



(21) 申请号 202310369871.X

(22) 申请日 2023.04.10

(71) 申请人 大连凯飞化学股份有限公司

地址 116620 辽宁省大连市经济技术开发区
东北大街488-1

申请人 高文作物保护有限公司

(72) 发明人 王东峰 马晓爽 毕重辉 金韶峰
徐海珍

(51) Int. Cl.

C07C 51/15 (2006.01)

C07C 51/353 (2006.01)

C07C 63/70 (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

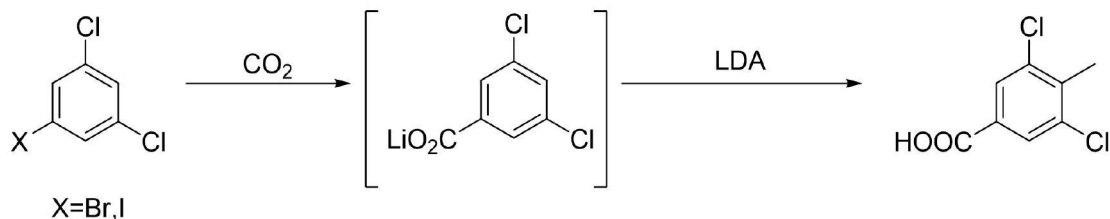
(54) 发明名称

一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法

(57) 摘要

本发明公开了一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法,属于有机合成技术领域。从3,5-二氯卤苯出发,超低温下烷基锂试剂交换后与二氧化碳反应,接着在稳定剂存在下,与LDA和甲基化试剂反应,得到3,5-二氯-4-甲基苯甲酸。本发明为一锅法制备,操作简便,克服了传统氯气氯代方法,降低安全隐患,减少大量废水造成环境污染的问题,经一锅法合成的3,5-二氯-4-甲基苯甲酸,无需特殊纯化即可得到纯度98.5%以上产品,且杂质含量少。

1. 一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法,其特征在于,包括如下步骤:



将3,5-二氯卤苯与有机溶剂混合,超低温下与烷基锂试剂交换,随后与二氧化碳反应,接着在稳定剂存在下,与LDA和甲基化试剂反应,得到3,5-二氯-4-甲基苯甲酸。

2. 根据权利要求1所述一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法,其特征在于:所述3,5-二氯卤苯选自3,5-二氯碘苯或3,5-二氯溴苯。

3. 根据权利要求1所述一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法,其特征在于:所述有机溶剂选自四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃。

4. 根据权利要求1所述一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法,其特征在于:所述烷基锂试剂选自甲基锂溶液、正丁基锂溶液或正己基锂溶液。

5. 根据权利要求1所述一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法,其特征在于:所述稳定剂为三苯基硼。

6. 根据权利要求1所述一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法,其特征在于:所述甲基化试剂选自硫酸二甲酯或碘甲烷。

7. 根据权利要求1所述一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法,其特征在于:所述3,5-二氯卤苯、烷基锂试剂、二氧化碳、稳定剂、LDA与甲基化试剂摩尔比为1:1.05-1.10:5.0-6.0:1.05-1.10:1.10-1.20:1.20-1.25。

8. 根据权利要求1-7任意一项所述一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法,其特征在于:整个操作过程在氮气保护下进行。

