

89.7.7-日 補充

公告本

申請日期	86.05.30
案 號	86107409
類 別	C _{07D} 311/26, C _{07C} 51/363

中文說明書修正頁(89年7月)

A4

C4

505641

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	製備3-異色滿酮的方法
	英 文	"PROCESS FOR THE PREPARATION OF 3-ISO-CHROMANONE"
二、發明 人	姓 名	1. 亞佛德 格林 威廉斯 2. 麥克 查爾斯 亨利 史丹登 3. 尼古拉斯 羅素 福斯特 4. 雷蒙 文盛 喜芳 瓊斯
	國 籍	均英國
	住、居所	1. 英國波克郡博瑞克尼市ZENECA農化傑樂波研究中心 2. 美國阿拉巴馬州巴克斯市冷溪地高速公路43號ZENECA AG農產品 3. 英國波克郡博瑞克尼市ZENECA農化傑樂坡研究中心 4. 英國斯特林夏郡格倫默市亞斯路ZENECA格倫默工作室
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商捷利康公司
	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國倫敦市史丹霍普路15號
	代 表 人 姓 名	威廉.羅伯.麥艾倫.史賓塞

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
英 1996.06.17 9612623.0

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

本發明乃關於化學方法且更確切為關於製備3-異色滿酮的方法，其可用於製備特定的農業產品。

3-異色滿酮為已知的化合物，且已有化學文獻發表關於其製備的數種方法。例如，其製備為(i)以過氧化氫於硫酸及醋酸酐中將2-茛滿酮進行Baeyer-Villiger氧化(Syn. Commun. 2 [1972], 139; Synthesis [1973], 107)或共同使用3-氯化過氧苯甲酸與三氟乙酸(Syn. Commun. 9[1989], 829)；(ii)由2-甲氧基羰基甲基苯甲酸製備(a)於三乙胺中與氯化甲酸乙酯及(b)硼氫化鈉反應(Chem. Pharm. Bull.) 16 [1968], 492, 496)；或(iii)由異苯并二氫吡喃-3-醇及三氧化鉻(Tet.lett. [1973], 2359)。已知3-異色滿酮的製備可以N-溴丁二醯亞胺將鄰甲苯乙酸進行溴化反應後，再將所生成的2-溴甲基苯基乙酸與氫氧化鉀於乙醇中共沸以形成環(Zh. Org. Khim. [1973] 9 (10), 2145-9)。本方法的缺點為鹵素的花費甚高，使其大量生產不具吸引力。

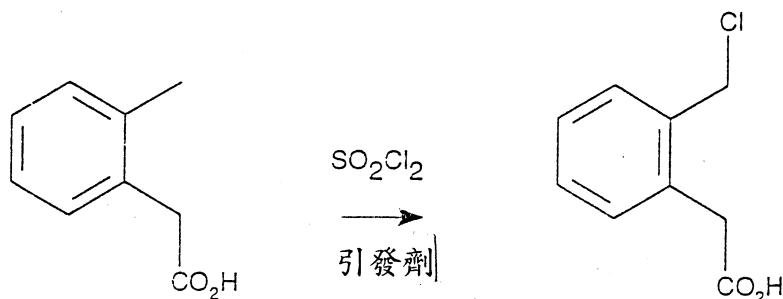
根據本發明，其提供一種製備3-異色滿酮的方法，其包括下述步驟：

- (a)於游離自由基引發劑存在下，將鄰甲苯乙酸與硫醯氯反應；且
- (b)將生成的3-氯甲基苯基乙酸與鹼反應。

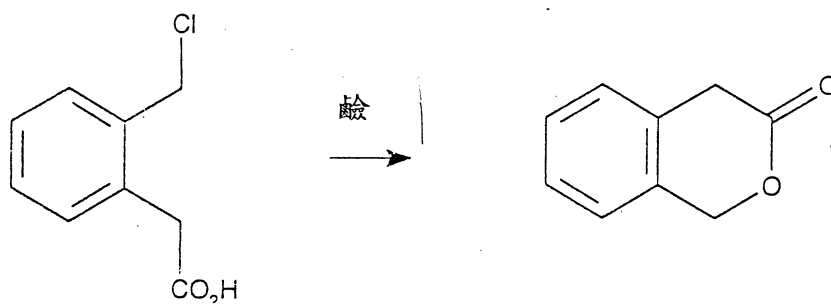
該方法如下述反應流程：

五、發明說明 (2)

