



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410069457.4

[43] 公开日 2005 年 1 月 19 日

[11] 公开号 CN 1566072A

[22] 申请日 1996. 6. 19

[21] 申请号 200410069457.4

分案原申请号 01104974. X

[30] 优先权

[32] 1995. 6. 20 [33] JP [31] 176831/1995

[32] 1996. 4. 10 [33] JP [31] 87742/1996

[32] 1996. 4. 10 [33] JP [31] 87743/1996

[32] 1996. 4. 10 [33] JP [31] 113190/1996

[32] 1996. 6. 10 [33] JP [31] 147110/1996

[71] 申请人 财团法人相模中央化学研究所

地址 日本神奈川县

共同申请人 庵原化学工业株式会社

[72] 发明人 平井宪次 增田克之 高尾佳浩

杉山雅英 尾野祐纪夫 松泽政文

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 庞立志

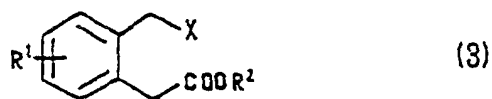
权利要求书 1 页 说明书 20 页

[54] 发明名称 2-卤甲基苯乙酸酯类的制造方法

[57] 摘要

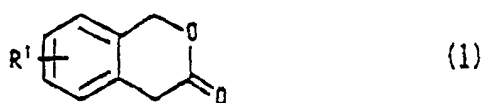
本发明提供一种高效、简便制造用作生产农用杀菌剂中间体的 2-卤甲基苯乙酸酯类(3)的方法,包括使用 3-异色满酮类衍生物(1)与卤化氢和醇反应,或者式(1)化合物先与二卤甲基烷基醚反应,接着在碱存在下与醇(2)反应。式中 R¹代表氢原子、卤原子、含有 1-6 个碳原子的烷基,或含有 1-6 个碳原子的烷氧基; R²代表含有 1-6 个碳原子的烷基; X 代表卤原子。

1. 式(3)所示的 2-卤甲基苯乙酸酯类的制造方法:



式中

- 5 R¹ 代表氢原子、卤原子、含有 1-6 个碳原子的烷基, 或含有 1-6 个碳原子的烷氧基; R² 代表含有 1-6 个碳原子的烷基; X 代表卤原子, 其特征在于使通式(1):



式中 R¹ 的定义同上

- 10 所代表的 3-异色满酮类与二卤甲基烷基醚反应, 然后再与通式(2):



式中 R² 的定义同上

- 15 所代表的醇在碱存在下进行反应。

2. 按照权利要求 1 所述的方法, 其中所述的二卤甲基烷基醚是二氯甲基甲基醚。

2-卤甲基苯乙酸酯类的制造方法

5 本申请是申请日为1996年6月19日、申请号为01104974.X的发明名称为“2-卤甲基苯乙酸酯类的制造方法”的发明申请的分案申请。

技术领域

 本发明涉及用作合成头孢菌素抗生素中间体，并期望用作合成
10 农用杀菌剂中间体的2-卤甲基苯乙酸酯类的制造方法，并涉及用于制造该中间体的起始原料3-异色满酮类的制造方法。

背景技术

 在众多合成2-卤甲基苯乙酸酯类的已知方法中有一种是以二甲
苯为原料的(日本公开Tokkyo Koho, JP 59-193370)，但这种方法不是
有用的方法，因为它所包括的步骤多，且选择性差。

15 另外，以3-异色满酮为原料，使其与 α, α, α' -三氯二甲基醚反应生成2-氯甲基苯酰氯的方法(J. Prakt. Chem., 12(1966))也是已知的，但是该方法收率低，而且为了得到2-氯甲基苯乙酸酯，还需要进一步与醇反应。目前还没有关于以3-异色满酮为原料来合成2-卤甲基苯乙酸酯类的报告。

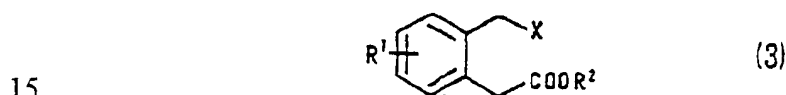
20 另一方面，上面提到的作为原料的3-异色满酮类的已知制造方法包括：(1)取代的苯乙酸的氯甲基化反应(化学会志, 178(1927))，(2)在钨催化剂存在下邻溴甲基苄醇与一氧化碳之间的反应(美国化学会志, 4193(1980))，(3)在溶剂中按Bayer-Villiger重排机理用过氧化物，如间氯过苯甲酸氧化2, 3-二氢-2-茛酮(合成, 818(1981))，(4)用硫酸使 α -
25 甲氧基- α' -氰基-邻二甲苯环化(化学会志, 2819(1954))，(5)用氢化二异丁基铝使邻乙氧羰基苯乙酸乙酯环化，接着氧化(Tetrahydron Letters, 2359(1973))，以及(6)邻甲基苄醇与丁基锂反应，接着再与二氧化碳反应(Tetrahydron Letters, 1233(1983))。

 然而，方法(1)收率低，不能认为是有利的工业生产方法。方法
30 (2)-(6)牵涉到制备所用原料的许多困难，以致合成3-异色满酮类时必须从原料的精制开始。因此，这些方法包括的步骤多，对成本和收率都不利，因而没有一种是工业化制造3-异色满酮类的实用方

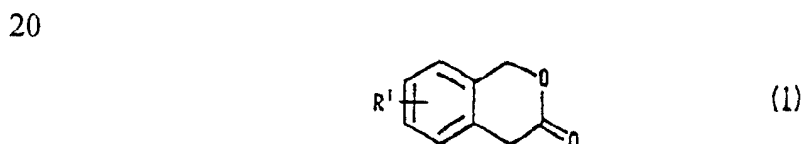
发明公开

本发明者们为了提供制造2-卤甲基苯乙酸酯类和作为制造2-卤甲基苯乙酸酯类的原料的3-异色满酮类的工业和经济方法,进行了种种研究工作。结果发现,可以通过下列方法在温和的条件下有选择性地以较高的收率制造出2-卤甲基苯乙酸酯类: (1)使3-异色满酮与卤化氢和醇反应,或(2)使3-异色满酮与二卤甲基烷基醚反应,然后使反应物与一种醇反应。同时还发现,通过使一种工业上经济的材料、即邻二甲苯的二卤化衍生物与一氧化碳和水在有机溶剂中、在卤化氢捕获剂和催化剂的存在下进行反应就可以在短时间内以良好的选择性和收率制得原料3-异色满酮类。

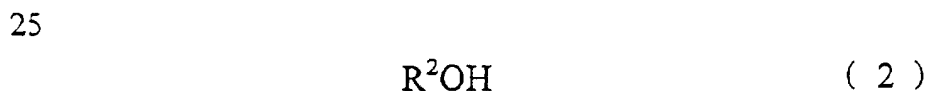
即,本发明涉及通式(3)所代表的2-卤甲基苯乙酸酯类的制造方法:



式中 R^1 代表氢原子、卤原子、含有1-6个碳原子的烷基,或含有1-6个碳原子的烷氧基; R^2 代表含有1-6个碳原子的烷基; X代表卤原子,其特征在于使通式(1):