一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法

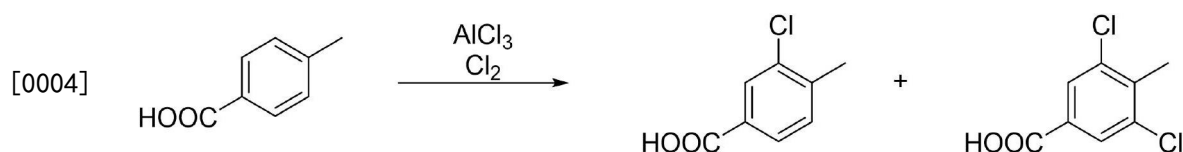
技术领域

[0001] 本发明涉及一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法,属于有机合成技术领域。

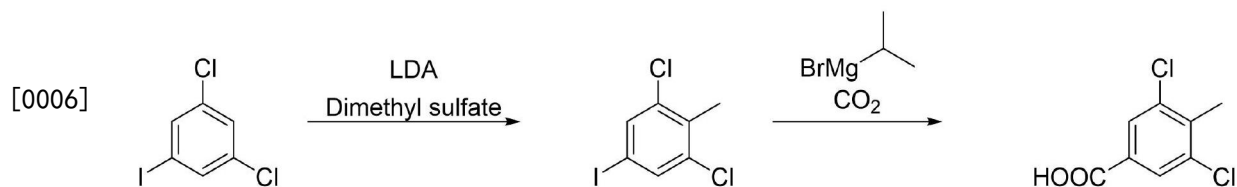
背景技术

[0002] 3,5-二氯-4-甲基苯甲酸,英文名称:3,5-dichloro-4-methylbenzoic acid,CAS:39652-34-1。3,5-二氯-4-甲基苯甲酸作为拥有多个连接位点的重要的化工和医药中间体,在农药、药物的开发中被广泛应用,被大量应用在杀菌剂、杀虫剂、医药中间体等领域。3,5-二氯-4-甲基苯甲酸是制备苯酰菌胺的重要中间体,苯酰菌胺是一种高效的保护性杀菌剂,主要用于防止卵菌纲病害,如马铃薯和番茄晚疫病、黄瓜霜霉病和葡萄霜霉病等,目前苯酰菌胺具有巨大市场潜力。

[0003] 3,5-二氯-4-甲基苯甲酸合成方法较少,其中专利US5254584,1993,A报道合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法,以对甲苯酸为原料,在二氯甲烷溶剂中与氯气氯代合成制得。反应过程应用氯气,氯气是有毒有害气体,且重量比空气重,危害性更极强,且氯气罐中往往有少量水,反应过程需要三氯化铝干燥并催化下进行,安全隐患大,且制备的产品中有一氯杂质,其反应方程式如下:



[0005] 文献[European Journal of Organic Chemistry,2006,#19,p.4398-4404]报道合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法,以3,5-二氯碘苯为原料,经LDA和硫酸二甲酯亲核取代制得2,6-二氯-4-碘甲苯,最后异丙基溴化镁格氏试剂交换,与二氧化碳反应制得3,5-二氯-4-甲基苯甲酸。在重复该方法时发现,对于3,5-二氯碘苯收率较高,与文献基本一致,但申请人尝试对于3,5-二氯溴苯底物时,第一步LDA区分度不高,反应结束,取样HPLC检测3,5-二氯-4-甲基溴苯与2-甲基-3,5-二氯溴苯两者比例为77/23,选择性明显降低。其反应方程式如下:



[0007] 针对上述的问题,因此有必要开发新的合成工艺,采用3,5-二氯溴苯为原料,操作相对安全,能够工业化放大,以满足日益增长的市场需求。

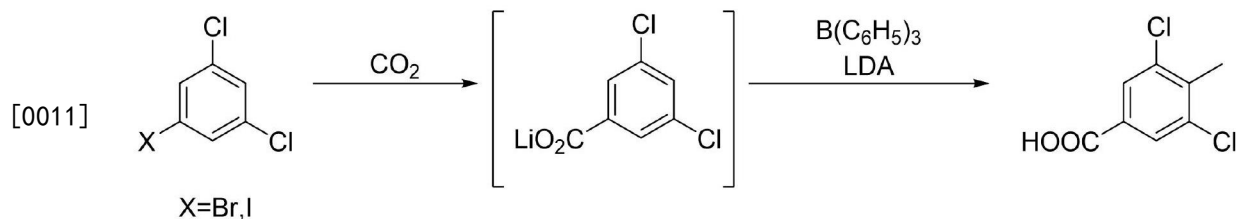
发明内容

[0008] 为了克服上述技术缺陷,本发明提供了一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法。

[0009] 从3,5-二氯卤苯出发,超低温下烷基锂试剂交换后与二氧化碳反应,接着在稳定

剂存在下,与LDA和甲基化试剂反应,得到3,5-二氯-4-甲基苯甲酸。本发明为一锅法制备,操作简便,克服了传统氯代方法,降低安全隐患,减少大量废水造成环境污染的问题,经一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸,无需特殊纯化即可得到纯度98.5%以上产品,且杂质含量少。

