

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99810192.3

[43] 公开日 2001 年 9 月 26 日

[11] 公开号 CN 1314902A

[22] 申请日 1999.8.23 [21] 申请号 99810192.3

[30] 优先权

[32] 1998.9.18 [33] GB [31] 9820465.4

[32] 1999.6.8 [33] GB [31] 9913325.8

[86] 国际申请 PCT/GB99/02783 1999.8.23

[87] 国际公布 WO00/17186 英 2000.3.30

[85] 进入国家阶段日期 2001.2.27

[71] 申请人 曾尼卡有限公司

地址 英国英格兰伦敦

[72] 发明人 R·V·H·琼斯 A·J·怀顿

J·A·怀特 D·J·利特赤

R·菲尔德豪泽 K·麦科尔米克

L·T·尼斯贝特 P·R·埃文斯

C·J·本尼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新华 王其灏

权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备 3-异苯并二氢吡喃-4-酮的方法

[57] 摘要

一种制备 3-异苯并二氢吡喃-4-酮的方法,包括将 α, α' -二卤代邻二甲苯在催化剂和受阻胺碱存在下,在包括水及叔碳醇的液体介质中,与一氧化碳进行接触。

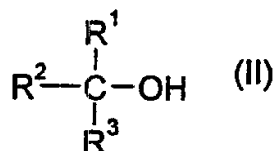
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 一种制备 3-异苯并二氢吡喃-4-酮的方法，包括在催化剂及受阻
 5 胺碱的存在下，在包括水与叔醇的液体介质中，使 α ， α' -二卤代邻二甲苯与一氧化碳接触。

2. 按照权利要求 1 的方法，其中 α ， α' -二卤代邻二甲苯是 α ， α' -二氯代邻二甲苯。

3. 按照权利要求 1 或 2 的方法，其中的叔醇是通式为 (II) 的一种
 10 醇：



其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自为 C_{1-8} 烷基， R^1 、 R^2 及 R^3 中的一个或多个是任选为由苯环或羟基所取代过的，羟基连接在其本身直接与 3 个其它碳原子相连接的碳原子上。

4. 按照权利要求 3 的方法，其中的叔醇是叔戊醇或叔丁醇。

5. 按照权利要求 3 或 4 的方法，其中水对叔醇的摩尔比在 1:50-50:1 的范围。

6. 按照权利要求 3 或 4 的方法，其中水对 α ， α' -二卤代邻二甲苯的摩尔比为 100:1-1:1。

7. 按照前述权利要求任一项的方法，其中的胺碱为一种通式为 $R^1R^2R^3N$ 的胺，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基或芳 (C_{1-4}) 烷基，或其中 R^1 、 R^2 及 R^3 中两个或三个与连接它们的氮原子结合在一起，构成一个、二个或三个任选饱和及任选包含仲环 N 原子的 5-、6-或 7-员脂环族环。

8. 按照前述权利要求任一项的方法，其中胺碱对 α ， α' -二卤代邻二甲苯的摩尔比为 10:1-1:1。

9. 按照权利要求 1-7 任一项的方法，其中无机碱用于与胺碱结合，所用总胺碱量为每摩尔 α ， α' -二卤代邻二甲苯至少用 1 摩尔。

10. 按照前述权利要求任一项的方法，其中的催化剂为一种钨催化

剂。

11. 按照前述权利要求任一项的方法，其中的催化剂用量为 $0.000001-0.5\alpha$ ， α' -二卤代邻二甲苯的摩尔当量。

12. 按照权利要求 10 的方法，其中与钯催化剂结合使用的三苯基磷配位体的量以磷对钯的摩尔当量计为 1-200。

13. 按照权利要求 12 的方法，其中采用三苯基磷配位体和钯催化剂的预制混合物。

14. 按照前述权利要求任一项的方法，其中有相转移催化剂存在。

15. 按照前述权利要求任一项的方法，其在 $20-200^{\circ}\text{C}$ 的温度下实施。

说 明 书

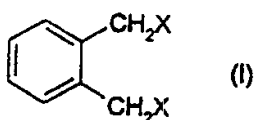
制备 3-异苯并二氢吡喃-4-酮的方法

5 本发明涉及一种制备 3-异苯并二氢吡喃-4-酮的化学方法，更具体地涉及一种制备用于生产某些农产品的 3-异苯并二氢吡喃-4-酮的方法。

3-异苯并二氢吡喃-4-酮是众所周知的化合物，其许多制备方法都描述于化学文献中。尤其，在 WO 97/00850 中叙述了一种包括在有机溶剂中在催化剂及卤化氢捕获剂存在下用一氧化碳及水与 α, α' -二卤代邻二甲苯的衍生物进行反应并接着用酸加以处理的方法。在该方法中，卤化氢捕获剂优选是一种无机碱。“有机化学杂志” (J. Org. Chem.) [1993] 58, 1538-45 的文章和 US 4, 713, 484 专利讨论了钨催化羰基化反应中胺的应用。然而这些参考文献都涉及烯丙基磷酸酯与醋酸酯的烷氧基羰基化和涉及羧酸盐的制备。