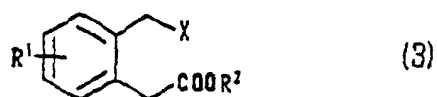


所代表的3-异色满酮类(式中 R^1 的定义同上)与卤化氢和通式(2):



所代表的醇(式中 R^2 的定义同上)反应。

此外,本发明涉及通式(3)所代表的2-卤甲基苯乙酸酯类的制造方法:



- 5 式中 R^1 代表氢原子、卤原子、含有 1 - 6 个碳原子的烷基，或含有 1 - 6 个碳原子的烷氧基； R^2 代表含有 1 - 6 个碳原子的烷基；X 代表卤原子，其特征在于使通式 (1)：



10

所代表的 3 - 异色满酮类 (式中 R^1 的定义同上) 与二卤甲基烷基醚反应，然后再与通式 (2)：

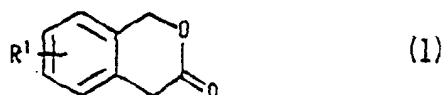
15



所代表的醇 (式中 R^2 的定义同上) 在碱存在下进行反应。

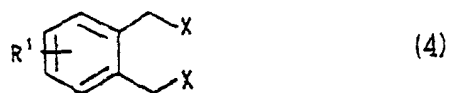
另外，本发明还涉及通式 (1) 所代表的 3 - 异色满酮类的制造方法：

20



25

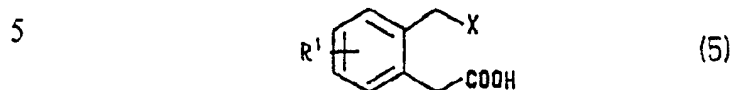
式中 R^1 代表氢原子、卤原子、含有 1 - 6 个碳原子的烷基，或含有 1 - 6 个碳原子的烷氧基，其特征在于在卤化氢捕获剂和催化剂存在下使通式 (4) (式中 R^1 的定义同上，X 代表卤原子)：



30

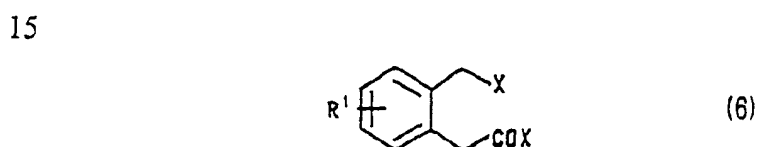
所示的 α, α' -邻二甲苯二卤化物衍生物与一氧化碳和水反应，然后用酸处理。

在本发明的第一种制造2-卤甲基苯乙酸酯类的方法中使用了卤化氢, 看起来好象, 3-异色满酮和卤化氢之间的反应导致了内酯的开环, 提供了一种中间体, 即通式(5)所示的2-卤甲基苯乙酸:



式中 R^1 和 X 的定义同上。然后使2-卤甲基苯乙酸与式(2)所示的醇反应, 得到通式(3)所示的2-卤甲基苯乙酸酯类。在该第一种方法中, 尽管醇可以在3-异色满酮类与卤化氢反应之后加入, 但为了操作方便起见, 较好是与卤化氢的反应在醇存在下进行。

在本发明的第二种制造2-卤甲基苯乙酸酯类的方法中使用了二卤甲基烷基醚, 3-异色满酮类和二卤甲基烷基醚之间的反应会导致内酯开环, 提供一种中间体, 即通式(6)所示的2-卤甲基苯乙酰卤:



式中 R^1 和 X 的定义同上。然后使该中间体与醇在碱的存在下进行反应, 得到2-卤甲基苯乙酸酯类。

无论在何种方法中, 作为中间产物的2-卤甲基苯乙酸衍生物或2-卤甲基苯乙酰卤衍生物虽然可以分离, 但不经分离让其与醇反应, 从而用一步法就能转化成2-卤甲基苯乙酸酯类。

在通式(1)、(3)、(5)和(6)中, R^1 代表的卤原子包括氟、氯原子和溴原子。 R^1 代表的烷基包括含有1-6个碳原子的直链或有支链的烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、以及1-乙基丁基。 R^1 代表的烷氧基包括含有1-6个碳原子的直链或有支链的烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、新戊氧基、己氧基、以及1-乙基丁氧基。

在通式(2)和(3)中, R^2 代表的烷基包括含有1-6个碳原子的直链或有支链的烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲

丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、以及1-乙基丁基。

第一种方法中所用的反应试剂卤化氢包括氟化氢、氯化氢、溴化氢和碘化氢。从反应效率来看，氯化氢或溴化氢是优选的。为了以较高的收率得到目的化合物，卤化氢的合适用量应为原料基质物的1-30摩尔当量。在通式(3)所示的产物，即2-卤甲基苯乙酸酯类中，X所代表的卤原子与所使用的卤化氢中的卤原子相同。

在第二种方法中使用的反应试剂二卤甲基烷基醚包括二氯甲基甲基醚、二溴甲基甲基醚、二氯甲基乙基醚、二溴甲基乙基醚、二氯甲基丙基醚、二溴甲基丙基醚、二氯甲基异丙基醚、二溴甲基异丙基醚、二氯甲基丁基醚、二溴甲基丁基醚、二氯甲基异丁基醚、二溴甲基异丁基醚、二氯甲基叔丁基醚、二溴甲基叔丁基醚、二氯甲基戊基醚、二溴甲基戊基醚、二氯甲基己基醚和二溴甲基己基醚。就反应效率而言。二氯甲基甲基醚或二溴甲基甲基醚是优选的。相对于原料而言，二卤甲基烷基醚的当量从化学计量上应当足够大，但对于能以较高收率得到目的产物来说，相对于每摩尔原料基质，使用1摩尔或更多的二卤甲基烷基醚就可以了。

在通式(3)所代表的产物2-卤甲基苯乙酸酯类中，X所代表的卤原子与所使用的二卤甲基烷基醚中的卤原子相同。

在第一和第二种方法中所使用的式(2)所代表的醇包括含有1-6个碳原子的直链或有支链的醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇、叔丁醇、仲丁醇、戊醇和己醇。

在第一种方法中，反应温度可选自-20-80℃的范围。但为确保反应的顺利进行，0-40℃的温度是优选的。

在第一种方法中，作为反应试剂的醇可用作溶剂，或者也可以使用适当的溶剂。适用的有机溶剂包括含卤溶剂，如氯仿和二氯甲烷；脂族烃类，如戊烷、己烷、辛烷、癸烷、十二烷、十三烷和十四烷；芳烃溶剂，如甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯和1,2,3,4-四氯化苯；以及上述的混合物。任何其它溶剂均可使用，只要对反应没有不利的影响就行。

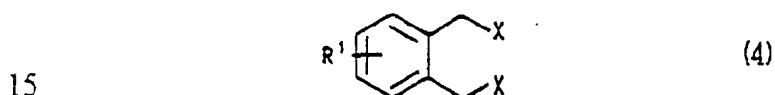
可用在第二种方法中的碱包括无机盐，作为碳酸钠和碳酸钾；和叔胺，例如三甲胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺、三戊胺、三己胺、三庚胺、三辛胺、三苯基胺和吡啶。任何其它碱类均可用于该反应中，只要对反应不产生不利的影响就可以。

