

(21) 申請案號：111137345

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 30 日

(51) Int. Cl.:

C07C45/29 (2006.01)

C07C47/198 (2006.01)

C07C47/21 (2006.01)

C07C249/08 (2006.01)

C07C251/38 (2006.01)

C07C251/40 (2006.01)

C07D261/04 (2006.01)

B01J27/128 (2006.01)

B01J27/25 (2006.01)

(30) 優先權：2021/09/30 日本

2021-160295

(71) 申請人：日商組合化學工業股份有限公司 (日本) KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.
(JP)

日本

(72) 發明人：瀧澤開 TAKIZAWA, KAI (JP)；丸山峻 MARUYAMA, RYO (JP)；藤本亮太 FUJIMOTO, RYOTA (JP)；永田俊浩 NAGATA, TOSHIHIRO (JP)；志鎌大介 SHIKAMA, DAISUKE (JP)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

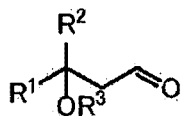
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：3 共 113 頁

(54) 名稱

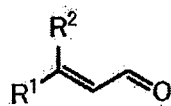
醛化合物及二氫異 唑化合物的製造方法

(57) 摘要

本發明之課題係提供一種下述式(3)或式(4)所示醛之工業上較佳的製造方法。

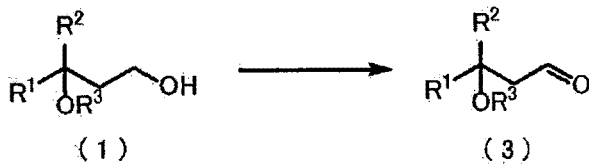


(3)



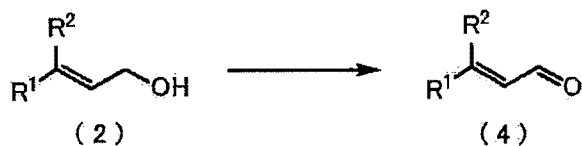
(4)

本發明係藉由下述反應式所示反應，在金屬觸媒、硝酸、氧及氮氧自由基化合物之存在下使式(1)之化合物或式(2)之化合物反應，而製造分別對應之式(3)之化合物或式(4)之化合物。



(1)

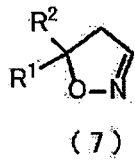
(3)



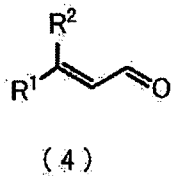
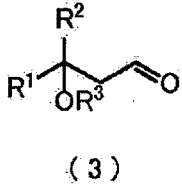
(2)

(4)

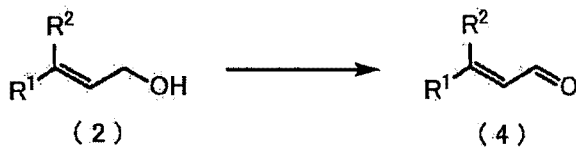
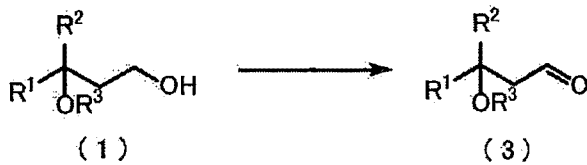
又，本發明之課題係提供一種下述式(7)所示二氫異噁唑之工業上較佳的製造方法。其係使上述所得式(3)之化合物或式(4)之化合物經過肟化步驟及環化步驟而製造式(7)之化合物。



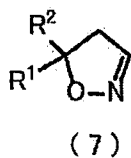
An object of the present invention is to provide an industrially preferable method for manufacturing an aldehyde represented by the following formula (3) or (4).



The present invention reacts the compound of formula (1) or the compound of formula (2) in the presence of a metal catalyst, nitric acid, oxygen and a nitroxyl radical compound by the reaction represented by the following reaction formula, to manufacture the corresponding compound the compound of formula (3) or the compound of formula (4).

