



(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 I538900 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：101112665

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07C253/08 (2006.01) C07C255/36 (2006.01)

(30)優先權：2011/04/12 日本 2011-088128

(71)申請人：住友化學股份有限公司 (日本) SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：鳥海達也 TORIUMI, TATSUYA (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 2311800A1 US 4175093

US 20110034718A1

審查人員：蔡榮哲

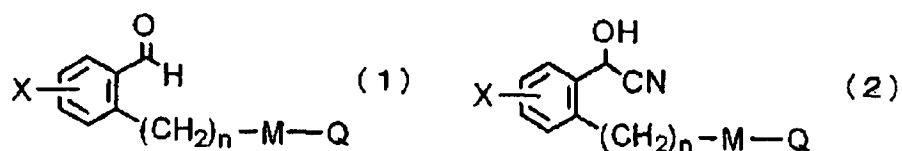
申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 30 頁

(54)名稱

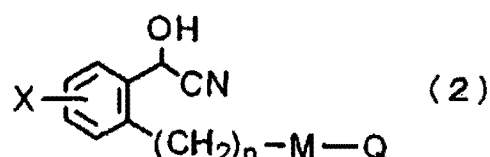
苯乙醇腈化合物之製造方法

(57)摘要

本發明係關於一種下述式(2)所示之苯乙醇腈化合物之製造方法，其特徵在於包括如下步驟：於溶劑中，於相轉移觸媒之存在下使下式(1)所示之苯甲醛化合物、與選自由金屬氰化物及氰化氫所組成之群中之至少一種進行反應之步驟。



特徵化學式：



公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101112665

※申請日：101.4.10

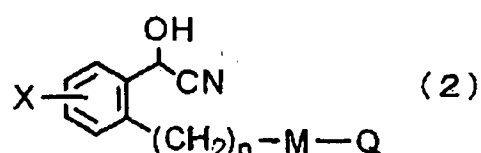
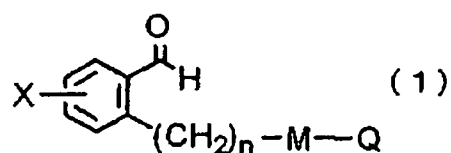
※IPC 分類：C07C ^{253/08} (2006.01)
^{255/36} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

苯乙醇腈化合物之製造方法

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種下述式(2)所示之苯乙醇腈化合物之製造方法，其特徵在於包括如下步驟：於溶劑中，於相轉移觸媒之存在下使下式(1)所示之苯甲醛化合物、與選自由金屬氰化物及氰化氫所組成之群中之至少一種進行反應之步驟。



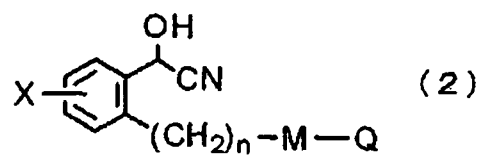
三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



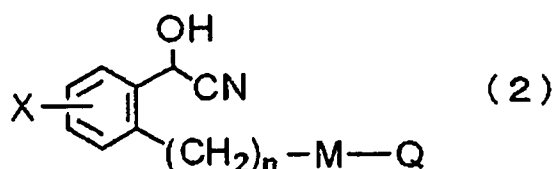
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種苯乙醇腈化合物之製造方法。

【先前技術】

2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯乙醇腈等式(2)所示之苯乙醇腈化合物例如用作醫農藥之製造原料或製造中間物，



(式中，Q表示可具有取代基之碳數為1~14之烴基、可具有取代基之碳數為3~12之雜環基、可具有取代基之亞甲基胺基、可具有取代基之碳數為2~15之醯基、可具有取代基之碳數為1~14之取代磺醯基；X表示氫原子、鹵素原子、可具有取代基之碳數為1~8之烷基或可經保護之羥基；M表示氧基(-O-)、硫基(-S-)、亞磺醯基(-SO-)、磺醯基(-SO₂-)、-NR¹-或單鍵，R¹表示氫原子、碳數為1~8之烷基或碳數為1~9之醯基；n表示0、1或2)。

作為苯乙醇腈化合物之製造方法，例如專利文獻1中記載有藉由於醚與水之混合溶劑中將2-(2,4-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛、氰化鉀、及氰化銨混合，而獲得2-(2,4-二甲基苯氧基甲基)苯乙醇腈之方法。又，專利文獻2中記載有藉由於甲醇與水之混合溶劑中將2-(4-氯-α-甲基亞苄基胺基氧基甲基)苯甲醛、氰化鈉、及亞硫酸氫鈉混合，而獲得2-(4-氯-α-甲基亞苄基胺基氧基甲基)苯乙醇腈之方法。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]US 5,145,980 (METHOD 8)

[專利文獻2]日本專利特開平9-95462號公報(實施例11)

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

專利文獻1及2所記載之方法就苯乙醇腈化合物之產率較低之方面而言，未必為可令人充分滿意之製造方法。

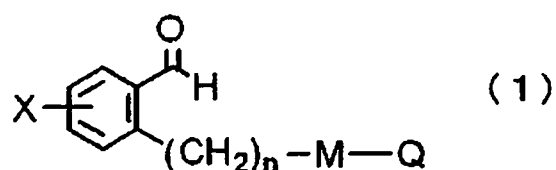
[解決問題之技術手段]

本發明者進行努力研究，而完成了本發明。

即，本發明如以下所述。

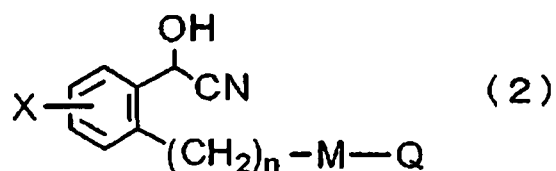
[1] 一種式(2)所示之苯乙醇腈化合物之製造方法，其特徵在於包括如下步驟：

於溶劑中，於相轉移觸媒之存在下使式(1)所示之苯甲醛化合物、與選自由金屬氰化物及氰化氫所組成之群中之至少一種進行反應之步驟，



(式中，Q表示可具有取代基之碳數為1~14之烴基、可具有取代基之碳數為3~12之雜環基、可具有取代基之亞甲基胺基、可具有取代基之碳數為2~15之醯基、可具有取代基之碳數為1~14之取代磺醯基；X表示氫原子、鹵素原子、可