步驟 (a)



步驟 (b)



本方法的步驟(a)於不與反應物發生反應的溶劑中進行，例芳烴，如苯或經鹵化芳烴，如氟苯或氯苯，且於高溫中進行，較合適於 50°C 至 90°C 中進行，例由 60°C 至 80°C 中進行。

可使用各種量硫醢氯，但為使有效，較佳的，對每一莫耳的鄰甲苯乙酸至少使用一莫耳的硫醢氯，更佳的對每一莫耳過量使用至1.5莫耳，例，可高達每一莫耳使用1.2莫耳。一般而言，通常對每一莫耳的鄰甲苯乙酸使用的1.1莫耳的硫醢氯。

自由基引發劑可為合適的用以起始自由基反應的熱或光或化學化合物，如過氧化物，過酸或偶氮化合物。特別合適為2,2'-偶氮雙異丁腈(AIBN)。AIBN的使用量通常為對每

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(3)

莫耳鄰甲苯乙酸使用由0.01至0.1莫耳，如對每莫耳使用由0.01至0.05莫耳。

任何可用於本方法步驟(b)的合適鹼如，鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，如氫氧化鈉或氫氧化鉀。不過，較佳地本發明方法以使用溫和的鹼為佳，如鹼金屬碳酸氫鹽，如可使用碳酸氫鉀。其可使用觸媒以輔助2-氯甲基苯基乙酸的環生成。因此，具有催化劑量的碘化物，如鹼金屬碘化物，通常為碘化鉀，被認為特別有用。為避免產物結晶的問題，必須於40℃至80℃的溫度下以鹼與步驟(a)的產物反應，較合適為50℃至70℃，一般於約60℃反應。

本發明的兩個步驟均為新穎步驟，且分別組成本發明的一部份。

因此，根據本發明，其提供製備2-氯甲基苯基乙酸的方法，於自由基引發劑存在下，將鄰甲苯乙酸與硫醯氯反應。

其可合宜地將反應於經鹵化芳烴溶劑中進行，例氟苯溶劑，及於50℃至90℃的溫度中進行，例由60℃至80℃中。

硫醯氯的合適用量為每莫耳之鄰甲苯乙酸對1-1.2莫耳之硫醯氯。較佳地，自由基引發劑為2,2'-偶氮雙異丁腈。

鄰甲苯乙酸引發劑物料為可購得的已知化合物。

本發明同時提供製備3-異色滿酮的方法，其包括將2-氯甲基苯基乙酸與鹼反應。

較合適地，該鹼可為鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，但較

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (4)

佳為鹼金屬碳酸氫鹽，尤其以碳酸氫鉀為佳。較佳地，本方法於由40至80℃的溫度中進行，較佳為50℃至70℃，一般於約60℃反應，且與具催化劑量的鹼金屬碘化物反應，通常為碘化鉀。

較佳地，本發明中2-氯甲基苯基乙酸的製備可由方法中步驟(a)的方式進行或以其他的方法。若以步驟(a)的方式進行製備，若有需要其可先經分離及再結晶，或於'一盆(one-pot)'方法中可直接使用。

於典型的一盆方法中，將溶於氟-或氯苯中的鄰甲苯乙酸經蒸餾以除去水，且將溫度降低至60-80℃。於化學性引發劑(例AIBN)加入後，於3-4小時內再加入硫醯氯。該反應的進行以於合適的時間抽樣反應混合物以氣相層析儀分析來追蹤。在反應的最後再緩慢地加入鹼水溶液，較佳為碳酸氫鉀，或可選擇性地加入碘化物觸媒及固態鹼。將反應混合物於約60℃中攪拌約1小時，且同時分析樣品。於反應結束後，分離水相及有機相，以共沸蒸餾方式使有機相乾燥，且以冷卻方式使產物沉澱。