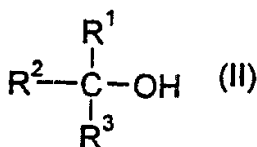
因此，本发明提供一种制备 3-异苯并二氢吡喃-4-酮的改良方法，包括在包括水及叔醇的液体介质中，在催化剂及受阻胺碱的存在下，将一氧化碳与一种 α, α' -二卤代邻二甲苯接触。

α, α' -二卤代邻二甲苯的起始材料的通式为：



20 其中 X 为卤素原子，诸如氯、溴或碘，尤其是氯或溴。 α, α' -二氯代邻二甲苯是一种特别方便的起始材料。

本发明方法在包括水及一种叔醇的液体介质中实施。适宜的叔醇是通式如 (II) 的一元、二元或多元醇：



其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自为 C_{1-8} 烷基 (适宜为 C_{1-6} 烷基和一般为 C_{1-4} 烷基), R^1 、 R^2 及 R^3 中的一个或多个是任选被苯环或羟基所取代的, 羟基连接在其本身直接连接 3 个其它碳原子的碳原子上。

令人特别感兴趣的是通式为 (II) 的一元、二元脂肪叔醇, 其中 R^1 、
 5 R^2 及 R^3 各自为 C_{1-4} 烷基, 该 C_{1-4} 烷基包括甲基、乙基、正-、异-丙基和正-、异-、仲-及叔-丁基, R^1 、 R^2 及 R^3 中的一个任选由连接在其本身直接连接 3 个其它碳原子的碳原子上的羟基所取代。实例为 2-甲基丙-2-醇 (叔丁醇)、2-甲基丁-2-醇 (叔戊醇)、2, 3-二甲基丁-2-醇、2-甲基戊-2-醇、2-甲基己-2-醇和 3-甲基己-3-醇、2, 3-二甲基丁-2, 3-二醇 (颇哪醇) 和 2, 4-二甲基戊-2, 4-二醇。最令人感兴趣的是通式为 (II) 的一元醇, 其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自为 C_{1-4} 烷基。优选叔丁醇和叔戊醇, 只要它们是市售的。

液体介质至少对于部分反应通常包括两相, 这取决于叔醇的水中溶解度。当有两相存在时, 需要剧烈搅拌。

15 水对叔醇适宜的摩尔比为 1:50-50:1, 优选为 1:1-20:1, 一般为 1:1-10:1, 例如约 2:1-7:1。

通常与 α , α' -二卤代邻二甲苯起始材料量相关的用水摩尔比过剩。优选水对 α , α' -二卤代邻二甲苯的摩尔比会为 100:1-1:1, 一般为 50:1-4:1, 例如约 30:1-5:1。

20 通常要在常压或高至 100 大气压下, 例如 1-10 大气压下使一氧化碳分散于液体介质中。所选压力将取决于进行反应的设备 and 所要求的反应速率及产率。

本发明方法可采用任何适宜的羰基化催化剂, 尤其第 VIII 族 (三单元组的第一、第二和第三组) 的金属催化剂, 例如钯、钴或铁催化剂。
 25 特别适宜的是钯催化剂, 例如, 钯 (0) 和钯 (II) 催化剂, 它可以是可溶于水或不溶于水的, 负载在诸如碳、氧化硅或碳酸钙载体上, 或负载于聚合物或其它惰性固体上, 或为非负载型的。负载型的催化剂有利于催化剂回收及循环的优点。配位体诸如三苯基膦可用于与某些钯催化剂结合, 或它可有利于用氢或其他适宜还原剂进行预还原。

30 对于适宜的呈膦络合物型的水溶性钯催化剂, 例如 J. 基吉 (Kiji) 等人在 "化学通讯" (Chem Lett.,) 957-960 (1988) 有所描述。适宜的水不溶性钯络合物包括双 (三苯基膦) 二氯化钯及四 (三苯基膦) 钯 (0), 对

这些 L. 凯萨 (Cassar) 等人在“有机金属化学杂志”, 121(176), C55-56, 在 DE-A-2526046 中以及 X. 黄等人在“化学与工业”, 9月3日, 1990, 548 中均有描述。对于钯(II)催化的羰基化反应, V. 格鲁辛 (Grushin) 等人在“有机金属” 12(5), 1890-1901(1993)中也讨论过。对于钯黑型的负载型羰基化催化剂的应用, T. 伊托 (Ito) 等人在“日本化学科学通报” (Bull. Chem. Soc. Japan) 48(7), 2091-2094(1975)的文章中描述过。D. 贝尔布雷特尔 (Berbreiter) 等人在“分子催化” 74(1992), 409-419 文章中描述过可溶性三苯基膦配位体对活化钯催化剂的应用。适宜催化剂的典型实例为氯化钯(作为固体或在盐酸的溶液中, 或作为氯化钠的水溶液)、二氢四氯化钯、四氯化钯二钠、四(三苯基膦)钯(0)、二氯代双(三苯基膦)钯(II)、钯/碳、碳酸钙上的钯和蒙脱土™上的钯。其它适宜的催化剂及配位体, 包括水溶性的, 在 WO 97/00850 均有描述。配位体的用量可高达 1000 钯摩尔当量, 适宜范围为 1-200 钯摩尔当量, 例如 10-30 摩尔当量。所用钯催化剂量可在范围 0.000001-0.5 的 α , α' -二卤代邻二甲苯摩尔当量。