[0010] 本发明所述一锅法合成3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的方法,包括如下步骤:



[0012] 将3,5-二氯卤苯与有机溶剂混合,超低温下与烷基锂试剂交换,随后与二氧化碳反应,接着在稳定剂存在下,与LDA和甲基化试剂反应,得到3,5-二氯-4-甲基苯甲酸。

[0013] 进一步地,在上述技术方案中,所述3,5-二氯卤苯选自3,5-二氯碘苯或3,5-二氯溴苯,优选3,5-二氯溴苯。

[0014] 进一步地,在上述技术方案中,所述有机溶剂选自四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃。

[0015] 进一步地,在上述技术方案中,所述烷基锂试剂选自甲基锂溶液、正丁基锂溶液或正己基锂溶液。

[0016] 进一步地,在上述技术方案中,所述稳定剂为三苯基硼。

[0017] 进一步地,在上述技术方案中,所述甲基化试剂选自硫酸二甲酯或碘甲烷。

[0018] 进一步地,在上述技术方案中,所述3,5-二氯卤苯、烷基锂试剂、二氧化碳、稳定剂、二异丙基氨基锂与甲基化试剂摩尔比为1:1.05-1.10:5.0-6.0:1.05-1.10:1.10-1.20:1.20-1.25。

[0019] 进一步地,在上述技术方案中,整个操作过程在氮气保护下进行。

[0020] 发明有益效果

[0021] 1、避免了传统氯气氯代方法,提高安全性,对相应配套设备要求相对低,减少废气和废水。

[0022] 2、该工艺在稳定剂存在下,LDA拔氢位置单一,区域选择性高,同时甲基化时不易生成甲酯化副产物。

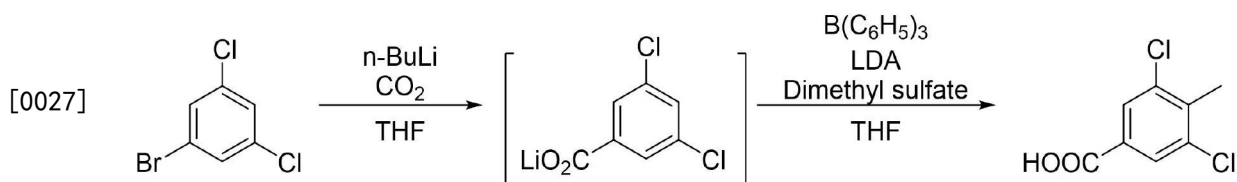
[0023] 3、采用一锅法合成,反应步骤少,后处理简单,得到产品质量高。

具体实施例

[0024] 下面通过具体实例对本发明进行进一步说明。这些实施例应理解为仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的保护范围。在阅读了本发明记载的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等效变化和修改同样落入本发明权利要求所限定的范围。