具有取代基之碳數為1~8之烷基或可經保護之羥基；M表示氧基(-O-)、硫基(-S-)、亞磺基(-SO-)、磺基(-SO₂-)、-NR¹-或單鍵，R¹表示氫原子、碳數為1~8之烷基或碳數為1~9之酯基；n表示0、1或2)



(式中，Q、X、M及n分別表示與上述相同之含義)。

[2] 如上述[1]之製造方法，其中溶劑含有醇。

[3] 如上述[1]之製造方法，其中溶劑為選自由芳香族烴、脂肪族烴及鹵化烴所組成之群中之至少一種、水、及醇之混合溶劑。

[4] 如上述[3]之製造方法，其中溶劑為將pH值調整至6~8者。

[5] 如上述[4]之製造方法，其中溶劑為藉由與乙酸或鹽酸混合而將pH值調整至6~8者。

[6] 如上述[1]至[5]中任一項之製造方法，其中相轉移觸媒為四級銨鹽、四級鎂鹽或冠醚。

[7] 如上述[1]至[5]中任一項之製造方法，其中相轉移觸媒為選自由溴化四正丁基銨、氯化苄基三乙基銨及氯化甲基三丁基銨所組成之群中之至少一種。

[8] 如上述[1]至[7]中任一項之製造方法，其中選自由金屬氰化物及氰化氫所組成之群中之至少一種之使用量，相對於上述式(1)所示之苯甲醛化合物1莫耳為1.2莫耳~3.0

莫耳之範圍。

[9] 如上述[1]至[8]中任一項之製造方法，其中式(1)及式(2)中，Q為可具有取代基之苯基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為1。

[10] 一種式(2)所示之苯乙醇腈化合物之製造方法，其特徵在於包括如下步驟：

將式(1)所示之苯甲醛化合物，選自由金屬氰化物及氰化氫所組成之群中之至少一種，相轉移觸媒，選自由芳香族烴、脂肪族烴及鹵化烴所組成之群中之至少一種，水，及醇加以混合之混合步驟，以及於上述混合步驟所得之混合液中添加酸，而將該混合液之水層之pH值保持在6~8之步驟。

[11] 如上述[10]之製造方法，其中酸為乙酸或鹽酸。

[12] 如上述[10]之製造方法，其中相轉移觸媒為四級銨鹽、四級鎘鹽或冠醚。

[13] 如上述[11]之製造方法，其中相轉移觸媒為選自由溴化四正丁基銨、氯化苄基三乙基銨及氯化甲基三丁基銨所組成之群中之至少一種。

[14] 如上述[10]至[13]中任一項之製造方法，其中選自由金屬氰化物及氰化氫所組成之群中之至少一種之使用量，相對於上述式(1)所示之苯甲醛化合物1莫耳為1.2莫耳~3.0莫耳之範圍。

[15] 如上述[10]至[14]中任一項之製造方法，其中式(1)及式(2)中，Q為可具有取代基之苯基，X為氫原子，M為

氧基(-O-), n 為1。

[發明之效果]

根據本發明，可提供一種可以優異之產率製造苯乙醇腈化合物之方法。

【實施方式】

以下，詳細地說明本發明。本發明係關於一種式(2)所示之苯乙醇腈化合物(以下，有時稱為「化合物(2)」)之製造方法，其特徵在於包括如下步驟：於溶劑中，於相轉移觸媒之存在下使式(1)所示之苯甲醛化合物(以下，有時稱為「化合物(1)」)、與選自由金屬氰化物及氰化氫所組成之群中之至少一種(以下，有時稱為「氰化劑」)進行反應之步驟(以下，有時稱為「本反應」)。

式(1)及式(2)中，作為 Q 所表示之可具有取代基之碳數為1~14之烴基中之碳數為1~14之烴基，例如可列舉碳數為6~14之芳基、碳數為1~14之烷基、碳數為2~14之烯基、碳數為2~14之炔基。

作為碳數為6~14之芳基，例如可列舉苯基、1-萘基、2-萘基，該碳數為6~14之芳基，於可進行取代之位置例如可具有1~5個對本反應為非活性之取代基，較佳為可具有1~4個取代基，更佳為可具有1~3個取代基。具有複數個取代基之情形時，該等取代基各自獨立，複數個取代基可相同，亦可不同。作為碳數為6~14之芳基可任意地具有之取代基，例如可列舉選自以下之群P1中之至少一種基。

以下，低級係指該基所含有之碳數為1~8，較佳為該基

所含有之碳數為6以下，更佳為該基所含有之碳數為4以下。

群P1：

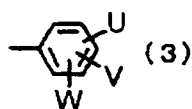
甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基等低級烷基；乙烯基、2-丙烯基、巴豆基等低級烯基；乙炔基、炔丙基、丁炔基等低級炔基；環丙基、環戊基、環己基等低級環烷基；甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基等具有低級烷氧基之低級烷基；環戊烯基、環己烯基等低級環烯基；乙醯基、丙醯基、異丁醯基等低級烷醯基；三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三丙基矽烷基、三丁基矽烷基等三低級烷基矽烷基；二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、2-溴乙基、2,3-二氯丙基等鹵化低級烷基；二甲胺基、二乙胺基等二低級烷基胺基；苯基；苄基、苄乙基等具有苯基之低級烷基；苯乙烯基、肉桂基等具有苯基之低級烯基；3-呋喃甲基、2-呋喃乙基等具有呋喃基之低級烷基；3-呋喃乙烯基、2-呋喃丙烯基等具有呋喃基之低級烯基；氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等鹵素原子；硝基；氰基；甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基等低級烷硫基；甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基等低級烷氧羰基；甲醯基；可經甲醯基等保護之胺基；甲胺基、乙胺基等單低級烷基胺基；甲基羰胺基等經低級烷基羰基單取代之胺基；-OR所示之基(R表示氫原子或選自以下之群P2中之基)以及-CH₂-G-R'[G表示氧基(-O-)、硫基(-S-)或-NR''-(此處，R''表示氫原子或低級烷基)，R'表示苯

