



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I465196 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：098115807

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 13 日

(51)Int. Cl. : A01N53/06 (2006.01)

C07C67/08 (2006.01)

C07C69/747 (2006.01)

(30)優先權：2008/05/14 英國

0808767.8

(71)申請人：先正達合夥公司 (瑞士) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (CH)

瑞士

先正達有限公司 (英國) SYNGENTA LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：包登 馬汀 查理斯 BOWDEN, MARTIN CHARLES (GB)；傑克森 大衛 安東尼 JACKSON, DAVID ANTHONY (GB)；聖 黛塞爾 亞利山大 克利斯丁 SAINT-DIZIER, ALEXANDRE CHRISTIAN (FR)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

(56)參考文獻：

CN 1369476A

JP H0920718A

審查人員：林奕萍

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 26 頁

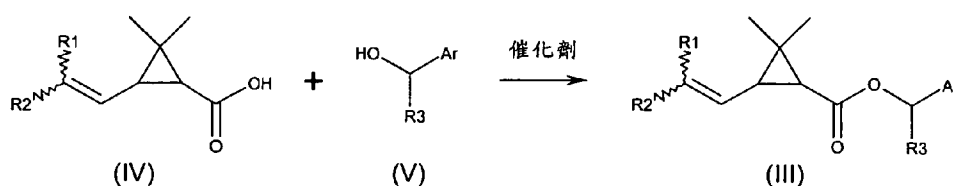
(54)名稱

製備酯類的方法

PROCESSES FOR THE PREPARATION OF ESTERS

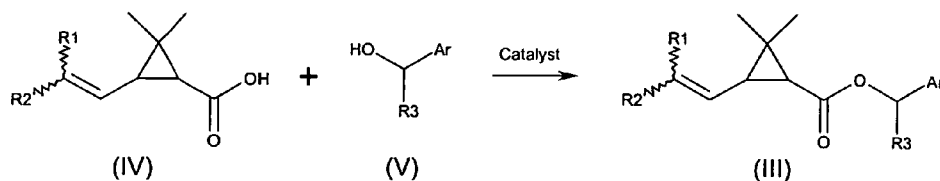
(57)摘要

本發明係關於一種製備合成擬除蟲菊酯殺蟲劑的方法。該方法包括羧酸(IV)與醇(V)在催化劑存在下的偶合，

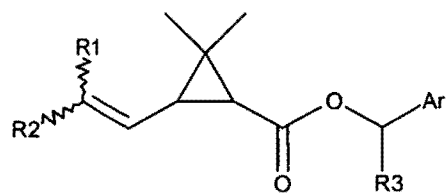


其中 R1、R2、R3 和 Ar 係在說明書中定義。

The invention relates to a process for the preparation of synthetic pyrethroid insecticides. The process involves coupling of carboxylic acid (IV) with an alcohol (V) in the presence of a catalyst



wherein R1, R2, R3 and Ar are defined in the specification.



(III)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98115807

A01N 53/06

※申請日：98.5.13

※IPC 分類：

C07C 67/08

一、發明名稱：(中文/英文)

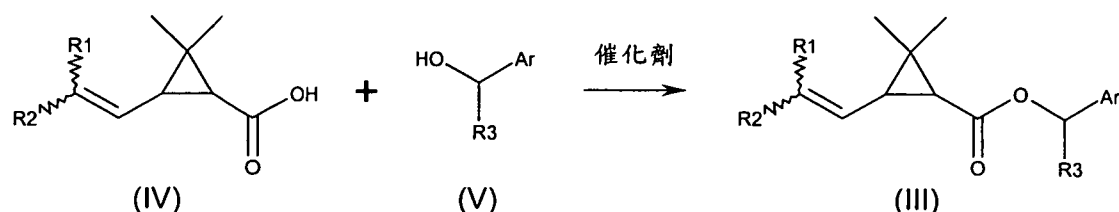
C07C 69/747

製備酯類的方法

PROCESSES FOR THE PREPARATION OF ESTERS

二、中文發明摘要：

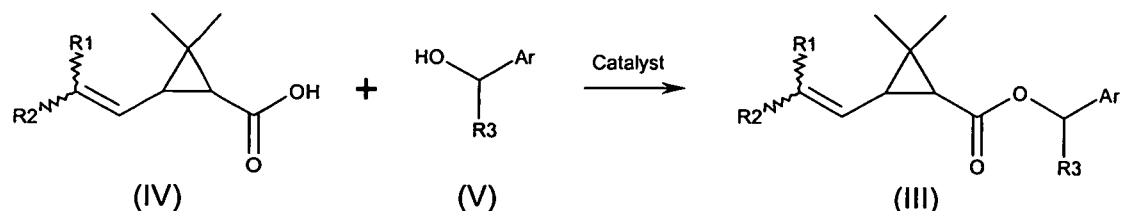
本發明係關於一種製備合成擬除蟲菊酯殺蟲劑的方法。該方法包括羧酸(IV)與醇(V)在催化劑存在下的偶合，



其中 R1、R2、R3 和 Ar 係在說明書中定義。

三、英文發明摘要：

The invention relates to a process for the preparation of synthetic pyrethroid insecticides. The process involves coupling of carboxylic acid (IV) with an alcohol (V) in the presence of a catalyst



wherein R1, R2, R3 and Ar are defined in the specification.

