸步驟之前將式 **I** 之化合物(例如，式 **Ia** 或 **Ib** 之化合物)溶解於包含有機溶劑之液體介質中。在其他實施例中，可在接觸步驟期間將式 **I** 之化合物添加至包含有機溶劑之液體介質中。通常，用於形成液體介質之溶劑可基於一或多種標準來選擇以便於方法之簡便性及總體經濟性。一般而言，本文所述之方法步驟可利用分批、半分批或連續反應器設計來進行。

【0047】 例如，在一些實施例中，使式 **I** 之化合物在包含烷酸(例如，C₂-C₆ 烷酸)之液體介質中與氧氣接觸。在一些實施例中，烷酸包含 C₂-C₆ 直鏈或分支鏈羧酸。合適烷酸之非限制性實例包括乙酸、丙酸、丁酸、戊酸及己酸。在一些實施例中，液體介質包含乙酸。

過渡金屬催化劑

【0048】 在一些實施例中，使式 **I** 之化合物(例如，式 **Ia** 或 **Ib** 之化

合物)在包含第一過渡金屬離子之催化劑組分存在下與氧氣接觸，該催化劑組分可如下文進一步詳述來選擇。在一些實施例中，催化劑組分進一步包含第二過渡金屬離子。

A. 用於氧化雜芳基酮之過渡金屬催化劑

【0049】 第一過渡金屬離子可包含選自由錳、鐵、銅、鋅、鎳、鎳、鈮、鎳及其混合物組成之群之金屬離子。在一些實施例中，第一過渡金屬離子係選自由錳、鐵及銅組成之群。在一些實施例中，第一過渡金屬離子包含錳離子。

【0050】 當催化劑組分包含第二過渡金屬離子時，第二過渡金屬離子可包含選自由鈷、鐵、銅、鋅、鎳、鎳、鈮、鎳及其混合物組成之群之金屬離子。在一些實施例中，第二過渡金屬離子係選自由鈷、鐵及銅組成之群。在一些實施例中，第二過渡金屬離子包含鈷離子。

【0051】 當催化劑組分包含第二過渡金屬離子時，第一過渡金屬離子與第二過渡金屬離子不同。在一些實施例中，反應區中第一過渡金屬離子與第二過渡金屬離子之比率不小於 0.1:1。例如，第一過渡金屬離子與第二過渡金屬離子之比率可為至少約 0.1:1、至少約 1:1、至少約 2:1、至少約 3:1、至少約 4:1、至少約 5:1、至少約 6:1、至少約 7:1、至少約 8:1、至少約 9:1 或至少約 10:1。在一些實施例中，第一過渡金屬離子與第二過渡金屬離子之比率為 0.1:1 至約 100:1、1:1 至約 100:1、1:1 至約 50:1、1:1 至約 40:1、1:1 至約 30:1、1:1 至約 20:1 或 3:1 至約 15:1。

【0052】 在一些實施例中，基於式 **Ia** 之化合物計，第一過渡金屬離子以約 0.001 mol% 至約 5 mol% 之量存在於液體介質中。例如，可存在 0.01 mol% 至約 5 mol%、約 0.1 mol% 至約 5 mol%、約 0.5 mol% 至約 5 mol% 或約 1 mol% 至約 5 mol% 之量之第一過渡金屬離子。

【0053】 在一些實施例中，基於式 **Ia** 之化合物計，第二過渡金屬離子以約 0.001 mol% 至約 5 mol% 之量存在於液體介質中。例如，可存在約 0.01 mol% 至約 5 mol%、約 0.1 mol% 至約 5 mol%、約 0.5 mol% 至約 5 mol% 或約 1 mol% 至約 5 mol%、約 0.1 mol% 至約 1 mol% 或約 0.1 mol% 至約 0.5 mol% 之量之第二過渡金屬離子。

B. 用於氧化雜芳基醛之過渡金屬催化劑

【0054】 第一過渡金屬離子可包含選自由鈷、鐵、銅、鋅、鎳、鎳、鈮、鎳及其混合物組成之群之金屬離子。在一些實施例中，第一過渡金屬離子係選自由鈷、鐵及銅組成之群。在一些實施例中，第一過渡金屬離子包含鈷離子。

【0055】 當催化劑組分包含第二過渡金屬離子時，第二過渡金屬離子可包含選自由錳、鐵、銅、鋅、鎳、鈮、鎳、鈮及其混合物組成之群之金屬離子。在一些情形下，第二過渡金屬離子係選自由錳、鐵及銅組成之群。在一些實施例中，第二過渡金屬離子包含錳離子。

【0056】 當催化劑組分包含第二過渡金屬離子時，第一過渡金屬離子與第二過渡金屬離子不同。在一些實施例中，反應區中第一過渡金屬離子與第二過渡金屬離子之比率不小於 0.1:1。例如，第一過渡金屬離子與第二過渡金屬離子之比率可為至少約 0.1:1、至少約 1:1、至少約 2:1、至少約 3:1、至少約 4:1、至少約 5:1、至少約 6:1、至少約 7:1、至少約 8:1、至少約 9:1 或至少約 10:1。在一些實施例中，第一過渡金屬離子與第二過渡金屬離子之比率為 0.1:1 至約 100:1、1:1 至約 100:1、1:1 至約 50:1、1:1 至約 40:1、1:1 至約 30:1、1:1 至約 20:1 或 3:1 至約 15:1。

【0057】 在一些實施例中，基於式 **Ib** 之化合物計，第一過渡金屬離子以約 0.001 mol%至約 5 mol%之量存在於液體介質中。例如，可存在約 0.01 mol%至約 5 mol%、約 0.1 mol%至約 5 mol%、約 0.5 mol%至約 5 mol%或約 1 mol%至約 5 mol%之量之第一過渡金屬離子。

【0058】 在一些實施例中，基於式 **Ib** 之化合物計，第二過渡金屬離子以約 0.001 mol%至約 5 mol%之量存在於液體介質中。例如，可存在約 0.01 mol%至約 5 mol%、約 0.1 mol%至約 1 mol%或約 0.1 mol%至約 0.5 mol%之量之第二過渡金屬離子。

C. 向氧化反應區中引入過渡金屬催化劑

【0059】 第一及/或第二過渡金屬離子可以其無水或水合物形式之鹽形式引入液體介質中。例如，第一及/或第二過渡金屬離子可以鹵化物、C₁-C₆ 烷酸鹽、硝酸鹽、碳酸鹽或其組合之鹽形式引入液體介質中。在一些

實施例中，第一及/或第二過渡金屬離子可以烷酸鹽之鹽形式(例如，乙酸鹽形式)引入液體介質中。例如，催化劑組分可包含乙酸錳或乙酸鈷。

【0060】 在一些實施例中，液體介質包含烷酸作為有機溶劑，且第一及/或第二過渡金屬離子以與烷酸具有相同陰離子之烷酸鹽的鹽形式引入液體介質中。例如，在一些實施例中，液體介質包含乙酸且以金屬乙酸鹽之形式添加第一及第二過渡金屬離子。在雜芳基酮氧化之一些實施例中，第一過渡金屬鹽為乙酸錳且第二過渡金屬鹽為乙酸鈷。在雜芳基醛氧化之其他實施例中，第一過渡金屬鹽為乙酸錳且第二過渡金屬鹽為乙酸鈷。

【0061】 第一及/或第二過渡金屬離子可在接觸步驟之前或在接觸步驟期間引入液體介質中。

D. 輔催化劑

【0062】 在一些實施例中，催化劑組分包含第一過渡金屬離子及/或第二過渡金屬離子及輔催化劑。在一實施例中，輔催化劑包含銨。儘管不受特定理論束縛，但咸信向包含鈷作為第一過渡金屬離子及/或第二過渡金屬離子之過渡金屬催化劑系統中添加銨使得在維持相同催化劑活性的同時使鈷濃度減小。在各種鈷濃度下，隨著 Zr/Co 比率增加，銨使催化劑濃度增加，在 Zr/Co 比率較低時，作用更為顯著。

維持氧壓

【0063】 在一些實施例中，使式 I 之化合物(例如，式 Ia 或 Ib 之化合物)在氧分壓為至少約 1 atm 之反應區中與氧氣接觸。例如，反應區中之氧分壓可為至少約 2 atm、至少約 3 atm、至少約 4 atm、至少約 5 atm、至少約 6 atm、至少約 7 atm、至少約 8 atm、至少約 9 atm 或至少約 10 atm。在一些實施例中，反應區中之氧分壓可為約 1 atm 至約 50 atm、約 1 atm 至約 40 atm、約 1 atm 至約 30 atm、約 1 atm 至約 20 atm 或約 1 atm 至約 10 atm。

【0064】 在一些實施例中，該方法進一步包括用於淨化定義反應區且在反應過程期間引入富氧氣體來源之反應器中液體介質上方之頂部空間的方式。儘管不受特定理論束縛，但咸信若允許在氧化反應期間產生之二氧化碳及其他副產物氣體在反應區中積聚，則其可阻止氧分子有效到達反應位點，顯著減緩反應速率，且可能使金屬催化劑失活。另外，已觀察到

隨著該方法規模增加，由於副產物氣體積聚引起之反應速率減小變得更為嚴重。

【0065】 反應速率減小可解決且藉由持續維持反應區內之富氧氣氛可持續維持高速反應。例如，定義反應區之反應器內的液體介質上方之頂部空間可定期淨化並以新鮮之富氧氣體來源置換。或者，定義反應區之反應器內的液體介質上方之頂部空間可連續淨化，並連續引入富氧氣體來源以維持反應區內實質上恆定之壓力。

【0066】 在一些實施例中，富氧氣體來源為實質上純之氧氣。在其他實施例中，可使用具有較低氧含量之氣體來源(例如，空氣)，但反應區中可能需要較高氣壓以達成氧化反應所需之氧分壓。另外，可能需要頻繁或持續淨化反應區中之氣相以維持可接受之高反應速率。

過程溫度

【0067】 氧化反應可在約 70°C 至約 150°C 之溫度下進行。例如，氧化反應可在約 70°C 至約 150°C、約 80°C 至約 140°C、約 90°C 至約 130°C、約 100°C 至約 120°C 或約 110°C 至約 120°C 之溫度下進行。

共還原劑及促進劑

【0068】 在一些實施例中，液體介質進一步包含共還原劑。共還原劑用於表示能夠連同所需反應物一起氧化之物質。在一些實施例中，若式 I 之化合物(例如，式 Ia 或 Ib 之化合物)之濃度在溶劑稀釋反應中，例如在反應開始時足夠高，則該化合物充當其自身之共還原劑。然而，隨著氧化繼續進行，且隨著濃度減小，發現有必要向反應混合物中添加另一種物質來維持有效之氧化速率。例示性之適用共還原劑包括例如低碳數烷基醛或二烷基酮。合適共還原劑之非限制性實例包括乙醛、丙醛、丁醛、丙酮、甲基乙基酮、二乙基酮及甲基異丙基酮。

【0069】 例如，在一些實施例中，該方法包括在接觸步驟期間向液體介質中添加共還原劑。在一些實施例中，可在氧化反應結束時添加共還原劑以有助於式 I 之化合物轉化為式 II 之相應羧酸。一般而言，基於式 I 之化合物計，共還原劑以 0.01 mol% 至約 30 mol% 之量存在於液體介質中。

【0070】 在一些實施例中，液體介質進一步包含促進劑來源以有助

於氧化反應。促進劑可用於表示充當自由基轉移劑之鹽，例如鹵化物陰離子。

【0071】 例如，在一些實施例中，該方法包括在接觸步驟之前或在接觸步驟期間向液體介質中添加氫鹵酸。合適氫鹵酸之非限制性實例包括氫氟酸、鹽酸、氫溴酸及氫碘酸。在一些實施例中，氫鹵酸包含氫溴酸。在其他實施例中，氫鹵酸包含鹽酸。

【0072】 在其他實施例中，該方法包括在接觸步驟之前或在接觸步驟期間向液體介質中添加鹵化物鹽。例如，鹵化物離子可為鈣鹽、銻鹽、鋰鹽、鈉鹽或鉀鹽之形式。在一些實施例中，鹵化物鹽包含溴化物鹽。合適溴化物鹽之非限制性實例包括溴化鈣、溴化銻、溴化鋰、溴化鈉及溴化鉀。在一實施例中，鹵化物鹽包含溴化鈉。在一些實施例中，鹵化物鹽包含一或多種鹵化物鹽。合適鹵化物鹽之非限制性實例包括氯化鈣、氯化銻、氯化鋰、氯化鈉及氯化鉀。在一實施例中，鹵化物鹽包含氯化鈉。在另一實施例中，鹵化物鹽包含氯化鉀。

【0073】 基於式 I 之化合物計，鹵化物離子可以 0.01 mol% 至約 10 mol% 之量存在於液體介質中。對於一些實施例而言，例如，鹵化物離子以約 1 mol% 至約 5 mol% 或約 2 mol% 至約 5 mol% 之量存在於液體介質中。

【0074】 在一些實施例中，液體介質進一步包含鋅(II)鹽。儘管不受特定理論束縛，但咸信鋅鹽可有助於氧化反應。當使用氫溴酸或溴化物鹽作為促進劑時，以自由基鏈機制形成二溴化物自由基($\text{HBr}2\cdot$ 、 $\text{Br}2\cdot$)。儘管不受特定理論束縛，但咸信鋅(II)鹽(例如乙酸鋅)可與過量溴離子反應以形成 ZnBr^+ 。因此，使得過量溴化物自由基之形成最小化且其損失而形成不利之溴化副產物最小化。

【0075】 在一些實施例中，該方法包括在接觸步驟之前或在接觸步驟期間向液體介質中添加鋅(II)鹽。例如，鋅(II)鹽可為 C_2 - C_6 烷酸之鹽形式。合適鋅烷酸鹽之非限制性實例包括乙酸鋅、丙酸鋅、丁酸鋅、戊酸鋅及己酸鋅。在一些實施例中，鋅(II)鹽包含乙酸鋅。在一實施例中，2-乙醯基噻吩或 2-噻吩羧基醛可在包含乙酸、溴化物及乙酸鋅之液體介質中氧化，其中 5-溴噻吩-2-甲酸之形成最小化。

【0076】 基於式 **I** 之化合物計，鋅(II)鹽可以 0.1 mol% 至約 10 mol%、約 1 mol% 至約 5 mol% 或約 2 mol% 至約 5 mol% 之量存在於液體介質中。

【0077】 在一些實施例中，如上文詳細描述，例如第一過渡金屬離子與第二過渡金屬離子可視情況在包含氫鹵酸之氧化液體介質中由過渡金屬產生。

【0078】 在一些實施例中，例如，該方法包括在接觸步驟之前或在接觸步驟期間向液體介質中添加硝酸。例如，基於式 **I** 之化合物計，硝酸可以 0.01 mol% 至約 10 mol% 之量存在於液體介質中。

【0079】 在其他實施例中，該方法包括在接觸步驟之前或在接觸步驟期間向液體介質中添加硝酸鹽。儘管不受特定理論束縛，但使用硝酸鹽替代鹵化物(例如，氫鹵酸或鹵化物鹽)可消除形成不利之鹵化副產物。合適硝酸鹽之非限制性實例包括硝酸鈣、硝酸銻、硝酸鋰、硝酸鈉及硝酸鉀。在一實施例中，硝酸鹽包含硝酸鈉。基於式 **I** 之化合物計，硝酸鹽可以 0.1 mol% 至約 10 mol%、約 1 mol% 至約 5 mol% 或約 2 mol% 至約 5 mol% 之量存在於液體介質中。

羧酸酐

【0080】 在一些實施例中，液體介質進一步包含羧酸酐。

【0081】 在一些實施例中，該方法包括在接觸步驟之前或在接觸步驟期間添加羧酸酐。羧酸酐可為對稱羧酸酐或非對稱羧酸酐。合適羧酸酐之非限制性實例包括乙酸酐、乙酸丙酸酐、丙酸酐、乙酸丁酸酐及丁酸酐。在一些實施例中，對稱羧酸酐與液體介質中之羧酸具有相同烷基。在一實施例中，當液體介質包含乙酸時，對稱羧酸酐為乙酸酐。在另一實施例中，當液體介質包含丙酸時，對稱羧酸酐為丙酸酐。在另一實施例中，液體介質包含乙酸及乙酸酐。

【0082】 基於式 **Ia** 之化合物計，羧酸酐可以約 1 當量至約 2 當量之量存在於液體介質中。對於一些實施例而言，例如，羧酸酐以約 1.2 當量至約 1.6 當量之量存在於液體介質中。