凡使用诸如三苯基膦配位体与钯催化剂结合之场合, 可将配位体与催化剂一起加至反应混合物中, 或将催化剂配位体的混合物预制用于反应。例如, 可将三苯基膦及氯化钯 (PdCl_2) 或钯亚氯酸钠 (Na_2PdCl_4) 的熔融物加以固化, 并加以研碎成粉用于反应。现已发现, 预制的催化剂-配位体的混合物可加快反应时一氧化碳的吸收, 达到提高收率的效果。一般钯对磷的摩尔比为 1:10-1:30, 例如 1:11 或 1:22。

受阻胺碱通常是至少两个脂肪基团, 优选分支的或环脂肪基团的一种受阻胺碱, 或其中 N 原子是在环脂环或芳环中以诱导 N 原子周围空间群的方式被取代的一种受阻胺碱。一般, 它的水溶解度低, 并有 pK_a 约 10 的共轭酸。因此, 它可以是一种杂芳族的碱, 诸如吡啶、或取代吡啶, 例如 2,6-二甲基吡啶。或它可以是仲胺, 对其提供足够空间位阻。适宜的仲胺实例为 2,2,6,6-四甲基-哌啶。但优选为通式为 $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{N}$ 的叔胺, 其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自为 C_{1-10} 烷基(尤其 C_{1-6} 烷基)、 C_{3-6} 环烷基、芳基(尤其苯基、但也可为哌啶基)或芳基(C_{1-4})烷基(尤其苄基), 或其中两个或三个 R^1 、 R^2 及 R^3 的基团与 N 原子结合在一起, 与它们连接一起, 构成任选熔融的和任选包含一个仲环 N 原子的一、二或三个 5-、6-或 7-员的脂环族环。

烷基基团是直链或支链的，和除非加以说明否则均含 1-10 个，尤其 1-6 个，具体 1-4 个碳原子。实例为甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基、仲丁基及叔丁基。环烷基基团包括 3-6 个碳原子，并任选为 C_{1-6} 烷基取代的。实例有环己基、2-甲基环己基和 2-乙基环己基。

5 通式为 $R^1R^2R^3N$ 的适宜叔胺为例如 N,N-二异丙基乙胺 (Hünig 碱)、N,N-二甲基苯胺、三乙胺、叔丁基二甲胺、N,N-二异丙基甲胺、N,N-二异丙基异丁胺、N,N-二异丙基-2-乙基丁胺、三正丁胺、N,N-二环己基甲胺、N,N-二环己基乙胺、N-特-丁基环己胺、N,N-二甲基环己胺、1,5-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-5-烯、1,4-二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷或 2-或 4-二
10 甲基氨基吡啶。

用于与 α , α' -二卤代邻二甲苯起始材料数量相关的受阻胺碱通常摩尔量过剩。优选胺： α , α' -二卤代邻二甲苯的摩尔比在 10:1-1:1 范围，一般为 5:1-2:1，例如 4:1-2.5:1。但是，有将胺： α , α' -二
15 卤代邻二甲苯的比例降至 1:1 以下，只要另外采用一种无机碱，诸如碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠或氢氧化钾，甚至可降至如约 1:100。应该保持每一摩尔 α , α' -二卤代邻二甲苯有 1 摩尔，优选 2 或更多摩尔的碱总量。

当该过程在两相体系中进行时，加入一种相转移催化剂可能会有利。所谓术语“相转移催化剂”指的是一种它至少部分存在于第一相或被第一相（通常有机相）润湿的，可促进第一相反应物与从第二相（通常
20 含水但是有时为固体）转移至第一相的反应物之间反应的物质。反应后该相转移催化剂被释放又再转移反应物。F. V. 德莫洛夫 (Dehmlow) 在“应用化学” (Angewante Chemie) (国际版) 13 (3), 170 (1974) 中综述过相转移催化剂。约塞夫 多克斯 (Jozef Dockx) 在“合成” (1973), 441 - 456 中和 C. M. 斯塔克思 (Starks) 在“美国化学会志” (JACS.,)
25 (93) 1, 元月 13 日, 1971, 195 - 199 中都有另外综述。

适当地是，该相转移催化剂是一种季铵盐或季磷盐，优选为含有大块有机基基团的，通常为烷基或芳烷基基团，使其可溶于有机相。优选的是，相催化剂是一种四烷基或芳烷基（例如苄基）三烷基铵或磷盐，
30 其中连接在各氮或磷原子上的总碳原子数至少为 4。数目多于 70 几乎没有好处。尤其应优选数目为 16-40。

季铵盐的实例有：四甲基氯化铵、十六烷基三甲基溴化铵、双十六

烷基二甲基氯化铵、辛基三丁基氯化铵，三辛基甲基氯化铵(可按 Aliquat™ 336 得到)、苄基二甲基月桂基氯化铵，苄基三乙基氯化铵，二月桂基-二甲氯化铵，四丁基溴化铵和双二十烷基二甲氯化铵。季磷盐的实例有十六烷基三丙基溴化磷和三苯基乙基溴化磷。可适用的其它相转移催化剂包括冠醚和聚乙二醇的变体。如果采用，该相转移催化剂量可为 0.001-0.5 的 α , α' -二卤代邻二甲苯摩尔当量。