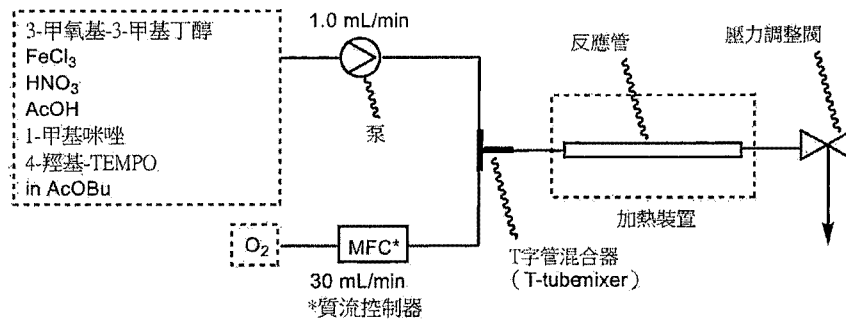


Another object of the present invention is to provide an industrially preferable method for manufacturing a dihydroisoxazole represented by the following formula (7).



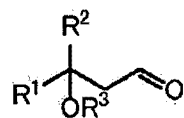
The compound of formula (3) or the compound of formula (4) obtained above is subjected to an oximation step and a cyclization step to manufacture the compound of formula (7).

指定代表圖：

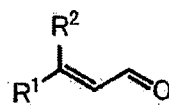


【圖1】

特徵化學式：



(3)

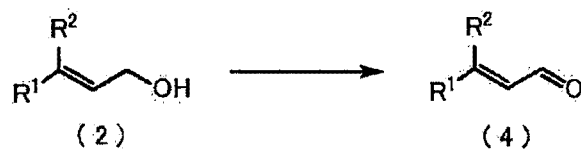


(4)



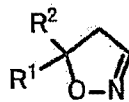
(1)

(3)



(2)

(4)



(7)

【發明摘要】

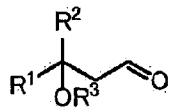
【中文發明名稱】 醛化合物及二氫異噁唑化合物的製造方法

【英文發明名稱】 METHOD FOR MANUFACTURING ALDEHYDE

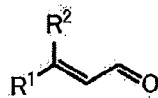
COMPOUND AND DIHYDROISOXAZOLE COMPOUND

【中文】

本發明之課題係提供一種下述式(3)或式(4)所示醛之工業上較佳的製造方法。

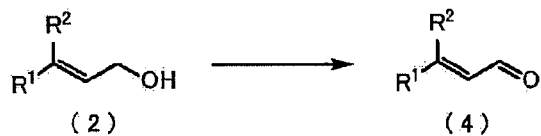
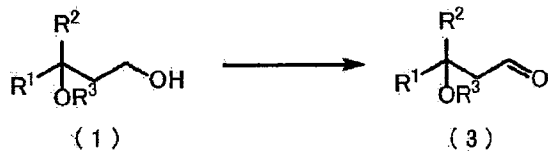


(3)

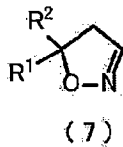


(4)

本發明係藉由下述反應式所示反應，在金屬觸媒、硝酸、氧及氮氧自由基化合物之存在下使式(1)之化合物或式(2)之化合物反應，而製造分別對應之式(3)之化合物或式(4)之化合物。

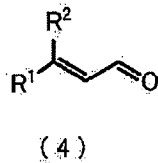
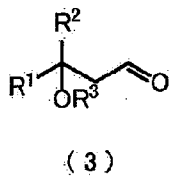


又，本發明之課題係提供一種下述式(7)所示二氫異噁唑之工業上較佳的製造方法。其係使上述所得式(3)之化合物或式(4)之化合物經過肟化步驟及環化步驟而製造式(7)之化合物。

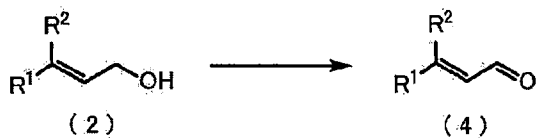


【英文】

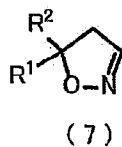
An object of the present invention is to provide an industrially preferable method for manufacturing an aldehyde represented by the following formula (3) or (4).