第二种方法中的反应温度选自 0 - 100 °C 的范围, 为确保反应的顺利进行, 室温至 60 °C 的温度是优选的。

在第二种方法中反应可在无溶剂的条件下进行, 或者可以使用适当的有机溶剂。适用的有机溶剂包括含卤化剂, 如氯仿和二氯甲烷; 脂族烃类, 如戊烷、己烷、辛烷、癸烷、十二烷、十三烷和十四烷; 芳烃溶
5 剂, 如甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯和 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘; 以及上述的混合物。任何其它溶剂均可使用, 只要对反应没有不利的影响就行。

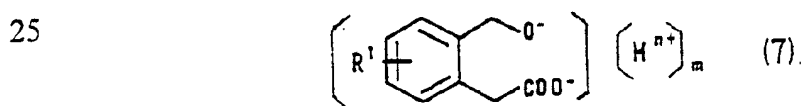
此外, 由本发明的方法制造的 2 - 卤甲基苯乙酸酯类可通过例如依次与取代的苯酚、烷基腈和硫酸二甲酯反应转化成农用杀菌剂 (参见例
10 如 EP 0493711 - A)。

其次, 本发明的 3 - 异色满酮类可通过下述方法制造: 使通式 (4) 所示的 α, α' - 邻二甲苯二卤化衍生物:



(式中 R^1 和 X 的定义同上) 与一氧化碳和水在有机溶剂中在卤化氢捕获剂和催化剂的存在下进行反应, 然后用酸处理。

制造 3 - 异色满酮类的方法似乎按如下进行。 α, α' - 邻二甲苯二卤化物衍生物中的一个卤甲基氧化加到催化剂上形成苄基配合物。插入一
20 氧化碳之后, 该配合物在碱的作用下发生水解, 形成羧酸盐。同时, 另一个卤甲基在碱的作用下转化成羟甲基的盐, 从而提供一种中间产物, 即通式 (7) 所代表的邻羟甲基苯乙酸盐:



式中 R^1 的定义同上; M 代表碱金属或碱土金属; 当 $n = 1$ 时, $m = 2$; 当 $n = 2$ 时, $m = 1$ 。可以认为, 所生成的邻羟甲基苯乙酸盐在酸性条
30 件下很容易在其分子内进行酯化, 得到目的化合物 3 - 异色满酮类。因此, 中间产物, 即邻羟甲基苯乙酸盐虽然可以分离, 但也可以不进行分离, 而照原样用酸进行处理, 得到目的化合物 3 - 异色满酮类。

通式(1)、(4)和(7)中, R^1 代表的卤原子包括氟、氯原子和溴原子。 R^1 代表的烷基包括含有1-6个碳原子的直链或有支链的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、以及1-乙基丁基。 R^1 代表的烷氧基包括含有1-6个碳原子的直链或有支链的烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、新戊氧基、己氧基、以及1-乙基丁氧基。

制造3-异色满酮类时可使用的催化剂包括钌催化剂、钴催化剂和铁催化剂,联合使用这些催化剂更好。钌催化剂的例子包括钌的(II)或(O)配合物,例如氯化钌、溴化钌、碘化钌、氟化钌、乙酸钌、硝酸钌、二氯双(三甲基膦)合钌、二溴双(三甲基膦)合钌、二氯双(三乙基膦)合钌、二溴双(三乙基膦)合钌、二碘双(三乙基膦)合钌、二氯双(三丙基膦)合钌、二氯双(三异丙基膦)合钌、二溴双(三异丙基膦)合钌、二氯双(三丁基膦)合钌、二氯双(三苯基膦)合钌、二溴双(三苯基膦)合钌、二乙酸根双(三苯基膦)合钌、二氯双(三邻甲苯基膦)合钌、二氯双(三邻甲氧基苯基膦)合钌、二氯双(二甲基苯基膦)合钌、二氯双(二乙基苯基膦)合钌、二溴双(二乙基苯基膦)合钌、二氯双(二丁基苯基膦)合钌、二氯双{三(二甲基氨基)膦}合钌、二氯双(亚磷酸三甲酯)合钌、二氯{1,2-双(二苯膦基)乙烷}合钌、二氢四氯化钌、四氯钌酸钠(Sodium tetrachloropalladate)、四氯钌酸钾、四溴钌酸钾、双[{3-磺酸钠}-苯基]二苯基膦二氯合钌、四氯钌酸铵、六氯钌酸铵、二氯二胺合钌、二氯双(苄腈)合钌、二溴双(苄腈)合钌、二碘双(苄腈)合钌、二氯双(乙腈)合钌、乙酸钌、三氟乙酸钌、二乙酸双(三苯基膦)合钌、二氯(环辛-1,5-二烯)合钌、二羰基二氯合钌、双乙酰基丙酮合钌、双(异氰基叔丁烷)二氯合钌、二- μ -氯-二氯双(三苯基膦)合二钌、二- μ -氯-二氯双(异氰基甲烷)合二钌、四(三苯基膦)合钌、双(二丁基苯基膦)合钌、双(三丁基膦)合钌、双(三环己基膦)合钌、四(亚磷酸三苯酯)合钌、四(亚磷酸三乙酯)合钌、羰基三(三苯基膦)合钌、双{1,2-双(二苯基膦基)乙烷}合钌、三(二亚苄基丙酮)合二钌、(η^2 -乙烯)双(三苯基膦)合钌,和双(环辛-1,5-二烯)合钌。

钴催化剂的例子包括氯化钴、八羰基二钴、十二羰基四钴、六羰基双(三苯基膦)合二钴、四羰基钴酸钠,和四羰基钴酸钾。

铁催化剂的例子包括氯化铁、乙酸铁、双(环戊二烯并二苯基)合铁、五羰基铁、九羰基二铁、十二羰基三铁,和十四羰基高铁酸二钠。

- 5 为了以较高的收率获得目的产物, 钌催化剂、钴催化剂和/或铁催化剂的用量, 按每摩尔反应原料计为 0.0001 - 0.5 摩尔, 优选 0.0005 - 0.1 摩尔。

- 10 配体, 例如膦, 可预先配位或氧化附加到中心金属上, 或者通过将所需量的配体加入到例如一种金属氯化物上来制备催化剂。含配体的金属配合物和附加配体的组合也可用作催化剂。

- 配体包括膦配体, 如三苯基膦、三甲基膦、三乙基膦、三丙基膦、三异丙基膦、三丁基膦、二甲基苯基膦、二乙基苯基膦、二丁基苯基膦、三邻甲苯基膦、三邻甲氧基苯基膦、三环己基膦、1,2-双(二苯基膦基)乙烷、1,3-双(二苯基膦基)丙烷、1,4-双(二苯基膦基)丁烷和三(二甲基氨基)膦; 亚磷酸酯配体, 如亚磷酸三甲酯、亚磷酸三苯酯和亚磷酸三乙酯; 烯烃类, 如环辛-1,5-二烯、降冰片二烯、降冰片烯、乙烯、二亚苄基丙酮和马来酸酐; 乙酸根, 如三氟乙酸根、乙酰丙酮合; 异氰化物配体, 如异氰基丁烷、异氰基环己烷和异氰基甲烷; 氯原子、溴原子、碘原子和氰基。为了以较高的收率得到目的化合物, 配体的用量相对于作为催化剂的金属而言, 不大于 10 当量, 优选 0.5 - 5 当量。
- 15
- 20