基；2-氯苯基、4-氯苯基等鹵化苯基；2-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基等低級烷氧基苯基；吡啶基或嘧啶基]。

群P2:

甲基、乙基、丙基、丁基等低級烷基；乙烯基、2-丙烯基、巴豆基等低級烯基；乙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基等低級炔基；二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、2-溴乙基、2,3-二氯丙基等鹵化低級烷基；乙醯基、丙醯基、丁醯基等低級烷醯基；苯基等芳基；3-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基等低級烷氧基苯基；3-硝基苯基、4-硝基苯基等硝基苯基；苄基、苯乙基、苯基丙基等具有苯基之低級烷基；3-氰基苯基甲基、4-氰基苯基乙基等具有氰基苯基之低級烷基；苯甲醯基；四氫吡喃基；吡啶基；三氟甲基吡啶基；嘧啶基；苯并噻唑基；喹啉基；苯甲醯基甲基、苯甲醯基乙基等具有苯甲醯基之低級烷基；以及苯磺醯基、對甲苯磺醯基等具有低級烷基之苯磺醯基。

可具有取代基之碳數為6~14之芳基，較佳為可具有取代基之苯基，更佳為式(3)所表示之基。式(3)中，U、V及W分別獨立地較佳為氫原子、鹵素原子、低級烷基、鹵化低級烷基、具有低級烷氧基之低級烷基、-OR所示之基、低級烷硫基、可經保護之胺基或單低級烷基胺基或二低級烷基胺基。



(式中，U、V及W分別獨立為氫原子或選自上述群P1中之基)

U、V及W分別獨立地較佳為氫原子、氯原子、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、甲硫基或二甲胺基，更佳為氫原子、氯原子、甲基或甲氧基。

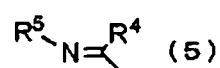
作為Q所表示之可具有取代基之碳數為1~14之烴基中的碳數為1~14之烷基，例如可列舉甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基，較佳為碳數為1~8之烷基，更佳為碳數為1~4之烷基。

作為Q所表示之可具有取代基之碳數為1~14之烴基中的碳數為2~14之烯基，例如可列舉乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、1,3-己二烯基、2,4-己二烯基、3,5-己二烯基，較佳為碳數為2~8之烯基，更佳為碳數為3~6之烯基。

作為Q所表示之可具有取代基之碳數為1~14之烴基中的碳數為2~14之炔基，例如可列舉乙炔基、炔丙基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基，較佳為碳數為2~6之炔基，更佳為碳數為2~4之炔基。

Q所表示之可具有取代基之碳數為1~14之烴基中的碳數為1~14之烷基、碳數為2~14之烯基及碳數為2~14之炔基，於可進行取代之位置亦可具有對本反應為非活性之取代基，作為該等烷基、烯基及炔基所任意具有之取代基，例

如可列舉U、V及W中所例示之鹵素原子、低級烷硫基、可經保護之胺基，又，例如可列舉下述 R^4 及 R^5 中之低級烷基亞磺醯基、低級烷基磺醯基，又，例如可列舉Q中所例示之可具有取代基之碳數為6~14之芳基，又，例如可列舉下述可具有取代基之碳數為3~12之雜環基，進而例如可列舉甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基等碳數為1~8之烷氧基(該烷氧基之碳數較佳為1~4)，具有氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等鹵素原子(該鹵素原子較佳為氟原子)之鹵化烷氧基(具體而言，為二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基等)，具有甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等碳數為1~8之烷氧基(該烷氧基之碳數較佳為1~4)之烷氧基烷氧基(具體而言，為甲氧基甲氧基、2-甲氧基乙氧基、乙氧基甲氧基等)；式(5)所示之基。



(式中， R^4 及 R^5 分別獨立地表示氫原子、可具有取代基之低級烷基、醯基、低級烷硫基、低級烷基亞磺醯基、低級烷基磺醯基、可經保護之胺基、環烷基、可具有取代基之芳基或可具有取代基之雜環基，或者 R^4 與 R^5 鍵結而形成之可含有雜原子之單環或多環)

作為 R^4 或 R^5 所表示之可具有取代基之低級烷基，例如可列舉與U、V及W中所例示之低級烷基、鹵化低級烷基、具有低級烷氧基之低級烷基相同者，較佳為甲基或乙基。

作為 R^4 或 R^5 所表示之醯基，例如可列舉低級烷基羧基、芳基羧基等。作為該低級烷基羧基，例如可列舉乙醯基、三氟乙醯基、丙醯基、丁醯基。作為該芳基羧基，例如可列舉苯甲醯基、萘甲醯基等碳數為7~15之芳基羧基。

作為 R^4 或 R^5 所表示之低級烷硫基、可經保護之胺基，分別可列舉與U、V及W中所例示之低級烷硫基相同之基、與可經保護之胺基相同之基。

作為 R^4 或 R^5 所表示之低級烷基亞磺醯基，例如可列舉甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、丙基亞磺醯基，較佳為甲基亞磺醯基。

作為 R^4 或 R^5 所表示之低級烷基磺醯基，例如可列舉甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基等，較佳為甲磺醯基。

作為 R^4 或 R^5 所表示之環烷基，例如可列舉環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等碳數為3~7之環烷基，較佳可列舉碳數為5~6之環烷基。