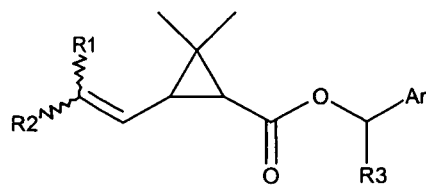
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(III)

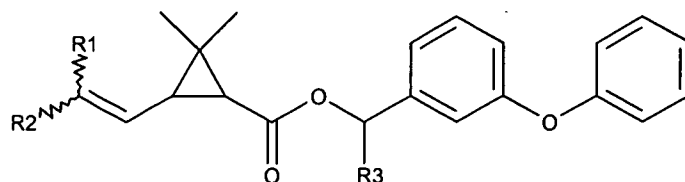
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製備某些可用作殺蟲劑之擬除蟲菊酯化合物的方法，以及一種製備有用於這類化合物合成之中間物的方法。

【先前技術】

式(I)之合成擬除蟲菊酯殺蟲劑係揭示於 GB2000764 中，

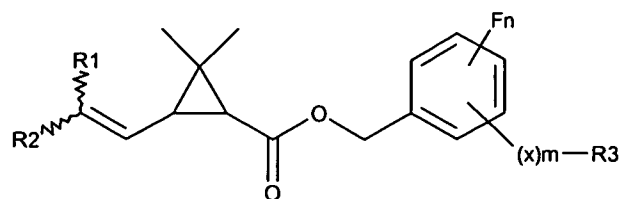


(I)

其中

R1 和 R2 之一表示式 $W\sim(CF_2)_m\sim$ 之基團，其中 W 表示氫、氟或氯原子且 m 具有一或二的數值，而 R1 和 R2 之另一者表示氟、氯或溴原子，以及 R3 表示氫原子或氰基或乙炔基。

式(II)之合成擬除蟲菊酯殺蟲劑係揭示於 US4405640 中，



(II)

其中

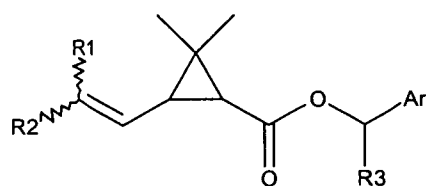
R1 和 R2 各係選自於甲基、鹵甲基及鹵基；X 是氧、硫、磺醯基或 NR₄ 基團，其中 R₄ 表示氫、低級烷基或低級羧醯基；R₃ 是低級烷基、低級烯基或苄基；m 具有數值零至一，且 n 具有數值一至四。

本發明試圖提供用於製備這些及其他擬除蟲菊酯的方法。

現在已經驚訝地發現到，這些化合物可有利地藉由使對應的醇與羧酸在催化劑存在下偶合而製得，如下所述。

【發明內容】

本發明提供一種製備式 (III) 化合物的方法：



(III)

其中

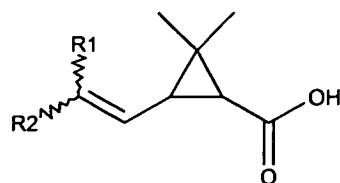
R₁ 是氫、烷基、鹵烷基或鹵素；

R₂ 是氫、烷基、鹵烷基或鹵素；

R₃ 是氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、視需要取代之烷基、視需要取代之烯基或視需要取代之炔基；

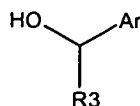
Ar 是視需要取代之芳基；

該方法包括使式 (IV) 之羧酸



(IV)

與式(V)之醇



(V)

在選自下列之催化劑存在下反應：含鋁之催化劑、含鉛之催化劑、含鐵之催化劑、含鈷之催化劑、含錫之催化劑、含鈦之催化劑、銨鹽催化劑及含硼酸之催化劑。

較佳而言，R1 和 R2 係獨立選自於氫、鹵素、C1-C4 烷基及 C1-C4 鹵烷基。

較佳而言，R3 係選自於氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、C1-C4 烷基及 C1-C4 鹵烷基，更佳為氫、氰基或 C3-C4 炔基。

較佳而言，Ar 是經一或多個選自氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵烷基及苯氧基之基團取代之苯基。

鹵基是氟、氯或溴。

各烷基部分為直鏈或支鏈且，舉例而言，為甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基或新戊基。較佳的烷基具有 1 至 6 個碳原子。

鹵烷基係指如上文所定義之烷基部分，但其中至少一個氫原子被鹵原子代替。

芳基係指苯基或萘基。

雜芳基係指單或雙環系統，其中各個環包含 5 至 7 個環員原子，以及 1 至 3 個獨立地選自於 O、N 及 S 的雜原子。雜芳基的例子為吡啶、吡咯、咪喃、吡唑、咪唑及噁唑。

烯基係指包含至少一個碳-碳雙鍵之由碳和氫原子組成的直鏈或支鏈基團。例子有：乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基及丁-3-烯基。順式與反式基團二者都設想在內。較佳的烯基具有 2 至 6 個碳原子。

炔基係指包含至少一個碳-碳參鍵之由碳和氫原子組成的直鏈或支鏈基團。例子有：乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基及丁-3-炔基。較佳的炔基具有 2 至 6 個碳原子。

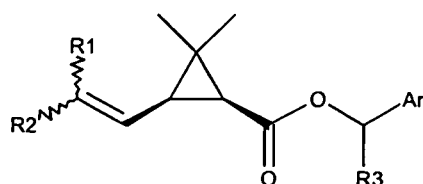
環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

當存在時，在芳基或在雜芳基上之各個選用的取代基係獨立地較佳地選自於烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、芳氧基、硫烷基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、芳烷基、乙醯胺基、正烷基乙醯胺基、烷基磺醯基、鹵基、羥基、氰基及硝基。可存在一至最大可能數目的取代基。

較佳而言，R1 和 R2 之一是鹵基，而另一者是鹵烷基。更佳而言，R1 和 R2 之一是氟，而另一者是鹵烷基，例如鹵-C1-C4-烷基。更佳而言，R1 和 R2 之一是鹵基，而另一者是三氟甲基。最佳而言，R1 和 R2 之一是氟，而另一者

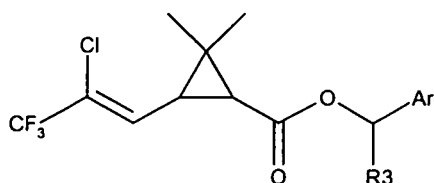
是三氟甲基。

較佳而言，在環丙烷環上的取代基係呈順式立體化學。亦即式(III)化合物具有立體化學(IIIa)：



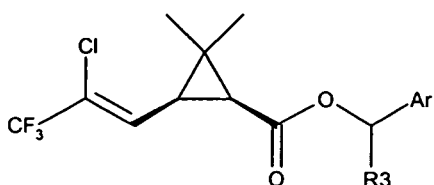
(IIIa)