- 制造 3-异色满酮类的反应是在卤化氢捕获剂存在下进行的。能起到卤化氢捕获剂作用的任何碱性物质都可以使用。其例子包括碱金属无机碱、碱土金属无机碱, 以及叔胺。碱金属无机碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、以及乙酸钠。碱土金属无机碱包括氢氧化钙、氧化钙、氢氧化镁、氢氧化钡、氢氧化锶、以及碳酸镁。叔胺包括吡啶、三乙胺、三甲胺和三丁正胺。在这些碱之中, 无机碱如碱金属无机碱和碱土金属无机碱是优选的。特别是, 碱土金属无机碱, 如氢氧化钙, 对于获得更高的收率更为优选。为了以较高的收率得到目的化合物, 碱的用量相对于反应原料而言是 1 - 10 摩尔当量。
- 25
- 30

作为制造 3-异色满酮类的一种反应试剂, 一氧化碳的用量为进行

该反应所必需的量，对其压力没有限制。但是为了在短时间内以较高的收率和选择性制造出 3 - 异色满酮类，优选的是使该反应在不低于大气压力的反应压力（包括一氧化碳分压）下进行。一氧化碳可以和对反应无害的惰性气体，如氮气一起组合使用。

- 5 作为制造 3 - 异色满酮类的另一种反应试剂，水可以从反应开始时就存在于反应体系中，但从反应收率的观点出发，更有效的是，在进行反应的同时逐渐将水加入到反应体系中。对于慢慢加水的方式没有特别的限制。可以连续滴加所需的水量，或者也可以将所需的水量分成大致相同的若干份，以一定时间间隔加入。加水的速度取决于反应条件，但
- 10 为了以较高的收率得到目的化合物，可以选择在 1 - 100 克/小时一摩尔的范围。在分批加入的情况下，将所需的水量分成相当于这种进料速率的若干份。

水的用量相对于反应原料而言优选为不少于 3.0 摩尔当量。如果水的用量太少，则反应不完全。

- 15 该反应在有机溶剂中进行。从反应效率的观点来看，含 3 - 10 个碳原子的醇是优选的溶剂。反应也可以在醇和诸如四氢呋喃、1,4 - 二噁烷或二乙醚等醚类溶剂的混合溶剂中进行。含 3 - 10 个碳原子的醇溶剂的例子是丙醇、异丙醇、丁醇、仲丁醇、异丁醇、叔丁醇、戊醇、
- 20 2 - 戊醇、3 - 戊醇、2 - 甲基 - 2 - 丁醇、3 - 甲基 - 2 - 丁醇、己醇、2 - 己醇、3 - 己醇、2,3 - 二甲基 - 2 - 丁醇、2 - 甲基 - 2 - 戊醇、4 - 甲基 - 2 - 戊醇、庚醇、3 - 庚醇、2 - 甲基 - 2 - 己醇、
- 25 3 - 甲基 - 3 - 己醇、辛醇、2 - 辛醇、3 - 辛醇、4 - 辛醇、壬醇、1 - 甲基 - 1 - 辛醇、癸醇、2 - 癸醇、环戊醇、环己醇、1 - 甲基 - 1 - 环己醇、1 - 乙基 - 1 - 环己醇、苧醇，以及冰片。异丙醇、丁醇、仲丁醇、叔丁醇和 2 - 甲基 - 2 - 丁醇是优选的，因为这些醇容易得到，且能使反应顺利进行。

- 由于水的存在，故反应体系是一种水/有机溶剂两相反应体系。因此，反应要在猛烈搅拌下进行，以便获得较高的收率。这里所用的“猛烈搅拌”一词是指使搅拌时在没有挡板的圆筒形反应器中以 500 rpm 或
- 30 更高的速度旋转时所能达到的搅拌强度，搅拌叶的直径约为反应器直径的 $1/3 - 3/5$ 。

如果希望的话，可使用相转移催化剂以使反应平稳进行。相转移催

化剂包括阴离子表面活性剂,如烷基磺酸盐、烷基苯磺酸盐、烷基萘磺酸盐、烷基硫酸盐、烷基磷酸盐和烷基醚磷酸盐;阳离子表面活性剂,如脂族季铵盐、芳族季铵盐和杂环季铵盐;两性表面活性剂;以及非离子表面活性剂。其中优选的是常用的烷基磺酸盐、烷基苯磺酸盐、烷基硫酸盐和季铵盐,因为这些都容易得到。

磺酸盐和硫酸盐的例子是1-丁基磺酸钠、1-戊基磺酸钠、1-己基磺酸钠、1-庚基磺酸钠、1-辛基磺酸钠、1-壬基磺酸钠、1-癸基磺酸钠、1-十一烷基磺酸钠、1-十二烷基磺酸钠、1-十三烷基磺酸钠、4-辛基苯磺酸钠、十二烷基苯磺酸钠、1-萘磺酸钠、2-萘磺酸钠、1,5-二异丙基萘磺酸钠、1,5-二(仲丁基)萘磺酸钠、十二烷基硫酸钠、十三烷基硫酸钠、7-乙基-2-甲基-十一烷基硫酸钠和聚氧乙烯(壬基苯基)醚硫酸钠,以及与这些钠盐相应的钾盐。

季铵盐的例子是氯化四甲铵、溴化四甲铵、碘化四甲铵、氟硼酸四甲铵、高氯酸四甲铵、氟硼酸四甲铵、对甲苯磺酸四甲铵、氯化四乙铵、溴化四乙铵、碘化四乙铵、氟硼酸四乙铵、高氯酸四乙铵、氟硼酸四乙铵、对甲苯磺酸四乙铵、三氟甲磺酸四乙铵、氯化四丙铵、溴化四丙铵、碘化四丙铵、氯化四丁铵、溴化四丁铵、碘化四丁铵、氟化四丁铵、氟硼酸四丁铵、高氯酸四丁铵、硫酸四丁铵、对甲苯磺酸四丁铵、氯化四戊铵、溴化四戊铵、碘化四戊铵、氯化四己铵、溴化四己铵、碘化四己铵、氯化四庚铵、溴化四庚铵、碘化四庚铵、溴化四辛铵、碘化四辛铵、氯化四苯铵、溴化四苯铵、碘化四苯铵、氯化甲基三辛基铵、氯化十二烷基三甲基铵、氯化苄基三丁基铵、氯化苄基三乙基铵、溴化苄基三乙基铵、碘化乙基三丙基铵、氯化苯基三甲基铵、溴化苯基三甲基铵、氯化苯基三乙基铵、溴化十二烷基苄基二甲基铵、溴化十六烷基三乙基铵、溴化十六烷基吡啶鎓、氢氧化四丁铵,以及氢氧化苄基三甲基铵等。