【0083】 在一實施例中，液體介質包含乙酸及乙酸酐；且經氧化之式 **Ia** 化合物為乙醯化之雜芳基化合物(亦即，式 **Ia** 之 R^1 為甲基)。在另一實

施例中，經氧化之式 **Ia** 化合物為式 **Ia-ii**。在一實施例中，經氧化之式 **Ia-ii** 化合物為 2-乙醯基噻吩。在另一實施例中，經氧化之式 **Ia-ii** 化合物為 3-乙醯基噻吩。

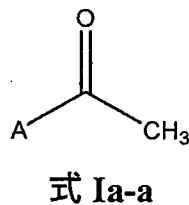
【0084】 可向液體介質中添加乙酸酐。或者，可將乙酸酐引入來自製備 2-乙醯基噻吩之先前步驟的液體介質中(例如，在與噻吩反應結束時為過量乙酸酐)。

【0085】 在氧化反應結束時，液體介質中存在之任何羧酸酐均可藉由向與該酸酐對應之羧酸中添加水而水解。或者，液體介質中存在之羧酸酐亦可在下一分離式 **II** 羧酸之步驟期間進行水解。在進一步包含羧酸酐之液體介質中可形成少量酸酐(例如，與式 **II** 羧酸對應之對稱酸酐及/或與乙酸及式 **II** 羧酸對應之混合酸酐)。然而，該等酸酐物質亦可藉由在反應結束時添加水或在下一分離式 **II** 羧酸之步驟期間水解為式 **II** 羧酸。

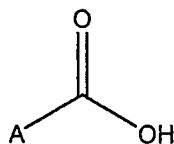
雜芳族轉化為羧酸

【0086】 在各種實施例中，本文所揭示之方法包括醯化步驟，其中將式 A-H 之雜芳族化合物在陽離子交換樹脂存在下在醯化液體區中以乙酸酐乙醯化以產生包含式 **Ia** 化合物之產物混合物，其中 R¹ 為甲基；液體介質改質步驟，其中使產物混合物改質以形成氧化液體介質；及氧化步驟，其中使式 **Ia-a** 之化合物氧化以形成相應羧酸。

【0087】 在一些實施例中，該方法包括使式 A-H 之雜芳族化合物與乙酸酐在陽離子交換樹脂存在下在醯化反應區中反應以產生包含式 **Ia-a** 化合物之產物混合物；



且使式 **Ia-a** 之化合物在催化劑組分存在下在包含含有乙酸及乙酸酐之液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，由此形成式 **II** 之化合物：

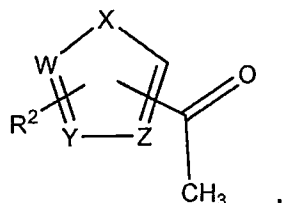


式 II

其中 A 為視情況獨立地經取代之雜芳基。雜芳基可視情況獨立地經一或多個選自由以下各基組成之群之取代基取代：羥基、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基及-C(O)R^a；R^a 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基。

【0088】 在一些實施例中，該方法進一步包括一或多個以下步驟：(a)自產物混合物移除陽離子交換樹脂；(b)向產物混合物中添加乙酸，由此形成液體介質；及(c)將液體介質轉移至氧化反應區。

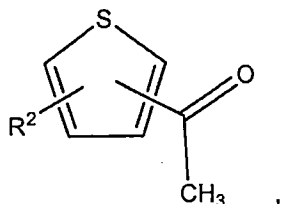
【0089】 在一些實施例中，式 A-H 之雜芳族化合物為單環 5 員雜芳基或經芳基稠合之 5 員雜芳基化合物，及式 **Ia-i-a** 之化合物：



式 **Ia-i-a**

其中 X、W、Y、Z 及 R² 各自可如上文關於式 **Ia-i** 所定義來選擇。

【0090】 在一實施例中，式 A-H 之雜芳族化合物為經取代之噻吩或呋喃，且式 **Ia-i-a** 之化合物為經取代之噻吩基或呋喃基甲基酮，其中 X 為 S 或 O；W、Y 及 Z 獨立地選自由 C 及 C(H)組成之群；且 R² 可如上文關於式 **Ia-i** 所定義來選擇。在一實施例中，式 **Ia-i-a** 之化合物為式 **Ia-ii** 之經取代乙醯基噻吩：



式 **Ia-ii**

其中 R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或-C(O)R²¹ 中之一或多者，R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基；或 R² 為

與噻吩環之兩個相鄰碳稠合之芳基。

【0091】 在另一實施例中，該方法包括使噻吩與乙酸酐在陽離子交換樹脂存在下反應以產生包含 2-乙醯基噻吩(亦即，式 **Ia-ii**，其中 R^2 為氫)之產物混合物；且使 2-乙醯基噻吩在催化劑組分存在下在包含含有乙酸及乙酸酐之液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，由此形成 2-噻吩甲酸。

【0092】 適用於本文所述方法中之陽離子交換樹脂包括例如苯乙烯-二乙烯基苯類型之強酸離子交換樹脂，諸如可購自道化學公司(The Dow Chemical Company)之 DOWEX 50WX8、DOWEX 50WX4、DOWEX 50WX2、DOWEX M-31、DOWEX MONOSPHERE M-31、DOWEX DR-2030 及 DOWEX MONOSPHERE DR-2030 催化劑。在一實施例中，陽離子交換樹脂為 DOWEX DR-2030。

【0093】 適用於本文所述方法中之市售陽離子交換樹脂之其他實例包括由 Mitsubishi Chemical Industries, Limited 製造之 DIAION SK104、DIAION SK1B、DIAION PK208、DIAION PK212 及 DIAION PK216；由道化學公司製造之 AMBERLYST™-15、AMBERLYST™-35、AMBERLYST™-121、AMBERLYST™-232 及 AMBERLYST™-131；由 Thermax 製造之 T-38、T-66 及 T-3825；由 Lanxess 製造之 LEWATIT K1131、LEWATIT K1221、LEWATIT K1261 及 LEWATIT SC 104；由 Ion Exchange India Limited 製造之 INDION 180 及 INDION 225；及由 Purolite 製造之 PUROLITE CT-175、PUROLITE CT-222 及 PUROLITE CT-122。在一實施例中，陽離子交換樹脂為 AMBERLYST™-15。

【0094】 適用於本文所述方法中之磺酸類型陽離子交換樹脂可為例如磺化苯乙烯-二乙烯基苯共聚物、磺化交聯苯乙烯聚合物、苯酚甲醛-磺酸樹脂或苯甲醛-磺酸樹脂。

【0095】 可使用凝膠、多孔或晶種形式之陽離子交換樹脂。該等樹脂可具有窄或寬之粒度分佈。陽離子交換樹脂亦可經磺交聯、殼官能化及/或每個苯環含有一個以上磺酸基團。該方法可由一或多種樹脂催化劑來進行。

【0096】 陽離子交換樹脂可例如藉由過濾而易於自乙醯化反應產

物混合物移除，且可循環用於下一醃化反應中。一般而言，為減少反應產物損失，可將移除之陽離子交換樹脂以乙酸洗滌且所得包含乙酸之洗滌溶劑可用於改質步驟中以形成包含式 **Ia-a** 化合物、乙酸及乙酸酐之液體介質。

【0097】 在一實施例中，醃化反應可在純淨乙酸酐中進行且隨後形成乙酸作為產物混合物之一部分。在該等實施例中，基於式 A-H 之雜芳族化合物計，乙酸酐可以約 2 當量至約 5 當量之量存在於醃化區中，對於一個實施例而言，例如，羧酸酐以約 2 當量至約 4 當量或約 2 當量至約 3 當量之量存在於醃化區中。

【0098】 醃化反應可在約 20°C 至約 100°C 之溫度下進行。例如，醃化反應可在約 30°C 至約 80°C、約 30°C 至約 70°C、約 30°C 至約 60°C、約 30°C 至約 50°C、約 30°C 至約 40°C、約 40°C 至約 70°C、約 40°C 至約 60°C 或約 40°C 至約 50°C 之溫度下進行。

【0099】 在一實施例中，可基於式 A-H 之雜芳族化合物計以約 1 當量至約 3 當量之量向產物混合物中添加乙酸；由此形成包含式 **Ia-a** 化合物、乙酸及乙酸酐之液體介質。對於一些實施例而言，例如，添加至產物混合物中之乙酸之量可為約 1 當量至約 2 當量或約 1 當量。

【0100】 過渡金屬催化劑可如上文詳述來選擇。在一實施例中，本文所述之方法包括包含經改質且在移除陽離子交換樹脂後自醃化反應區轉移之含有乙酸及乙酸酐之液體介質之氧化反應區。在彼等實施例中，以金屬乙酸鹽之鹽形式添加第一及第二過渡金屬離子。在一實施例中，第一過渡金屬鹽為乙酸錳或其水合物；且第二過渡金屬鹽為乙酸鈷或其水合物。氧化反應之其他參數(例如維持氧壓、過程溫度、共還原劑及促進劑)及羧酸酐之效應可如上文詳述來選擇。

分離羧酸

【0101】 可藉由熟習此項技術者已知之方式自反應混合物分離式 **II** 之化合物。例如，在一些實施例中，自氧化反應分離 2-噻吩甲酸(TCA)之方法步驟可包括該等步驟：過濾(例如，過濾反應中形成之不需要之固體)、移除有機溶劑(例如，乙酸)、萃取(例如，分離粗產物)及濃縮以獲得 2-噻吩

甲酸。

【0102】 許多常見之有機溶劑均適用於在氧化反應時移除乙酸後萃取 2-噻吩甲酸。如本文所揭示，在一實施例中，選擇有機溶劑以使得萃取 2-噻吩甲酸及將 2-噻吩甲酸轉化為 2-噻吩羰基氯化物(TCC)之氯化步驟可在同一選定溶劑中進行。在一些實施例中，對於萃取及氯化步驟而言使用單溶劑方法提供多種顯著益處，例如較少分離、較少溶劑攜帶、更有效且便於操作。在本文所述方法之一實施例中，特定優勢在於不必要分離 2-噻吩甲酸用於後一步驟。在其他實施例中，溶劑可在萃取與氯化步驟之間互換，其中彼此獨立地選擇合適溶劑。

【0103】 在一實施例中，有機溶劑可與水形成共沸物。形成共沸物有利於例如經由蒸發或蒸餾移除 2-噻吩甲酸中間物中之水至實質上無水之條件以在後續轉化為 2-噻吩羰基氯化物產物期間有效地使用氯化試劑。

【0104】 適用於以本文所述之方法萃取 2-噻吩甲酸之有機溶劑之非限制性實例包括 C₅-C₁₀ 烷烴溶劑、C₁-C₁₀ 鹵化烷烴溶劑、C₁-C₆ 烷基苯、鹵化芳族溶劑、通式 R-O-R' 之二烷基醚溶劑(其中 R 及 R' 各自獨立地選自 C₁-C₆ 烷基)及式 R-C(O)O-R' 之酯溶劑(其中 R 及 R' 各自獨立地選自 C₁-C₆ 烷基)。

【0105】 在一些實施例中，有機溶劑包含 C₅-C₁₀ 烷烴化合物。化合物可包含一或多個 C₁-C₁₀ 直鏈、分支鏈或環狀烷基。作為非限制性實例，有機溶劑可包含己烷、2-甲基己烷或環己烷。

【0106】 在一些實施例中，有機溶劑包含 C₁-C₁₀ 鹵化烷烴溶劑。化合物可包含一或多個 C₁-C₁₀ 直鏈、分支鏈或環狀烷基。在一些實施例中，化合物可包含一或多個獨立地選自 F、Cl 及 Br 之鹵素取代基。例如，化合物可包含一至六個鹵素取代基。作為非限制性實例，有機溶劑可包含二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿或四氯化碳。

【0107】 在一些實施例中，有機溶劑包含 C₁-C₆ 烷基苯化合物。化合物可包含一或多個 C₁-C₆ 直鏈、分支鏈或環狀烷基，其各自可視情況獨立地經一或多個獨立地選自 F、Cl 及 Br 之鹵素取代基取代。例如，化合物可包含一至六個鹵素取代基。在一些實施例中，烷基為飽和烷基。作為非限

制性實例，有機溶劑可包含甲苯、鄰二甲苯、對二甲苯、間二甲苯、二甲苯、三甲基苯或(三氟甲基)苯。

【0108】 在一些實施例中，有機溶劑包含鹵化芳族化合物，其包含一或多個獨立地選自 F、Cl 及 Br 之鹵素取代基。例如，化合物可包含一至六個鹵素取代基。作為非限制性實例，有機溶劑可包含氯苯、二氯苯、氯甲苯或六氟苯。

【0109】 在一些實施例中，有機溶劑包含式 R-O-R' 之化合物，其中 R 係選自 C₄-C₆ 環烷基且 R' 為甲基。例如，有機溶劑可包含環戊基甲基醚。

【0110】 在其他實施例中，有機溶劑包含式 R-O-R' 之化合物，其中 R 及 R' 各自為 C₃-C₆ 烷基。例如，有機溶劑可包含二丁基醚。

【0111】 在其他實施例中，有機溶劑包含式 R-C(O)O-R' 之酯化合物，其中 R 及 R' 各自獨立地選自 C₁-C₆ 烷基。例如，有機溶劑可包含乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯或乙酸異丁酯。

【0112】 包含 2-噁吩甲酸之有機萃取物可視情況以另一種鹽酸水溶液來洗滌。

回收過渡金屬催化劑

【0113】 自反應產物或廢物流回收過渡金屬催化劑將進一步增強工藝經濟性。報導有若干種用於回收過渡金屬催化劑之方法。例如，美國專利第 4,910,175 號描述一種經由其草酸鹽回收鈷及/或錳催化劑之方法。美國專利第 6,255,510 號描述一種藉由處理乙酸酐回收鈷及/或錳催化劑之方法。對於本文所述之方法而言，報導之兩種方法均可適用於自反應產物或廢物流回收過渡金屬催化劑。

【0114】 因此，在各種實施例中，該方法進一步包括自反應產物或廢物流(例如，在萃取期間使用之水溶液)回收過渡金屬催化劑。

循環使用有機溶劑

【0115】 循環使用來自反應混合物或廢物流之有機溶劑(例如，乙酸)將進一步增強工藝經濟性。在一實施例中，在循環使用之前移除 C₂-C₆ 烷酸中之甲酸。在其他實施例中，移除液體介質中之甲酸可在氧化反應結束時在移除烷酸之前藉由添加羧酸酐來進行；當未經處理藉由蒸餾移除烷酸(例

如，乙酸)時，可在循環使用之前以羧酸酐處理餾出物以移除甲酸。在一實施例中，該方法進一步包括以羧酸酐處理來自羧酸分離步驟之有機溶劑(例如，乙酸)且循環使用經處理之有機溶劑。在其他實施例中，例如，羧酸酐為乙酸酐且有機溶劑包含乙酸。

羧酸轉化為醯基氯化物

【0116】 在各種實施例中，本文所揭示之方法進一步包括氯化步驟，其中使式 **II** 之羧酸化合物氯化以形成式 **III** 之相應醯基氯化物。

【0117】 氯化劑之非限制性實例包括亞硫醯氯、草醯氯、 POCl_3 、 PCl_5 、光氣及其他已知氯化劑。例如，在一些實施例中，氯化劑為亞硫醯氯。

【0118】 在一些實施例中，式 **II** 之化合物以有機溶劑溶液之形式存在。例如，在一些實施例中，向包含溶解於有機溶劑中之式 **II** 化合物之氯化反應介質中添加亞硫醯氯。在一些實施例中，反應混合物初始為異質或多相的，但在添加足夠部分之氯化試劑後變成實質上均質或單相的。

【0119】 在一些實施例中，在促使形成式 **III** 產物之催化劑存在下進行反應。催化劑之非限制性實例包括醯胺、醯亞胺、胺、四級銨鹽及脲。例如，在一些實施例中，氯化反應介質可包含 N,N -二取代醯胺，諸如 N,N -二甲基甲醯胺或 N -甲基吡咯啉酮； N -單取代醯胺，諸如 N -甲基甲醯胺或 N -甲基乙醯胺；三級胺，諸如吡啶或三乙胺；二級胺，諸如吡咯啉或二乙胺；及/或經取代之脲，諸如四甲基脲。例如，在一些實施例中，氯化反應介質包含催化量之 N,N -二甲基甲醯胺，其中 N,N -二甲基甲醯胺與式 **II** 化合物之莫耳百分比為約 1 mol% 至約 5 mol%。