較佳而言，式(III)化合物具有式(IIIb)：



(IIIb)

極佳而言，式(III)化合物具有式(IIIc)：



(IIIc)

在一個較佳具體實例中，Ar 是視需要取代之苯基。

在一個高度較佳的具體實例中，Ar 是苯氧基苯基。更佳而言，Ar 是 3-苯氧基苯基。在此具體實例中，較佳的是，

R3 是氰基或乙炔基。更佳的是，R3 是氰基。

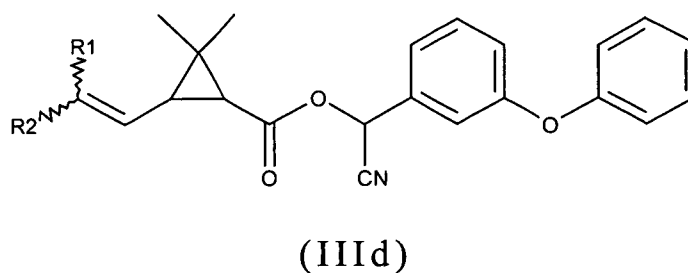
舉例而言：

R1 和 R2 之一是鹵基，而另一者是鹵-C1-C4-烷基；

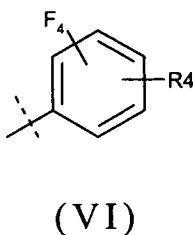
R3 是氰基或乙炔基；

Ar 是苯氧基苯基。

極高度較佳而言，式(III)化合物具有式(IIIId)：



在一個替代較佳的具體實例中，Ar 是式(VI)之基團：



其中 R4 係選自於烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、芳氧基、硫烷基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、芳烷基、乙醯胺基、正烷基乙醯胺基、烷基磺醯基、鹵基、羥基、氰基及硝基。較佳而言，R4 是 1 至 4 個碳原子之烷基、3 至 5 個碳原子之烯基、甲氧基、乙氧基、烯丙氧基、乙硫基、乙烷磺醯基、苄基、二甲胺基、乙基胺基、乙醯胺基或正甲基乙醯胺基。極佳而言，R4 是甲基。較佳而言，R4 是在 4-位。

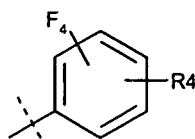
在此具體實例中，較佳的是，R3 是氫。

舉例而言：

R1 和 R2 之一是鹵基，而另一者是鹵-C1-C4-烷基；

R3 是氫；

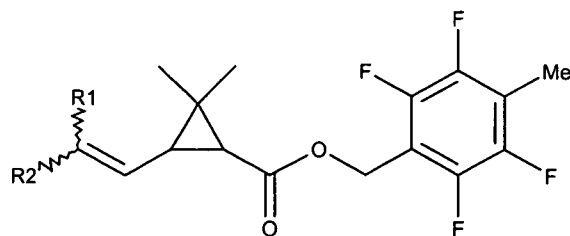
Ar 是式 (VI) 之基團：



(VI)

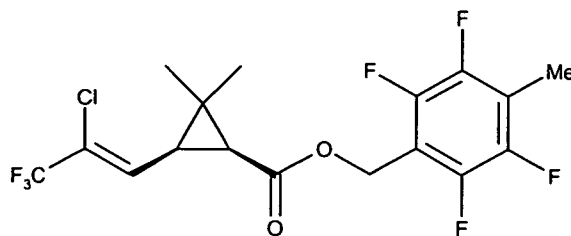
R4 是 1 至 4 個碳原子之烷基、3 至 5 個碳原子之烯基、甲氧基、乙氧基、烯丙氧基、乙硫基、乙烷磺醯基、苄基、二甲胺基、乙基胺基、乙醯胺基或正甲基乙醯胺基。

極高度較佳而言，式 (III) 化合物具有式 (IIIe)：



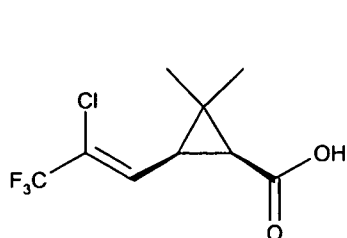
(IIIe)

根據一個極高度較佳具體實例，本發明提供一種製備七氟菊酯 (tefluthrin) (VII) 的方法：

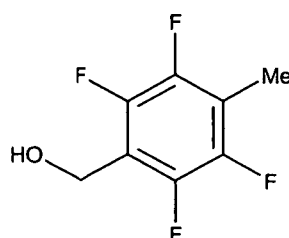


(VII)

包括使式(VIII)之羧酸與式(IX)之醇



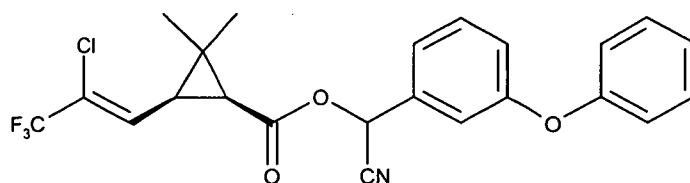
(VIII)



(IX)

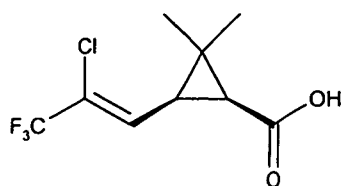
在選自下列之催化劑存在下反應：含鋇之催化劑、含鈐之催化劑、含鐵之催化劑、含鈷之催化劑、含錫之催化劑、含鈦之催化劑、銨鹽催化劑及含硼酸之催化劑。