作為 R^4 或 R^5 所表示之可具有取代基之芳基，例如可列舉苯基、萘基(例如1-萘基)、蒽基等碳數為6~14之芳基，較佳為苯基。該芳基亦可於可進行取代之位置具有例如1~3個取代基。作為該芳基所任意具有之取代基，可列舉鹵素原子、可具有取代基之低級烷基、-OR所示之基(R表示與上述相同之意義)、低級烷硫基、可經保護之胺基、硝基、苯基、氰基等。

作為 R^4 或 R^5 所表示之芳基所任意具有之取代基的鹵素原子，例如可列舉氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。作為

可具有取代基之低級烷基，可列舉與U、V及W中所例示之低級烷基、鹵化低級烷基、具有低級烷氧基之低級烷基相同者，較佳為低級烷基或鹵化低級烷基，更佳為甲基或三氟甲基。作為-OR所示之基，可列舉甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等低級烷氧基；乙烯氧基、烯丙氧基、巴豆氧基等低級烯氧基；乙炔氧基、炔丙氧基、丁炔氧基等低級炔氧基；二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基等鹵化低級烷氧基；苯氧基、萘氧基等芳氧基，較佳為甲氧基、烯丙氧基、炔丙氧基或二氟甲氧基。作為低級烷硫基，例如可列舉甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基，較佳為甲硫基或乙硫基，更佳為甲硫基。作為可經保護之胺基，例如可列舉胺基；甲胺基、乙胺基等單低級烷基胺基；二甲胺基等二低級烷基胺基。

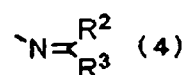
作為 R^4 或 R^5 所表示之可具有取代基之雜環基，可列舉環內例如含有1~4個、較佳為1~2個雜原子(例如氧原子、氮原子、硫原子)之雜環基，例如可列舉吡啶基、嗒吡基、吡唑基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、呋唑基、異呋唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、吡嗪基、嗎啉基、哌嗪基。雜環基較佳為呋喃基(例如2-呋喃基)、噻吩基(例如2-噻吩基)、吡啶基(例如2-吡啶基)、吡嗪基(例如2-吡嗪基)、嘧啶基(例如2-嘧啶基)或嗎啉基。該雜環基亦可於可進行取代之位置具有取代基，作為該取代基，可列舉與 R^4 或 R^5 所表示之芳基所任意具有之取代基相同之基。

R^4 與 R^5 鍵結而形成之可含有雜原子之單環或多環係 R^4 及

R^5 與該等各自鍵結之碳原子及氮原子共同形成之可含有雜原子(例如氧原子、氮原子、硫原子)之4~8員環，該環亦可形成縮合環。作為該單環或多環，例如可列舉環戊烷環、環己烷環、茚滿、1,2,3,4-四氫萘環、5,6,7,8-四氫喹啉環、4,5,6,7-四氫苯并[b]呋喃環。

作為Q所表示之可具有取代基之碳數為3~12之雜環基中的碳數為3~12之雜環基，例如可列舉含有選自由氮原子、氧原子及硫原子所組成之群中之1~4個雜原子作為環構成原子的5~7員雜環基。該等雜環基亦可進而與別的雜環或苯環形成縮合環。作為碳數為3~12之雜環基，例如可列舉吡啶-2-基、吡啶-3-基等吡啶基；嘧啶-4-基、嘧啶-2-基等嘧啶基；喹啉-4-基等喹啉基；喹唑啉-4-基等喹唑啉基；苯并噻唑-2-基等苯并噻唑基；吡唑-5-基等吡唑基，較佳為吡啶基。該碳數為3~12之雜環基於可進行取代之位置亦可具有例如1~5個對本反應為非活性之取代基，較佳為可具有1~4個取代基，更佳為可具有1~3個取代基。於具有複數個取代基之情形時，該等取代基分別獨立，複數個取代基可相同，亦可不同。

Q所表示之可具有取代基之亞甲基胺基例如為式(4)所表示之基，



(式中， R^2 及 R^3 分別獨立地表示氫原子、可具有取代基之低級烷基、醯基、低級烷基硫基、低級烷基亞磺醯基、低級

烷基磺醯基、可經保護之胺基、低級環烷基、可具有取代基之芳基或可具有取代基之雜環基，或者 R^2 與 R^3 鍵結而形成可包含雜原子之單環或多環)。 R^2 或 R^3 所表示之可具有取代基之低級烷基、醯基、低級烷硫基、低級烷基亞磺醯基、低級烷基磺醯基、可經保護之胺基、低級環烷基、可具有取代基之芳基或可具有取代基之雜環基、 R^2 與 R^3 鍵結而形成之可含有雜原子之單環或多環，分別可列舉與上述 R^4 或 R^5 所表示之可具有取代基之低級烷基、醯基、低級烷硫基、低級烷基亞磺醯基、低級烷基磺醯基、可經保護之胺基、低級環烷基、可具有取代基之芳基或可具有取代基之雜環基、 R^2 與 R^3 鍵結而形成之可含有雜原子之單環或多環相同者。

作為Q所表示之可具有取代基之碳數為2~15之醯基，例如可列舉可具有取代基之烷基羰基、可具有取代基之苯基羰基、可具有取代基之萘基羰基、具有可具有取代基之雜環基之羰基。作為上述醯基上之可具有取代基之烷基，可列舉與U、V及W中所例示之低級烷基、鹵化低級烷基、具有低級烷氧基之低級烷基相同者，作為可具有取代基之苯基、可具有取代基之萘基、可具有取代基之雜環基，分別可列舉與Q中所例示之基相同者。

作為Q所表示之可具有取代基之碳數為1~14之取代磺醯基，例如可列舉可具有取代基之烷基磺醯基、可具有取代基之苯磺醯基、可具有取代基之萘磺醯基、具有可具有取代基之雜環基之磺醯基。作為上述取代磺醯基上之可具有