相转移催化剂的用量尽管没有特别的限制,但为了以较高的收率得到3-异色满酮类(1),按每摩尔起始原料计,其用量为0.001-0.03摩尔。

反应温度范围一般为0-120℃,但根据反应中所用的催化剂、碱、溶剂等不同因素可以改变。为使反应能顺利进行,温度优选从室温至100℃。

在羧基化反应完成后, 过滤收集所生成的邻羟甲基苯乙酸盐, 向其中加入酸, 如盐酸, 使分子内发生酯化作用。所制得的 3 - 异色满酮类通过一般操作方法如萃取、浓缩、柱色谱精制等方法分离。或者, 可向反应完毕后的反应混合物中直接加入酸, 如盐酸, 过滤分离不溶物质, 5 再通过一般操作方法, 如萃取、浓缩和柱色谱精制等方法分离出 3 - 异色满酮类。

上述反应中所用的催化剂可按如下方法分离。将反应完毕后的反应混合物过滤、分离出催化剂和邻羟甲基苯乙酸盐的固体混合物, 然后向该混合物中加入酸, 如盐酸, 接着进行过滤; 用过的催化剂就以不溶物 10 形式分离出来。将收集到的催化剂悬浮于盐酸中, 通入氯气, 使催化剂氧化, 并以金属氯化物的盐酸盐形式回收。或者, 向反应完毕后的反应混合物中直接加入酸, 如盐酸, 再通入氯气使催化剂氧化。通过萃取分离出含 3 - 异色满酮类的有机物后, 所得到的金属氯化物的盐酸盐水溶液浓缩, 然后加入适量的醇溶剂如乙醇, 和配体如三苯膦使之反应。最后 15 过滤收集沉淀出的配合物。

让可用本发明方法制造的 3 - 异色满酮衍生物 (1) 与例如原甲酸三甲酯和三氯化硼二乙基醚配合物反应, 再让产物与盐酸反应, 就可以较高的收率得到 4 - (α - 甲氧基) 亚甲基 - 3 - 异色满酮或 4 - (α - 羟基) 亚甲基 - 3 - 异色满酮 (参见参考例 1 和 2), 这类化合物是 20 制造农用杀菌剂的中间体 (参见例如 WO 95/25729 - A) 。

实施本发明的最佳方式

下面通过参考例和实例更详细地说明本发明, 但应当理解的是, 本发明并不限于这些实例。

实例 1

25 在装配有搅拌器、温度计、氯化氯导入管和废气捕集器的 200 毫升烧瓶中加入 71.2g (2.22mol) 甲醇和 17.8g (0.116mol) 3 - 异色满酮 (纯度 96.9 %)。用 6 小时时间向该混合物中通入 65.6g (1.80mol) 氯化氢, 同时在 10 - 20 °C 的温度下进行猛烈搅拌。在减压下蒸发出甲醇, 向其中加入 100ml 乙醚和 50ml 水, 以便分离成有机层和水层。将 30 有机层中的乙醚蒸发掉, 油状残留物进行减压蒸馏, 收集沸点为 115 °C (3mmHg) 的馏分 (22.5g)。气相色谱和质谱的分析结果表明产物为 2 - (氯甲基) 苯乙酸甲酯。产物纯度为 96.4 % (收率 93.8 %)。

实例 2

往 1.0g (6.75mmol) 3-异色满酮的 10ml 甲苯溶液中加入 2.68ml (29.7mmol) 二氯甲基·甲基醚, 然后在室温下搅拌 24 小时。在室温下向其中加入 3ml 甲醇和 1.1ml 吡啶的混合液, 再搅拌 2 小时后加入 5 20ml 1N 盐酸, 反应混合物用 3 份 20ml 乙醚萃取。将醚萃取物合并, 用 2 份 20ml 1N 盐酸洗涤。蒸发除去乙醚, 残留物用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯: 己烷 = 1:4)提纯, 得到 0.912g (收率 68.0%) 纯的 2-(氯甲基)苯乙酸甲酯。

实例 3

10 往 1.0g (6.75mmol) 3-异色满酮的 10ml 甲苯溶液中加入 2.68ml (29.7mmol) 二氯甲基·甲基醚, 该混合物在 60 °C 搅拌 24 小时, 冷却到室温后, 加入 3ml 甲醇和 1.1ml 吡啶的混合液, 接着在室温下再搅拌 24 小时。往反应混合物中加入 20ml 1N 盐酸, 然后用 20ml 乙醚萃取。合并的醚萃取物用 1N 盐酸 (2 × 20ml) 洗涤。蒸出乙醚, 残留物 15 用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯: 己烷 = 1:4)提纯, 得到 1.034g (收率 77.1%) 纯的 2-(氯甲基)苯乙酸甲酯。

实例 4

在 30 毫升不锈钢制的高压釜中加入 175mg (0.250mmol) 二氯双(三苯基膦)合钨、145mg (0.555mmol) 三苯膦、8.75g (50.0mmol) 20 α, α' -邻二甲苯二氯化物、7.80g (105mmol) 氢氧化钙、8.0ml 水和 100g 叔丁醇。高压釜内的气氛用一氧化碳置换 3 次。在一氧化碳气氛为 2 atm (表压 = 1kg/cm²) 条件下, 将反应混合物在 70 °C 搅拌 1 小时。反应后, 将混合物冷却到室温, 并加入 100ml 水, 接着过滤, 分离成不溶的固体物和碱性滤液。碱性滤液用 2 份 25ml 乙醚洗涤, 加入 30ml 25 浓盐酸使水层呈酸性, 再用 2 份 100ml 乙醚萃取。在分离出的不溶固体物中加入 3N 盐酸, 过滤回收不溶的钨催化剂, 滤液用 2 份 50ml 乙醚萃取。合并全部乙醚萃取物, 减压浓缩得到 5.65g (收率 76.7%) 3-异色满酮。

碱性滤液的醚洗涤液在减压下蒸发, 脱除溶剂等, 回收到 0.273g 30 邻二甲苯二氯化物。熔点: 76 - 77 °C。

¹H - NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 3.70 (2H, s), 5.33 (2H, s), 7.33 (4H, s)。

实例 5

在 300 毫升圆底烧瓶中加入 350mg (0.500mmol) 二氯双 (三苯基膦) 合钨、290mg (1.11mmol) 三苯膦、7.80g (105mmol) 氢氧化钾和 100g 叔丁醇。用一氧化碳将瓶内气氛置换 3 次后将混合物在常压的一氧化碳气氛下于 70 °C 搅拌 1 小时, 然后加入 8.75g (50.0mmol) α, α' -邻二甲苯二氯化物, 在常压的一氧化碳气氛下于同样的温度下再继续搅拌 3 小时。加入 1.0ml 水, 然后以 3、2、2、2 小时的时间间隔每次加入 2.0ml 水, 并继续搅拌。加水总量为 9.0ml。反应完毕后 (21 小时) 用气相色谱法确认原料完全消失。将反应混合物冷却至室温, 加水 100ml, 滤出不溶固体物。碱性滤液用乙醚 (2 $\times$ 25ml) 洗涤, 加入 30ml 浓盐酸使其呈酸性, 然后用乙醚 (2 $\times$ 100ml) 萃取。另一方面, 在滤出的不溶固体物中加入 3N 盐酸, 过滤分离出不溶的钨催化剂。滤液用乙醚 (50ml $\times$ 2) 萃取。合并全部乙醚萃取液, 经减压浓缩后得到 3-异色满酮 (6.43g, 收率 87.4 %)。