根據一個替代的極高度較佳具體實例，本發明提供一種製備蘭打賽洛寧 (lambda cyhalothrin) (X)的方法：

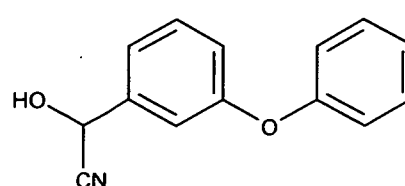


(X)

包括使式(VIII)之羧酸與式(XI)之醇



(VIII)



(XI)

在選自下列之催化劑存在下反應：含鋇之催化劑、含鈐之催化劑、含鐵之催化劑、含鈷之催化劑、含錫之催化劑、

含鈦之催化劑、鉍鹽催化劑及含硼酸之催化劑。

化合物(XI)可當場產生。

本發明亦關於實質上如本文中參照實施例所敘述的方法。

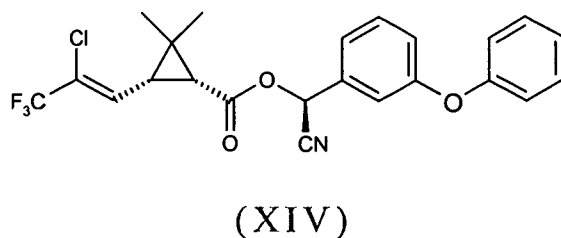
本發明亦關於可藉由本文所述之方法獲得的化合物。

本發明亦關於藉由本文所述之方法獲得的化合物。

【實施方式】

對映異構物

本發明之方法可用以製備對映異構上富含或純形式的化合物。在一個較佳具體實例中，本發明提供一種製備加瑪賽洛寧（gamma-cyhalothrin）(Z)-(1R,3R)-3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸(S)-α-氰基-3-苯氧基苄酯(XIV)的方法：



溶劑

本發明之反應視需要（且較佳地）係在適合的溶劑中進行。適合的溶劑包括但不限於：直鏈、支鏈或環狀脂族烴類，諸如石油英或環己烷、戊烷、己烷、庚烷、辛烷，以及芳族溶劑，諸如苯、甲苯、二甲苯、一氯苯、二氯苯、

三氯苯。

較佳的溶劑為二甲苯。

溫度

本發明之反應可在使可接受反應速率達到的溫度下進行。較佳而言，該反應係在 0°C 至 200°C 的溫度下進行。更佳而言，該反應係在 50°C 至 180°C 的溫度下進行。更佳而言，該反應係在 100°C 至 170°C 的溫度下進行。更佳而言，該反應係在 130°C 至 150°C 的溫度下進行。

水的除去

較佳而言，係準備從反應混合物除去水，例如在反應完成之前除去水。水可連續地從反應除去。一種適合的方法是水的共沸除去。適合進行水共沸除去的裝置將為熟諳此技術者所知。我們已經發現水的除去是高度合意的，以達到商業上有用的產物轉化。

催化劑

較佳的催化劑種類為：i)含鋇之催化劑，ii)含鈐之催化劑，iii)含鐵之催化劑，iv)含鈷之催化劑，v)含錫之催化劑，vi)含鈦之催化劑，vii)鉍鹽催化劑及含硼酸之催化劑。

較佳而言，催化劑是含鋇之催化劑。較佳含鋇之催化劑是鋇(IV)化合物。更佳者為鋇(IV)鹵化物、鋇(IV)氧鹵化物、鋇(IV)烷氧化物、二氯化二茂鋇，以及這些物種的溶劑錯合物，尤其是四氫呋喃錯合物。極佳者為 ZrCl_4 、 ZrOCl_2 、 $\text{Zr}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 、二氯化二茂鋇、 ZrBr_4 及 $\text{ZrCl}_4 \cdot (\text{THF})_2$ 。

最佳的催化劑是 ZrCl_4 。

較佳含鈐之催化劑為鈐(IV)化合物。更佳者為鈐(IV)鹵化物及其溶劑錯合物。更佳者為 HfCl_4 和 $\text{HfCl}_4 \cdot (\text{THF})_2$ 。

較佳含鐵之催化劑為鐵(III)化合物。更佳者為鐵(III)鹵化物。更佳者為 FeCl_3 。

一種較佳含鈷之催化劑為 $\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40}$ 。

較佳含錫之催化劑為錫(IV)化合物。更佳者為錫(IV)鹵化物。更佳者為 SnCl_4 。

較佳鈦化合物為鈦(IV)化合物。更佳者為鈦(IV)鹵化物和鈦(IV)烷氧化物。更佳者為 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 和 TiCl_4 。

一種較佳的銨鹽催化劑為 $\text{Ph}_2\text{NH}_2\text{OTf}$ 。

關於含硼酸之催化劑的硼酸例子包括：硼酸、苯基硼酸、2-甲基苯基硼酸、3-甲基苯基硼酸、4-甲基苯基硼酸、2,3-二甲基苯基硼酸、4-二甲基苯基硼酸、2,5-二甲基苯基硼酸、2-乙基苯基硼酸、4-正丙基苯基硼酸、4-異丙基苯基硼酸、4-正丁基苯基硼酸、4-第三丁基苯基硼酸、1-萘基硼酸、2-萘基硼酸、2-聯苯基硼酸、3-聯苯基硼酸、4-聯苯基硼酸、2-氟-4-聯苯基硼酸、2-萸基硼酸、9-萸基硼酸、9-菲基硼酸、9-蒽基硼酸、1-芘基硼酸、2-三氟甲基苯基硼酸、3-三氟甲基苯基硼酸、4-三氟苯基硼酸、3,5-雙(三氟甲基)苯基硼酸、2-甲氧基苯基硼酸、3-甲氧基苯基硼酸、4-甲氧基苯基硼酸、2,5-二甲氧基苯基硼酸、4,5-二甲氧基苯基硼酸、2,4-二甲氧基苯基硼酸、2-乙氧基苯基硼酸、3-乙氧基苯基硼酸、4-乙氧基苯基硼酸、4-苯氧基硼酸、4-亞甲二氧基苯基硼酸、2-氟苯基硼酸、3-氟苯基硼酸、4-氟苯基硼酸、