【0120】 為使式 **II** 之羧酸化合物最大程度上轉化為式 **III** 之醯基氯化物，可以相對於式 **II** 化合物而言莫耳過量存在之氯化試劑進行反應。在一些實施例中，就添加至氯化反應介質中之每種反應物之量而言，氯化試劑與式 **II** 化合物之莫耳比率小於約 2:1。例如，在一些實施例中，就添加至氯化反應介質中之每種反應物之量而言，氯化試劑與式 **II** 化合物之莫耳比率為約 1:1 至約 2:1、約 1.5:1 至約 2:1、約 1.1:1 至約 1.5:1 或約 1.1:1 至約 1.25:1。

【0121】 在一些實施例中，在低於氯化反應介質中存在之有機溶劑

之沸點的溫度下進行式 II 化合物與氯化劑之反應。在一些實施例中，在約 50°C 至約 80°C 或約 60°C 至約 70°C 之溫度下進行式 II 化合物與氯化試劑之反應。

產生 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑

【0122】 在各種實施例中，該方法可進一步包括由式 III 產生 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽之步驟。使用醯基氯化物作為起始物質來製備 3,5-二取代-1,2,4-噁二唑之方法在美國公開案第 2014/0039197.A1 號中揭示，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0123】 儘管已參考特定態樣描述本文之揭示內容，但應瞭解該等態樣僅為對本發明原則及應用之說明。因此應瞭解，可對說明性態樣進行多種修改且在不偏離如隨附申請專利範圍所定義之本發明精神及範疇下可設計其他配置。因此，預期本發明不限於如最佳模式預期用於進行本發明所揭示之特定態樣，但本發明將包括在隨附申請專利範圍之範疇及精神內之所有態樣。

【0124】 以下實例認為僅為說明性的，且不欲限制本發明之範疇。

實例

實例 1：分析方法

A. 逆相高效液相層析(RP-HPLC)方法

【0125】 在裝配有二極體陣列 UV 偵測器之 AGILENT 1260 INFINITY 分析級 LC/MS 純化系統上進行用於監控反應之 RP-HPLC 分析且在 230 nm 及 280 nm 下進行監控。

B. 核磁共振方法

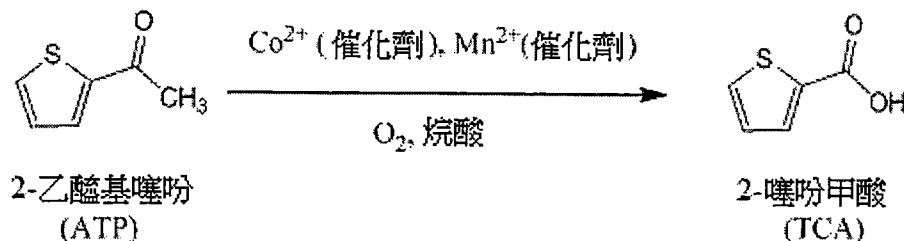
【0126】 在 BRUKER 600 MHz 器具上運行核磁共振分析。視需要使用來自 Cambridge Isotope Laboratories, Ltd. 之氘化溶劑，包括甲醇-d₄、氯仿-d 及二甲亞砜-d₆。

C. 氣相層析火焰游離偵測(GC-FID)方法

【0127】 使用氣相層析火焰游離偵測(GC-FID)分析來確定 2-噻吩甲酸及噻吩-2-羰基氯化物之純度及雜質分佈。將噻吩-2-羰基氯化物樣品稀釋於己烷中且在具有 AGILENT 7693 自動進樣器之 AGILENT 7890B

GC-FID 系統上進行分析。

實例 2：經由氧化作用自 2-乙醯基噻吩製備 2-噻吩甲酸



【0128】 以下為關於藉由氧化作用自 2-乙醯基噻吩製備 2-噻吩甲酸之通用程序。過渡金屬離子催化劑(例如， Co^{2+} 及 Mn^{2+} 之鹽形式、量及比率)、反應之有機溶劑(例如， $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷酸)、氧壓及反應溫度在製備過程期間可變化。以下實驗 2.1、2.2、2.3 及 2.4 為具有若干個不同參數之代表性程序。

【0129】 實驗 2.1：在氧氣下在丙酸中使用催化劑 $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ 及 $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$ 氧化

【0130】 將 2-乙醯基噻吩(5.0 g，39.6 mmol)溶解於丙酸(40 mL)中。向 2-乙醯基噻吩溶液中添加過渡金屬離子催化劑 $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (346 mg，1.2 mmol)及 $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (300 mg，1.2 mmol)。以氧氣淨化所得混合物且在 1 atm 之氧氣下加熱至 125°C 。在 125°C 下加熱 4 小時後，RP-HPLC 指示形成 2-噻吩甲酸，同時剩餘有 2-乙醯基噻吩。向反應混合物中添加額外之金屬離子催化劑 $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (230 mg 0.79 mmol)及 $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (200 mg，0.79 mmol)，且將所得混合物在 125°C 下加熱隔夜。RP-HPLC 指示 2-乙醯基噻吩消失，無雜質地形成所需產物 2-噻吩甲酸。在冷卻至室溫後，過濾反應混合物以移除所形成之固體。藉由蒸發移除溶劑，且將所得固體在水與乙酸乙酯之間分溶。將有機層經無水硫酸鎂乾燥且濃縮以提供固體狀之標題化合物。GC-FID 分析展示所獲得之物質含有 2-噻吩甲酸(98.7 面積%)及 2-乙醯基噻吩(1.3 面積%)。

【0131】 實驗 2.2：在氧氣下在乙酸中使用催化劑 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ 氧化

【0132】 在壓力管中將 2-乙醯基噻吩(5.0 g，39.6 mmol)溶解於乙酸(40 mL)中。向 2-乙醯基噻吩溶液中添加過渡金屬離子催化劑

$\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (300 mg · 1.2 mmol) 及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (294 mg · 1.2 mmol) 。將含有反應混合物之壓力管在真空下抽空，且隨後填充氧氣並將氧壓維持在 75 psi (亦即 · 5.1 atm) 。將壓力管中之所得混合物在 75 psi 氧氣下加熱至 118°C 。在 118°C 下加熱 3 小時後，觀測到攝氧停止。RP-HPLC 指示反應混合物具有 2-噻吩甲酸(83 面積%)且剩餘為 2-乙醯基噻吩(約 6 面積%)之組成。分離 2-噻吩甲酸後緊接以下步驟：冷卻至室溫、過濾所形成之固體、移除乙酸、在水與乙酸乙酯之間分溶且濃縮。

【0133】 實驗 2.3：在氧氣(連續淨化)下在乙酸中使用催化劑 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ 氧化

【0134】 壓力反應器裝配有進料口、進氧口、噴氧器、熱電偶、機械攪拌器、冷凝器及含有壓力計、泄壓閥及破裂盤之歧管。將 2-乙醯基噻吩(30.0 g · 237.4 mmol)溶解於乙酸(240 mL)中之溶液置於壓力反應器中。向 2-乙醯基噻吩溶液中添加過渡金屬離子催化劑 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.78 g · 7.1 mmol) 及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.75 g · 7.1 mmol) 。將含有反應混合物之壓力反應器在真空下抽空，且隨後填充氧氣並將氧壓維持在 32 psi (亦即 · 2.2 atm) 。將壓力反應器中之所得混合物在 32 psi 氧氣下加熱至 115°C 至 125°C 。觀測到在約 100°C 下開始攝氧。在反應期間，淨化壓力反應器中之反應混合物且連續再填充新鮮氧氣。在快速攝氧後，反應混合物開始自加熱且可必要進行冷卻來維持所需之反應溫度。在 115 至 125°C 下加熱 4 小時後，觀測到攝氧停止。在冷卻至室溫後，過濾反應混合物以移除所形成之固體。藉由蒸發移除溶劑，且將所得固體在水與乙醚之間分溶。以活性碳處理有機層、過濾且隨後經無水硫酸鎂乾燥。濃縮後，獲得固體狀之標題化合物。GC-FID 分析展示所獲得之物質含有 2-噻吩甲酸(93 面積%)及 2-乙醯基噻吩(3 面積%)。

【0135】 實驗 2.4：在氧氣(連續淨化)下在乙酸中使用催化劑 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ 氧化，伴隨起始/未起始反應

【0136】 壓力反應器裝配有進料口、進氧口、噴氧器、熱電偶、機械攪拌器、冷凝器及含有壓力計、泄壓閥及破裂盤之歧管。將 2-乙醯基噻吩(2.0 g · 15.8 mmol)溶解於乙酸(190 mL)中之溶液置於壓力反應器中。向

2-乙醯基噻吩溶液中添加過渡金屬離子催化劑 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.78 g · 7.1 mmol) 及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.75 g · 7.1 mmol) 將催化劑殘餘物以乙酸(30 mL)沖洗且添加至反應混合物中。進料口連接裝載有乙酸(50 mL)中之剩餘 2-乙醯基噻吩(28.0 g · 221.9 mmol)之加料漏斗。將含有反應混合物之壓力反應器在真空下抽空，且隨後填充氧氣並將氧壓維持在 32 psi (亦即，2.2 atm) 下。反應起始後，在 75 至 100°C 之溫度下經 30 至 45 分鐘時間將加料漏斗中之酮添加至含有催化劑之反應混合物中；在此期間，將氧壓維持在 30 至 35 psig 之範圍內。一般而言，反應在添加 2-乙醯基噻吩期間係充分放熱的以將反應溫度維持在 100°C 與 120°C 之間，即使在移除熱源時。在 120°C 下加熱一小時後，反應完成。淨化壓力反應器中之反應混合物且在反應期間連續再填充新鮮氧氣。

【0137】 上述起始反應對於大規模方法而言係可選的。或者，可將過渡金屬離子催化劑與乙酸在壓力反應器中一起混合且置於無 2-乙醯基噻吩之氧氣下。加熱之後，可在所需溫度下且在所需氧壓下經由加料漏斗向初始混合物中添加 2-乙醯基噻吩。

【0138】 在冷卻至室溫後，過濾反應混合物以移除所形成之固體。藉由蒸發移除溶劑，且將所得固體進行萃取以分離所需產物 2-噻吩甲酸。

實例 3：將 2-乙醯基噻吩氧化為 2-噻吩甲酸之效率

【0139】 實驗 3.1：除氧壓為 60 psi (亦即，4.1 atm) 以外，以與 2-乙醯基噻吩(5 g) 相同之規模重複實例 2 之實驗 2.2。

【0140】 實驗 3.2：以 2-乙醯基噻吩(10 g) 之規模重複實例 2 之實驗 2.2，且氧壓為 60 psi (亦即，4.1 atm)。

【0141】 實驗 3.3：以 2-乙醯基噻吩(10 g) 之規模重複實例 2 之實驗 2.2，且氧壓為 70 psi (亦即，4.8 atm)。

【0142】 實驗 3.4：以 2-乙醯基噻吩(30 g) 之規模呈現實例 2 之實驗 2.3，且氧壓為 32 psi (亦即，4.1 atm)。

【0143】 實驗 3.1、3.2、3.3 及 3.4 之結果呈現於下文表 1 中。使用實例 2 之實驗 2.2 中所述之方法程序，在實驗 3.2 中與實驗 3.1 之規模相比增加兩倍之反應規模上觀測到反應速率減小。氧化效率降低與因壓力管中

副產物氣體積聚(例如，CO₂)導致之氧分壓減小一致。在實驗 3.3 中，每小時淨化一次壓力管中之反應混合物且再填充以新鮮氧氣，觀測到反應速率與無淨化之實驗 3.2 相比得以改良。然而，使用實例 2 之實驗 2.2 之具有定期淨化之方法程序並未完全解決由於副產物氣體積聚導致之反應速率減小。藉由使用實例 2 之實驗 2.3 中所述之方法程序，連續淨化含有反應混合物之壓力反應器且以新鮮之富氧氣體來源替代。以增加 6 倍之規模，在較低氧壓下持續維持高速反應，於實驗 3.4 中所呈現。

表 1：受氧壓、溫度及淨化影響之氧化效率

實驗編號	實驗 3.1	實驗 3.2	實驗 3.3	實驗 3.4
方法程序	實例 2 之實驗 2.2	實例 2 之實驗 2.2	實例 2 之實驗 2.2	實例 2 之實驗 2.3
容器	壓力管	壓力管	壓力管	壓力反應器
催化劑 ^a (mol%)	Co ²⁺ (3 mol%) 、 Mn ²⁺ (3 mol%)	Co ²⁺ (3 mol%)、 Mn ²⁺ (3 mol%)	Co ²⁺ (3 mol%)、 Mn ²⁺ (3 mol%)	Co ²⁺ (3 mol%)、 Mn ²⁺ (3 mol%)
溶劑	AcOH	AcOH	AcOH	AcOH
O ₂ 壓力(psi)	60	60	70	32
O ₂ 淨化	否	否	是 ^b	是 ^c
規模(g)	5	10	10	30
T (°C)	125	125	115	120
反應時間(h)	3	3	5	4
藉由 RP-HPLC 之 AcT ^d : TCA ^e (面積%)	54:46	61:39	12:88	7:93

a :催化劑以 Co(OAc)₂·4H₂O 及 Mn(OAc)₂·4H₂O 形式引入反應混合物中。
b : 每小時進行一次氧氣淨化。c : 連續氧氣淨化。d : AcT 為 2-乙醯基噻吩。
e : TCA 為 2-噻吩甲酸。

實例 4：將 2-乙醯基噻吩氧化為 2-噻吩甲酸之效率(以酸酐)

【0144】 添加乙酸酐來重複實例 2 之實驗 2.4。在該等實驗中，將 Co(OAc)₂·4H₂O (3 mol%)、Mn(OAc)₂·4H₂O (3 mol%)及乙酸(約 180 mL)在壓力反應器中一起混合且置於無 2-乙醯基噻吩之氧氣(亦即，32 psi)下。在加熱至約 90°C 後，經由加料漏斗向初始混合物中添加在具有乙酸酐之乙酸(30

mL)中之 2-乙醯基噻吩(30 g · 238 mmol)。將反應溫度維持在約 121℃至 124℃並將氧壓維持在約 32 psi。基於 2-乙醯基噻吩計，乙酸酐之量在 1.05 或 1.50 當量間變化。

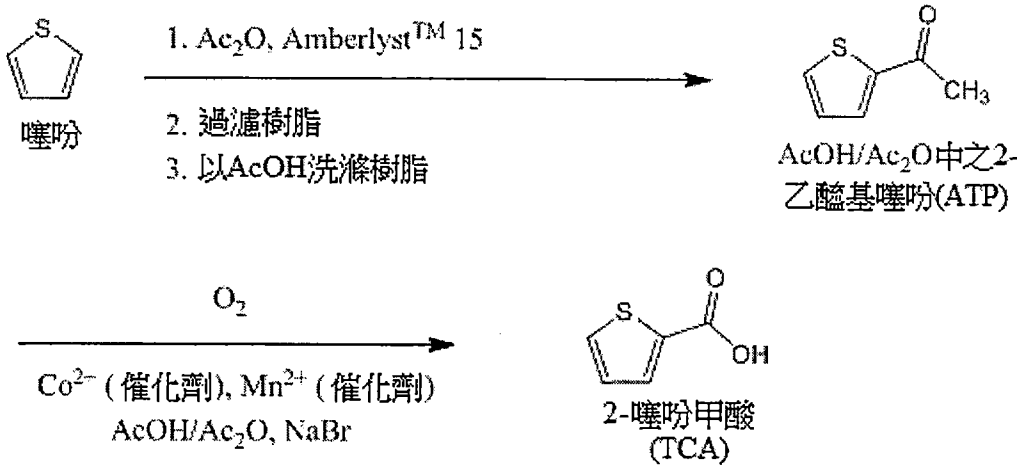
【0145】 實驗 4.1：使用乙酸酐(25.5 g · 250 mmol · 1.05 當量)。

【0146】 實驗 4.2：使用乙酸酐(36.4 g · 356 mmol · 1.50 當量)。

【0147】 RP-HPLC 指示 2-乙醯基噻吩轉化為 2-噻吩甲酸之轉化率對於實驗 4.1 而言為 97 面積%且對於實驗 4.2 而言>98.6 面積%。¹H NMR 資料指示當在實驗 4.2 中使用 1.50 當量乙酸時，在最終產物混合物中不存在可偵測痕量之甲酸。在兩個實驗中，最終產物混合物中均未偵測到起始物質 2-乙醯基噻吩。

【0148】 證實乙酸酐藉由移除反應混合物中之甲酸而有助於氧化作用；因此，使 2-乙醯基噻吩轉化為 2-噻吩甲酸之轉化率自約 93 面積%(實驗 3.4)增加至>98.6 面積%(實驗 4.2)。