实例 6

在装有搅拌器、温度计及一氧化碳导入管的 100ml 烧瓶中加入 α, α' -邻二甲苯二氯化物 (8.75g, 0.05mol)、作为溶剂的丁醇 (20g)、氢氧化钠 (6.3g, 0.16mol)、水 (25.2g)、四 (三苯基膦) 合钨 0.58g 和作为相转移催化剂的 1-庚基磺酸钠 (0.04g)。在一氧化碳气氛下使烧瓶内温度保持在 70 °C, 并进行猛烈搅拌。3 小时后将烧瓶内的反应混合物分离成有机层和水层。用盐酸使水层呈酸性, 再用乙醚萃取。经过 3 小时反应后一氧化碳的吸收量为约 700ml。所得醚萃取物在减压下蒸发除去乙醚, 得到 4.1g (收率约 55 %) 结晶。对该结晶进行气相色谱分析, 表明得到的结晶是 3-异色满酮, 用 NMR 和 IR 分析确认了结构, 其纯度为 96.2 %。

实例 7

在烧瓶内装入 α, α' -邻二甲苯二氯化物 (8.75g, 0.05mol)、作为溶剂的叔丁醇 (100g)、氢氧化钙 (12.1g)、水 (2.8g)、氯化双 (三苯基膦) 合钨 (II) (0.35g)、三苯膦 (0.29g) 和作为相转移催化剂的氯化苄基三乙基铵 (0.13g), 烧瓶内用一氧化碳置换后, 在 70 °C 在一氧化碳气氛下进行猛烈搅拌。反应 17 小时后, 过滤分离出不溶的氢氧化钙, 滤液用与实例 6 相同的方式处理, 得到 3-异色满酮 4.7g

(收率 63.5 %)。气相色谱分析的纯度为 99.0 %。在过滤得到的不溶物中加入稀盐酸,然后用乙醚萃取。乙醚萃取物在减压下浓缩,又得到 0.8g (纯度 97 %) 3 - 异色满酮,总收率为 74.3 %。

实例 8

- 5 重复实例 6 的程序,所不同的是用 13.2g (0.05mol) α, α' -邻二甲苯二溴化物代替 α, α' -邻二甲苯二氯化物及用 20g 叔丁醇代替丁醇。结果得到 3 - 异色满酮 2.9g (收率 39.2 %)。按气相色谱分析测得的纯度为 95.1 %。

实例 9

- 10 重复实例 6 的程序,所不同的是用 20g 叔丁醇代替丁醇。结果得到 3 - 异色满酮 3.0g (收率 40.2 %)。

实例 10

- 15 重复实例 6 的程序,所不同的是用五羧基双(三苯基膦)合钴代替四(三苯基膦)合钨及用氯化苄基三甲基铵代替 1 - 庚基磺酸钠,结果得到 3 - 异色满酮 0.5g (收率 6.7 %)。

实例 11

- 20 在 300 毫升圆底烧瓶中加入 350mg (0.500mmol) 二氯双(三苯基膦)合钨、290mg (1.11mmol) 三苯基膦、7.80g (105mmol) 氢氧化钙和 100g 叔丁醇。瓶内气氛用一氧化碳置换 3 次后,在常压的一氧化碳气氛下于 70 °C 将混合物搅拌 1 小时。然后加入 α, α' -邻二甲苯二氯化物 8.75g (50.0mmol) 和水 3.0ml,在常压的一氧化碳气氛下于 70 °C 猛烈搅拌 21 小时。将反应后的混合物冷却至室温,加入 100ml 水,过滤分离出不溶性固体物。碱性滤液用乙醚 (25ml $\times$ 2) 洗涤,加入 30ml 浓盐酸使其呈酸性后用乙醚 (100ml $\times$ 2) 萃取。另一方面,在 25 分离出的不溶性固体物中加入 3N 盐酸,过滤分离出不溶性钨催化剂,滤液用乙醚 (50ml $\times$ 2) 萃取。合并全部乙醚萃取液,经真空浓缩后得到 3 - 异色满酮 4.02g (收率 54.6 %)。此外,在减压下除去碱性滤液的乙醚洗涤液中的溶剂等之后回收到 α, α' -邻二甲苯二氯化物 2.11g。

- 30 实例 12

在 300 毫升圆底烧瓶中加入二氯双(三苯基膦)合钨 (350mg, 0.500mmol)、三苯基膦 (290mg, 1.11mmol)、氢氧化钙 (7.80g,

105mmol) 和 2-甲基-2-丙醇(100g), 用一氧化碳将瓶内气体置换3次后, 混合物在常压的一氧化碳气氛下于70℃搅拌1小时。然后加入 α, α' -邻二甲苯二氯化物(8.75g, 50.0mmol)和水(8.0ml), 接着在常压的一氧化碳气氛下于70℃猛烈搅拌11小时。将反应后的混合物冷却至室温, 加水(100ml), 过滤分离出不溶性固体物。碱性滤液用乙醚(25ml $\times$ 2)洗涤, 加入浓盐酸(30ml)使呈酸性后再用乙醚(100ml $\times$ 2)萃取。另一方面, 在分离出的不溶性固体物中加入3N盐酸、过滤分离出不溶性的钨催化剂后滤液用乙醚(50ml $\times$ 2)萃取。合并全部乙醚萃取液, 经减压浓缩后得到3-异色满酮(3.80g, 收率51.3%)。此外, 在减压下除去碱性滤液的乙醚洗涤液中的溶剂等之后回收到 α, α' -邻二甲苯二氯化物(2.53g)。

实例 13

在300毫升圆底烧瓶中加入二氯双(三苯基膦)合钨(350mg, 0.500mmol)、三苯基膦(290mg, 1.11mmol)、氢氧化钙(7.80g, 105mmol)和叔丁醇(100g), 用一氧化碳将瓶内气氛置换3次后, 在常压的一氧化碳气氛下于70℃将混合物搅拌1小时。然后加入 α, α' -邻二甲苯二氯化物(8.75g, 50.0mmol)和水(3.0ml)。然后每隔2小时加入2.0ml水, 共加5次。同时在常压的一氧化碳气氛下于70℃猛烈搅拌共11小时。用水总量为13.0ml。用气相色谱确认原料完全消失后, 将反应混合物冷却到室温, 加水100ml, 过滤分离出不溶性固体物。碱性滤液用乙醚(25ml $\times$ 2)洗涤, 加入30ml浓盐酸使呈酸性后再用乙醚(100ml $\times$ 2)萃取。另一方面, 在过滤分离出的不溶性固体物中加入3N盐酸、过滤分离出不溶性的钨催化剂后, 滤液用乙醚(50ml $\times$ 2)萃取。合并全部乙醚萃取液, 经减压浓缩后得到3-异色满酮(5.98g, 收率81.2%)。

实例 14

在300毫升圆底烧瓶中加入二氯双(三苯基膦)合钨(350mg, 0.500mmol)、三苯基膦(290mg, 1.11mmol)、氢氧化钙(7.80g, 105mmol)和2-甲基-2-丙醇(100g), 用一氧化碳将瓶内气氛置换3次后, 在常压的一氧化碳气氛下于70℃将混合物搅拌1小时。然后加入 α, α' -邻二甲苯二氯化物(8.75g, 50.0mmol)和水(20ml), 在常压的一氧化碳气氛下于70℃猛烈搅拌11小时。将反应后的混合物