该过程可在 20°C 至 120°C 范围，优选在 60-100°C 的任何适宜温度下进行，一般 70-90°C，例如约 70°C。

反应完成后，可加入含水碱液萃取 3-异苯并二氢吡喃-4-酮，形成相应羧酸盐。可通过蒸馏从剩余有机相中回收叔醇和胺，残余物用作回收催化剂源。通过适当调整 pH，用例如盐酸进行酸化，可使水相层中 3-异苯并二氢吡喃-4-酮再生，并将其萃取入适宜溶剂诸如二甲苯中。在惰性气体诸如氮气或一氧化碳保护下用脱气碱液进行碱化，可降低焦油状物的形成。再生 3-异苯并二氢吡喃-4-酮之前，可经过例如蒸馏从含水碱液层回收再利用叔醇及胺。该催化剂也可回收再利用。

反应完结可通过蒸馏回收 3-异苯并二氢吡喃-4-酮。因此，如上所述，第一种方法利用一种碱诸如碱金属氢氧化物，处理反应混合物，分离水相层，调节 pH 再生 3-异苯并二氢吡喃-4-酮，并将其萃取入适当溶剂诸如二甲苯中。然后蒸馏有机萃取物，脱出溶剂，回收 3-异苯并二氢吡喃-4-酮。或者，在第二种方法中，对反应终止的混合物进行酸化，使胺转入水相。然后蒸馏所得含 3-异苯并二氢吡喃-4-酮、叔醇及催化剂的有机相，分别回收叔醇及 3-异苯并二氢吡喃-4-酮。可从蒸馏残渣中回收催化剂，或可能在酸化期间沉淀析出催化剂的一种盐，例如钨盐，并在蒸馏前将其过滤回收。

3-异苯并二氢吡喃-4-酮是有用的，尤其作为制造农产品的一种中间体，尤其 strobilurin 类型的杀菌剂，如 EP A 278595 中所述那些。

本发明以下述实施例说明，其中：

g=克

gc =气相色谱法

mmol=毫摩尔

°C=摄氏度

psi =磅/平方英寸

JRV=夹套式反应器。

以“巴表压”单位记录的压力是用压力计测定的，而非绝对压力。因此，例如，对于 4 巴表压相当于 5 个巴的绝对压力。

实施例 1

将 α , α' -二氯代邻二甲苯 (7.0 克, 39.9 毫摩尔)、N,N-二异丙基乙胺 (15.63 克, 119.7 毫摩尔)、氯化钯 (PdCl_2) 催化剂 (0.021 克, 0.1197 毫摩尔)、水 (7.18 克, 399 毫摩尔) 和三苯基膦 (0.47 克, 1.76 毫摩尔) 及叔丁醇 (11.9 克, 159.6 毫摩尔) 加至 100 毫升圆底烧瓶中, 并通过注射器针用一氧化碳鼓泡。将该反应混合物快速搅拌加热至 70°C 同时对其进行一氧化碳鼓泡。气相色谱定量分析检测 3 小时后的试样表明反应完全。

将氢氧化钠 (6.38 克, 100% 浓度) 和水 (16.5 克) 加至反应化合物中, 在 60°C 下对其搅拌约 1 小时, 然后分离有机相层 A (26.66 克) 及水相层。将浓盐酸 (12.31 克, 35.5% 浓度) 及邻二甲苯 (21 克) 加至水相层中, 在 60°C 下对其搅拌约 1 小时, 然后分离二甲苯溶液 B (26.94 克) 及水相层 C (40.35 克)。气相色谱定量分析表明 3-异苯并二氢吡喃-4-酮含量如下:

有机相层 A	0.04% (0.18% 收率)
二甲苯溶液 B	15.01% (68.48% 收率)
水相层 C	0.2% (1.4% 收率)
3-异苯并二氢吡喃-4-酮总收率 70.06%。	

实施例 2

将氯化钯 (0.043 克, 0.24 毫摩尔)、三苯基膦 (0.93 克, 4 毫摩尔)、N,N-二异丙基乙胺 (31 克, 240 毫摩尔)、水 (14.4 克, 800 毫摩尔)、 α , α' -二氯代邻二甲苯 (14 克, 80 毫摩尔) 及叔戊醇 (33.8 克, 384 毫摩尔) 加至 310 毫升的 PARR 反应器中, 装上搅拌器和一氧化碳进料系统。在温度调节至 70°C 及压力升至 4 巴表压 (60psig) 后启动搅拌机。用一氧化碳使容器压力维持 60psig 并通过冷却/加热使温度保持在 70-75°C 之间。在停止吸收一氧化碳时, 向大气释放压力, 用氢氧化钠水溶液 (12.8 克, 100% 浓度, 320 毫摩尔) 萃取有机相中的 3-异苯并二氢吡喃-4-酮产物。加入盐酸 (7.3 克, 35.5% 浓度, 200 毫摩尔), 再生 3-异苯并二氢吡喃-4-酮, 并使之萃取进入邻二甲苯 (42.5 克, 400 毫摩尔) 中。分析所得溶液中的 3-异苯并二氢吡喃-4-酮, 其含量为 16.8 重量%。这表示由 α , α' -二氯代二甲苯得出的 3-异苯并二氢吡喃-4-酮收率为 75.4%。