實例 5：自噻吩製備 2-噻吩甲酸



步驟-1：製備 2-乙醯基噻吩在 AcOH/Ac₂O 中之溶液

【0149】 實驗 5.1：伴隨機械攪拌將乙酸酐(284 mL · 3.0 mol · 2.0 當量)及 AMBERLYST™ 15 (酸形式)樹脂(16.0 g · 75.2 mmol · 0.05 當量)饋入 1-L 夾套反應器中。將反應混合物加熱至 30℃。經 20 分鐘時間逐滴添加噻吩(120 mL · 1.50 mol)。反應溫度上升至 35℃。RP-HPLC 指示 3 小時後，噻吩轉化為 2-乙醯基噻吩之轉化率為約 87%。反應溫度再次上升至 40℃且轉化率在 1 小時後達到 99%。冷卻後，將產物混合物過濾至配衡燒瓶中。

以乙酸(86 mL · 1.5 mol · 1.0 當量)洗滌樹脂且將洗滌溶離劑與經過濾之產物混合物合併以形成液體介質用於下一氧化步驟。RP-HPLC 分析指示液體介質具有以下組成：2-乙醯基噻吩(34.8 w.t.% · 90.6%產率)、乙酸(33.8 w.t.%)、乙酸酐(30.6 w.t.%)、未反應之噻吩(0.32 w.t.%)及醛醇縮合二聚體(0.35 w.t.%)。

【0150】 實驗 5.2 :除反應溫度在完成添加噻吩後上升至 40°C 以外，重複實驗 5.1。RP-HPLC 指示轉化率在 4 小時後達到 99%。RP-HPLC 分析指示液體介質具有以下組成：2-乙醯基噻吩(36.6 w.t.% · 96.6%產率)、乙酸(33.8 w.t.%)、乙酸酐(29.0 w.t.%)、未反應之噻吩(0.16 w.t.%)及醛醇縮合二聚體(0.48 w.t.%)。

步驟-2：在 AcOH/Ac₂O/NaBr 中氧化 2-乙醯基噻吩

【0151】 實驗 5.3 :使用實例 2 之實驗 2.4 中所述之程序使來自實驗 5.1 之液體介質發生氧化。在此實驗中，將 Co(OAc)₂·4H₂O (2.5 mol%)、Mn(OAc)₂·4H₂O (2.5 mol%)、NaBr (2.5 mol%)及乙酸(約 176 mL)在壓力反應器中一起混合且置於無 2-乙醯基噻吩之氧氣(亦即，32 psi)下。在加熱至約 90°C 後，經由加料漏斗向初始混合物中添加包含 2-乙醯基噻吩(30.0 g · 238 mmol)、乙酸(29.1 g)及乙酸酐(26.6 g · 260 mmol · 1.1 當量)之液體介質。隨後將反應溫度維持在約 121°C 至 125°C 並將氧壓維持在約 32 psi。2 小時後，經 45 分鐘逐漸添加另一部分乙酸酐(12.2 g · 119 mmol · 0.5 當量)。再過 2 小時後，將反應混合物冷卻以用於進一步分離過程。RP-HPLC 指示 2-乙醯基噻吩轉化為 2-噻吩甲酸係定量的。然而，以 >1000 ppm 之含量產生 5-溴噻吩-2-甲酸作為副產物。

【0152】 實驗 5.4 :使用實例 2 之實驗 2.4 中所述之程序來自實驗 5.2 之液體介質發生氧化。在此實驗中，將 Co(OAc)₂·4H₂O (2.5 mol%)、Mn(OAc)₂·4H₂O (2.5 mol%)、NaBr (2.5 mol%)及乙酸(約 175 mL)在壓力反應器中一起混合且置於無 2-乙醯基噻吩之氧氣(亦即，32 psi)下。在加熱至約 90°C 後，經由加料漏斗向初始混合物中添加包含 2-乙醯基噻吩(30.0 g · 238 mmol)、乙酸(28.2 g)及乙酸酐(23.8 g · 233 mmol · 1.0 當量)之液體介質。隨後將反應溫度維持在約 121°C 至 125°C 並將氧壓維持在約 32 psi。2 小時後，

經 40 分鐘逐漸添加另一部分乙酸酐(12.2 g · 119 mmol · 0.5 當量)。再過 2 小時後，將反應混合物冷卻以用於進一步分離過程。RP-HPLC 指示 2-乙醯基噻吩轉化為 2-噻吩甲酸係定量的，5-溴噻吩-2-甲酸為 2.5 面積%。

【0153】 實驗 5.5 :使用實例 2 之實驗 2.4 中所述之程序使來自實驗 5.2 之液體介質發生氧化。在此實驗中，將 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2.0 mol%)、 $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2.0 mol%)、 NaBr (2.0 mol%)及乙酸(約 175 mL)在壓力反應器中一起混合且置於無 2-乙醯基噻吩之氧氣(亦即，32 psi)下。在加熱至約 90°C 後，經由加料漏斗向初始混合物中添加包含 2-乙醯基噻吩(30.0 g · 238 mmol)、乙酸(28.2 g)及乙酸酐(23.8 g · 233 mmol · 1.0 當量)之液體介質。隨後將反應溫度維持在約 121°C 至 125°C 並將氧壓維持在約 32 psi。2 小時後，經 20 分鐘逐漸添加另一部分乙酸酐(12.2 g · 119 mmol · 0.5 當量)。再過 2 小時後，將反應混合物冷卻以用於進一步分離過程。RP-HPLC 指示 2-乙醯基噻吩轉化為 2-噻吩甲酸係定量的，5-溴噻吩-2-甲酸為 2.2 面積%。

【0154】 實驗 5.6 :使用實例 2 之實驗 2.4 中所述之程序使來自實驗 5.2 之液體介質發生氧化。在此實驗中，將 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2.5 mol%)、 $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2.5 mol%)、 NaBr (0.12 mol%)及乙酸(約 175 mL)在壓力反應器中一起混合且置於無 2-乙醯基噻吩之氧氣(亦即，32 psi)下。在加熱至約 90°C 後，經由加料漏斗向初始混合物中添加包含 2-乙醯基噻吩(30.0 g · 238 mmol)、乙酸(28.2 g)及乙酸酐(23.8 g · 233 mmol · 1.0 當量)之液體介質。隨後將反應溫度維持在約 121°C 至 125°C 並將氧壓維持在約 32 psi。2 小時後，經 20 分鐘逐漸添加另一部分乙酸酐(12.2 g · 119 mmol · 0.5 當量)。再過 2 小時後，將反應混合物冷卻以用於進一步分離過程。RP-HPLC 指示 2-乙醯基噻吩轉化為 2-噻吩甲酸之轉化率為約 99%。藉由降低 NaBr 之量，以 <1000 ppm 之含量產生 5-溴噻吩-2-甲酸。

實例 6：將 2-乙醯基噻吩氧化為 2-噻吩甲酸 (以溴化物及鋅離子)

【0155】 使用實例 2 之實驗 2.4 中所述之程序使由實驗 5.2 中所述之程序製備之液體介質發生氧化。在此實驗中，將 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (3 mol%)、 $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (3 mol%)、 NaBr (0.12 mol%)、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (0.10 mol%)及乙酸

(約 175 mL)在壓力反應器中一起混合且置於無 2-乙醯基噻吩之氧氣(亦即, 32 psi)下。在加熱至約 90°C 後, 經由加料漏斗向初始混合物中添加包含 2-乙醯基噻吩(30.0 g, 238 mmol)、乙酸(30.9 g)及乙酸酐(24.9 g, 244 mmol, 1.05 當量)之液體介質。隨後將反應溫度維持在約 121°C 至 125°C 並將氧壓維持在約 32 psi。2 小時後, 經 40 分鐘逐漸添加另一部分乙酸酐(12.2 g, 119 mmol, 0.5 當量)。再過 2.5 小時後, 將反應混合物冷卻以用於進一步分離過程。RP-HPLC 指示 2-乙醯基噻吩轉化為 2-噻吩甲酸之轉化率為約 99.7%。

**實例 7：將 2-乙醯基噻吩氧化為 2-噻吩甲酸
(以氯化物)**

【0156】 使用實例 2 之實驗 2.4 中所述之程序使由實驗 5.2 中所述之程序製備之液體介質發生氧化。

【0157】 實驗 7.1：將 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2.5 mol%)、 $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2.5 mol%)、 NaCl (2.5 mol%)及乙酸(約 175 mL)在壓力反應器中一起混合且置於無 2-乙醯基噻吩之氧氣(亦即, 32 psi)下。在加熱至約 90°C 後, 經由加料漏斗向初始混合物中添加包含 2-乙醯基噻吩(30.0 g, 238 mmol)、乙酸(29.2 g)及乙酸酐(24.2 g, 237 mmol, 1.0 當量)之液體介質。隨後將反應溫度維持在約 121°C 至 125°C 並將氧壓維持在約 32 psi。2 小時後, 經 35 分鐘逐漸添加另一部分乙酸酐(12.2 g, 119 mmol, 0.5 當量)。再過 2.5 小時後, 將反應混合物冷卻以用於進一步分離過程。RP-HPLC 指示 2-乙醯基噻吩轉化為 2-噻吩甲酸係定量的。

【0158】 實驗 7.2：除使用 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2.0 mol%)、 $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2.0 mol%)及 NaCl (2.0 mol%)以外, 重複實驗 7.1。RP-HPLC 指示 2-乙醯基噻吩轉化為 2-噻吩甲酸之轉化率為約 99.7%。

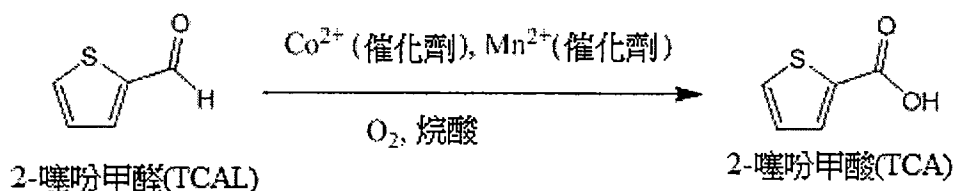
【0159】 實驗 7.3：除使用 KCl (2.0 mol%)替代 NaCl 以外, 重複實驗 7.2。RP-HPLC 指示 2-乙醯基噻吩轉化為 2-噻吩甲酸之轉化率為約 99.6%。

**實例 8：將 2-乙醯基噻吩氧化為 2-噻吩甲酸
(以硝酸鹽)**

【0160】 使用實例 2 之實驗 2.4 中所述之程序使由實驗 5.2 中所述之程序製備之液體介質發生氧化。在此實驗中, 將 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2.5

mol%)、 $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2.5 mol%)、 NaNO_3 (2.5 mol%)及乙酸(約 175 mL)在壓力反應器中一起混合且置於無 2-乙醯基噻吩之氧氣(亦即，32 psi)下。在加熱至約 80°C 後，經由加料漏斗向初始混合物中添加包含 2-乙醯基噻吩(30.0 g，238 mmol)、乙酸(29.2 g)及乙酸酐(24.2 g，237 mmol，1.0 當量)之液體介質。隨後將反應溫度維持在約 111°C 至 115°C 並將氧壓維持在約 32 psi。2 小時後，經 20 分鐘逐漸添加另一部分乙酸酐(12.2 g，119 mmol，0.5 當量)。隨後經 45 分鐘使反應溫度逐漸增加至約 120°C 且隨後維持在約 120°C。再過 2 小時後，將反應混合物冷卻以用於進一步分離過程。RP-HPLC 指示 2-乙醯基噻吩轉化為 2-噻吩甲酸之轉化率>99%。偵測到 2-噻吩乙二醛二乙酸酯作為副產物且以約 1 面積%存在於產物混合物中。

實例 9：經由氧化作用自 2-噻吩甲醛製備 2-噻吩甲酸



【0161】 以下為藉由氧化作用自 2-噻吩甲醛製備 2-噻吩甲酸之通用程序。在製備過程期間，過渡金屬離子催化劑(例如， Co^{2+} 及 Mn^{2+} 之鹽形式、量及比率)、反應之有機溶劑(例如， C_2 - C_6 烷酸)、氧壓及反應溫度可變化。以下實驗 9.2、9.3 及 9.4 為具有若干個不同參數之代表性程序。

【0162】 實驗 9.2：在氧氣下在乙酸中使用催化劑 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ 氧化

【0163】 在壓力管中，將 2-噻吩甲醛(5.0 g，44.6 mmol)溶解於乙酸(20 mL)中。向 2-噻吩甲醛溶液中添加過渡金屬離子催化劑 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (336 mg，1.35 mmol)及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (33 mg，0.13 mmol)，且所得溶液顏色變為紅色。接著，添加 HBr 水溶液(48%，300 mg，1.8 mmol)且所得溶液顏色自先前之紅色變為藍色。將含有反應混合物之壓力管在真空下抽空，且隨後填充氧氣並將氧壓維持在 65 psi (亦即，4.4 atm)。將壓力管中之所得混合物在 65 psi 氧氣下加熱至 120°C。在 120°C 下加熱 1.5 小時後，觀測到攝氧停止。在冷卻至室溫後，過濾反應混合物以移除所形成之固體。藉由

蒸發移除溶劑，且將所得固體在水與乙酸乙酯之間分溶。將有機層以活性碳處理、過濾且隨後經無水硫酸鎂乾燥。濃縮後，獲得固體狀之標題化合物。RP-HPLC 分析展示所獲得之物質為 2-噻吩甲酸，其純度為>94 面積%。

【0164】 實驗 9.3：在氧氣(連續淨化)下在乙酸中使用催化劑 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ 進行氧化

【0165】 壓力反應器裝配有進料口、進氧口、噴氧器、熱電偶、機械攪拌器、冷凝器及含有壓力計、泄壓閥及破裂盤之歧管。將溶解於乙酸(240 mL)中之 2-噻吩甲醛(30.0 g, 267.5 mmol)溶液置於壓力反應器中。向 2-噻吩甲醛溶液中添加過渡金屬離子催化劑 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2000 mg, 8.0 mmol) 及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (197 mg, 0.8 mmol)。接著，添加 HBr 水溶液(48%, 1800 mg, 10.8 mmol)。將含有反應混合物之壓力反應器在真空下抽空，且隨後填充氧氣並將氧壓維持在 32 psi (亦即，2.2 atm)。將壓力反應器中之所得混合物在 32 psi 氧氣下加熱至 120°C。觀測到在約 100°C 下開始攝氧，且淨化壓力反應器中之反應混合物並連續再填充新鮮氧氣。在快速攝氧後，反應混合物開始自加熱且可必要進行冷卻來維持所需之反應溫度。在約 120°C 下加熱 1.5 小時後，觀測到攝氧停止。在冷卻至室溫後，過濾反應混合物以移除所形成之固體。藉由蒸發移除溶劑，且將所得固體在水(100 mL)與乙酸乙酯(400 mL)之間分溶。將有機層以水及飽和 NaCl 溶液洗滌且隨後經無水硫酸鎂乾燥。以活性碳處理有機溶液且過濾以提供紅色溶液。濃縮後，獲得棕褐色固體狀之標題化合物(34 g)。RP-HPLC 與 GC-FID 分析展示所獲得之物質為 2-噻吩甲酸，純度為>99 面積%。

【0166】 實驗 9.4：在氧氣(連續淨化)下在乙酸中使用催化劑 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ 氧化，伴隨起始/未起始反應

【0167】 壓力反應器裝配有進料口、進氧口、噴氧器、熱電偶、機械攪拌器、冷凝器及含有壓力計、泄壓閥及破裂盤之歧管。將溶解於乙酸(180 mL)中之 2-噻吩甲醛(4.0 g, 35.7 mmol)溶液置於壓力反應器中。向 2-噻吩甲醛溶液中添加過渡金屬離子催化劑 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (98.0%, 1500 mg, 5.9 mmol) 及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (99.0%, 148 mg, 0.6 mmol)。以乙酸(30 mL)沖洗催化劑殘餘物且添加至反應混合物中。接著，添加 HBr 水溶液(48%, 1340

mg · 8.0 mmol)。進料口連接加料漏斗，其中饋入有乙酸(30 mL)中之剩餘 2-噁吩甲醛(26.0 g · 231.8 mmol)。將含有反應混合物之壓力反應器在真空下抽空，且隨後填充氧氣並將氧壓維持在 32 psi (亦即，2.2 atm)下。反應起始後，經 30 至 45 分鐘時間在 75 至 100°C 之溫度下將加料漏斗中之醛添加至含有催化劑之反應混合物中；在此期間，將氧壓維持在 30 至 35 psig 之範圍內。一般而言，在添加 2-噁吩甲醛期間反應充分放熱以將反應溫度維持在 100°C 與 120°C 之間，即使在移除熱源時。反應在 120°C 下加熱一小時後完成。淨化壓力反應器中之反應混合物且在反應期間連續再填充新鮮氧氣。