冷却到室温，加水 100ml，过滤分离出不溶性固体物。碱性滤液用乙醚（25ml × 2）洗涤，加入 30ml 浓盐酸使呈酸性后再用新乙醚（100ml × 2）萃取。另一方面，在过滤分离出的不溶性固体物中加入 3N 盐酸、过滤分离出不溶性的钨催化剂后，滤液用乙醚（50ml × 2）萃取。合并全部乙醚萃取液，经减压浓缩后得到 3-异色满酮（4.26g，收率 57.6%）。此外，在减压下除去碱性滤液的乙醚洗涤液中的溶剂等之后回收得到 α, α' -邻二甲苯二氯化物（2.94g）。

实例 15

在 300 毫升圆底烧瓶中加入二氯双（三苯基膦）合钨（350mg, 0.500mmol）、三苯膦（290mg, 1.11mmol）、氢氧化钙（7.80g, 105mmol）和叔丁醇（50g），用一氧化碳将瓶内气氛置换 3 次后，在常压的一氧化碳气氛下于 70℃ 将混合物搅拌 1 小时。然后加入 α, α' -邻二甲苯二氯化物（8.75g, 50.0mmol）和水（3.0ml），然后每隔 2 小时加入 2.0ml 水，共加 5 次。同时在常压的一氧化碳气氛下于 70℃ 猛烈搅拌 11 小时。用水总量为 13.0ml。用气相色谱确认原料完全消失后，将反应混合物冷却到室温，加水 100ml，过滤分离出不溶性固体物。碱性滤液用乙醚（25ml × 2）洗涤，加入 30ml 浓盐酸使呈酸性后再用乙醚（100ml × 2）萃取。另一方面，在过滤分离出的不溶性固体物中加入 3N 盐酸、过滤分离出不溶性的钨催化剂后，滤液用乙醚（50ml × 2）萃取。合并全部乙醚萃取液，经减压浓缩后得到 3-异色满酮（6.01g，收率 81.6%）。

实例 16

在 300 毫升圆底烧瓶中加入二氯双（三苯基膦）合钨（350mg, 0.500mmol）、三苯膦（290mg, 1.11mmol）、氢氧化钙（7.80g, 105mmol）和叔丁醇（100g），用一氧化碳将瓶内气氛置换 3 次后，在常压的一氧化碳气氛下于 70℃ 将混合物搅拌 1 小时。然后加入 α, α' -邻二甲苯二氯化物（8.75g, 50.0mmol）和水（2.0ml），然后以 16ml/12 小时的速率滴加水，同时在常压的一氧化碳气氛下于 70℃ 猛烈搅拌 12 小时。用气相色谱确认原料消失后，将反应混合物冷却到室温，加水 50ml、一氯苯 100ml 和浓盐酸 30ml，然后通入氯气 5 分钟。分离出酸性水层和有机层后，有机层在减压下浓缩，经甲苯/己烷（2.5/1）重结晶后得到 3-异色满酮（6.11g，收率 82.5%）。另一方面，酸性水层

减压浓缩珠，在所得残留物中加入 50ml 乙醇，制成悬浮液，然后加入 600mg 三苯膦，接着搅拌 2 小时。过滤分离沉淀出的固体物，依次用 50ml 水、50ml 乙醚洗涤，得到二氯双（三苯基膦）合钯（341mg）。

实例 17

- 5 在 2000 毫升圆底烧瓶中加入二氯双（三苯基膦）合钯（2.0g, 2.85mmol）、三苯膦（1.66g, 6.33mmol）、氢氧化钙（89.1g, 1.20mol）和叔丁醇（860g），用一氧化碳将瓶内气氛置换 3 次后，在 2 atm（表压 1kg/cm^2 ）的一氧化碳气氛下于 70 °C 将混合物搅拌 1 小时。然后加入 α, α' -邻二甲苯二氯化物（100g, 571mmol）和水（22.5ml），然后每
- 10 30 分钟加入 10ml 水，共加 13 次。在 2 atm（表压 1kg/cm^2 ）的一氧化碳气氛下于 70 °C 猛烈搅拌 7 小时。用气相色谱确认原料消失后，将反应混合物冷却到室温，加水 500ml、甲苯 300ml 和浓盐酸 200ml。过滤分离出不溶性固体物后，将酸性水层和有机层分离。有机层用 15 % 氢氧化钠水溶液（400ml）萃取，在该碱性水层中加入 200ml 浓盐酸，再用
- 15 用甲苯（150ml $\times$ 3）萃取。将甲苯萃取液合并、经减压浓缩后得到 3-异色满酮（71.7g，收率 84.7 %）。

实例 18

- 在 5000 毫升圆底烧瓶中加入二氯双（三苯基膦）合钯（6.0g, 8.55mmol）、三苯膦（4.97g, 19.0mmol）、氢氧化钙（287g, 3.60mol）、
- 20 α, α' -邻二甲苯二氯化物（300g, 1.71mol）和叔丁醇（2.58kg），用一氧化碳将瓶内气氛置换 3 次。将混合物加热至 70 °C，在 1.5 atm（表压 0.5kg/cm^2 ）的一氧化碳气氛下加水（70ml）。然后每 30 分钟加入 30ml 水，共加 18 次。同时猛烈搅拌 9.5 小时。用气相色谱确认原料消失后，将反应混合物冷却到室温，加水 800ml，过滤分离出不溶性固体
- 25 物。所得碱性滤液用甲苯（600ml $\times$ 2）洗涤，在水层中加入 400ml 浓盐酸使呈酸性后再用甲苯（800ml $\times$ 3）萃取。甲苯萃取液、经减压浓缩后得到 3-异色满酮（210.2g，收率 83.0 %）。

实例 19

- 在 300 毫升圆底烧瓶中加入二氯双（三苯基膦）合钯（350mg, 0.500mmol）、三苯膦（290mg, 1.11mmol）、氢氧化钙（7.80g, 105mmol）和叔丁醇（100g），用一氧化碳将瓶内气氛置换 3 次后，
- 30 在常压的一氧化碳气氛下于 70 °C 将混合物搅拌 1 小时。然后加入 α, α'

- 邻二甲苯二氯化物 (8.75g, 50.0mmol) 和水 (3.0ml), 在常压的一氧化碳气氛下于 70 °C 猛烈搅拌 21 小时。将反应后的混合物冷却到室温, 加水 100ml, 过滤分离出不溶性固体物。碱性滤液用乙醚 (25ml × 2) 洗涤, 加入 30ml 浓盐酸使呈酸性后再用新乙醚 (100ml × 2) 萃取。另一方面, 在过滤分离出的不溶性固体物中加入 3N 盐酸、过滤分离出不溶性的钨催化剂后, 滤液用乙醚 (50ml × 2) 萃取, 合并全部乙醚萃取液, 经减压浓缩后得到 3 - 异色满酮 (4.02g, 收率 54.6 %)。此外, 在减压下除去碱性滤液的乙醚洗涤液中的溶剂等之后回收得到邻二甲苯二氯化物 (2.11g)。