2,4-二氟苯基硼酸、2,5-二氟苯基硼酸、4,5-二氟苯基硼酸、3,5-二氟苯基硼酸、2-甲酯基苯基硼酸、3-甲酯基苯基硼酸、4-甲酯基苯基硼酸、3-甲酯基-4-甲氧基苯基硼酸、2-氟基苯基硼酸、3-氟基苯基硼酸、4-氟基苯基硼酸、3-硝基苯基硼酸、3-乙酯基苯基硼酸、4-乙酯基苯基硼酸、3-三氟乙酯基苯基硼酸、4-三氟乙酯基苯基硼酸、4-甲硫基苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-羧基苯基硼酸、4-羧基苯基硼酸、3-胺基苯基硼酸、2-(N,N-二甲胺基)苯基硼酸、3-(N,N-二甲胺基)苯基硼酸、4-(N,N-二甲胺基)苯基硼酸、2-(N,N-二乙胺基)苯基硼酸、3-(N,N-二乙胺基)苯基硼酸、4-(N,N-二乙胺基)苯基硼酸、2-(N,N-二甲胺基甲基)苯基硼酸、呋喃-2-硼酸、呋喃-3-硼酸、4-甲酯基-2-呋喃硼酸、二苯并呋喃-4-硼酸、苯并呋喃-2-硼酸、噻吩-2-硼酸、噻吩-3-硼酸、5-甲基噻吩-2-硼酸、5-氯噻吩-2-硼酸、4-甲基噻吩-2-硼酸、5-甲基噻吩-2-硼酸、2-乙酯基噻吩-5-硼酸、5-甲基噻吩-2-硼酸、苯并噻吩-2-硼酸、二苯并噻吩-4-硼酸、吡啶-3-硼酸、吡啶-4-硼酸、嘧啶-5-硼酸、喹啉-8-硼酸、異喹啉-4-硼酸、4-苯雙(硼酸)、苯基硼酸-醑醇酯及4-氟基苯基硼酸-醑醇酯。

一較佳種類的硼酸為芳基硼酸，例如 2-(N,N-二甲胺基甲基)苯基硼酸及 3,5-三氟甲基苯基硼酸。另一可供選擇的較佳硼酸為硼酸。

較佳而言，催化劑為含鋅之催化劑、含鉛之催化劑、銨鹽催化劑或含硼酸之催化劑，特定而言為含鋅之催化劑或銨鹽催化劑。更佳的催化劑為含鋅之催化劑。

較佳而言，催化劑包含或由下列所組成： ZrCl_4 或其溶劑錯合物， HfCl_4 或其溶劑錯合物， $\text{Ph}_2\text{NH}_2^+\text{OTf}^-$ 或硼酸。更佳的催化劑包含或由 ZrCl_4 或其溶劑錯合物或 $\text{Ph}_2\text{NH}_2^+\text{OTf}^-$ 所組成。

通常將在反應中使用一種催化劑。然而，本發明亦涵蓋其中例如分開地、相繼地或同時地使用一種以上催化劑的反應。舉例而言，可使用一種以上的銦催化劑，或者銦催化劑可與硼酸催化劑合併使用。

催化劑的量

較佳而言，所用催化劑的量，以羧酸(IV)的量為基準至高達 50 莫耳%。更佳而言，所用催化劑的量，以羧酸(IV)的量為基準至高達 25 莫耳%。更佳而言，所用催化劑的量，以羧酸(IV)的量為基準至高達 15 莫耳%。

較佳而言，所用催化劑的量，以羧酸(IV)的量為基準為至少 0.01 莫耳%。更佳而言，所用催化劑的量，以羧酸(IV)的量為基準為至少 0.1 莫耳%。更佳而言，所用催化劑的量，以羧酸(IV)的量為基準為至少 1 莫耳%。更佳而言，所用催化劑的量，以羧酸(IV)的量為基準為至少 5 莫耳%。

較佳而言，所用催化劑的量，以羧酸(IV)的量為基準係在 0.01 與 50 莫耳%之間。更佳而言，所用催化劑的量，以羧酸(IV)的量為基準係在 0.1 與 25 莫耳%之間。更佳而言，所用催化劑的量，以羧酸(IV)的量為基準係在 5 與 15 莫耳%之間。

較佳而言，所用催化劑的量，以醇(V)的量為基準至高

達 50 莫耳%。更佳而言，所用催化劑的量，以醇(V)的量為基準至高達 25 莫耳%。更佳而言，所用催化劑的量，以醇(V)的量為基準至高達 15 莫耳%。

較佳而言，所用催化劑的量，以醇(V)的量為基準為至少 0.01 莫耳%。更佳而言，所用催化劑的量，以醇(V)的量為基準為至少 0.1 莫耳%。更佳而言，所用催化劑的量，以醇(V)的量為基準為至少 1 莫耳%。更佳而言，所用催化劑的量，以醇(V)的量為基準為至少 5 莫耳%。

較佳而言，所用催化劑的量，以醇(V)的量為基準係在 0.01 與 50 莫耳%之間。更佳而言，所用催化劑的量，以醇(V)的量為基準係在 0.1 與 25 莫耳%之間。更佳而言，所用催化劑的量，以醇(V)的量為基準係在 5 與 15 莫耳%之間。