【0168】 上述起始反應對於大規模方法而言係可選的。或者，可將過渡金屬離子催化劑、HBr 水溶液及乙酸在壓力反應器中一起混合且置於無 2-噁吩甲醛之氧氣下。加熱之後，可在所需溫度下且在所需氧壓下經由加料漏斗向初始混合物中添加 2-噁吩甲醛。

【0169】 在冷卻至室溫後，過濾反應混合物以移除所形成之固體。藉由蒸發移除溶劑，且將所得固體進行萃取以分離所需產物 2-噁吩甲酸。

實例 10：將 2-噁吩甲醛氧化為 2-噁吩甲酸之效率(氧壓及淨化效應)

【0170】 實驗 10.1：重複實例 9 之實驗 9.2。

【0171】 實驗 10.2：以 2-噁吩甲醛(10 g)之規模重複實例 9 之實驗 9.2，且氧壓為 70 psi (亦即，4.8 atm)。

【0172】 實驗 10.3：重複實例 9 之實驗 9.3。

【0173】 實驗 10.4：重複實例 9 之實驗 9.3。

【0174】 實驗 10.1、10.2、10.3 及 10.4 之結果呈現於下文表 2 中。觀測到藉由增加氧壓(例如，自 65 psi 至 70 psi)，反應速率並無顯著不同。在反應規模增加兩倍時，達成類似之反應速率，因為在 2-噁吩甲醛轉化為 2-噁吩甲酸之此轉化反應中不包涵副產物氣體之積聚(例如，CO₂)。然而，實例 9 之實驗 9.3 中所述之方法程序在較低氧壓下較佳，其中含有反應混合物之壓力反應器經連續淨化且以新鮮之富氧氣體來源替代。以增加 6 倍之規模，在較低氧壓下持續維持高速反應，於實驗 10.3 及 10.4 中所呈現。

表 2：受氧壓及淨化影響之氧化效率

實驗編號	實驗 10.1	實驗 10.2	實驗 10.3	實驗 10.4
------	---------	---------	---------	---------

實驗編號	實驗 10.1	實驗 10.2	實驗 10.3	實驗 10.4
方法程序	實例 9 之實驗 9.2	實例 9 之實驗 9.2	實例 9 之實驗 9.3	實例 9 之實驗 9.3
容器	壓力管	壓力管	壓力反應器	壓力反應器
催化劑 ^a (mol%)	Co ²⁺ (3 mol%) 、 Mn ²⁺ (0.3 mol%)	Co ²⁺ (3 mol%) 、 Mn ²⁺ (0.3 mol%)	Co ²⁺ (3 mol%)、 Mn ²⁺ (0.3 mol%)	Co ²⁺ (3 mol%) 、 Mn ²⁺ (0.3 mol%)
48% HBr (mol%)	4.0	4.0	4.0	4.0
溶劑	AcOH	AcOH	AcOH	AcOH
O ₂ 壓力(psi)	65	70	32	32
O ₂ 淨化	否	否	是 ^b	是 ^b
規模(g)	5	10	30	30
T (°C)	120	120	120	120
反應時間(h)	1.5	1.5	1.5	2
藉由 RP-HPLC 之 TCAL ^c : TCA ^d (面積%)	1:94	1:98	0.5:98	<0.2:>99

a : 催化劑以 Co(OAc)₂·4H₂O 及 Mn(OAc)₂·4H₂O 形式引入反應混合物中。b : 連續氧氣淨化。c : TCAL 為 2-噻吩甲醛。d : TCA 為 2-噻吩甲酸。

實例 11：將 2-噻吩甲醛氧化為 2-噻吩甲酸之效率(溴化物效應)

【0175】 在以下實驗中，使用 Co(OAc)₂·4H₂O (3 mol%) 及 Mn(OAc)₂·4H₂O (0.3 mol%)。溴化物來源為 HBr 水溶液(4 mol%)、NaBr (4 mol%)或無(0 mol%)。

【0176】 實驗 11.1：以上文提及量之過渡金屬催化劑重複實例 9 之實驗 9.4。在此實驗中，使用 HBr 水溶液(4 mol%)。以 2-噻吩甲醛(2 g)起始反應且在反應期間添加剩餘醛(28 g)。

【0177】 實驗 11.2：以上文提及量之過渡金屬催化劑重複實例 9 之實驗 9.4。在此實驗中，使用 NaBr (4 mol%)。

【0178】 實驗 11.3：以上文提及量之過渡金屬催化劑重複實例 9 之實驗 9.4。在此實驗中，在不存在 HBr 或 NaBr 下進行氧化。

【0179】 實驗 11.1、11.2 及 11.3 之結果呈現於下文表 3 中。溴化鈉作為替代 HBr 之替代性溴化物來源，達成相同之氧化反應效率。在不存在溴化物來源(例如，HBr 或 NaBr)之情形下，在現有條件下之氧化反應不完

全。

表 3：受溴化物來源影響之氧化效率

實驗編號	實驗 11.1	實驗 11.2	實驗 11.3
催化劑 ^a (mol%)	Co ²⁺ (3 mol%)、 Mn ²⁺ (0.3 mol%)	Co ²⁺ (3 mol%)、 Mn ²⁺ (0.3 mol%)	Co ²⁺ (3 mol%)、 Mn ²⁺ (0.3 mol%)
溴化物來源(mol%)	HBr (4 mol%)	NaBr (4 mol%)	無(0 mol%)
規模(g)	30	30	30
TCAL ^b 濃度(M)	1.1	1.1	1.1
O ₂ 壓力(psi)	32	32	32
T (°C)	99-106	100-105	120-128
產率(%)	98.2 ^c	96.3 ^d	47.4 ^d

a：催化劑以 Co(OAc)₂·4H₂O 及 Mn(OAc)₂·4H₂O 形式引入反應混合物中。b:TCAL 為 2-噻吩甲醛。c:對移除乙酸後之 2-噻吩甲酸粗物質之 GC-FID 分析。d：對乙酸中之 2-噻吩甲酸粗物質之 RP-HPLC 分析。

實例 12：將 2-噻吩甲醛氧化為 2-噻吩甲酸之效率(催化劑及溴化物之量)

【0180】 在以下實驗中，以不同量之過渡金屬催化劑及 HBr (或 NaBr)重複實例 9 之實驗 9.4。研究減少催化劑與 HBr (或 NaBr)來達成相同之氧化效率。

【0181】 實驗 12.1：在此實驗中，使用 Co(OAc)₂·4H₂O (3 mol%)、Mn(OAc)₂·4H₂O (0.3 mol%)及 HBr 水溶液(4 mol%)。以 2-噻吩甲醛(2 g)起始反應且在反應期間添加剩餘醛(28 g)。

【0182】 實驗 12.2：呈現實例 9 之實驗 9.4。

【0183】 實驗 12.3：在雙倍反應濃度下以減少量之過渡金屬催化劑及 HBr 重複實例 9 之實驗 9.4。在此實驗中，使用 Co(OAc)₂·4H₂O (0.75 mol%)、Mn(OAc)₂·4H₂O (0.075 mol%)及 HBr 水溶液(1 mol%)且 2-噻吩甲醛之起始反應濃度為 2.2 M。

【0184】 實驗 12.4：以進一步減少量之過渡金屬催化劑及 HBr 且在更高之反應濃度下，以 2-噻吩甲醛(90 g)之規模重複實例 9 之實驗 9.4。在此實驗中，使用 Co(OAc)₂·4H₂O (0.25 mol%)、Mn(OAc)₂·4H₂O (0.025 mol%)及 NaBr (0.33 mol%)且 2-噻吩甲醛之起始反應濃度為 3.1 M。

【0185】 實驗 12.1、12.2、12.3 及 12.4 之結果呈現於下文表 4 中。當催化劑及 HBr 之量減少 4 倍時，實驗 12.3 提供相當之產率。因此，對於大規模方法而言，可達成催化劑之成本節約。藉由進一步減少催化劑及溴化物(NaBr)，實驗 12.4 中之氧化反應在現有條件下不完全。

表 4：受催化劑及溴化物之量影響之氧化效率

實驗編號	實驗 12.1	實驗 12.2	實驗 12.3	實驗 12.3
催化劑 ^a (mol%)	Co ²⁺ (3 mol%) 、 Mn ²⁺ (0.3 mol%)	Co ²⁺ (2.25 mol%) 、 Mn ²⁺ (0.225 mol%)	Co ²⁺ (0.75 mol%) 、 Mn ²⁺ (0.075 mol%)	Co ²⁺ (0.25 mol%) 、 Mn ²⁺ (0.025 mol%)
48%HBr (mol%)	4.0	3.0	1.0	--
NaBr (mol%)	--	--	--	0.33
規模(g)	30	30	30	90
TCAL ^b 濃度(M)	1.1	1.1	2.2	3.1
T (°C)	99-106	100-105	115-120	100-120
產率(%)	98.2 ^c	100.0 ^d	94.4 ^e	47.3 ^e

a：催化劑以 Co(OAc)₂·4H₂O 及 Mn(OAc)₂·4H₂O 形式引入反應混合物中。b:TCAL 為 2-噻吩甲醛。c:對移除乙酸後之 2-噻吩甲酸粗物質之 GC-FID 分析。d：對移除乙酸後之 2-噻吩甲酸粗物質之 RP-HPLC 分析。e：對乙酸中之 2-噻吩甲酸粗物質之 RP-HPLC 分析。

實例 13：製備 2-噻吩甲酸用於氯化步驟中

【0186】 研究合適溶劑(例如，乙酸丁酯、丁基醚或二甲苯)用於萃取 2-噻吩甲酸及共沸蒸餾移除包含 2-噻吩甲酸之萃取物之水。

【0187】 實驗 13.1：將由實例 9 之實驗 9.4 製備之反應混合物冷卻至室溫且隨後過濾以移除所形成之固體。藉由蒸發移除溶劑，且將所得固體在 60°C 下溶解於乙酸丁酯(115 mL)中。在 60°C 下伴隨攪拌進行所有洗滌及萃取歷時 15 分鐘，沈降 5 分鐘且繼而進行分離。將有機相首先以水(50 mL)洗滌，繼而以 HCl 水溶液(0.37 M，53 mL)洗滌。過濾合併之熱有機層以移除任何可見之固體。以乙酸丁酯(50 mL)萃取第一洗滌水溶液，且以乙酸丁酯(50 mL)萃取第二洗滌水溶液。將合併之有機層進行共沸蒸餾以移除溶劑從而提供脫水 2-噻吩甲酸。RP-HPLC 分析確定以 93.5%獲得乙酸丁酯溶液

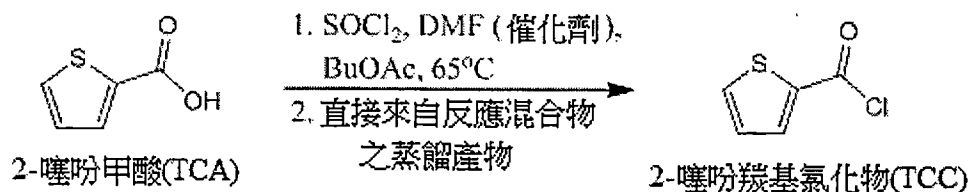
形式之 2-噻吩甲酸，其純度為>99 面積%。乙酸丁酯中之 2-噻吩甲酸濃度經測定為 23.8 wt.%。

【0188】 上文提及之 2-噻吩甲酸在乙酸丁酯中之溶液直接用於氯化步驟來製備 2-噻吩羰基氯化物(TCC)。

【0189】 實驗 13.2：將由實例 5 之實驗 5.5 製備之反應混合物冷卻至約 50°C 且轉移至圓底燒瓶中。藉由蒸發移除溶劑，且將所得固體與乙酸丁酯(200 g)及 1 N HCl 水溶液(50 mL)混合且劇烈攪拌。在分液漏斗中分離各層之後，以另外之乙酸丁酯(2×50 mL)萃取含水層。將合併之有機層進行溶劑移除以提供棕褐色固體狀之粗產物(31.77 g，99%)。¹H NMR 確定粗產物具有以下組成：2-噻吩甲酸(95%)、乙酸(1.9%)、乙酸酐(0.2%)及乙酸丁酯(2.5%)。

【0190】 實驗 13.3：將由實例 5 之實驗 5.4 製備之反應混合物冷卻至約 50°C 且轉移至圓底燒瓶中。隨後在氮氣下伴隨攪拌將混合物加熱至 60°C，同時添加草酸·2H₂O (1.90 g，1.25 當量)。所得混合物之溫度上升至 68°C。過濾溫熱混合物；以乙酸(60 至 70 mL)洗滌固體以提供深棕色濾液(353.11g)。濃縮後，伴隨攪拌將獲得之琥珀色固體(39.00 g)與乙酸丁酯(200 g)及水(50 g)在燒瓶中混合，繼而添加 HCl 水溶液(12 N，1 mL)。繼續攪拌數分鐘且在分液漏斗中分離各層。以乙酸丁酯(2×50 g)萃取含水層。在最終萃取期間，添加額外之 HCl 水溶液(12 N，2 mL)以破壞新形成之不溶層。合併所有乙酸丁酯萃取物且濃縮以提供棕褐色固體狀之粗產物(30.50 g，99%)。¹H NMR 確定粗產物具有以下組成：2-噻吩甲酸(98.5%)、乙酸(0.4%)、乙酸酐(0.1%)及乙酸丁酯(1.1%)。對粗產物濾液(經草酸處理後)之金屬 ICP/MS 分析指示 Co 及 Mn 離子分別以 42 ppm 及 18.1 ppm 之平均值存在於濾液中。

實例 14：2-噻吩甲酸轉化為 2-噻吩羰基氯化物



【0191】 實驗 14.1：在此實驗中，藉由實例 12 之實驗 12.1 製備 2-噻吩甲酸；除省略 HCl 水溶液洗滌以外，藉由實例 13 之實驗 13.1 來製備 2-噻吩甲酸在乙酸丁酯中之所得溶液(24.8 wt.%)。

【0192】 以乙酸丁酯(40 mL)稀釋 2-噻吩甲酸在乙酸丁酯中之溶液(24.8 wt.% · 47.5 g · 91.9 mmol)。添加催化量之二甲基甲醯胺(DMF) (0.3 mL · 0.043 當量)，繼而緩慢添加亞硫酰氯(SOCl_2) (7.75 mL · 1.15 當量)。在添加期間，釋放諸如二氧化硫(SO_2)及氯化氫(HCl)之氣體。添加完成後，將所得混合物在 65°C 下加熱 2.5 小時，繼而冷卻至周圍溫度。藉由真空蒸餾(短程)，首先在約 75°C 之蒸氣溫度下(在約 125 mmHg 下)且隨後在約 65°C 之蒸氣溫度下(在約 60 mmHg 下)自混合物蒸餾乙酸丁酯。將剩餘混合物冷卻至室溫且轉換為較高真空。在約 60°C 之蒸氣溫度下蒸餾(短程，約 4 mmHg)產生透明淺黃色油狀之 2-噻吩羧基氯化物(8.7 g · 63%)。GC-FID 證實所獲得之物質為 2-噻吩羧基氯化物，純度為>98 面積%。

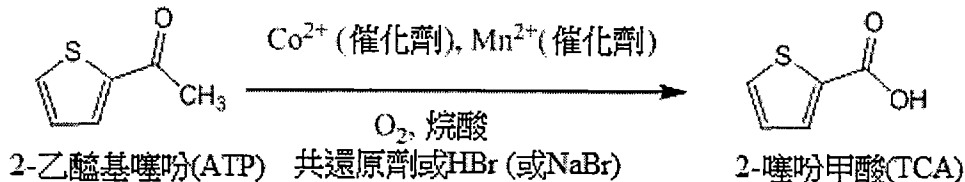
【0193】 實驗 14.2：在此實驗中，2-噻吩甲酸為來自實例 13 之實驗 13.2 及 13.3 之合併固體。