实施例 3

将 α , α' -二氯代邻二甲苯 (14.7 克, 95% 浓度, 80 毫摩尔)、N,N-

二异丙基乙胺 (31.4 克, 99% 浓度, 250 毫摩尔)、二氢四氯化钯 (H_2PdCl_4) 催化剂的水溶液 (0.1271 克, 53.8% 浓度, 0.27 毫摩尔)、叔戊醇 (28.2 克, 95% 浓度, 300 毫摩尔)、水 (14.4 克, 800 毫摩尔) 和三苯基膦 (0.93 克, 99% 浓度, 3.5 毫摩尔) 装入 300 毫升的 Inconel™ 的压力釜中。该压力釜在最后加压至 4 巴表压前在 5 巴表压下用一氧化碳气体吹扫 3 次。对该反应化合物进行约 900 转/分的剧烈搅拌, 并加热至 70℃。达到该温度后, 将该反应混合物在 70℃ 下搅拌约 4 小时, 并保持在约 4 巴表压下, 注意一氧化碳气体的吸收速率。在观察到不再消耗一氧化碳时, 即判断反应完成。接着将该反应混合物迅速冷却至 40℃ 以下, 取样用气相色谱检验其起始材料的存在。将水 (33 克) 和氢氧化钠 (27.4 克, 47% 浓度) 加一部分至敞口压力釜中, 然后封闭压力釜, 用 5 巴表压的一氧化碳吹扫三次后, 使其最后加压至 1 巴表压。然后在 1-2 巴 (CO 压力) 表压及 60℃ 下搅拌该反应混合物约 1 小时。然后将两相转移至热分离器中 (敞口), 在 60℃ 下进行分离, 再抽出水相待进一步处理。

在 60℃ 下 (敞口), 将水相小心地加至存放的邻二甲苯 (41.4 克) 与浓盐酸 (19.8 克, 36% 浓度) 的溶液中。于 60℃ 下搅拌该混合物 1 小时, 然后进行分离, 得到含水废液流和含产物 3-异苯并二氢吡喃-4-酮的二甲苯溶液; 收率 83.7%。

重复试验得收率 83.9%。

20 实施例 4

将 α, α' -二氯代邻二甲苯 (14.7 克, 95% 浓度, 80 毫摩尔), N,N-二异丙基乙胺 (25.5 克, 99% 浓度, 200 毫摩尔), 二氢四氯化钯 (H_2PdCl_4) 催化剂的水溶液 (0.0586 克, 53.8% 浓度, 0.126 毫摩尔)、叔戊醇 (14.1 克, 163 毫摩尔)、水 (28.8 克, 1600 毫摩尔) 和三苯基膦 (2.1 克, 95% 浓度, 8.0 毫摩尔) 装入 300 毫升的 Inconel™ 的压力釜中。对该压力釜在最后加压至 4 巴表压前用 5 巴表压的一氧化碳气体吹扫 3 次。对该反应混合物进行剧烈搅拌 (约 900 转/分) 并加热至 70℃。达到该温度后, 70℃ 下搅拌反应混合物约 4 小时, 并保持 4 巴表压和注意一氧化碳气体的吸入速率。观察到不再消耗一氧化碳时, 即判断为反应完成。接着迅速冷却该反应混合物至 40℃ 以下, 取样用色谱检验起始材料的存在。加一部分水 (33 克) 和氢氧化钠 (27.4 克, 47% 浓度) 至敞口压力釜中, 然后封闭压力釜, 并在最后加压至 1 巴表压之前, 用 5 巴表压的一氧化碳

气体吹扫三次。然后在 1-2 巴 (CO 压力) 表压及 60℃ 下搅拌该反应混合物约 1 小时。将此两相转移至热分离器中 (敞口), 在 60℃ 下进行分离, 再抽出水相作进一步处理。

在 60℃ 下 (敞口), 将该水相小心地加至搅拌的邻二甲苯 (41.4 克) 和浓盐酸 (19.8 克, 36% 浓度) 的溶液中。于 60℃ 下搅拌该混合物 1 小时, 然后进行分离, 得到含水废液流和含产物 3-异苯并二氢吡喃-4-酮的二甲苯溶液; 收率 75.8%。

实施例 5

将 α, α' -二氯代邻二甲苯 (14.7 克, 95% 浓度, 80 毫摩尔), N,N-二异丙基乙胺 (29.24 克, 99% 浓度, 224 毫摩尔), 二氢四氯化钯 (H_2PdCl_4) 催化剂的水溶液 (0.075 克, 53.8% 浓度, 0.16 毫摩尔)、叔戊醇 (21.37 克, 99% 浓度, 240 毫摩尔)、水 (25.2 克, 1400 毫摩尔) 和三苯基膦 (2.11 克, 99% 浓度, 8 毫摩尔) 装入 310 毫升的装有搅拌器和一氧化碳加料系统的 PARR 压力釜中。对该压力釜用一氧化碳增压至 60psi, 并使在 70℃ 下进行的整个反应过程保持该压力。在观察到没有进一步消耗一氧化碳时, 即判断反应完成。