取代基之烷基，可列舉與U、V及W中所例示之低級烷基、鹵化低級烷基、包含低級烷氧基之低級烷基相同者，作為可具有取代基之苯基、可具有取代基之萘基、可具有取代基之雜環基，分別可列舉與Q中所例示之基相同者。

Q較佳為式(3)所表示之基、可具有取代基之吡啶基、可具有取代基之嘧啶基、可具有取代基之喹啉基、可具有取代基之喹唑啉基、可具有取代基之苯并噻唑基、可具有取代基之吡唑基、或式(4)所表示之基。

X表示氫原子、鹵素原子、可具有取代基之碳數為1~8之烷基或可經保護之羥基，X為複數個之情形時，該等可相同亦可不同。作為X所表示之鹵素原子，例如可列舉與群P1中所例示之鹵素原子相同者，作為可具有取代基之碳數為1~8之烷基，例如可列舉與U、V及W中所例示之低級烷基、鹵化低級烷基、具有低級烷氧基之低級烷基相同者，作為可經保護之羥基，可列舉與上述-OR所示之基相同者，X較佳為氫原子。

作為 R^1 所表示之碳數為1~8之烷基，例如可列舉與U、V及W中所例示之低級烷基相同者，較佳為甲基。作為 R^1 所表示之碳數為1~9之醃基，例如可列舉甲醃基、乙醃基、丙醃基、丁醃基等具有低級烷基之羰基以及苯甲醃基，較佳為乙醃基。

M較佳為氧基(-O-)、硫基(-S-)或 NR^1 -，更佳為氧基(-O-)。

n較佳為0或1，更佳為1。

化合物(1)較佳為Q為可具有取代基之苯基或可具有取代

基之雜環基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為0或1之化合物；或者Q為式(3)所表示之基(R^2 為低級烷基， R^3 為可具有取代基之苯基或可具有取代基之嗎啉基)，X為氫原子，M為鹼基胺基，n為1之化合物；更佳為Q為可具有取代基之苯基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為1之化合物。

作為較佳之化合物(1)，具體而言，例如可列舉：Q為苯基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為0之化合物；Q為3,4-二甲基苯基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為0之化合物；Q為3,5-二甲基苯基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為0之化合物；Q為2-甲基苯基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為1之化合物；Q為2,5-二甲基苯基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為1之化合物；Q為4-氯-2-甲基苯基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為1之化合物；Q為2,5-二甲基苯基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為1之化合物；Q為3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為1之化合物；Q為3,5-二氯吡啶-2-基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為1之化合物；Q為3-三氟甲基-5-氯吡啶-2-基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為1之化合物；Q為3-氯吡啶-2-基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為1之化合物；Q為 α -甲基-4-氯亞苄基胺基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為1之化合物；Q為 α -甲基-4-甲氧基亞苄基胺基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為1之化合物；Q為4, α -二甲基亞苄基胺基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為1之化合物；Q為 α -甲基-4-三氟甲基亞苄基胺基，X為氫原

子，M為氧基(-O-)，n為1之化合物；進而更佳為Q為2,5-二甲基苯基，X為氫原子，M為氧基(-O-)，n為1之化合物。

作為本反應所使用之氰化劑，例如可列舉氰化鈉、氰化鉀、氰化氫。氰化劑可溶解於水中而使用，亦可溶解於甲醇等醇中而使用。氰化劑之使用量相對於化合物(1)1莫耳，較佳為1.2莫耳~3.0莫耳之範圍，更佳為1.5莫耳~2.0莫耳之範圍。再者，於氰化物之使用量高於3.0莫耳之情形時，存在殘存更多未反應之氰化劑之傾向。

作為本反應所使用之相轉移觸媒，例如可列舉溴化四正丁基銨(以下，有時稱為「TBAB」)、氯化苄基三乙基銨、氯化甲基三丁基銨等四級銨鹽；氯化四正丁基磷等四級磷鹽；15-冠醚-5、18-冠醚-6等冠醚，較佳為四級銨鹽，更佳為溴化四正丁基銨或氯化甲基三丁基銨。相轉移觸媒視需要可使用兩種以上。相轉移觸媒之使用量相對於苯甲醛化合物(1)1莫耳，例如為0.001莫耳~1莫耳之範圍，較佳為0.01莫耳~0.1莫耳之範圍。若於相轉移觸媒之非存在下進行本反應，則存在鄰位具有特定取代基之化合物(1)之反應性較低，無法獲得充分之轉化率之傾向。

本反應係於溶劑中進行，例如於有機溶劑中或有機溶劑與水之混合溶劑中進行。作為有機溶劑，例如可列舉甲醇、乙醇、異丙醇、1-丙醇、乙二醇、1-丁醇等醇(該醇之碳數較佳為1~4)；二乙醚、二丁醚、甲基第三丁基醚、四氫呋喃、四氫吡喃等醚；乙酸乙酯、乙酸丁酯、丁酸乙酯

等酯；二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等鹵化烴；苯、甲苯、二甲苯、氯苯等芳香族烴；正己烷、正庚烷等脂肪族烴；環戊烷、環己烷等脂環式烴。就提高化合物(2)之產率之方面而言，溶劑較佳為含有醇、醚、酯等極性較高之有機溶劑者，更佳為含有醇者。又，就於本反應結束後容易去除鹵化劑之方面而言，溶劑較佳為使用選自由芳香族烴、脂肪族烴及鹵化烴所組成之群中之至少一種(以下，有時稱為「低極性溶劑」)與水。本反應較佳為於含有醇之溶劑中進行，更佳為於選自由芳香族烴、脂肪族烴及鹵化烴所組成之群中之至少一種之溶劑、水、及醇之混合溶劑中進行。

有機溶劑之使用量相對於化合物(1)1重量份例如為0.5重量份~10重量份之範圍，較佳為1重量份~5重量份之範圍。水之使用量相對於化合物(1)1重量份例如為0.3重量份~5重量份之範圍，較佳為0.5重量份~2重量份之範圍。