起始物的合成

適合製備羧酸(IV)和醇(V)的方法係在 US4405640 和 GB2000764 中揭示。其他方法將為熟諳此技術者明顯易見。

產物的處理與分離

反應混合物的處理係根據合成有機化學的知名程序達成。舉例而言，水處理可藉由添加水（或其他水溶液），然後用適當有機溶劑萃取所要的產物而達成。

或者，產物可經由藉由例如在減壓下蒸餾除去任何存在的溶劑來分離。

產物的純化可藉由諸多方法，例如蒸餾、再結晶及層析之任一者達成。

本發明現在將藉下列非限制性實施例做說明。熟諳此

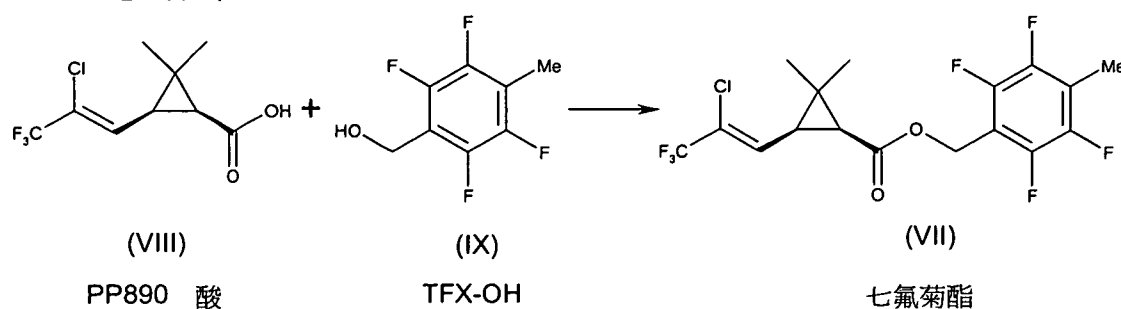
技術者將立即瞭解來自關於反應物和關於反應條件及技術方面程序的適當變化。

本文所提及之所有參考文獻係以引用其全文方式納入本文。本發明的所有的方面及較佳特徵可互相結合，除非明顯不可行。

實施例

實施例 1

反應順序



溶劑	條件	時間	催化劑	轉化率
二甲苯	回流，丁和斯塔克	3 小時	ZrCl ₄ (1 莫耳%)	2 %
二甲苯	回流，丁和斯塔克	3 小時	ZrCl ₄ (10 莫耳%)	100 %

PP890 酸 (VIII) 與 TFX-OH (IX) 在小量四氯化鋯 (1 莫耳 %) 存在下，於 140°C 反應 3 小時得到極少的轉化率 (2 %)。添加更多的催化劑 (10 莫耳 %) 導致完全且快速轉化成所要的七氟菊酯產物 (VII)。

產物身分係藉由 GCMS 和 NMR 與實物比較而確認。

進一步的實驗細節：

材料	實際重量(克)	強度(%)	100 %重量 (克)	分子量	毫莫耳	莫耳比
TFXOH	8.0	96.6	7.8	194	40	1.0
PP890	9.8	99.5	9.7	243	40	1.0
ZrCl ₄	0.1	98	0.1	233	4	0.1
二甲苯	100 毫升	-	-	-	-	-

程序

將一個 250 毫升三頸圓底燒瓶裝配一個磁蚤攪拌子、溫度計、油浴、冷凝器及填充有 3A 分子篩 8-12 篩目（含 10 毫升二甲苯）之丁和斯塔克裝置。將系統用氮氣沖洗並排至大氣。

將 TFXOH（8.0 克）、PP890（9.8 克）、二甲苯（100 毫升）及 ZrCl₄（0.01 克）裝到燒瓶中。將混合物加熱到回流（145°C），並保持在此溫度下 5 小時。添加另外的 ZrCl₄ 催化劑（0.09 克），將丁和斯塔克接收器中的液體用新鮮二甲苯替換，並將混合物回流另 4.5 小時。