本發明方法使得3-異色滿酮可經大量工業級製備而得，其可利用便宜及便利的鹵素來源(硫醯氯)製備2-鹵化甲基苯基乙酸中間產物，及溫和的鹼(碳酸氫鉀)進行環化反應。

3-異色滿酮可用於做為製備農業產物的中間產物，尤其做為史脫皮露靈(strobilurin)態的殺真菌劑，如EP-A-278595中所述。

五、發明說明(5)

本發明以下列範例來闡述，其中：

NMR=核磁共振

HPLC=高效能液相層析

s=單峰

m=多峰

g=克重

kg=公斤重

GC=氣相層析儀

ml=毫升

l=公升

mol=莫耳

°C=攝氏度數

AIBN=2,2'-偶氮雙異丁腈 mp=熔點

範例 1

將鄰甲苯乙酸(98%, 750 g, 4.89 mol)及氟苯(1323 ml)充填於5公升的套管中，其帶有機械式攪拌器，油循環器，迴流濃縮器，氮吹氣器且其外接於腐蝕性脫除器以去除氯化氫蒸氣。將此混合物加熱至沸點，且將氟苯於大氣壓下蒸餾(200 ml)以除水。再加入氟苯(100 ml)於套管中蒸餾以使水去除完全。使經乾燥溶液冷卻，且於氮氣中攪拌過夜。

將氟苯及結晶固體再加熱至80°C，再加入AIBN(11.3 g)。以蠕動幫浦於4小時內加入硫鹽氯(97%強度，680.3 g, 4.89 mol)，且於80°C將該溶液攪拌1小時。使冷卻後，於氮氣中，室溫下靜置2天。取出少量樣品，以大量溶劑稀釋後以GC分析。其結果為仍存有40%起始物。將反應溶液，其中包括結晶物料，再加熱至80°C。再充填硫鹽氯(97%強度，68 g, 0.489 mol)，且於80°C將該溶液攪拌1小時。以GC分析結果顯示含23.5%的起始物。

五、發明說明(6)

將反應溶液冷卻至約45℃，再緩慢加入飽和碳酸氫鉀溶液(908 g)以避免二氧化碳快速逸出。加入碘化鉀(3.3克)後，再加入固體碳酸氫鉀(430.5 g, 4.3 mol)使最終pH值為7-8。加入水(750 g)後，將反應混合物攪拌15分以溶解無機物料，再使其靜置。分離水相及有機相，將於60℃下由水相以氟苯(2×500 g)萃取出之有機物料混合後，使冷卻過夜。

於大氣下蒸餾使氟苯(1058 g)由有機物料中去除，加入甲基環己烷(1075 g)，同時使有機溶液維持於80℃。使溶液冷卻後，於結晶一開始時，將溫度降低至約2℃。以過濾分離經結晶3-異色滿酮，以甲基環己烷(300 g)清洗後，抽氣使乾燥：96.3%強度，453.7 g (436.91 g 100%)；產率60.4%；m.p. 82.4-83.8℃。

範例2

將溶於氟苯(76.7 g)之鄰甲苯乙酸(98%強度，50 g, 0.326 mol)以共沸蒸餾乾燥且冷卻至60℃。加入一部份AIBN(2.13 g, 0.013 mol)，再於3小時內加入硫醯氯(97%強度，49.8 g, 0.358 mol)，同時維持溫度於60-62℃。由混合物中取出少量樣品，以大量溶劑稀釋後，以GC分析。該結果顯示包含10%鄰甲苯乙酸起始物。

緩慢加入20%碳酸氫鉀水溶液(60.6 g, 0.121 mol)至反應混合物中，再加入碘化鉀(0.22 g)後，再緩慢加入固體碳酸氫鉀(20.95 g, 0.209 mol)。於60℃中持續攪拌1小時。再60℃中加入固體碳酸氫鉀(7.9 g)，且再持續攪拌15分。使反

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(7)

應混合物靜置，且於氮氣中冷卻至室溫過夜。使加熱至65℃，再分離水相及有機相。以用以清洗分離器之氟苯(50 ml)稀釋有機相，再以共沸蒸餾乾燥。於60-65℃緩慢加入環己烷後，冷卻使產物沉澱。將溫度降低至約5℃，使固體過濾後，抽氣使乾燥，得27.18 g (100% wt) 3-異色滿酮；產率56.3%；mp 79-80℃。