於本反應中使用水之情形時，較佳為調整本反應中之溶劑之pH值，就提高化合物(2)之產率之方面而言，更佳為將溶劑之pH值調整至5~9，進而較佳為將溶劑之pH值調整至6~8，進而更佳為將溶劑之pH值調整至7.2~7.6。作為上述使用水之情形時之本反應中之溶劑之pH值的調整方法，例如可列舉：藉由測定本反應中之混合液中之水層之pH值，於該測定值大於所需pH值之情形時添加酸，又，於該測定值小於所需pH值之情形時添加鹼，而調整本反應中之混合液之pH值的方法。以下，進行更詳細之說明。

本反應中之溶劑之pH值例如可藉由添加酸及/或鹼進行調整。作為上述酸，例如可列舉甲酸、乙酸、丁酸、檸檬酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等有機酸；鹽酸(氯化氫之水溶液)、硫酸、磷酸、硫酸氫鈉、氯化銨等無機酸。酸視需要可使用兩種以上。就容易調整pH值之方面而言，酸較佳為酸性度較低之有機酸，更佳為乙酸。酸之使用量相對於氯化劑1莫耳為1莫耳左右~1.1莫耳左右之範圍，較佳為使用成為上述特定pH值之量。作為鹼，例如可列舉氫氧化鈉、碳酸氫鈉等。鹼係於本反應中之水之pH值例如未達5之情形時，又，例如未達6之情形時，又，例如未達7之情形時使用。

本反應例如可藉由以下之(a)~(d)所記載之方法而進行。

(a) 於有機溶劑、水、相轉移觸媒及化合物(1)之混合物中添加氯化劑之水溶液，並於其中一次性添加或滴加酸之方法；

(b) 於有機溶劑、水、相轉移觸媒及化合物(1)之混合物中同時添加氯化劑之水溶液與酸之方法；

(c) 於有機溶劑、水、相轉移觸媒及化合物(1)之混合物中添加酸，並於其中一次性添加或滴加氯化劑之水溶液之方法；

(d) 於氯化劑之水溶液、酸及相轉移觸媒之混合物中添加溶解於有機溶劑中之化合物(1)之方法。

就將本反應中之水之pH值調整至較佳範圍之方面而言，本反應較佳為藉由(a)所記載之方法或(b)所記載之方法而

進行。滴加氰化劑之水溶液及/或酸之情形時，滴加時間例如為0.5小時~20小時之範圍，較佳為1小時~10小時之範圍。

本反應之反應溫度為例如選自 -20°C ~ 50°C 之範圍之溫度，較佳為選自 0°C ~ 30°C 之範圍之溫度。於本反應中，將化合物(1)、氰化劑及視需要而添加之酸混合之後，於較佳為0.5小時~20小時之範圍，更佳為1小時~10小時之範圍內保溫並攪拌。

本反應結束後，可以優異之產率獲得化合物(2)。化合物(2)亦可視需要進行純化，例如可藉由於本反應所獲得之反應混合物中添加鹽酸(氯化氫之水溶液)或硫酸水溶液等酸性水溶液後，進行油水分離，自所得之油層去除溶劑等，而純化化合物(2)。此時，較佳為於油層中添加對甲苯磺酸或磷酸2-乙基己酯等穩定劑。

又，亦可藉由於油水分離後，添加苯、甲苯、二甲苯、氯苯等芳香族烴，正己烷、正庚烷等脂肪族烴，環戊烷、環己烷等脂環式烴作為不良溶劑，或於油水分離後實施冷卻操作等，而使化合物(2)晶析。

[實施例]

以下，藉由實施例更詳細地說明本發明。以下，藉由高效液相層析法分析反應混合物，決定反應混合物中所含之化合物(1)及化合物(2)之量，算出化合物(1)之轉化率及殘存率、以及化合物(2)之產率。

實施例1

於 200 mL 之燒瓶中，添加 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛 10.02 g (含量為 94.6 重量%，0.039 莫耳)、二甲苯 20.05 g、甲醇 14.26 g、水 3.87 g 及 TBAB 0.26 g (含量為 98.0 重量%，0.0008 莫耳) 並進行混合後，一面攪拌一面將其冷卻至 10°C。繼而，於該混合物中，添加使氰化鈉 2.98 g (含量為 97.0 重量%，0.059 莫耳 (相對於 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛 1 莫耳為 1.5 莫耳)) 溶解於水 8.70 g 中而成之水溶液，並以 0.5 小時滴加使乙酸 3.68 g (含量為 99.7 重量%，0.061 莫耳) 溶解於水 0.42 g 中而成之水溶液。滴加後之水層之 pH 值為 7.76，添加乙酸 0.26 g，將 pH 值調整為 7.37。於調整 pH 值後，將反應混合物於 10°C 之溫度下攪拌 3 小時。分析該反應混合物，結果 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛之轉化率為 95.9%、殘存率為 4.1%，2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯乙醇腈之產率為 95.9%。

實施例 2

於 200 mL 之燒瓶中，添加 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛 20.03 g (含量為 94.6 重量%，0.079 莫耳)、二甲苯 40.01 g、甲醇 28.38 g、水 7.01 g 及 TBAB 0.52 g (含量為 98.0 重量%，0.002 莫耳) 並進行混合後，一面攪拌一面將其冷卻至 10°C。繼而，於該混合物中，添加使氰化鈉 5.58 g (含量為 97.0 重量%，0.11 莫耳 (相對於 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛 1 莫耳為 1.4 莫耳)) 溶解於水 16.25 g 中而成之水溶液，並以 0.5 小時滴加使乙酸 6.89 g (含量為 99.7 重量%，0.11 莫耳) 溶解於水 0.77 g 中而成之水溶液。滴加後之水層之 pH 值