【0194】 在裝配有熱電偶、回流冷凝器及加料漏斗之 3 頸圓底燒瓶中，將 2-噻吩甲酸之合併固體(63.1 g · 493 mmol)溶解於乙酸乙酯(208 g)中，且以氮氣淨化系統。回流冷凝器出口連接至含有 NaOH 水溶液(20% · 250 g)之冷凍接收器。添加催化量之二甲基甲醯胺(DMF) (0.2 mL · 0.005 當量)且伴隨攪拌將所得反應混合物加熱至 65°C，繼而緩慢添加亞硫酰氯(67.2, 565 mmol · 1.15 當量)。在添加期間，釋放諸如二氧化硫(SO_2)及氯化氫(HCl)之氣體，且反應溫度降至約 58°C。反應在 2.5 小時內完成，藉由 GC/MS 未偵測到未反應之 2-噻吩甲酸。

【0195】 冷卻後，為燒瓶裝配蒸餾頭且在蒸餾期間添加 4-甲氧基苯酚(8.9 mg)作為穩定劑。藉由真空蒸餾(短程)，首先在較低真空(約 60 至 125 mmHg)下自混合物蒸餾乙酸乙酯及亞硫酰氯。將剩餘混合物冷卻至室溫且轉換為較高真空。在約 63°C 之蒸氣溫度下蒸餾(短程，約 4 mmHg)產生透明淺黃色油狀之 2-噻吩羧基氯化物(56.5 g · 81%)。GC-FID 證實所獲得之物質為 2-噻吩羧基氯化物，純度為>98 面積%。

【0196】 藉由上述方法產生 2-噻吩羧基氯化物。該等方法包括：1) 醯化噻吩；2) 氧化 2-乙醯基噻吩；3) 分離 2-噻吩甲酸；4) 氯化 2-噻吩甲酸；5) 蒸餾 2-噻吩羧基氯化物。自噻吩至 2-噻吩羧基氯化物之整個過程(5 個步驟)之總產率為約 78%。

實例 15：將 2-乙醯基噻吩氧化為 2-噻吩甲酸之效率(以共還原劑或促進劑)



【0197】 以下實驗為在共還原劑(如上文詳述)或 HBr (或 NaBr)存在下藉由氧化作用自 2-乙醯基噻吩製備 2-噻吩甲酸之通用程序。過渡金屬離子催化劑(例如， Co^{2+} 及 Mn^{2+} 之鹽形式、量及比率)、反應之有機溶劑(例如， $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷酸)、共還原劑(例如，低碳數烷基醛或二烷基酮)、促進劑(例如，HBr 或 NaBr)、氧壓及反應溫度在製備過程期間可變化。以下實驗 15.1、15.2 及 15.3 為具有若干個不同參數之代表性程序。

【0198】 實驗 15.1：在共還原劑存在下在氧氣下在乙酸中使用催化劑 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ 進行氧化

【0199】 除在氧化期間以 3 mL/h 之速率將共還原劑在乙酸中之溶液(10%)饋入反應混合物中以外，重複實例 2 之實驗 2.3 中之程序。或者，可在氧化期間或在氧化結束時間斷性地向反應混合物中添加共還原劑。上文提及之同時饋入共還原劑可適用於實例 2 之實驗 2.4 中之程序，其中在反應期間添加 2-乙醯基噻吩。

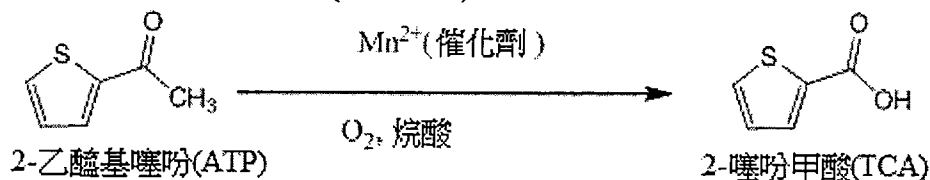
【0200】 實驗 15.2：在溴化物存在下在氧氣下在乙酸中使用催化劑 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ 進行氧化

【0201】 除了在真空下抽空壓力反應器且填充氧氣之前向反應混合物中添加 HBr 水溶液(48%，1800 mg，10.8 mmol)以外，重複實例 2 之實驗 2.3 中之程序。或者，使用 NaBr 替代 HBr。上文提及之添加 HBr (或 NaBr) 可適用於實例 2 之實驗 2.4 中之程序，其中在反應期間添加 2-乙醯基噻吩。

【0202】 實驗 15.3：在硝酸存在下在氧氣下在乙酸中使用催化劑 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 及 $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ 進行氧化

【0203】 除了在真空下抽空壓力反應器且填充氧氣之前向反應混合物中添加硝酸(0.74 mL · 17.8 mmol)以外，重複實例 2 之實驗 2.3 中之程序。上文提及之添加硝酸可適用於實例 2 之實驗 2.4 中之程序，其中在反應期間添加 2-乙醯基噻吩。

實例 16：經由氧化作用(以 Mn^{2+})自 2-乙醯基噻吩製備 2-噻吩甲酸



【0204】 以下實驗為藉由使用 Mn^{2+} 之過渡金屬離子催化劑氧化自 2-乙醯基噻吩製備 2-噻吩甲酸之通用程序。 Mn^{2+} 催化劑(例如，鹽形式及量)、反應之有機溶劑(例如， C_2 - C_6 烷酸)、共還原劑(例如，低碳數烷基醛或二烷基酮)、促進劑(例如，HBr 或 NaBr)、氧壓及反應溫度在製備過程期間可變化。以下實驗 16.1、16.2、16.3 及 16.4 為代表性程序。

【0205】 實驗 16.1：在氧氣下在乙酸中使用催化劑 $Mn(OAc)_2$ 進行氧化

【0206】 壓力反應器裝配有進料口、進氧口、噴氧器、熱電偶、機械攪拌器、冷凝器及含有壓力計、泄壓閥及破裂盤之歧管。將溶解於乙酸(240 mL)中之 2-乙醯基噻吩溶液(30.0 g · 237.4 mmol)置於壓力反應器中。向 2-乙醯基噻吩溶液中添加過渡金屬離子催化劑 $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (1.75 g · 7.1 mmol)。將含有反應混合物之壓力反應器在真空下抽空，且隨後填充氧氣並將氧壓維持在 32 psi (亦即 2.2 atm)。將壓力反應器中之所得混合物在 32 psi 氧氣下加熱至 85°C 至 125°C。在反應期間，淨化壓力反應器中之反應混合物且連續再填充新鮮氧氣。在觀測到攝氧停止後，過濾經冷卻之反應混合物以移除所形成之固體。藉由蒸發移除溶劑且將所得固體進行萃取以分離所需產物 2-噻吩甲酸。

【0207】 或者，可將過渡金屬離子催化劑與乙酸在壓力反應器中一起混合且置於無 2-乙醯基噻吩之氧氣下。加熱之後，在所需溫度下且在所需氧壓下經由加料漏斗向初始混合物中添加 2-乙醯基噻吩。

【0208】 實驗 16.2：在硝酸存在下在氧氣下在乙酸中使用催化劑

Mn(OAc)₂ 進行氧化

【0209】 除在真空下抽空壓力反應器且填充氧氣之前向反應混合物中添加硝酸(0.74 mL, 17.8 mmol)以外, 重複實驗 16.1 中之程序。

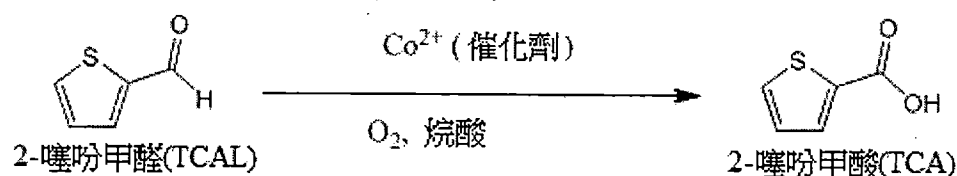
【0210】 實驗 16.3: 在共還原劑存在下在氧氣下在乙酸中使用催化劑 Mn(OAc)₂ 進行氧化

【0211】 除在氧化期間以 3 mL/h 之速率將共還原劑在乙酸中之溶液(10%)饋入反應混合物中以外, 重複實驗 16.1 中之程序。或者, 可在氧化期間間斷性地向反應混合物中添加共還原劑。

【0212】 實驗 16.4: 在溴化物陰離子存在下在氧氣下在乙酸中使用催化劑 Mn(OAc)₂ 進行氧化

【0213】 除在真空下抽空壓力反應器且填充氧氣之前向反應混合物中添加 HBr 水溶液(48%, 1800 mg, 10.8 mmol)以外, 重複實驗 16.1 中之程序。或者, 使用 NaBr 替代 HBr。

實例 17: 經由氧化作用(以 Co²⁺)自 2-噻吩甲醛製備 2-噻吩甲酸



【0214】 如下文提供藉由使用 Co²⁺之過渡金屬離子催化劑進行氧化自 2-噻吩甲醛製備 2-噻吩甲酸之通用程序。Co²⁺催化劑(例如, 鹽形式及量)、反應之有機溶劑(例如, C₂-C₆ 烷酸)、氧壓及反應溫度在製備過程期間可變化。

【0215】 壓力反應器裝配有進料口、進氧口、噴氧器、熱電偶、機械攪拌器、冷凝器及含有壓力計、泄壓閥及破裂盤之歧管。將溶解於乙酸(180 mL)中之 2-噻吩甲醛溶液(4.0 g, 35.7 mmol)置於壓力反應器中。將過渡金屬離子催化劑 Co(OAc)₂·4H₂O (98.0%, 1500 mg, 5.9 mmol)添加至 2-噻吩甲醛溶液中。以乙酸(30 mL)沖洗殘餘物催化劑且添加至反應混合物中。接著, 添加 HBr 水溶液(48%, 1340 mg, 8.0 mmol)。進料口連接裝載有乙酸(30 mL)中之剩餘 2-噻吩甲醛(26.0 g, 231.8 mmol)之加料漏斗。將含有反應混合物之壓力反應器在真空下抽空, 且隨後填充氧氣並將氧壓維持在 32 psi (亦即,

2.2 atm)下。反應起始後，在 75 至 100℃之溫度下經 30 至 45 分鐘時間將加料漏斗中之醛添加至含有催化劑之反應混合物中；在此期間，將氧壓維持在 30 至 35 psig 之範圍內。淨化壓力反應器中之反應混合物且連續再填充新鮮氧氣。

【0216】 上述起始反應對於大規模方法而言係可選的。或者，可將過渡金屬離子催化劑、HBr 水溶液及乙酸在壓力反應器中一起混合且置於無 2-噻吩甲醛之氧氣下。加熱之後，可在所需溫度下且在所需氧壓下經由加料漏斗向初始混合物中添加 2-噻吩甲醛。

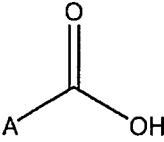
【0217】 在觀測到攝氧停止後，過濾經冷卻之反應混合物以移除所形成之固體。藉由蒸發移除溶劑且將所得固體進行萃取以分離所需產物 2-噻吩甲酸。

【0218】 或者，在上文提及之程序中使用 NaBr 替代 HBr。

實施例

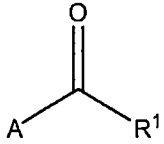
【0219】 為進一步說明，下文陳述本發明之其他非限制性實施例。

【0220】 例如，實施例 1 為一種用於製備式 II 之雜芳基羧酸之方法：



式 II

該方法包括使式 Ia 之化合物：



式 Ia

在催化劑組分存在下在包含液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，其中：

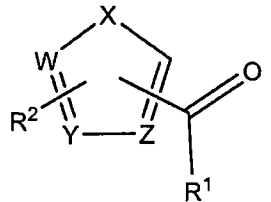
R¹ 為 C₁-C₆ 烷基；

A 為可視情況獨立地經一或多個選自由以下各基組成之群之取代基取代之雜芳基：羥基、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或-C(O)R^a，其中 R^a 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄

烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基及 C₁-C₄ 烷基胺基；

且其中催化劑組分包含選自由鈷、銅、錳、鐵、鋅、鋁、鎳、鈮、銅及其混合物組成之群之第一過渡金屬離子。

【0221】 實施例 2 為實施例 1 之方法，其中 A 為單環 5 員雜芳基或經芳基稠合之 5 員雜芳基，且式 **Ia** 之化合物為式 **Ia-i** 之化合物：



式 **Ia-i**

其中：

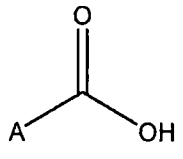
X 為 S、O、NC(O)OR^b 或 NC(O)R^b；R^b 為 C₁-C₆ 烷基或芳基；

W、Y 及 Z 各自獨立地選自由 N、C 及 C(H)組成之群；

R¹ 為 C₁-C₆ 烷基；且

R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或-C(O)R²¹ 中之一或多者，R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基；或 R² 為與 W 及 Y 或 Y 及 Z 稠合之芳基。

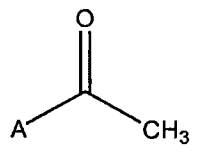
【0222】 實施例 3 為一種用於製備式 **II** 之雜芳基羧酸之方法，



式 **II**

該方法包括：

使式 A-H 之雜芳族化合物與乙酸酐在陽離子交換樹脂存在下在醃化反應區中反應以產生包含式 **Ia-a** 化合物之產物混合物；



式 **Ia-a**

且使式 **Ia-a** 之化合物在催化劑組分存在下在包含含有乙酸及乙酸酐之

液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸；其中：

A 為可視情況獨立地經一或多個選自由以下各基組成之群之取代基取代之雜芳基：羥基、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基及-C(O)R^a，其中 R^a 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基；且

催化劑組分包含選自由鈷、銅、錳、鐵、鋅、鋁、鎳、鈮、鎘及其混合物組成之群之第一過渡金屬離子。

【0223】 實施例 4 為實施例 3 之方法，其中陽離子交換樹脂為選自由磺化苯乙烯-二乙烯基苯共聚物、磺化交聯苯乙烯聚合物、苯酚甲醛-磺酸樹脂及苯甲醛-磺酸樹脂組成之群之磺酸型陽離子交換樹脂。

【0224】 實施例 5 為實施例 4 之方法，其中磺酸型陽離子交換樹脂為 DOWEX DR-2030 或 AMBERLYST™-15。

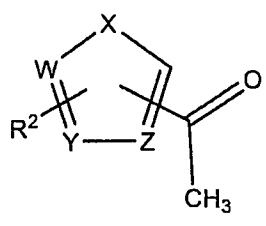
【0225】 實施例 6 為實施例 3 至 5 中任一項之方法，其中基於式 A-H 之雜芳族化合物計，乙酸酐以約 2 當量至約 5 當量、約 2 當量至約 4 當量或約 2 當量至約 3 當量之量存在於醯化反應區中。

【0226】 實施例 7 為實施例 3 至 6 中任一項之方法，其中醯化反應在約 20°C 至約 100°C、約 30°C 至約 80°C、約 30°C 至約 70°C、約 30°C 至約 60°C、約 30°C 至約 50°C、約 30°C 至約 40°C、約 40°C 至約 70°C、約 40°C 至約 60°C 或約 40°C 至約 50°C 之溫度下進行。

【0227】 實施例 8 為實施例 3 至 7 中任一項之方法，其中該方法進一步包括藉由過濾自產物混合物移除陽離子交換樹脂。

【0228】 實施例 9 為實施例 3 至 8 中任一項之方法，其中基於式 A-H 之雜芳族化合物計，以約 1 當量至約 3 當量、約 1 當量至約 2 當量或約 1 當量之量向產物混合物中添加乙酸，由此形成液體介質。

【0229】 實施例 10 為實施例 3 至 9 中任一項之方法，其中 A 為單環 5 員雜芳基或經芳基稠合之 5 員雜芳基，且式 Ia-a 之化合物為式 Ia-i-a 之化合物：



式 Ia-i-a

其中：

X 為 S、O、NC(O)OR^b 或 NC(O)R^b；R^b 為 C₁-C₆ 烷基或芳基；

W、Y 及 Z 各自獨立地選自由 N、C 及 C(H)組成之群；且

R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或-C(O)R²¹ 中之一或多者，R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷胺基；或 R² 為與 W 及 Y 或 Y 及 Z 稠合之芳基。

【0230】 實施例 11 為實施例 2 或實施例 10 之方法，其中 X 為 S。

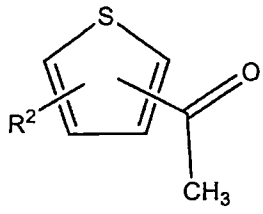
【0231】 實施例 12 為實施例 2 或實施例 10 之方法，其中 X 為 O。