範例3

將鄰甲苯乙酸(98%，150 g，0.979 mol)及氟苯(280 ml)充填於1公升的3-頸燒瓶中。將內容物加熱以共沸蒸餾方式去除水，且收集50 ml之蒸餾液。以氮氣外包方式冷卻後，將燒瓶之內容物加熱至78℃，再加入AIBN(2.25 g)。於以氮氣外包方式下，在3.5小時中緩慢加入硫醯氯(97%強度，204.3 g，1.468 mol)。使溫度維持在78-80℃。於加入硫醯氯後，使於80℃持續攪拌1小時。將逸出之氣體(SO₂及HCl)以水及苛性鈉溶液(120 g)脫除。由混合物中取出少量樣品，以大量溶劑稀釋後，再以GC分析。結果顯示其中包括44.35%異色滿酮及54.78%之經單氯化或二氯化之起始物料。於80℃下，將反應混合物攪拌1小時後，使其於以氮氣外包的方式下冷卻過夜。再加熱至60℃使結晶物料再溶解，且使冷卻至45℃。於碘化鉀(0.66 g)加入後，再緩慢加入飽和碳酸氫鈉溶液(165 ml)及固體碳酸氫鈉(143.4 g)。其後使混合物加熱至60℃，並使持續攪拌3小時。

於60℃下，將有機相及水相分離。以氟苯(2×100 ml)由水相中萃取殘存的有機物料，且與原有的有機層混合。以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (8)

蒸餾方式 (50 °C , >200 mmHg) 去除有機物料中之氯苯 (238 g) , 且於 60 °C 下加入甲基環己烷 (238 ml) 。於加熱至 80 °C 後, 將清澈的有機溶液冷卻至室溫, 約於 50 °C 產物開始有晶析現象。利用冰/鹽浴將最中橙色混合物冷卻至 -10 °C , 且於 -10 °C 至 -5 °C 中維持 2 小時。將產物過濾後, 使抽氣乾燥: 81.2% 強度, 87.1 g (70.73 g 100%) ; 產率 48.8% 。

範例 4

本範例將闡述以不同的操作步驟, 由再結晶之 2-氯甲基苯基乙酸製備 3-異色滿酮。

於氮氣外包下, 將鄰甲苯乙酸 (100 g) 溶於氯苯 (153.4 g) , 同時加熱迴流。再加入額外的氯苯 (100 ml) 至反應混合物中, 於大氣壓下, 85-90 °C 中以共沸蒸餾方式使溶液乾燥。使反應混合物冷卻至 80 °C , 再充填一部份 AIBN (2.14 g) 至套管中。將硫醯氯 (105.55 g) 加入迴流反應混合物中 (溫度維持於 80-85 °C) 3 小時, 利用 ¹H-NMR 詳細追蹤反應過程。分析結果顯示此時 ~80% 轉化為 2-氯甲基苯基乙酸。於添加完成後, 使反應混合物緩慢冷卻至室溫, 最後冷卻至 0-5 °C 。以抽氣方式過濾沉澱, 再以 n-己烷 (70 g) 清洗, 使置於濾膜上乾燥, 可得灰白色粉末 (75.73 g) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.8(s,2H); 4.6(s,2H); 7.2-7.5(m,4H) ppm; mp 114.5-117.1 °C ; 產率 62.15% ; % 強度以 ¹H-NMR 測得為 95.7% 。

由甲苯中使部分 2-氯甲基苯基乙酸再結晶, 再經由熱過濾後使白色固體強度 97.75% 。

五、發明說明(9)