反應係經由 GC 監測：

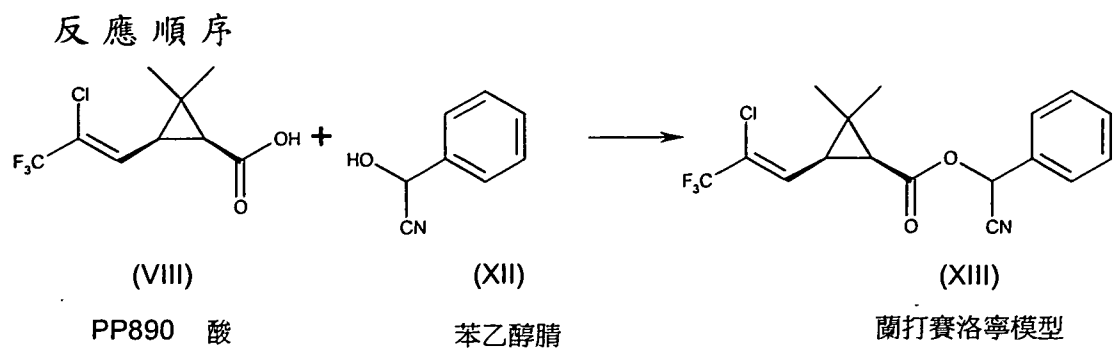
1 小時後之轉化率（0.1 當量催化劑）= 65%

3 小時後之轉化率（0.1 當量催化劑）= 90%

4.5 小時後之轉化率（0.1 當量催化劑）= 99%

將一份（20 毫升）反應團塊用水（2x10 毫升）洗滌、脫水（MgSO₄）及在真空中濃縮。產物身分係藉由 GC、GCMS 和 NMR 確認。

實施例 2



改變所用的基質重複實施例 1 的程序。

溶劑	條件	時間	催化劑	轉化率
二甲苯	回流，丁和斯塔克	3 小時	無	2 %
二甲苯	回流，丁和斯塔克	3 小時	ZrCl ₄ (10 莫耳%)	20 %

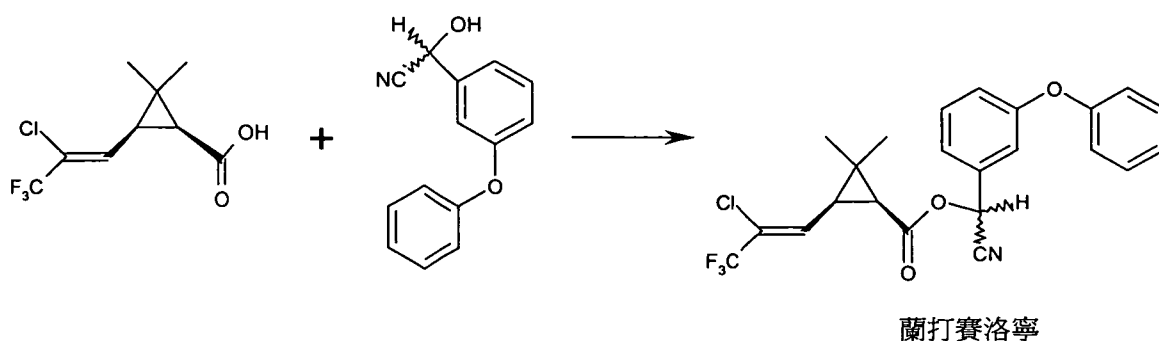
對於賽洛寧所需的氰醇不易獲得而係當場產生。苯乙醇腈 (Mandelonitrile) 容易獲得且結構上類似，故用此作為賽洛寧系統的模型。

在無任何催化劑存在下發生很少的反應 (在 140°C 下 3 小時後有 2% 轉化率)

顯著的轉化率係在四氯化鋯催化劑存在下達成 (10 莫耳%)。

實施例 3

反應順序



材料		實際重量 (克)	強度(%)	100 % 重量	分子 量	毫莫 耳	莫耳 比
3-苯氧基苄基醛 氰醇		0.66	70	0.462	225	2.05	1.0
PP890		0.5	100	0.498	242.5	2.05	1.0
三氟甲磺酸二苯 基銨		95	0.063	0.063	309	0.205	0.1
二甲苯		20 毫升					62.4

將一個 50 毫升三頸圓底燒瓶裝配一個磁蚤攪拌子、溫度計、油浴、冷凝器及填充有 3A 分子篩 8-12 篩目（含 10 毫升二甲苯）之丁和斯塔克。將系統用氮氣沖洗並排至大氣。

將 3-苯氧基苄基醛氰醇（0.66 克）、PP890（0.5 克）、二甲苯（20 毫升）及三氟甲磺酸二苯基銨催化劑（67 毫克）裝到燒瓶中。將混合物加熱到回流（ $\sim 143^{\circ}\text{C}$ ），並保持在溫度下 10 小時。反應係經由 GC 監測。

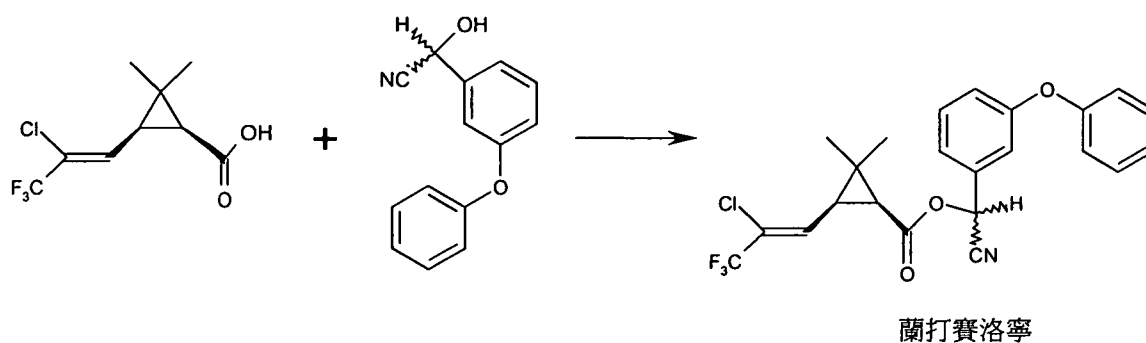
轉化率 = 10 小時後 40%（二賽洛寧異構物者）。

GC/MS：產物有相同的滯留時間、分子離子(M^+ 449)及碎斷圖式，如以實物判定者。

NMR：NMR 數據係與實物者一致。

實施例 4

反應順序

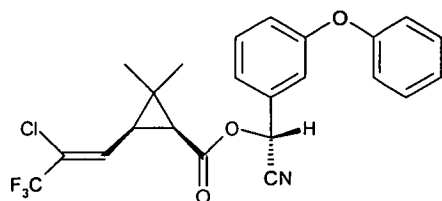


3-苯氧基苄基醛氰醇與 PP890 之直接醯化係使用實施例 3 中所敘述之條件進行。篩選所挑選的催化劑：

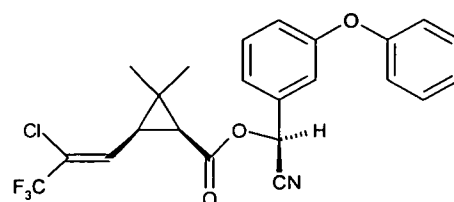
催化劑	溶劑	條件	結果
無	二甲苯	以丁和斯塔克裝置劇烈回流 5.5 小時	無反應
B(OH) ₃	二甲苯	以丁和斯塔克裝置劇烈回流 5.5 小時	20%轉化率 總計 5%之二種賽洛寧異構物及 15%之二種未經確認的雜質
HfCl ₄ ·2THF	二甲苯	以丁和斯塔克裝置劇烈回流 5.5 小時	20%轉化率 二種賽洛寧異構物各 10%
Ph ₂ NH ₂ ⁺ OTf	二甲苯	以丁和斯塔克裝置劇烈回流 過夜	46%轉化率 總計 37%之二種賽洛寧異構物及 9%之二種未經確認的雜質