為 7.86，添加乙酸 0.43 g，將 pH 值調整為 7.38。於調整 pH 值後，將反應混合物於 10°C 之溫度下攪拌 3 小時。分析該反應混合物，結果 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛之轉化率為 95.6%、殘存率為 4.4%，2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯乙醇腈之產率為 95.6%。

實施例 3

於 200 mL 之燒瓶中，添加 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛 10.03 g (含量為 98.2 重量%，0.040 莫耳)、二甲苯 20.64 g、甲醇 14.83 g 及氯化苄基三乙基銨 0.22 g (含量為 98.0 重量%，0.001 莫耳) 並進行混合後，一面攪拌一面將其冷卻至 10°C。繼而，一面使該混合物之 pH 值保持在 6~8，一面於該混合液中以 0.5 小時同時滴加使氰化鈉 3.11 g (含量為 97.0 重量%，0.062 莫耳 (相對於 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛 1 莫耳為 1.5 莫耳)) 溶解於水 9.06 g 中而成之水溶液、及使乙酸 3.84 g (含量為 99.7 重量%，0.064 莫耳) 溶解於水 4.42 g 中而成之水溶液。滴加後之水層之 pH 值為 7.61，添加乙酸 0.25 g，將 pH 值調整為 7.12。於調整 pH 值後，將反應混合物於 10°C 之溫度下攪拌 7 小時。分析該反應混合物，結果 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛之轉化率為 96.4%、殘存率為 3.6%，2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯乙醇腈之產率為 96.4%。

實施例 4

於 200 mL 之燒瓶中，添加 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛 20.03 g (含量為 94.6 重量%，0.079 莫耳)、二甲苯 39.78

g、甲醇 28.38 g、水 7.70 g 及 Aliquat(註冊商標)175 0.50 g (含量為 75 重量%，0.002 莫耳)並進行混合後，一面攪拌一面將其冷卻至 10°C。於該混合物中，添加使氰化鈉 5.97 g (含量為 97.0 重量%，0.12 莫耳(相對於 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛 1 莫耳為 1.5 莫耳))溶解於水 17.40 g 中而成之水溶液，並以 0.5 小時滴加使乙酸 7.37 g (含量為 99.7 重量%，0.12 莫耳)溶解於水 0.83 g 中而成之水溶液。滴加後之水層之 pH 值為 7.96，添加乙酸 0.60 g，將 pH 值調整為 7.39。於調整 pH 值後，將反應混合物於 10°C 之溫度下攪拌 4 小時。分析該反應物，結果 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛之轉化率為 96.2%、殘存率為 3.8%，2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯乙醇腈之產率為 96.2%。

實施例 5

於 200 mL 之燒瓶中，添加 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛 10.01 g (含量為 94.6 重量%，0.039 莫耳)、二甲苯 20.00 g、甲醇 14.18 g、水 3.08 g 及 TBAB 0.26 g (含量為 98.0 重量%，0.0008 莫耳)並進行混合後，一面攪拌一面將其冷卻至 10°C。繼而，於該混合物中，添加使氰化鈉 2.40 g (含量為 97.0 重量%，0.048 莫耳(相對於 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛 1 莫耳為 1.2 莫耳))溶解於水 7.00 g 中而成之水溶液，並以 0.5 小時滴加使乙酸 2.96 g (含量為 99.7 重量%，0.049 莫耳)溶解於水 0.34 g 中而成之水溶液。滴加後之水層之 pH 值為 7.39，將反應混合物於 10°C 之溫度下攪拌 7 小時。分析該反應混合物，結果 2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛之

轉化率為92.4%、殘存率為7.6%，2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯乙醇腈之產率為92.4%。

實施例6

於200 mL之燒瓶中，添加2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛10.01 g(含量為98.2重量%，0.039莫耳)、二甲苯20.67 g、甲醇15.00 g及TBAB 0.14 g(含量為98.0重量%，0.0004莫耳)並進行混合後，一面攪拌一面將其冷卻至10℃。繼而，一面將該混合物之pH值保持在6~8，一面於該混合物中以0.5小時同時滴加使氰化鈉3.10 g(含量為97.0重量%，0.061莫耳(相對於2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛1莫耳為1.5莫耳))溶解於水9.08 g中而成之水溶液、及使乙酸3.82 g(含量為99.7重量%，0.063莫耳)溶解於水4.44 g中而成之水溶液。滴加後之水層之pH值為7.73，添加乙酸0.20 g，將pH值調整為7.20。於調整pH值後，將反應混合物於10℃之溫度下攪拌6小時。分析該反應混合物，結果2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛之轉化率為95.6%、殘存率為4.4%，2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯乙醇腈之產率為95.6%。

比較例1

於200 mL之燒瓶中，添加2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛15.00 g(含量為94.6重量%，0.059莫耳)、甲基第三丁基醚46.47 g及水5.81 g並進行混合後，一面攪拌一面將其冷卻至10℃。

繼而，於該混合物中，添加使氰化鈉4.47 g(含量為97.0

重量%，0.089莫耳(相對於2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛1莫耳為1.5莫耳))溶解於水13.03 g中而成之水溶液，並以0.5小時滴加使乙酸5.53 g(含量為99.7重量%，0.092莫耳)溶解於水0.62 g中而成之水溶液。

滴加後之水層之pH值為7.73，添加乙酸0.16 g，將pH值調整為7.39。於調整pH值後，將反應混合物於10°C之溫度下攪拌4小時。分析該反應混合物，結果2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛之轉化率為40.2%、殘存率為59.8%，2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯乙醇腈之產率為40.2%。