【0232】 實施例 13 為實施例 2 或 10 至 12 中任一項之方法，其中 W、Y 及 Z 各自為 C(H)。

【0233】 實施例 14 為實施例 2 或 10 至 12 中任一項之方法，其中 R² 為與 W 及 Y 或 Y 及 Z 稠合之苯基。

【0234】 實施例 15 為實施例 1 至 2 或 11 至 14 中任一項之方法，其中 R¹ 為 CH₃。

【0235】 實施例 16 為實施例 1 之方法，其中式 Ia 之化合物為式 Ia-ii 之乙醯基噻吩化合物：



式 Ia-ii

其中：

R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或-C(O)R²¹ 中之一或多者，其中 R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷

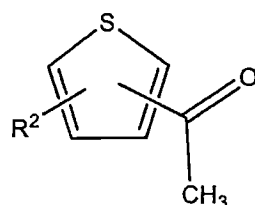
基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基或 C_1 - C_4 烷胺基；或 R^2 為與噻吩環之兩個相鄰碳稠合之芳基。

【0236】 實施例 17 為實施例 16 之方法，其中式 **Ia-ii** 之化合物為 2-乙醯基噻吩。

【0237】 實施例 18 為實施例 17 之方法，其中該方法進一步包括使噻吩與乙酸酐反應，由此產生 2-乙醯基噻吩。

【0238】 實施例 19 為實施例 16 之方法，其中式 **Ia-ii** 之化合物為 3-乙醯基噻吩。

【0239】 實施例 20 為實施例 3 至 10 中任一項之方法，其中式 A-H 之雜芳族化合物為噻吩且式 **Ia-a** 之化合物為式 **Ia-ii** 之乙醯基噻吩化合物：



式 **Ia-ii**

其中：

R^2 為氫、鹵素、芳基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、氰基或 $-C(O)R^{21}$ 中之一或多者，其中 R^{21} 為氫、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基或 C_1 - C_4 烷胺基；或 R^2 為與噻吩環之兩個相鄰碳稠合之芳基。

【0240】 實施例 21 為實施例 20 之方法，其中式 **Ia-ii** 之化合物為 2-乙醯基噻吩。

【0241】 實施例 22 為實施例 1 至 21 中任一項之方法，其中第一過渡金屬離子係選自由錳、鐵及銅組成之群。

【0242】 實施例 23 為實施例 22 之方法，其中第一過渡金屬離子為錳。

【0243】 實施例 24 為實施例 1 至 23 中任一項之方法，其中催化劑組分進一步包含第二過渡金屬離子。

【0244】 實施例 25 為實施例 24 之方法，其中第二過渡金屬離子係

選自由鈷、鐵及銅組成之群。

【0245】 實施例 26 為實施例 25 之方法，其中第二過渡金屬離子為鈷。

【0246】 實施例 27 為實施例 1 至 26 中任一項之方法，其中催化劑組分包含鈷離子及錳離子。

【0247】 實施例 28 為實施例 1 至 23 中任一項之方法，其中催化劑組分由錳離子組成。

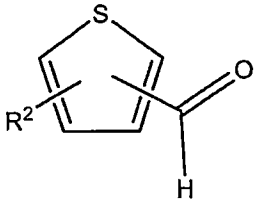
【0248】 實施例 29 為實施例 1 至 2、11 至 19 或 22 至 28 中任一項之方法，其中氧化反應區之液體介質進一步包含羧酸酐以有助於氧化反應。

【0249】 實施例 30 為實施例 1 至 29 中任一項之方法，其中該方法包括在接觸步驟之前或在接觸步驟期間向液體介質中添加羧酸酐。

【0250】 實施例 31 為實施例 29 或 30 之方法，其中羧酸酐係選自由乙酸酐、乙酸丙酸酐、丙酸酐及乙酸丁酸酐組成之群。

【0251】 實施例 32 為實施例 29 至 31 中任一項之方法，其中基於式 **Ia** 之化合物計，羧酸酐以約 1 當量至約 2 當量或約 1.2 當量至約 1.6 當量之量存在於液體介質中。

【0252】 實施例 33 為一種用於製備噻吩羧酸之方法，該方法包括：使式 **Ib** 之化合物：



式 **Ib-i**

在催化劑組分存在下在包含液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，其中：

R^2 為氫、鹵素、芳基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、氰基或 $-C(O)R^{21}$ 中之一或多者， R^{21} 為氫、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基或 C_1 - C_4 烷基胺基；或 R^2 為與噻吩環之兩個相鄰碳稠合之芳基；

【0253】 且其中催化劑組分包含選自由鈷、銅、錳、鐵、鋅、鉛、鎳、鈮、鎘及其混合物組成之群之第一過渡金屬離子。

【0254】 實施例 34 為實施例 33 之方法，其中式 **Ib-i** 之化合物為 2-噻吩甲醛。

【0255】 實施例 35 為實施例 34 之方法，其中該方法進一步包括使噻吩與 *N,N*-二甲基氯甲基氯化亞銨或二甲基甲醯胺在光氣或磷醯氯存在下反應。

【0256】 實施例 36 為實施例 33 之方法，其中式 **Ib-i** 之化合物為 3-噻吩甲醛。

【0257】 實施例 37 為實施例 33 至 36 中任一項之方法，其中第一過渡金屬離子係選自由鈷、鐵及銅組成之群。

【0258】 實施例 38 為實施例 37 之方法，其中第一過渡金屬離子為鈷。

【0259】 實施例 39 為實施例 33 至 38 中任一項之方法，其中催化劑組分進一步包含第二過渡金屬離子。

【0260】 實施例 40 為實施例 39 之方法，其中第二過渡金屬離子係選自由錳、鐵及銅組成之群。

【0261】 實施例 41 為實施例 40 之方法，其中第二過渡金屬離子為錳。

【0262】 實施例 42 為實施例 33 至 41 中任一項之方法，其中催化劑組分包含鈷離子及錳離子。

【0263】 實施例 43 為實施例 33 至 38 中任一項之方法，其中催化劑組分由鈷離子組成。

【0264】 實施例 44 為實施例 1 至 27 或 29 至 42 中任一項之方法，其中第一過渡金屬離子與第二過渡金屬離子之比率為至少約 0.1:1、至少約 1:1、至少約 2:1、至少約 3:1、至少約 4:1、至少約 5:1、至少約 6:1、至少約 7:1、至少約 8:1、至少約 9:1 或至少約 10:1。

【0265】 實施例 45 為實施例 1 至 27、29 至 42 或 44 中任一項之方法，其中第一過渡金屬離子與第二過渡金屬離子之比率為約 0.1:1 至約

100:1、約 1:1 至約 100:1、約 1:1 至約 50:1、約 1:1 至約 40:1、約 1:1 至約 30:1、約 1:1 至約 20:1 或約 3:1 至約 15:1。

【0266】 實施例 46 為實施例 1 至 2、11 至 19 或 22 至 45 中任一項之方法，其中液體介質包含烷酸。

【0267】 實施例 47 為實施例 1 至 46 中任一項之方法，其中第一過渡金屬離子以鹽形式或其水合物引入液體介質中。

【0268】 實施例 48 為實施例 1 至 47 中任一項之方法，其中第一過渡金屬離子以鹵化物、C₂-C₆ 烷酸鹽、硝酸鹽、碳酸鹽或其組合之鹽形式引入液體介質中。

【0269】 實施例 49 為實施例 48 之方法，其中第一過渡金屬離子以 C₂-C₆ 烷酸鹽之鹽形式引入液體介質中。

【0270】 實施例 50 為實施例 49 之方法，其中第一過渡金屬離子以乙酸鹽之鹽形式引入液體介質中。

【0271】 實施例 51 為實施例 1 至 50 中任一項之方法，其中第二過渡金屬離子以鹽形式或其水合物引入液體介質中。

【0272】 實施例 52 為實施例 1 至 27、29 至 42 或 44 至 51 中任一項之方法，其中第二過渡金屬離子以鹵化物、C₂-C₆ 烷酸鹽、硝酸鹽、碳酸鹽或其組合之鹽形式引入液體介質中。

【0273】 實施例 53 為實施例 52 之方法，其中第二過渡金屬離子以 C₂-C₆ 烷酸鹽之鹽形式引入液體介質中。

【0274】 實施例 54 為實施例 53 之方法，其中第二過渡金屬離子以乙酸鹽之鹽形式引入液體介質中。

【0275】 實施例 55 為實施例 49 之方法，其中第一過渡金屬鹽之陰離子主要與烷酸之陰離子相同。

【0276】 實施例 56 為實施例 53 之方法，其中第二過渡金屬鹽之陰離子主要與烷酸之陰離子相同。

【0277】 實施例 57 為實施例 1 至 56 中任一項之方法，其中液體介質或烷酸包含乙酸，液體介質包含主要以乙酸鹽之鹽形式引入之第一過渡金屬離子且液體介質包含主要以乙酸鹽之鹽形式引入之第二過渡金屬離

子。

【0278】 實施例 58 為實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中基於式 **Ia** 之化合物或式 **Ib** 之化合物計，第一過渡金屬離子以 0.01 mol% 至約 5 mol%、約 0.1 mol% 至約 5 mol%、約 0.5 mol% 至約 5 mol% 或約 1 mol% 至約 5 mol% 之量存在於液體介質中。

【0279】 實施例 59 為實施例 1 至 27、29 至 42 或 44 至 58 中任一項之方法，其中基於式 **Ia** 之化合物或式 **Ib** 之化合物計，第二過渡金屬離子以約 0.01 mol% 至約 5 mol%、約 0.1 mol% 至約 1 mol% 或約 0.1 mol% 至約 0.5 mol% 之量存在於液體介質中。

【0280】 實施例 60 為實施例 1 至 59 中任一項之方法，其中該方法包括在接觸步驟之前或在接觸步驟期間向液體介質中添加硝酸以有助於氧化反應。

【0281】 實施例 61 為實施例 60 之方法，其中基於式 **Ia** 之化合物或式 **Ib** 之化合物計，硝酸以 0.01 mol% 至約 10 mol% 之量存在於液體介質中。

【0282】 實施例 62 為實施例 1 至 61 中任一項之方法，其中該方法包括在接觸步驟之前或在接觸步驟期間向液體介質中添加硝酸鹽以有助於氧化反應。

【0283】 實施例 63 為實施例 62 之方法，其中硝酸鹽包含鹼金屬或鹼土金屬硝酸鹽。

【0284】 實施例 64 為實施例 63 之方法，其中鹼金屬或鹼土金屬係選自由 K、Na、Ce 及 Ca 組成之群。

【0285】 實施例 65 為實施例 64 之方法，其中硝酸鹽包含硝酸鈉。

【0286】 實施例 66 為實施例 62 至 65 中任一項之方法，其中基於式 **Ia** 之化合物或式 **Ib** 之化合物計，硝酸鹽以 0.01 mol% 至約 10 mol% 之量存在於液體介質中。

【0287】 實施例 67 為實施例 1 至 66 中任一項之方法，其中該方法包括在接觸步驟期間向液體介質中添加共還原劑以有助於氧化反應。

【0288】 實施例 68 為實施例 67 之方法，其中共還原劑包含 C₂-C₄ 烷基醛或 C₁-C₄ 二烷基酮。

【0289】 實施例 69 為實施例 67 或 68 之方法，其中基於式 **Ia** 之化合物或式 **Ib** 之化合物計，共還原劑以 0.01 mol% 至約 30 mol% 之量存在於液體介質中。

【0290】 實施例 70 為實施例 1 至 69 中任一項之方法，其中液體介質包含鹵化物離子來源以有助於氧化反應。

【0291】 實施例 71 為實施例 70 之方法，其中該方法包括在接觸步驟之前或在接觸步驟期間向液體介質中添加氫鹵酸。

【0292】 實施例 72 為實施例 71 之方法，其中氫鹵酸包含氫溴酸或鹽酸。

【0293】 實施例 72 為實施例 70 之方法，其中該方法包括在接觸步驟之前或在接觸步驟期間向液體介質中添加鹵化物鹽。

【0294】 實施例 74 為實施例 73 之方法，其中鹵化物鹽包含鹼金屬或鹼土金屬溴化物或氯化物。

【0295】 實施例 75 為實施例 74 之方法，其中鹼金屬或鹼土金屬係選自由 K、Na、Ce 及 Ca 組成之群。

【0296】 實施例 76 為實施例 73 至 75 中任一項之方法，其中鹵化物鹽係選自由溴化鈉、氯化鈉及氯化鉀組成之群。

【0297】 實施例 77 為實施例 70 至 76 中任一項之方法，其中基於式 **Ia** 之化合物或式 **Ib** 之化合物計，鹵化物離子以 0.1 mol% 至約 10 mol%、約 1 mol% 至約 5 mol% 或約 2 mol% 至約 5 mol% 之量存在於液體介質中。

【0298】 實施例 78 為實施例 70 至 77 中任一項之方法，其中鹵化物離子包含溴離子，液體介質進一步包含鋅(II)鹽以有助於氧化反應。

【0299】 實施例 79 為實施例 78 之方法，其中該方法包括在接觸步驟之前或在接觸步驟期間向液體介質中添加鋅(II)鹽。

【0300】 實施例 80 為實施例 79 之方法，其中鋅(II)鹽包含乙酸鋅。

【0301】 實施例 81 為實施例 78 至 80 中任一項之方法，其中基於式 **Ia** 之化合物或式 **Ib** 之化合物計，鋅(II)鹽以 0.1 mol% 至約 10 mol%、約 1 mol% 至約 5 mol% 或約 2 mol% 至約 5 mol% 之量存在於液體介質中。

【0302】 實施例 82 為實施例 1 至 72 中任一項之方法，其中第一過

渡金屬離子與第二過渡金屬離子視情況在包含氫鹵酸之液體介質中由過渡金屬產生。

【0303】 實施例 83 為實施例 1 至 2、11 至 19 或 22 至 82 中任一項之方法，其中烷酸包含 C_2 - C_6 直鏈或分支鏈羧酸。

【0304】 實施例 84 為實施例 83 之方法，其中烷酸包含乙酸。

【0305】 實施例 85 為實施例 1 至 84 中任一項之方法，其中反應區中之氧來源實質上為純氧。

【0306】 實施例 86 為實施例 1 至 85 中任一項之方法，其中氧來源為空氣。

【0307】 實施例 87 為實施例 1 至 86 中任一項之方法，其中氧化反應區中之氧分壓為約 1 atm 至約 50 atm、約 1 atm 至約 40 atm、約 1 atm 至約 30 atm、約 1 atm 至約 20 atm 或約 1 atm 至約 10 atm。

【0308】 實施例 88 為實施例 1 至 87 中任一項之方法，其中向氧化反應區中定期引入氧，且定期淨化定義氧化反應區之反應器中位於液體介質上方之頂部空間。

【0309】 實施例 89 為實施例 1 至 88 中任一項之方法，其中向氧化反應區中連續引入氧。

【0310】 實施例 90 為實施例 89 之方法，其中以在氧化區中維持初始氧分壓之速率連續淨化定義氧化反應區之反應器中位於液體介質上方之頂部空間。

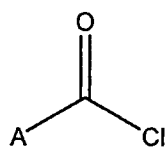
【0311】 實施例 91 為實施例 1 至 90 中任一項之方法，其中接觸步驟在約 70°C 至約 150°C、約 80°C 至約 140°C、約 90°C 至約 130°C、約 100°C 至約 120°C 或約 110°C 至約 120°C 之溫度下進行。

【0312】 實施例 92 為實施例 1 至 91 中任一項之方法，其中該方法進一步包括萃取步驟，其中以包含有機溶劑之萃取液體介質來萃取式 II 之雜芳基羧酸。

【0313】 實施例 93 為實施例 92 之方法，其中萃取步驟中之有機溶劑與水形成共沸物。

【0314】 實施例 94 為一種用於製備式 III 之雜芳基醯基氯化物之方

法



式 III

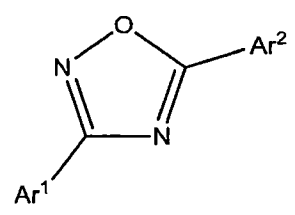
其中 A 為視情況獨立地經取代之雜芳基，該方法包括氯化在實施例 1 至 93 任一項中製備之式 II 之雜芳基羧酸，此藉由使氯化劑與溶解於包含有機溶劑之氯化介質中之該雜芳基羧酸反應來達成。