水逆向排擠方式

於 70 °C 中，將 2- 氯甲基苯基乙酸 (97.75% 強度；10 g) 溶於 氟苯 (20.6 g) 中約 ~20 分。於添加時，反應混合物的 pH 值為 7-8。於 60 °C 下，將混合物分離，再以 氟苯 (10 ml) 逆萃取較低的水相。於 85-90 °C，以共沸蒸餾方式使所得的 氟苯萃取溶液乾燥。於 80 °C 中緩慢加入 環己烷 (20 g)，可得無色溶液，其再緩慢冷卻至室溫。再使冷卻至 0-5 °C 可得白色沉澱，其經過濾，以 n- 己烷 (11.5 g) 清洗，使置於濾膜上乾燥，並於空氣中乾燥至固定重量 (6.60 g)；¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.7(s,2H); 5.3(s,2H); 7.2-7.6(m,4H) ppm；產率 83.9%；化學產率 94.8%；% 強度以定量 HPLC 測得為 99.7%。

酸逆向排擠方式

於 70 °C 中，將 2- 氯甲基苯基乙酸 (97.75% 強度；10 g) 溶於 氟苯 (12.6 g) 中，且加入部份 氫氯酸水溶液 (18% 強度；6.45 g)。將反應混合物於 70-80 °C 中攪拌 30 分。再緩慢加入 碳酸氫鉀溶液 (20% 強度；10.15 g) 後，一部份一部份地加入 固體碳酸氫鉀 (6.7 g)。於 60 °C 下，將混合物分離，再以 氟苯 (10 ml) 逆萃取較低的水相。於 85-90 °C，以共沸蒸餾方式使所得的 氟苯萃取液乾燥。於 80 °C 中緩慢加入 環己烷 (20 g)，可得無色溶液，其再緩慢冷卻至室溫。再使冷卻至 0-5 °C 可得白色沉澱，其經過濾，以 n- 己烷 (11.5 g) 清洗，使置於濾膜上乾燥，並於空氣中乾燥至固定重量 (6.45 g)；¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.7(s,2H); 5.3(s,2H); 7.2-7.6(m,4H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (10)

ppm；產率 81.9%；化學產率 99.1%；%強度以定量 HPLC 測得為 99.61%。

範例 5

本範例將闡述於不同的操作步驟以'經氯化反應後'的形態之 2-氯甲基苯基乙酸製備 3-異色滿酮。

於 4541 玻璃線套管中，將鄰甲苯乙酸 (101 kg; 97.5%強度) 溶於氟苯 (137 kg)，同時將溶液加熱至 80°C。溶液內容物溼度分析結果顯示其含量 <0.2%。因此不需進行共沸乾燥。將溶於氟苯 (25 kg) 之 AIBN (2 kg) 於 30 分內以量測幫浦充填。其後，於 4 小時中將硫醯氯 (64.51; 108 kg/98.5%強度) 加入反應混合物中 (溫度維持於 75-80°C)。添加過程中停止兩次使該批次可再經由 68°C 加熱至 75°C。於添加終點，採樣反應混合物使成'經氯化反應後'混合物。

逆向排擠方式

將'經氯化反應後'混合物 (100 ml; 0.2586 mol) 加熱至 65-70°C，再於 1.5 小時中將該溶液的分裝液加入 60°C，於持續攪拌之碳酸氫鉀溶液 (20%強度 207.09 g) 中。於 60°C 下，將混合物分離，再以氟苯 (40 ml) 逆萃取較低的水相。於 85-90°C，以共沸蒸餾方式使所得的氟苯萃取液乾燥。於 80°C 中緩慢加入環己烷 (61.4 g)，可得深紅色溶液，其再緩慢冷卻至室溫。其為已經調整氟苯的含量，因為於漫長的添加過程中，一部份的氟苯將消失在大氣中。再使冷卻至 0-5°C 可得灰褐色沉澱，其經過濾，以 n-己烷 (26 g) 清洗，使置於濾膜上乾燥，並於空氣中乾燥至固定重量 (19.99 g)；¹H-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (11)

NMR (CDCl_3) δ 3.7(s,2H); 5.3(s,2H); 7.2-7.6(m,4H) ppm ; 產率 51.45% ; 化學產率 69.46% ; % 強度以定量 HPLC 測得為 98.51% 。