The present invention reacts the compound of formula (1) or the compound of formula (2) in the presence of a metal catalyst, nitric acid, oxygen and a nitroxyl radical compound by the reaction represented by the following reaction formula, to manufacture the corresponding compound the compound of formula (3) or the compound of formula (4).



Another object of the present invention is to provide an industrially preferable method for manufacturing a dihydroisoxazole represented by the following formula (7).

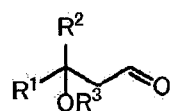


The compound of formula (3) or the compound of formula (4) obtained above is subjected to an oximation step and a cyclization step to manufacture the compound of formula (7).

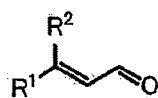
【指定代表圖】 圖 1

【代表圖之符號簡單說明】 無。

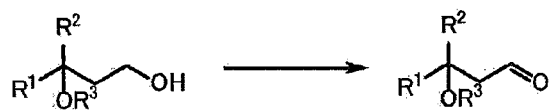
【特徵化學式】



(3)

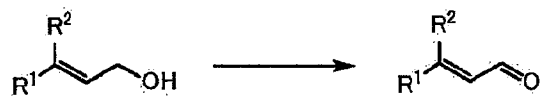


(4)



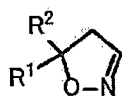
(1)

(3)



(2)

(4)



(7)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 醛化合物及二氫異噁唑化合物的製造方法

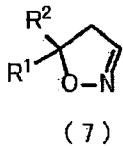
【英文發明名稱】 METHOD FOR MANUFACTURING ALDEHYDE

COMPOUND AND DIHYDROISOXAZOLE COMPOUND

【技術領域】

【0001】 本發明係關於式(7)之化合物的製造方法，亦即二氫異噁唑的製造方法。

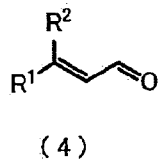
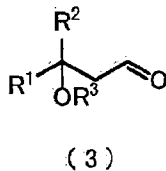
【0002】



【0003】 (式中， R^1 及 R^2 如後述)。本說明書中，二氫異噁唑亦稱為異噁唑啉。

又，本發明係關於式(3)或式(4)之化合物的製造方法，亦即醛的製造方法。

【0004】



【0005】 (式中， R^1 、 R^2 及 R^3 如後述)。

【先前技術】

【0006】式(3)或式(4)之化合物可利用作為醫藥及農藥等的製造中間物。專利文獻 1(WO2002/062770A1)揭示有用的除草劑，式(3)或式(4)之化合物可使用作為該除草劑之中間物。該除草劑中，已知派羅克殺草磺(Pyroxasulfone)作為具有優異除草活性之除草劑。專利文獻 2(WO2020/251006A1)揭示二氫異吡唑的製造方法，二氫異吡唑亦可使用作為派羅克殺草磺等除草劑之中間物。