【0315】 實施例 95 為實施例 94 之方法，其中氯化劑包含亞硫酰氯。

【0316】 實施例 96 為實施例 95 之方法，其中式 II 之雜芳基羧酸為 2-噻吩甲酸且式 III 之雜芳基酰基氯化物為 2-噻吩羰基氯化物。

【0317】 實施例 97 為實施例 92 至 96 中任一項之方法，其中萃取步驟中之有機溶劑與氯化步驟中之有機溶劑相同。

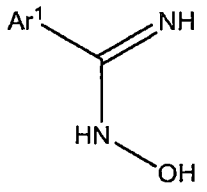
【0318】 實施例 98 為一種用於製備式 IV 之 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽之方法，



式 IV

其中 Ar¹ 係選自由苯基、吡啶基、吡唑基、噁唑基及異噁唑基組成之群，其各自可視情況獨立地經一或多個選自由鹵素、CF₃、CH₃、OCF₃、OCH₃、CN 及 C(H)O 組成之群之取代基取代，且 Ar² 為噻吩基，其可視情況獨立地經一或多個選自由氟、氯、CH₃ 及 OCF₃ 組成之群之取代基取代，

該方法包括使式 V 之 N-羥基脒或其互變異構形式，

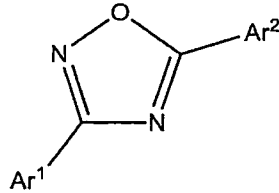


式 V

與由實施例 94 至 97 中任一項所述之方法製備之 2-噻吩羰基氯化物反

應。

【0319】 實施例 99 為一種用於製備式 IV 之 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽之方法，



式 IV

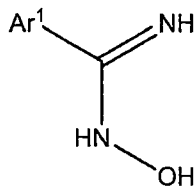
其中 Ar¹ 係選自由苯基、吡啶基、吡唑基、噁唑基及異噁唑基組成之群，其各自可視情況獨立地經一或多個選自由鹵素、CF₃、CH₃、OCF₃、OCH₃、CN 及 C(H)O 組成之群之取代基取代，且 Ar² 為噻吩基，其可視情況獨立地經一或多個選自由氟、氯、CH₃ 及 OCF₃ 組成之群之取代基取代，

該方法包括使噻吩與乙酸酐在包含無機酸或陽離子交換劑之醯化反應介質中反應，由此產生 2-乙醯基噻吩；

使 2-乙醯基噻吩在包含含有烷酸之液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，由此產生 2-噻吩甲酸；

使溶解於包含有機溶劑之氯化介質中之 2-噻吩甲酸與亞硫醯氯反應，由此產生 2-噻吩羧基氯化物；

且使 2-噻吩羧基氯化物與式 V 之 N-羥基脒或其互變異構形式反應，

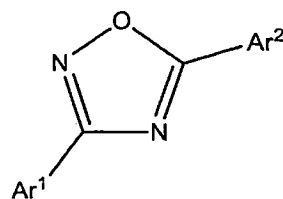


式 V

由此產生 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽。

【0320】 實施例 100 為實施例 99 之方法，其中在陽離子交換樹脂存在下進行醯化以產生包含 2-乙醯基噻吩、乙酸及乙酸酐之產物混合物；且其中該方法進一步包含自產物混合物移除陽離子交換樹脂；以乙酸對產物混合物進行改質以形成液體介質；且將液體介質轉移至氧化反應區。

【0321】 實施例 101 為一種用於製備式 IV 之 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽之方法，



式 IV

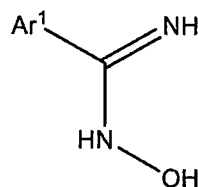
其中 Ar^1 係選自由苯基、吡啶基、吡唑基、噁唑基及異噁唑基組成之群，其各自可視情況獨立地經一或多個選自由鹵素、 CF_3 、 CH_3 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CN 及 $C(H)O$ 組成之群之取代基取代，且 Ar^2 為噻吩基，其可視情況獨立地經一或多個選自由氟、氯、 CH_3 及 OCF_3 組成之群之取代基取代，

該方法包括使噻吩與二甲基甲醯胺在光氣或磷醯氯存在下在包含有機溶劑之反應介質中反應，由此產生 2-噻吩甲醛；

使 2-噻吩甲醛在包含含有烷酸之液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，由此產生 2-噻吩甲酸；

使溶解於包含有機溶劑之氯化介質中之 2-噻吩甲酸與亞硫醯氯反應，由此產生 2-噻吩羧基氯化物；

且使 2-噻吩羧基氯化物與式 V 之 N-羥基脒或其互變異構形式反應，



式 V

由此產生 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽。

【0322】 實施例 102 為實施例 98 至 101 中任一項之方法，其中式 IV 之 3,5-二取代-1,2,4-噁二唑為 3-苯基-5-(2-噻吩基)-1,2,4-噁二唑或其鹽。

【0323】 在引介本發明或其較佳實施例之要素時，冠詞「一(a/an)」、「該(the)」及「該(said)」欲意謂存在一或多個該等要素。術語「包含(comprising)」、「包括(including)」及「具有(having)」欲意謂除所列要素以外，可存在其他要素。

【0324】 鑒於上文，將可見達成本發明之若干個目標且獲得其他有利結果。

【0325】 由於在不偏離本發明之範疇下可對以上產物及方法進行

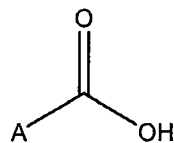
各種改變，因此預期上文描述中所含之所有內容均應解釋為說明性的且不具有限制意義。

【符號說明】

無

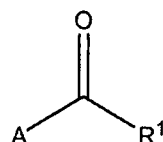
申請專利範圍

1. 一種用於製備式 II 之雜芳基羧酸之方法：



式 II

- 5 該方法包括使式 Ia 之化合物：



式 Ia

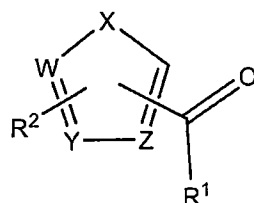
在催化劑組分存在下在包含液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，其中：

- 10 R^1 為 C_1 - C_6 烷基；

A 為可視情況獨立地經一或多個選自由羥基、鹵素、芳基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、氰基或 $-C(O)R^a$ 組成之群之取代基取代之雜芳基，其中 R^a 為氫、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基及 C_1 - C_4 烷基胺基；

- 15 且其中該催化劑組分包含選自由鈷、銅、錳、鐵、鋅、鋅、鎳、鈮、鎘及其混合物組成之群之第一過渡金屬離子。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 A 為單環 5 員雜芳基或經芳基稠合之 5 員雜芳基，且該式 Ia 之化合物為式 Ia-i 之化合物：



式 Ia-i

其中：

X 為 S、O、 $NC(O)OR^b$ 或 $NC(O)R^b$ ； R^b 為 C_1 - C_6 烷基或芳基；

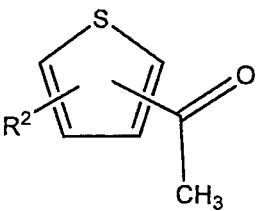
W、Y 及 Z 各自獨立地選自由 N、C 及 C(H)組成之群；

R^1 為 C_1 - C_6 烷基；且

- 25 R^2 為氫、鹵素、芳基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4

鹵烷氧基、氰基或-C(O)R²¹ 中之一或多者，R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷胺基；或 R² 為與 W 及 Y 或 Y 及 Z 稠合之芳基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該式 **Ia** 之化合物為式 **Ia-ii** 之乙醯基噻吩化合物：

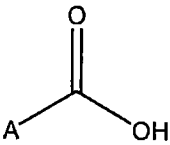


式 **Ia-ii**

其中：

R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或-C(O)R²¹ 中之一或多者，其中 R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷胺基；或 R² 為與該噻吩環之兩個相鄰碳稠合之芳基。

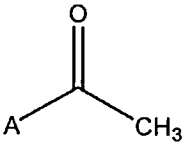
4. 一種用於製備式 **II** 之雜芳基羧酸之方法，



式 **II**

該方法包括：

使式 **A-H** 之雜芳族化合物與乙酸酐在陽離子交換樹脂存在下在醯化反應區中反應以產生包含式 **Ia-a** 之化合物之產物混合物；



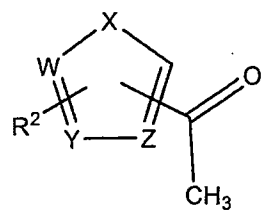
式 **Ia-a**

且使該式 **Ia-a** 之化合物在催化劑組分存在下在包含含有乙酸及乙酸酐之液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸；其中：

A 為可視情況獨立地經一或多個選自由羥基、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基及-C(O)R^a 組成之群之取代基取代之雜芳基，其中 R^a 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧

基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基；且該催化劑組分包含選自由鈷、銅、錳、鐵、鋅、鋁、鎳、鈮、鎘及其混合物組成之群之第一過渡金屬離子。

5. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中 A 為單環 5 員雜芳基或經芳基稠合之 5 員雜芳基，且該式 **Ia-a** 之化合物為式 **Ia-i-a** 之化合物：

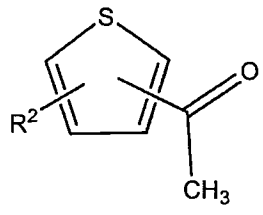


式 **Ia-i-a**

其中：

X 為 S、O、NC(O)OR^b 或 NC(O)R^b；R^b 為 C₁-C₆ 烷基或芳基；
W、Y 及 Z 各自獨立地選自由 N、C 及 C(H)組成之群；且
R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或-C(O)R²¹ 中之一或多者，R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基；或 R² 為與 W 及 Y 或 Y 及 Z 稠合之芳基。

6. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該式 A-H 之雜芳族化合物為噻吩且該式 **Ia-a** 之化合物為式 **Ia-ii** 之乙酰基噻吩化合物：



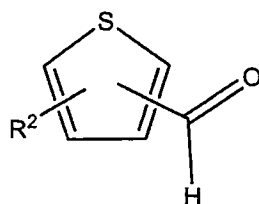
式 **Ia-ii**

其中：

R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或-C(O)R²¹ 中之一或多者，其中 R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷基胺基；或 R² 為與該噻吩環之兩個相鄰碳稠合之芳基。

7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之方法，其中該第一過渡金屬離子係選自由錳、鐵及銅組成之群。

8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該第一過渡金屬離子為錳。
9. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之方法，其中該催化劑組分進一步包含第二過渡金屬離子。
10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該第二過渡金屬離子係選自由鈷、
5 鐵及銅組成之群。
11. 一種用於製備噻吩羧酸之方法，該方法包括：
使式 **Ib** 之化合物：

式 **Ib-i**

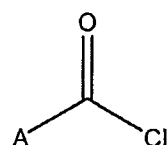
- 10 在催化劑組分存在下在包含液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，其中：
R² 為氫、鹵素、芳基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、氰基或 -C(O)R²¹ 中之一或多者，R²¹ 為氫、羥基、C₁-C₄ 烷基、
C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基或 C₁-C₄ 烷胺基；或 R² 為
15 與該噻吩環之兩個相鄰碳稠合之芳基；
且其中該催化劑組分包含選自由鈷、銅、錳、鐵、鋅、鋁、鎳、鈮、鎘
及其混合物組成之群之第一過渡金屬離子。
12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該催化劑組分進一步包含第二過
渡金屬離子。
- 20 13. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該第二過渡金屬離子係選自由錳、
鐵及銅組成之群。
14. 如申請專利範圍第 1 至 6 項或第 11 至 13 項中任一項之方法，其中該液
體介質包含烷酸。
15. 如申請專利範圍第 1 至 6 項或第 11 至 13 項中任一項之方法，其中該第
25 一過渡金屬離子以鹵化物、C₂-C₆ 烷酸鹽、硝酸鹽、碳酸鹽或其組合之
鹽形式引入該液體介質中。
16. 如申請專利範圍第 1 至 6 項或第 11 至 13 項中任一項之方法，其中該方

法包括在該接觸步驟之前或在該接觸步驟期間向該液體介質中添加硝酸鹽以有助於該氧化反應。

17. 如申請專利範圍第 1 至 6 項或第 11 至 13 項中任一項之方法，其中該液體介質包含鹵化物離子來源以有助於該氧化反應。

5 18. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之方法，其中該方法進一步包含萃取步驟，其中以包含有機溶劑之萃取液體介質來萃取該式 II 之雜芳基羧酸，且其中該萃取步驟中之該有機溶劑與水形成共沸物。

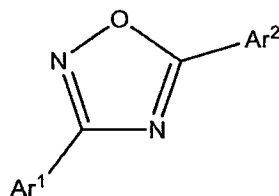
19. 一種用於製備式 III 之雜芳基醯基氯化物之方法



式 III

其中 A 為視情況獨立地經取代之雜芳基，該方法包括氯化如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項製備之該式 II 之雜芳基羧酸，此藉由使氯化劑與溶解於包含有機溶劑之氯化介質中之該雜芳基羧酸反應來達成。

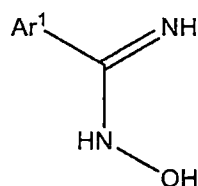
20. 一種用於製備式 IV 之 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽之方法，



式 IV

其中 Ar¹ 係選自由苯基、吡啶基、吡唑基、噁唑基及異噁唑基組成之群，其各自可視情況獨立地經一或多個選自由鹵素、CF₃、CH₃、OCF₃、OCH₃、CN 及 C(H)O 組成之群之取代基取代，且 Ar² 為噻吩基，其可視情況獨立地經一或多個選自由氟、氯、CH₃ 及 OCF₃ 組成之群之取代基取代。

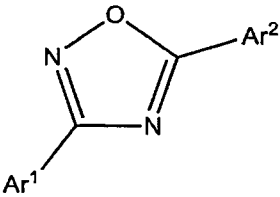
該方法包括使式 V 之 N-羥基脒或其互變異構形式，



式 V

與由如申請專利範圍第 19 項所述之方法製備之式 III 之雜芳基醯基氯化物反應，其中該雜芳基醯基氯化物為 2-噻吩羧基氯化物。

21. 一種用於製備式 IV 之 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽之方法，



式 IV

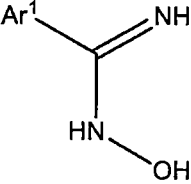
其中 Ar¹ 係選自由苯基、吡啶基、吡唑基、噁唑基及異噁唑基組成之群，其各自可視情況獨立地經一或多個選自由鹵素、CF₃、CH₃、OCF₃、OCH₃、CN 及 C(H)O 組成之群之取代基取代，且 Ar² 為噻吩基，其可視情況獨立地經一或多個選自由氟、氯、CH₃ 及 OCF₃ 組成之群之取代基取代。

該方法包括使噻吩與乙酸酐在包含無機酸或陽離子交換劑之醯化反應介質中反應，由此產生 2-乙醯基噻吩；

使 2-乙醯基噻吩在包含含有烷酸之液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，由此產生 2-噻吩甲酸；

使溶解於包含有機溶劑之氯化介質中之 2-噻吩甲酸與亞硫醯氯反應，由此產生 2-噻吩羧基氯化物；

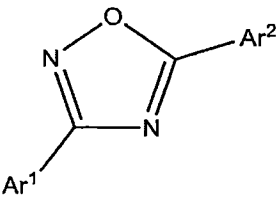
且使 2-噻吩羧基氯化物與式 V 之 N-羥基脒或其互變異構形式反應，



式 V

由此產生 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽。

22. 一種用於製備式 IV 之 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽之方法，



式 IV

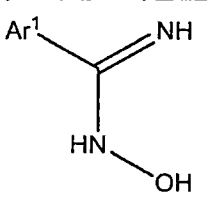
其中 Ar¹ 係選自由苯基、吡啶基、吡嗪基、噁唑基及異噁唑基組成之群，其各自可視情況獨立地經一或多個選自由鹵素、CF₃、CH₃、OCF₃、OCH₃、CN 及 C(H)O 組成之群之取代基取代，且 Ar² 為噻吩基，其可視情況獨立地經一或多個選自由氟、氯、CH₃ 及 OCF₃ 組成之群之取代基取代，

5 該方法包括使噻吩與二甲基甲醯胺在光氣或磷醯氯存在下在包含有機溶劑之反應介質中反應，由此產生 2-噻吩甲醛；

使 2-噻吩甲醛在包含含有烷酸之液體介質之氧化反應區中與氧氣接觸，由此產生 2-噻吩甲酸；

使溶解於包含有機溶劑之氯化介質中之 2-噻吩甲酸與亞硫醯氯反應，由此產生 2-噻吩羧基氯化物；

10 且使 2-噻吩羧基氯化物與式 V 之 N-羥基脒或其互變異構形式反應，



式 V

由此產生 3,5-二取代 1,2,4-噁二唑或其鹽。