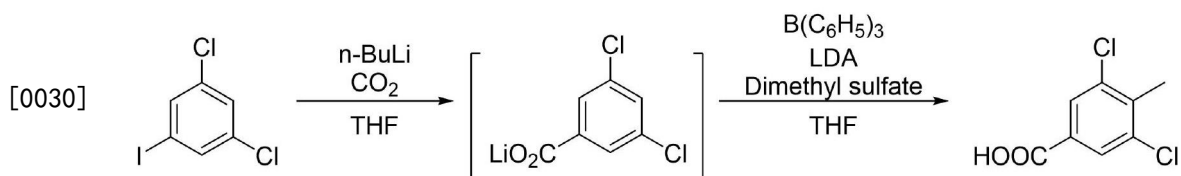
[0025] 3,5-二氯-4-甲基苯甲酸的合成

[0026] 实施例1



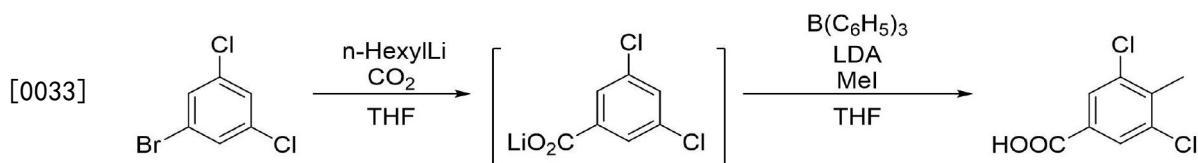
[0028] 氮气保护下,向反应瓶内投入3,5-二氯溴苯22.6g (0.1mol) 和四氢呋喃180mL,降温至-80℃,控制温度-70~-75℃滴加2.5M正丁基锂正己烷溶液42mL (0.105mol),该温度范围内搅拌30分钟,通入二氧化碳气体24.2g,反应2小时,氮气吹扫下缓慢升温至-30℃,加入三苯基硼烷25.4g (0.105mol),反应1小时后,降温至-70~-75℃滴加2M LDA 57.7mL (0.115mol),缓慢升温至-20℃反应0.5小时,随后降温至-70~-75℃滴加硫酸二甲酯15.1g (0.12mol),缓慢升温至0℃,依次滴加醋酸12g和0.5M盐酸调节pH=1-2,加入MTBE搅拌,静置分层,水相用二氯甲烷萃取,合并有机相,硫酸镁干燥,减压浓缩有机相,加入石油醚打浆,过滤,烘干得到3,5-二氯-4-甲基苯甲酸14.2g,收率69.3%,HPLC 99.5%。¹HNMR (400MHz,CDC13):12.78(s,1H),8.04(s,2H),3.98(s,3H)。

[0029] 实施例2



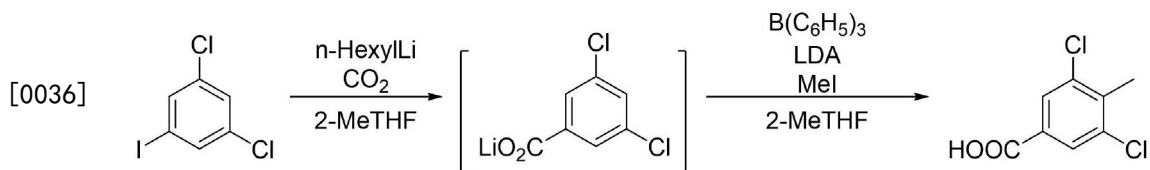
[0031] 氮气保护下,向反应瓶内投入3,5-二氯碘苯27.3g (0.1mol) 和四氢呋喃200mL,降温至-80℃,控制温度-70~-75℃滴加2.5M正丁基锂正己烷溶液42mL (0.105mol),该温度范围内搅拌30分钟,加入干冰24.2g,反应2小时,氮气吹扫下缓慢升温至-30℃,加入三苯基硼烷25.4g (0.105mol),反应1小时后,降温至-70~-75℃滴加2M LDA 57.7mL (0.115mol),缓慢升温至-20℃反应0.5小时,随后降温至-70~-75℃滴加硫酸二甲酯15.1g (0.12mol),缓慢升温至0℃,依次滴加醋酸12g和0.5M盐酸调节pH=1-2,加入MTBE搅拌,静置分层,水相用二氯甲烷萃取,合并有机相,硫酸镁干燥,减压浓缩有机相,加入石油醚打浆,过滤,烘干得到3,5-二氯-4-甲基苯甲酸14.8g,收率72.1%,HPLC 99.7%。