【0007】專利文獻 2(WO2020/251006A1)之流程圖。

【0008】

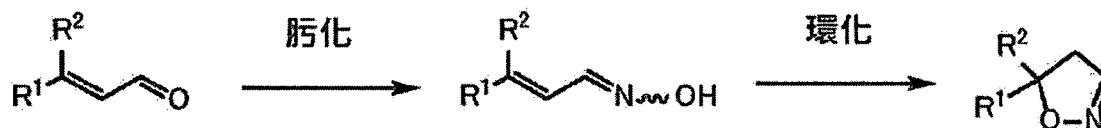


【0009】上圖中，在專利文獻 2(WO2020/251006A1)所記載方法中將醇與次氯酸鈉反應，接著肟化，而進行環化。

【0010】專利文獻 5(WO2019/117255A1)亦揭示派羅克殺草磺等除草劑之中間物的製造方法。

【0011】專利文獻 5(WO2019/117255A1)之流程圖。

【0012】



【0013】如上圖所示，專利文獻 5(WO2019/117255A1)所記載方法中係進行肟化後，而進行環化反應。

【0014】專利文獻 6(WO2019/208643A1)亦揭示派羅克殺草磺等除草劑之中間物的製造方法。其製造方法示於下圖。

【0015】 專利文獻 6(WO2019/208643A1)之流程圖。

【0016】



【0017】 然而，卻要求效率更好的式(7)之化合物的製造方法。例如專利文獻 2(WO2020/251006A1)的製造方法中，係要求改善中間物之醛化合物的製造方法。專利文獻 5(WO2019/117255A1)及專利文獻 6(WO2019/208643A1)的製造方法亦要求改善原料之醛化合物的製造方法。

【0018】 例如專利文獻 3(WO2005/082825A1)及專利文獻 4(CN101709026A)中揭示一種使用氧的氧化法作為醛化合物的製造方法。使用專利文獻 3(WO2005/082825A1)及專利文獻 4(CN101709026A)之實施例之反應條件，以式(1)之醇化合物作為原料進行反應，惟式(3)之醛化合物為低產率(比較例 10 至 12)。

【0019】 上述式(3)之化合物在工業上具重要性，因此希望相較於先前技術工業上較佳之式(3)之化合物的製造方法。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0020】

專利文獻 1:國際公開第 2002/062770 號。

專利文獻 2:國際公開第 2020/251006 號。

專利文獻 3:國際公開第 2005/082825 號。

專利文獻 4:中國專利申請公開第 101709026 號說明書。

專利文獻 5:國際公開第 2019/117255 號。

專利文獻 6:國際公開第 2019/208643 號。

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0021】本發明之目的為提供上述式(7)之化合物的較高效率且工業上較佳的製造方法。

本發明之進一步目的為提供上述式(3)或式(4)之化合物之工業上較佳的製造方法。具體目的為提供從式(1)或式(2)之化合物(醇化合物)藉由簡單操作製造式(3)或式(4)之化合物(醛化合物)之製造方法，作為副產物生成之羧酸衍生物及酯衍生物類之比例極低且產率優異，可提供有利於工業製造之製造方法。

[用以解決課題之手段]

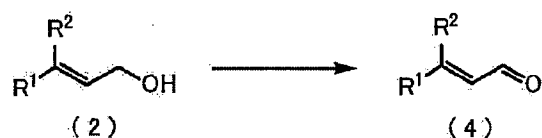
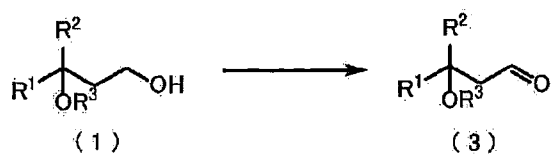
【0022】有鑑於上述狀況，本發明者深入研究式(3)或式(4)之化合物的製造方法。其結果意外發現藉由提供式(3)或式(4)之化合物之以下的製造方法而可解決前述課題。本發明者係根據該發現而完成本發明。

【0023】亦即，在一態樣中，本發明係如下所述。

【0024】〔I-1〕一種式(7)之化合物的製造方法，係包含下列步驟；

步驟(i)：在金屬觸媒、硝酸、氧及氫氧自由基化合物之存在下使式(1)之化合物或式(2)之化合物反應，而獲得分別對應之式(3)之化合物或式(4)之化合物，

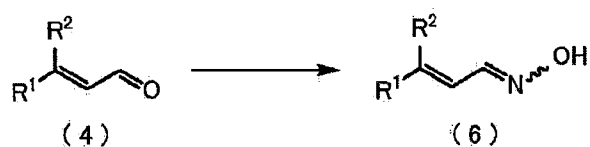
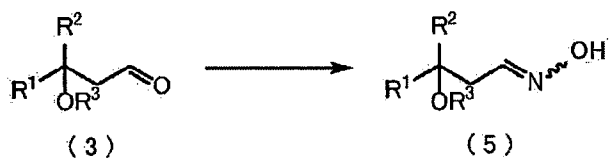
【0025】