其他逆排擠方式

將'經氯化反應後'混合物(100 ml; 0.2586 mol)加熱至 65-70 °C , 且於 60 °C 30 分內將該溶液的分裝液溶於持續攪拌之已溶於碳酸氫鉀溶液(20% 強度 48.54 g)中之碳酸氫鉀(32 g)中。於添加完畢後, 再加水(40 g)。於 60 °C 下, 將混合物分離, 再以氟苯(40 ml)逆萃取較低的水相。於 85-90 °C , 以共沸蒸餾方式使所得的氟苯萃取液乾燥。於 80 °C 中緩慢加入環己烷(61.4 g), 可得深紅色溶液, 其再緩慢冷卻至室溫。其為已經調整氟苯的含量, 因為於漫長的添加過程中, 一部份的氟苯將消失在大氣中。再使冷卻至 0-5 °C 可得灰褐色沉澱, 其經過濾, 以 n- 己烷(26 g)清洗, 使置於濾膜上乾燥, 並於空氣中乾燥至固定重量(25.07 g); ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3.7(s,2H); 5.3(s,2H); 7.2-7.6(m,4H) ppm ; 產率 61.43% ; 化學產率 69.15% ; % 強度以定量 HPLC 測得為 93.78% 。

酸排擠方式

將'經氯化反應後'混合物(100 ml; 0.2586 mol)加熱至 65-70 °C , 且加入一部份碘化鉀(0.18 g)。再緩慢加入碳酸氫鉀溶液(20% 強度 48.54 g)後, 以一部份一部份方式添加固體碳酸氫鉀(32 g)。於添加完畢後, 再加水(40 g)。於 60 °C 下, 將混合物分離, 再以氟苯(40 ml)逆萃取較低的水相。於 85-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (12)

90 °C，以共沸蒸餾方式使所得的氟苯萃取液乾燥。於80 °C中緩慢加入環己烷(61.4 g)，可得深紅色溶液，其再緩慢冷卻至室溫。再使冷卻至0-5 °C可得灰褐色沉澱，其經過濾，以n-己烷(26 g)清洗，使置於濾膜上乾燥，並於空氣中乾燥至固定重量(24.74 g)；¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.7(s,2H); 5.3(s,2H); 7.2-7.6(m,4H) ppm；產率60.5%；%強度以定量HPLC測得為93.60%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線



A5
B5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 製備3-異色滿酮的方法)

一種製備3-異色滿酮的方法，其係於游離自由基引發劑存在下，例如：AIBN，由鄰甲苯乙酸與硫醯氯反應，再將生成的2-氯甲基苯基乙酸與鹼，例如：碳酸氫鉀反應，使環閉合。

英文發明摘要 (發明之名稱： "PROCESS FOR THE PREPARATION OF 3-ISOCHROMANONE")

3-Isochromanone is prepared by reacting *o*-tolylacetic acid with sulphuryl chloride in the presence of a free radical initiator, eg AIBN, followed by ring closure of the 2-chloromethylphenylacetic acid so formed with a base, eg potassium bicarbonate.

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍
公 告 本

1. 一種製備 3-異色滿酮的方法，其包括下述步驟：

(a) 於游離自由基引發劑存在下，由鄰甲苯乙酸與硫
醯氯反應；且

(b) 將生成的 2-氯甲基苯基乙酸與鹼反應。

2. 一種製備 2-氯甲基苯基乙酸的方法，其包括於游離自
由基引發劑存在下，由鄰甲苯乙酸與硫醯氯反應。
3. 根據申請專利範圍第 2 項的方法，其中該反應於鹵化
芳烴溶劑中，於 50℃ 至 90℃ 的溫度中反應。
4. 根據申請專利範圍第 2 項或第 3 項的方法，其中硫醯氯
的用量範圍為每莫耳鄰甲苯乙酸使用 1 至 1.2 莫耳硫醯
氯。
5. 根據申請專利範圍第 2 或 3 項的方法，其中游離自由
基引發劑為 2,2'-偶氮雙異丁腈。
6. 一種製備 3-異色滿酮的方法，其包括以鹼處理 2-氯甲
基苯基乙酸。
7. 根據申請專利範圍第 6 項的方法，其中鹼為鹼金屬碳
酸氫鹽。
8. 根據申請專利範圍第 6 項或第 7 項的方法，其係於 40℃
至 80℃ 的溫度中進行。
9. 根據申請專利範圍第 6 或 7 項的方法，其中含有催化量
的鹼金屬碘化物。