賽洛寧在催化劑存在下成功地形成，且在無催化情形下沒有觀察到反應。所使用的三種催化劑全都產生一些轉化成所要的產物，但三氟甲磺酸二苯基銨顯然是最有效率者。

使用外消旋氯醇和 PP890，故產物係以非對映異構物之 1:1 混合物形成：



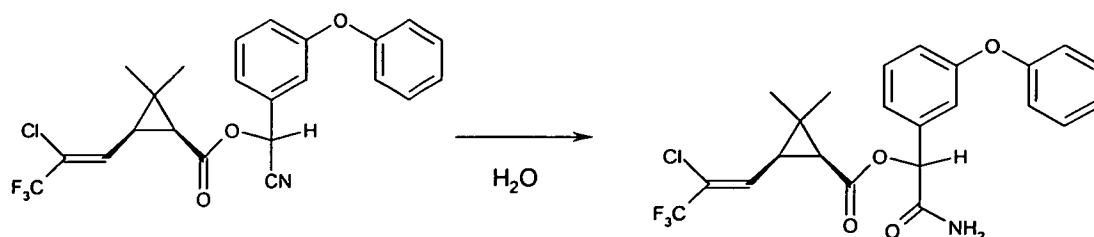
及對映異構物



及對映異構物

將產物分離出來並藉由 NMR 與 GC/MS 示性。材料之光譜數據係與所要的產物一致。

當使用硼酸和三氟甲磺酸二苯基銨作為催化劑時，藉由 GCMS 見到二種長滯留時間的雜質。該二種雜質具有相同的分子量，暗示它們彼此為異構物。它們的分子量 (MW 467) 比所要的產物 (MW 449) 高出 18。因此似乎很可能它們是目標分子的水合衍生物。例如：其中腈基團已經水解成醯胺的產物類似物：



在催化劑之間所觀察到的不同特性被認為是由於在所使用之氮氣沖洗方面的不同所致。較無效率的沖洗係與硼

酸和三氟甲磺酸實驗一起使用，其可能已經讓水有某種程度的進入（而導致產物水解）。

【圖式簡單說明】

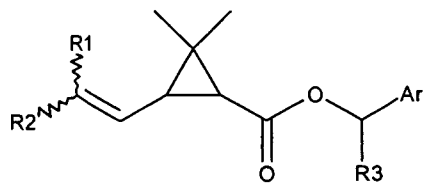
無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1. 一種製備式 (III) 化合物之方法，



(III)

其中

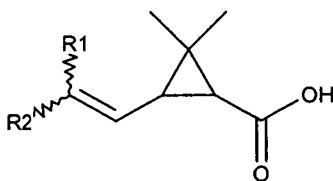
R1 是氫、烷基、鹵烷基或鹵素；

R2 是氫、烷基、鹵烷基或鹵素；

R3 是氫、氰基或炔基；

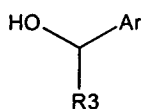
Ar 是視需要取代之芳基或雜芳基；

該方法包括使式 (IV) 之羧酸



(IV)

與式 (V) 之醇



(V)

在選自銨鹽催化劑之催化劑存在下反應。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該催化劑為

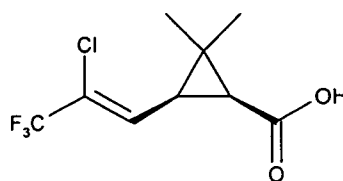
$\text{Ph}_2\text{NH}_2^+\text{OTf}^-$ 。

3.根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項之方法，其中 R1 和 R2 係獨立選自於氫、鹵素、C1-C4 烷基及 C1-C4 鹵烷基。

4.根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項之方法，其中 R3 係選自於氫、氰基或 C3-C4 炔基。

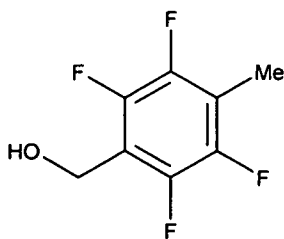
5.根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項之方法，其中 Ar 是經一或多個選自於氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵烷基及苯氧基之基團取代之苯基。

6.根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項之方法，其中式(IV)之羧酸具有式(VIII)



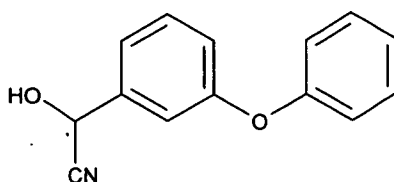
(VIII)

7.根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項之方法，其中式(V)之醇具有式(IX)：



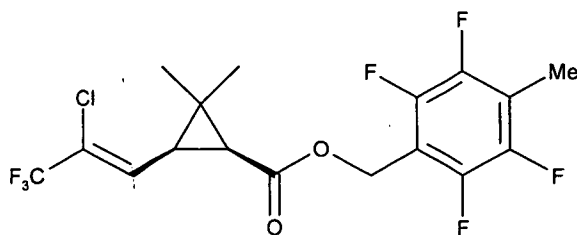
(IX)

8.根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項之方法，其中式(V)之醇具有式(XI)：



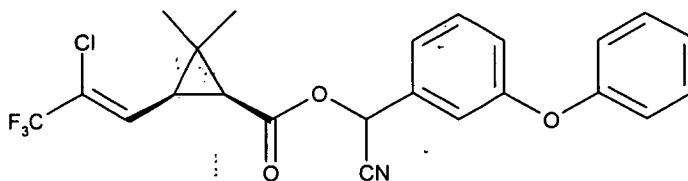
(XI)

9.根據申請專利範圍第 7 項之方法，其係用於製備七氟菊酯 (VII)：



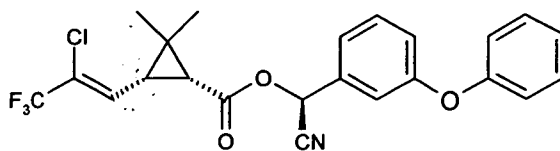
(VII)

10.根據申請專利範圍第 8 項之方法，其係用於製備賽洛寧 (X)：



(X)

11.根據申請專利範圍第 8 項之方法，其係用於製備加瑪賽洛寧 (XIV)：



(XIV)

八、圖式：

(無)