将压力釜内的物料转移至烧杯中, 取出反应混合物试样。对该压力釜抽真空, 用真空置换法将反应混合物再加至该压力釜中。在同一烧杯中用粒状氢氧化钠 (12.8 克, 100% 浓度) 及水 (22.32 克) 制备氢氧化钠溶液。也将其用真空置换法转移至压力釜中。在 60℃ 及 15psi 下搅拌该混合物 1 小时, 然后将物料转移至分离漏斗。分离两相, 得到水相层, 送去进行酸处理, 并得到有机相层 46.99 克。将水相层加至 60℃ 下的二甲苯 (42.46 克) 与浓盐酸 (20.56, 浓度 35.5%) 的搅拌混合物中。于 60℃ 下搅拌该混合物 1 小时, 然后进行分离, 得到水相层 (77.56 克) 和二甲苯溶液 (53.25 克)。定量分析表明, 有机层中 0.03% 的 3-异苯并二氢吡喃-4-酮, 46.99 克 (收率 0.12%); 水相层中 0.19% 的 3-异苯并二氢吡喃-4-酮, 77.56 克 (收率 0.25%) 和在二甲苯溶液中 18.04% 的 3-异苯并二氢吡喃-4-酮, 53.25 克 (收率 81.13%); 总化学收率 82.5%。

实施例 6

将 α, α' -二氯代邻二甲苯 (14.7 克, 95% 浓度, 80 毫摩尔), N,N-二异丙基乙胺 (31.4 克, 99% 浓度, 240 毫摩尔, 脱氮气)、叔戊醇 (33.8 克, 100% 浓度, 384 毫摩尔, 脱氮气)、氯化钯 ($PdCl_2$) 催化剂 (0.043 克,

99%浓度, 0.24 毫摩尔)、三苯基膦(2.12 克, 99%浓度, 8 毫摩尔)和水(14.4 克, 800 毫摩尔, 脱氮气)装入 310 毫升的 Inconel™ 的压力釜。在最后增压至 4 巴表压前, 对该压力釜用 5 巴表压一氧化碳(工业级)吹扫 3 次。以 1000 转/分的速度搅拌该反应液, 并加热至 70℃。保持该
5 反应温度 70℃ 约 4 小时, 整个反应期间保持一氧化碳压力约 4 巴表压, 注意一氧化碳的吸收速率。在观察到没有进一步消耗一氧化碳时, 即认为反应完成。从压力釜中取出反应液的搅拌样品, 用气相色谱检测 α , α' -二氯代邻二甲苯的存在。

冷却压力釜至 60℃, 停止搅拌, 放空压力至约 1 巴表压。利用余压
10 放出反应液(透明, 琥珀色, 单相)至已达到 60℃ 并用氮气吹扫过的夹套式反应器中(JRV)。在 JRV 整个处理过程保持正压的氮气流, 以防止氧侵入。通过一个已用氮气吹扫的平衡滴加漏斗将氢氧化钠(60.9 克, 21%浓度, 脱氮气)的水溶液加至搅拌反应液中。搅拌所得溶液约 1 小时, 然后令其沉降, 达到可进行相分离的程度。相分离包括上层透明红色有机相、下层透明红色的含水碱液相和在界面处的略黑分散相。称量取出
15 下层的碱液相并储存起来用于后处理。在放出下层相后可见黏附于 JRV 上的黑色分散相。然后用空气吹上层有机相令空气进入。1-2 分钟内有机相出现剧烈形成焦油状物, 证明在处理过程中需要防氧以免焦油形成。然后放出有机相。将碱液相敞口再引至已加热 60℃ 并以 400 转/
20 分进行搅拌的干净 JVR 中。

将邻二甲苯(42.5 克, 100%浓度, 400 毫摩尔)加至 JRV 中, 接着小心添加盐酸(20.3 克, 36%浓度, 0.2 毫摩尔)。冒烟明显, 对该液搅拌约 1 小时。然后将该液静置于 60℃ 下使之能分离两相。称量取出下层透明酸性液相, 然后分出上层含 3-异苯并二氢吡喃-4-酮(约 18.8 重量
25 %)的透明红/琥珀色邻二甲苯溶液。用气相色谱分析以前回收的有机相、酸液相和邻二甲苯溶液中的 3-异苯并二氢吡喃-4-酮; 收率: 有机相中 0.37%、酸液相中 1.56%、邻二甲苯溶液中 73.9%; 总收率 75.8%。

实施例 7

将 α , α' -二氯代邻二甲苯(7.35 克, 95%浓度, 40 毫摩尔), N, N-
30 二异丙基乙胺(15.7 克, 99%浓度, 120 毫摩尔), 二氢四氯化钯(H_2PdCl_4) 催化剂的水溶液(0.0651 克, 53.8%浓度, 0.14 毫摩尔)、叔戊醇(14.1 克, 95%浓度, 150 毫摩尔)、水(14.4 克, 800 毫摩尔)和三苯基膦(1.1