(式中， R^1 及 R^2 分別獨立地為可經取代之(C1-C6)烷基， R^3 為氫原子、可經取代之(C1-C6)烷基、可經取代之(C3-C6)環烷基、可經取代之(C6-C10)芳基、或可經取代之(C6-C10)芳基(C1-C4)烷基)；

步驟(ii)：使式(3)之化合物或式(4)之化合物與肟化劑反應，而獲得分別對應之式(5)之化合物或式(6)之化合物，

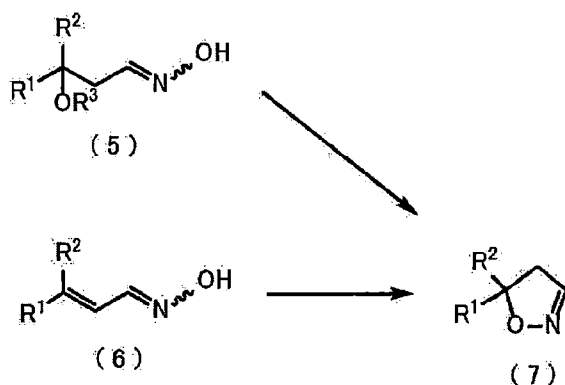
【0026】



(式中， R^1 、 R^2 及 R^3 如上述定義)；及

步驟(iii)：在酸觸媒之存在下或在酸觸媒與鹼觸媒之存在下使式(5)之化合物或式(6)之化合物反應，而獲得式(7)之化合物，

【0027】

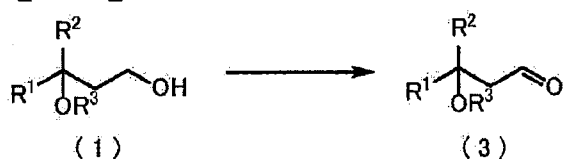


(式中， R^1 、 R^2 及 R^3 如上述定義)。

【0028】〔I-2〕式(7)之化合物的製造方法，係包含下列步驟：

步驟(i-a)：在金屬觸媒、硝酸、氧及氮氧自由基化合物之存在下使式(1)之化合物反應，而獲得式(3)之化合物，

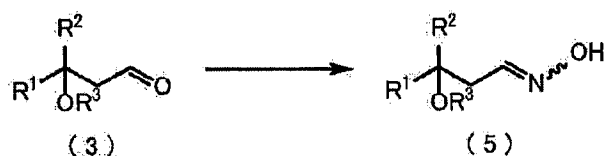
【0029】



(式中， R^1 及 R^2 分別獨立地為可經取代之(C1-C6)烷基， R^3 為氫原子、可經取代之(C1-C6)烷基、可經取代之(C3-C6)環烷基、可經取代之(C6-C10)芳基、或可經取代之(C6-C10)芳基(C1-C4)烷基)；

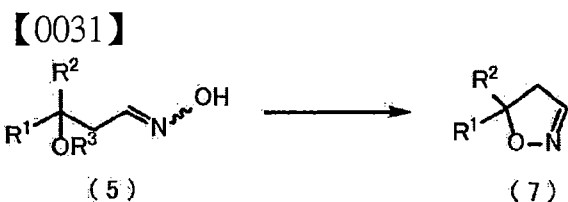
步驟(ii-a)：使式(3)之化合物與肟化劑反應，而獲得式(5)之化合物，

【0030】



(式中， R^1 、 R^2 及 R^3 如上述定義)；

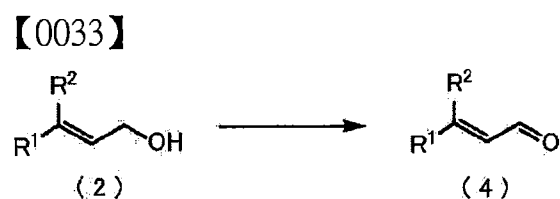
步驟(iii-a)：在酸觸媒之存在下或在酸觸媒與鹼觸媒之存在下使式(5)之化合物反應，而獲得式(7)之化合物，