比較例2

於200 mL之燒瓶中，添加2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛10.03 g(含量為94.6重量%，0.040莫耳)及甲醇47.30 g並於室溫下進行混合。繼而，於該混合物中，添加氰化鈉2.99 g(含量為97.0重量%，0.059莫耳(相對於2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛1莫耳為1.5莫耳))，並以0.5小時滴加使飽和亞硫酸氫鈉9.87 g(0.095莫耳)溶解於水23.50 g中而成之水溶液。滴加後之水層之pH值為7.03。將反應混合物於室溫下攪拌7小時，並分析該反應混合物，結果2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛之轉化率為84.4%、殘存率為15.6%，2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯乙醇腈之產率為84.4%。

實施例7

於200 mL之燒瓶中，添加使氰化鈉5.57 g(含量為97.0重量%，0.11莫耳(相對於2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛1

莫耳為1.4莫耳))溶解於水16.22 g中而成之水溶液，繼而添加2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛20.04 g(含量為94.6重量%，0.079莫耳)、二甲苯39.86 g及TBAB 0.52 g(含量為98.0重量%，0.002莫耳)並於室溫下進行混合。繼而，以0.5小時滴加35%鹽酸11.97 g(含量為35重量%，0.11莫耳)。滴加後之pH值為0.33，此時之2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛之轉化率為85.3%、殘存率為14.7%。於反應體系內添加27%氫氧化鈉水溶液0.56 g，將pH值調整為7.19。於調整pH值後，將反應混合物於室溫下攪拌7小時。

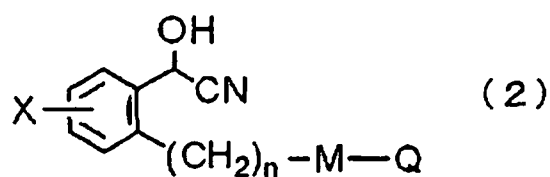
分析該反應混合物，結果2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯甲醛之轉化率為91.9%、殘存率為8.1%，2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯乙醇腈之產率為91.9%。

[產業上之可利用性]

苯乙醇腈化合物例如用作醫農藥之製造原料或製造中間物。根據本發明，可以優異之產率製造苯乙醇腈化合物，因此本發明可於產業上用作苯乙醇腈化合物之製造方法。

七、申請專利範圍：

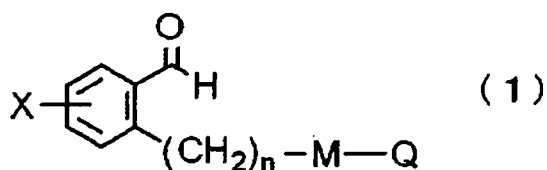
1. 一種式(2)所示之苯乙醇腈化合物之製造方法，



(式中，Q、X、M及n分別表示與下述相同之含義)；

其特徵在於包括如下步驟：

於溶劑中，於相轉移觸媒之存在下使式(1)所示之苯甲醛化合物、與選自由金屬氰化物及氰化氫所組成之群中之至少一種進行反應之步驟，

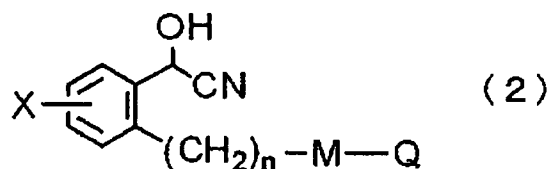


(式中，Q表示可被1~4個碳數為4以下之烷基取代之苯基；X表示氫原子或鹵素原子；M表示氧基(-O-)或硫基(-S-)；n表示1)。

2. 如請求項1之製造方法，其中溶劑含有醇。
3. 如請求項1之製造方法，其中溶劑為選自由芳香族烴、脂肪族烴及鹵化烴所組成之群中之至少一種、水、及醇之混合溶劑。
4. 如請求項3之製造方法，其中溶劑為將pH值調整至6~8者。
5. 如請求項4之製造方法，其中溶劑為藉由與乙酸或鹽酸

混合而將pH值調整至6~8者。

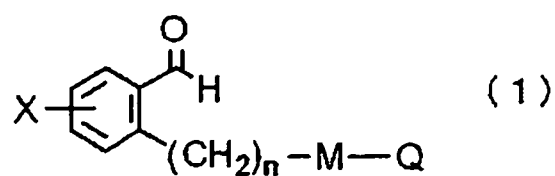
6. 如請求項1之製造方法，其中相轉移觸媒為四級銨鹽、四級磷鹽或冠醚。
7. 如請求項1之製造方法，其中相轉移觸媒為選自由溴化四正丁基銨、氯化苄基三乙基銨及氯化甲基三丁基銨所組成之群中之至少一種。
8. 如請求項1之製造方法，其中選自由金屬氰化物及氰化氫所組成之群中之至少一種之使用量，相對於式(1)所示之苯甲醛化合物1莫耳為1.2莫耳~3.0莫耳之範圍。
9. 如請求項1之製造方法，其中式(1)及式(2)中，Q為可被1~3個甲基取代之苯基，X為氫原子，M為氧基(-O-)。
10. 一種式(2)所示之苯乙醇腈化合物之製造方法，



(式中，Q、X、M及n分別表示與下述相同之含義)；

其特徵在於包括如下步驟：

將式(1)所示之苯甲醛化合物，選自由金屬氰化物及氰化氫所組成之群中之至少一種，相轉移觸媒，選自由芳香族烴、脂肪族烴及鹵化烴所組成之群中之至少一種，水，及醇加以混合之混合步驟，以及於上述混合步驟所得之混合液中添加酸，而將該混合液之水層之pH值保持在6~8之步驟，



(式中，Q表示可被1~4個碳數為4以下之烷基取代之苯基；X表示氫原子或鹵素原子；M表示氧基(-O-)或硫基(-S-)；n表示1)。

11. 如請求項10之製造方法，其中酸為乙酸或鹽酸。
12. 如請求項10之製造方法，其中相轉移觸媒為四級銨鹽。
13. 如請求項10之製造方法，其中相轉移觸媒為選自由溴化四正丁基銨、氯化苄基三乙基銨及氯化甲基三丁基銨所組成之群中之至少一種。