10 实例 20

- 在 300 毫升圆底烧瓶中加入二氯双 (三苯基膦) 合钨 (350mg, 0.500mmol)、三苯基膦 (290mg, 1.11mmol)、氢氧化钙 (7.80g, 105mmol) 和叔丁醇 (100g), 用一氧化碳将瓶内气氛置换 3 次后, 在常压的一氧化碳气氛下于 70 °C 将混合物搅拌 1 小时。然后加入 α, α' - 邻二甲苯二氯化物 (8.75g, 50.0mmol) 和水 (8.0ml), 在常压的一氧化碳气氛下于 70 °C 猛烈搅拌 11 小时。将反应后的混合物冷却到室温, 加水 100ml, 过滤分离出不溶性固体物。碱性滤液用乙醚 (25ml × 2) 洗涤, 加入 30ml 浓盐酸使呈酸性后再用新乙醚 (100ml × 2) 萃取。另一方面, 在过滤分离出的不溶性固体物中加入 3N 盐酸、过滤分离出不溶性的钨催化剂后, 滤液用乙醚 (50ml × 2) 萃取, 合并全部乙醚萃取液, 经减压浓缩后得到 3 - 异色满酮 (3.80g, 收率 51.3 %)。此外, 在减压下除去碱性滤液的乙醚洗涤液中的溶剂等之后回收得到邻二甲苯二氯化物 (2.53g)。

实例 21

- 在 300 毫升圆底烧瓶中加入二氯双 (三苯基膦) 合钨 (350mg, 0.500mmol)、三苯基膦 (290mg, 1.11mmol)、氢氧化钙 (7.80g, 105mmol) 和叔丁醇 (100g), 用一氧化碳将瓶内气氛置换 3 次后, 在常压的一氧化碳气氛下于 70 °C 将混合物搅拌 1 小时。然后加入 α, α' - 邻二甲苯二氯化物 (8.75g, 50.0mmol) 和水 (20ml), 在常压的一氧化碳气氛下于 70 °C 猛烈搅拌 11 小时。将反应后的混合物冷却到室温, 加水 100ml, 过滤分离出不溶性固体物。碱性滤液用乙醚 (25ml × 2) 洗涤, 加入 30ml 浓盐酸使呈酸性后再用新乙醚 (100ml × 2)

萃取。另一方面，在过滤分离出的不溶性固体物中加入 3N 盐酸、过滤分离出不溶性的钨催化剂后，滤液用乙醚（50ml × 2）萃取。合并全部乙醚萃取液，经减压浓缩后得到 3 - 异色满酮（4.26g, 收率 57.6 %）。此外，在减压下除去碱性滤液的乙醚洗涤液中的溶剂等之后回收

5 到邻二甲苯二氯化物（2.94g）。

实例 22

在 300 毫升不锈钢高压釜中加入二氯双（三苯基膦）合钨（350mg, 0.500mmol）、三苯膦（290mg, 1.11mmol）、 α, α' -邻二甲苯二氯化物（8.75g, 50.0mmol）、氢氧化钙（7.80g, 105mmol）、水（3.0ml）

10 和叔丁醇（100g），用一氧化碳将高压釜内气氛置换 3 次，然后在 2atm（表压：1kg/cm²）的一氧化碳压力下于 70℃ 将混合物搅拌 10 小时。将反应后的混合物冷却到室温，加水 100ml，过滤分离出不溶性固体物。碱性滤液用乙醚（25ml × 2）洗涤，加入 30ml 浓盐酸使呈酸性后再用新乙醚（100ml × 2）萃取。另一方面，在过滤分离出的不溶性固

15 体物中加入 3N 盐酸、过滤分离出不溶性的钨催化剂后，滤液用乙醚（50ml × 2）萃取。合并全部乙醚萃取液，经减压浓缩后得到 3 - 异色满酮（4.28g, 收率 58.1 %）。此外，在减压下除去碱性滤液的乙醚洗涤液中的溶剂等之后回收到邻二甲苯二氯化物（1.67g）。

实例 23

在 300 毫升不锈钢高压釜中加入二氯双（三苯基膦）合钨（350mg, 0.500mmol）、三苯膦（290mg, 1.11mmol）、 α, α' -邻二甲苯二氯化物（8.75g, 50.0mmol）、氢氧化钙（7.80g, 105mmol）、水（15.0ml）

20 和叔丁醇（150g），用一氧化碳将高压釜内气氛置换 3 次。然后在 2 atm（表压：1kg/cm²）的一氧化碳压力下于 70℃ 将混合物搅拌 5 小时。将

25 反应后的混合物冷却到室温，加入 100ml 水和 30ml 浓盐酸。经气相色谱分析确认生成了目的产物 3 - 异色满酮，收率为 72.9 %。

参考例 1

在烧瓶中加入原甲酸三甲酯（4.37g, 41.1mmol），并使之冷却至 -30℃，用 5 分钟的时间滴入三氟化硼二乙基醚配合物（4.62g, 32.5mmol）

30 的二氯甲烷（15ml）溶液。在 0℃ 搅拌 20 分钟后，在 -70℃ 加入二氯甲烷（20ml）和 3 - 异色满酮（2.0g, 13.5mmol），然后用 8 分钟时间加入二异丙基乙基胺（5.24g, 40.5mmol），在该温度下搅拌 1 小

时,再在室温下搅拌1小时,然后在反应混合物中加入浓盐酸(20ml),接着在室温下搅拌3小时。反应完毕后,用氯仿(20ml×3)萃取,合并有机层,并将其浓缩。残留物经硅胶柱(乙酸乙酯:己烷=4:1)精制后得到4-(α -甲氧基)亚甲基-3-异色满酮1.12g(收率47.0%)。

参考例2

将原甲酸三甲酯(4.37g,41.1mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液冷却到-30℃,加入三氟化硼二乙基醚配合物(4.62g,32.5mmol)。在0℃搅拌15分钟后,于-70℃加入二氯甲烷(20ml)和3-异色满酮(2.00g,13.5mmol),然后用7分钟时间滴入二异丙基乙基胺(5.24g,40.5mmol),在该温度下搅拌1小时,然后在室温搅拌2.5小时。然后在反应混合液中加入1N盐酸(50ml),接着在室温下搅拌1小时。反应完毕后,用氯仿(20ml×2)萃取,合并有机层,并将其浓缩。残留物用硅胶柱(乙酸乙酯:己烷=4:1)精制后得到4-(α -甲氧基)亚甲基-3-异色满酮2.30g(收率89.4%)。

产业上利用的可能性

按照本发明的方法,通过使 α,α' -邻二甲苯二卤化物衍生物与一氧化碳和水在有机溶剂中在钨催化剂和无机碱的存在下起反应,可以以高的收率和选择性制造出3-异色满酮类化合物。

同时,按照本发明的方法,通过使这样制得的3-异色满酮与卤化氢和醇反应,或者使3-异色满酮与二卤甲基烷基醚反应,然后在碱的存在下与醇反应,便可以高的收率和选择性制造出2-卤甲基苯乙酸酯类。

因此,本发明的特征是能以高的收率和选择性产生目的化合物,从设备的简化、反应效率以及精制工艺的简化观点来看,这在工业化中是一个大的进步。