[0032] 实施例3



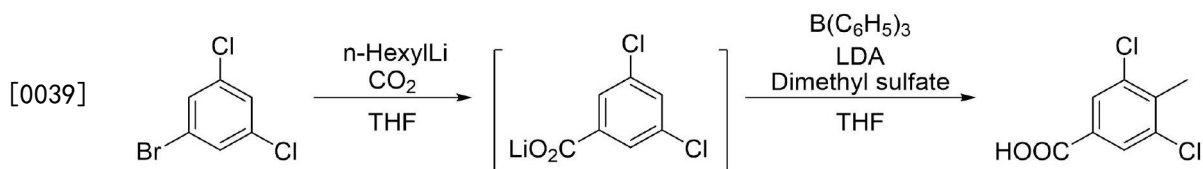
[0034] 氮气保护下,向反应瓶内投入3,5-二氯溴苯22.6g (0.1mol) 和四氢呋喃180mL,控制温度-70~-75℃滴加2.2M正己基锂正己烷溶液50mL (0.11mol),该温度范围内搅拌30分钟,加入干冰24.2g,反应2小时,氮气吹扫下缓慢升温至-30℃,加入三苯基硼烷25.4g (0.105mol),反应1小时后,降温至-70~-75℃滴加2M LDA 57.7mL (0.115mol),缓慢升温至-20℃反应0.5小时,随后降温至-70~-75℃滴加碘甲烷17g (0.12mol),缓慢升温至0℃,依次滴加醋酸12g和0.5M盐酸调节pH=1-2,加入MTBE搅拌,静置分层,水相用二氯甲烷萃取,合并有机相,硫酸镁干燥,减压浓缩有机相,加入石油醚打浆,过滤,烘干得到3,5-二氯-4-甲基苯甲酸17.6g,收率85.7%,HPLC 99.7%。

[0035] 实施例4



[0037] 氮气保护下,向反应瓶内投入3,5-二氯碘苯27.3g (0.1mol) 和2-甲基四氢呋喃200mL,控制温度 $-70\sim-75^\circ\text{C}$ 滴加2.2M正己基锂正己烷溶液50mL (0.11mol),该温度范围内搅拌30分钟,加入干冰24.2g,反应2小时,氮气吹扫下缓慢升温至 -30°C ,加入三苯基硼烷25.4g (0.105mol),反应1小时后,降温至 $-70\sim-75^\circ\text{C}$ 滴加2M LDA 57.7mL (0.115mol),缓慢升温至 -20°C 反应0.5小时,随后降温至 $-70\sim-75^\circ\text{C}$ 滴加碘甲烷18.5g (0.13mol),缓慢升温至 0°C ,依次滴加醋酸12g和0.5M盐酸调节 $\text{pH}=1-2$,静置分层,水相用二氯甲烷萃取,合并有机相,硫酸镁干燥,减压浓缩有机相,加入石油醚打浆,过滤,烘干得到3,5-二氯-4-甲基苯甲酸15.4g,收率75.3%,HPLC 98.9%。

[0038] 实施例5



[0040] 氮气保护下,向反应瓶内投入3,5-二氯溴苯22.6g (0.1mol) 和2-甲基四氢呋喃180mL,控制温度 $-70\sim-75^\circ\text{C}$ 滴加2.2M正己基锂正己烷溶液48mL (0.105mol),该温度范围内搅拌30分钟,加入干冰24.2g,反应2小时,氮气吹扫下缓慢升温至 -30°C ,加入三苯基硼烷25.4g (0.105mol),反应1小时后,降温至 $-70\sim-75^\circ\text{C}$ 滴加LDA57.7 mL (0.115mol),缓慢升温至 -20°C 反应0.5小时,随后降温至 $-70\sim-75^\circ\text{C}$ 滴加硫酸二甲酯15.1g (0.12mol),缓慢升温至 0°C ,依次滴加醋酸12g和0.5M盐酸调节 $\text{pH}=1-2$,静置分层,水相用二氯甲烷萃取,合并有机相,硫酸镁干燥,减压浓缩有机相,加入石油醚打浆,过滤,烘干得到3,5-二氯-4-甲基苯甲酸17.8g,收率87.1%,HPLC 99.7%。

[0041] 以上所述,仅为本发明较佳的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明披露的技术范围内,根据本发明的技术方案及其发明构思加以等同替换或改变,都应涵盖在本发明的保护范围之内。