克，99%浓度，4毫摩尔)装入100毫升圆底烧瓶中。封闭该容器，并用一氧化碳气真空吹扫3次。剧烈搅拌(约900转/分)反应器内物料并加热至70℃，并通过一氧化碳稳定鼓泡通入混合物。达到该温度后，在70℃下搅拌反应混合物约2.25小时，保持稳定鼓泡。对反应化合物取样，
5 用色谱检验起始材料的存在。

加入部分氢氧化钠溶液(30.2克，21%浓度)至封闭的烧瓶中，然后再鼓泡一氧化碳通入该混合物。在60℃下搅拌该反应混合物，同时稳定鼓泡约1小时。将此两相转移至热分离器中(敞口)，于60℃下进行分离，再抽出水相作进一步处理。有机相保留，用于反应循环(见循环
10 1)。

在60℃下(敞口)，将水相小心地加至的二甲苯(20.7克)和浓盐酸(9.9克，36%浓度)的溶液中。于60℃下搅拌该混合物1小时，然后进行分离，得到含水废液流和含产物3-异苯并二氢吡喃-4-酮的二甲苯溶液。

15 循环 1

将上述所得的有机相加至100毫升的圆底烧瓶中。将如上同样量的 α ， α' -二氯代邻二甲苯、三苯基磷、水及钨催化剂加至同一烧瓶中。封闭容器，用一氧化碳真空吹扫三次。剧烈搅拌(约900转/分)反应器内物料并加热至70℃，同时将一氧化碳稳定鼓泡通入该混合物。达到
20 该温度后，在70℃下搅拌反应混合物约2小时，保持稳定鼓泡。对反应混合物取样，用气相色谱检验起始材料的存在。

添加一部分氢氧化钠溶液(30.2克，21%浓度)至封闭的烧瓶中。再将一氧化碳鼓泡通入该混合物。在60℃下搅拌该反应混合物并稳定鼓泡约1小时。将该两相转移至热分离器中(敞口)，60℃下加以分离，再
25 抽出水相去待进一步处理。保留有机相，用于反应循环(见循环2)。

在60℃下(敞口)，将水相小心地加至二甲苯(20.7克)和浓盐酸(9.9克，36%浓度)的搅拌溶液中。于60℃下搅拌该混合物1小时，然后进行分离，得到含水废液流和含产物3-异苯并二氢吡喃-4-酮的二甲苯溶液。

30 循环 2

将上述循环1所得的有机相加至100毫升的圆底烧瓶中。将如上同样量的 α ， α' -二氯代邻二甲苯、三苯基磷及水加至同一烧瓶中。封闭

该容器，并用一氧化碳气真空吹扫三次。剧烈搅拌(约 900 转/分)反应器内物料，并加热至 70℃，稳定鼓泡一氧化碳通入该混合物。达到该温度后，在 70℃下搅拌该反应混合物约 2 小时，保持稳定鼓泡。对反应混合物取样，用气相色谱检验起始材料的存在。

- 5 加一部分氢氧化钠溶液至烧瓶中，封闭烧瓶，然后再将一氧化碳气体鼓泡通入该混合物。在 60℃下搅拌该反应混合物并稳定鼓泡约 1 小时。将两相转移至热分离器中(敞口)，于 60℃下进行分离，再抽出水相待进一步处理(注：在此处观察到形成焦油)。

- 10 小心地将水相加至在 60℃(敞口)下的二甲苯(20.7 克)和浓盐酸(9.9 克，36%浓度)的搅拌溶液中。于 60℃下搅拌该混合物 1 小时，然后进行分离，得到含水废液流和含产物 3-异苯并二氢吡喃-4-酮的二甲苯溶液。

收率：初期试验为 82.3%；循环 1 为 69.9%；循环 2 为 73.3%。

实施例 8

- 15 将 α, α' -二氯代邻二甲苯(14.24 克，98.3%浓度，80 毫摩尔)，N,N-二异丙基乙胺(31.33 克，99%浓度，240 毫摩尔)，叔戊醇(21.37 克，99%浓度，240 毫摩尔)、水(28.8 克，1600 毫摩尔)和如下所述预制的催化剂混合物(1.065 克，得出 3.52 毫摩尔三苯基膦和 0.16 毫摩尔的催化剂)装入 310 毫升哈氏合金(Hastelloy™)压力釜中。在最后增压至 30psi
- 20 前，将该压力釜用 75psi 压力的一氧化碳(优质级)吹扫 3 次。在 1000 转/分转速下搅拌该反应液，同时加热至 70℃。将反应温度保持在 70℃下，整个反应期间保持压力 30psi。在停止吸入一氧化碳时，即可认为反应完成。放空反应器压力至约 15psi，加热混合物至 100℃，以利于钯的沉淀。在 500 转/分搅拌及 100℃下反应 1 小时，然后转移至氮气保护的 JRV 中。将氢氧化钠水溶液(60.59 克，21%浓度)加至该 JRV 中，
- 25 并维持氮气保护于 60℃下搅拌 1 小时。然后进行分离，得到下层水相，留下待进一步处理，和上层有机相(48.32 克)。将水相层与二甲苯(42.46 克)和浓盐酸(20.56 克，35.5%浓度)一起再加至该反应容器中。在 60℃下搅拌该混合物约 1 小时，然后进行分离，得到下层水相(97.0 克；3-
- 30 异苯并二氢吡喃-4-酮浓度 0.22%；收率 1.8%)和上层 3-异苯并二氢吡喃-4-酮的二甲苯溶液(52.59 克；3-异苯并二氢吡喃-4-酮浓度 17.84%；收率 79.15%)。气相色谱定量分析的总化学收率，80.95%。

预制催化剂混合物的制备

将三苯基膦(10.1010 克, 38.1 毫摩尔)装入 100 毫升三颈圆底烧瓶中, 快速加热搅拌至 90℃, 使之形成熔融体。将氯化亚钯酸钠(Na_2PdCl_4)溶液(1.4594 克, 1.732 毫摩尔)滴加至熔融体中, 搅拌该反应混合物直至形成黄色浆液状催化剂混合物。冷却该混合物, 使催化剂固化。从烧瓶中取出该固体, 用研钵及研杵加以粉碎。将该催化剂直接用于上述羰基化反应中。设定化学定量收率 100%, 催化剂钯浓度达到 1.60 重量%(钯对磷的摩尔比为 1:22)。

实施例 9

用 1 巴表压氮气吹扫放空反应容器 4 次。将叔戊醇(48 公斤, 0.55 公斤摩尔)、去离子水(92 公斤, 5 公斤摩尔)、 α, α' -二氯代邻二甲苯(45 公斤, 0.25 公斤摩尔)加至反应器中, 将叔戊醇(10 公斤, 0.11 公斤摩尔)用于洗涤管线中残余 α, α' -二氯代邻二甲苯和按下述方法添加前形成的氯化钯-三苯基膦催化剂物质。

15 催化剂制备

将三苯基膦(1.50 公斤, 0.0057 公斤摩尔)装入 2 升反应容器中, 快速搅拌加热至 90℃以形成熔融体。将氯化钯的盐酸溶液(0.125 公斤, 0.00025 公斤摩尔)滴加至该熔融体中, 搅拌该反应混合物直至形成黄色浆液状催化剂。自加热源移开该反应容器, 将黄色浆液倾入耐热玻璃皿上。该催化剂迅速固化, 并用研钵及研杵加以粉碎, 作为反应用的粉末。重复上述过程进行第二次三苯基膦的(1.5 公斤, 0.0057 公斤摩尔)加料, 并设定化学定量收率为 100%, 催化剂钯浓度达 1.66%。

用 1 巴表压的氮气吹扫并放空反应器 4 次。将 N,N-二异丙基乙胺(99 公斤, 0.75 公斤摩尔)加至反应器中, 并将叔戊醇(10 公斤, 0.11 公斤摩尔)用于洗涤管线中残余 N,N-二异丙基乙胺。用 1 巴表压氮气吹扫并放空反应器 4 次, 然后, 用 4 巴表压一氧化碳吹扫及放空 2 次。在 3-3.5 巴表压的一氧化碳下加热该反应器至 40℃。反应放热使浴温升至 70℃。然后用加压热水控制浴温在 $70^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$, 直至一氧化碳吸收终止(约 10 公斤)。排放一氧化碳, 将反应容器压力降至大气压, 并将反应容器温度降至 40℃。用 1 巴表压的氮气吹扫并放空反应容器 4 次。反应结束时用气相色谱分析反应容器中的物料。

用 4 巴表压一氧化碳吹扫及放空反应容器 2 次, 并用一氧化碳保持

1 巴的压力。将反应容器加热至 100℃，并维持该温度 1 小时，后排放
一氧化碳，将反应容器的压力降至常压。冷却反应容器至 55-60℃，用
1 巴表压的氮气吹扫及放空 4 次。将去离子水(108 公斤，6 公斤摩尔)
及 47%的氢氧化钠(87 公斤，1.025 公斤摩尔)加至该反应容器中。将反
5 应容器温度在 55-60℃维持 30 分钟，搅拌停止后，将物料沉降 1 小时。
分离下层水相，并用 Pa11 筛瓶过滤，有机相搅拌后排出至接地的桶中。

在真空 50 毫米汞柱 55℃温度下蒸馏水相直至馏出物外观出现变
化。然后将馏出物放至接地的桶中。将邻二甲苯(130 公斤，1.28 公斤
摩尔)和盐酸(65 公斤，0.64 公斤摩尔)加至保留的水相中，整个添加过
10 程要保持反应容器温度在 55-60℃。在 55-60℃下搅拌该反应容器 1 小
时，然后分析 pH(<2)。停止搅拌后，沉降该物料 1 小时，分离水相及
邻二甲苯相至各自的接地桶中。经分析，邻二甲苯溶液(166.5 公斤)中
3-异苯并二氢吡喃-4-酮浓度为 18.37 重量%(按 100 重量%计 30.5 公
斤)。这表示分离收率 82.58%。该方法化学收率分析为 84.53%。