(式中， R^1 、 R^2 及 R^3 如上述定義)。

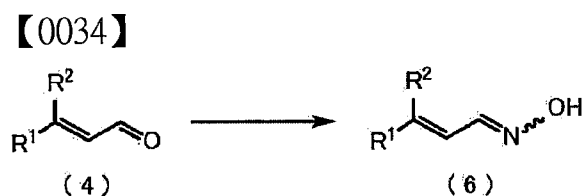
【0032】〔I-3〕一種式(7)之化合物的製造方法，係包含下列步驟：

步驟(i-b)：在金屬觸媒、硝酸、氧及氫氧自由基化合物之存在下，使式(2)之化合物反應，而獲得式(4)之化合物，



(式中， R^1 及 R^2 分別獨立地為可經取代之(C1-C6)烷基， R^3 為氫原子、可經取代之(C1-C6)烷基、可經取代之(C3-C6)環烷基、可經取代之(C6-C10)芳基、或可經取代之(C6-C10)芳基(C1-C4)烷基)；

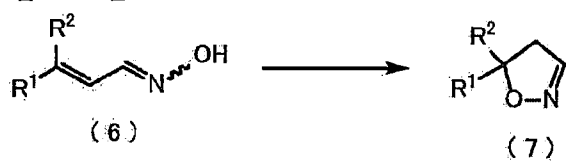
步驟(ii-b)：使式(4)之化合物與肟化劑反應，而獲得式(6)之化合物，



(式中， R^1 、 R^2 及 R^3 如上述定義)；

步驟(iii-b)：在酸觸媒之存在下或在酸觸媒與鹼觸媒之存在下使式(6)之化合物反應，而獲得式(7)之化合物，

【0035】

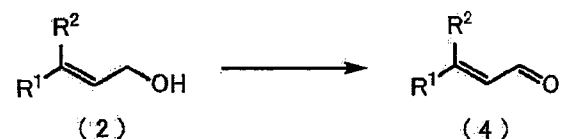
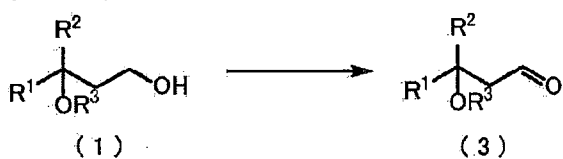


(式中， R^1 、 R^2 及 R^3 如上述定義)。

【0036】〔I-4〕一種式(3)之化合物或式(4)之化合物的製造方法，係包含下列步驟：

步驟(i)：在金屬觸媒、硝酸、氧及氮氧自由基化合物之存在下使式(1)之化合物或式(2)之化合物反應，而獲得分別對應之式(3)之化合物或式(4)之化合物，

【0037】

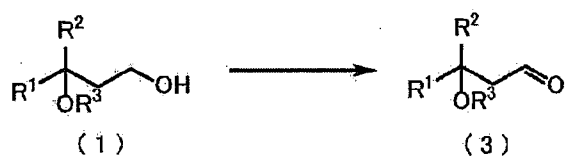


(式中， R^1 及 R^2 分別獨立地為可經取代之(C1-C6)烷基， R^3 為氫原子、可經取代之(C1-C6)烷基、可經取代之(C3-C6)環烷基、可經取代之(C6-C10)芳基、或可經取代之(C6-C10)芳基(C1-C4)烷基)。

【0038】〔I-5〕一種式(3)之化合物的製造方法，係包含下列步驟：

步驟(i-a)：在金屬觸媒、硝酸、氧及氮氧自由基化合物之存在下使式(1)之化合物反應，而獲得式(3)之化合物，

【0039】

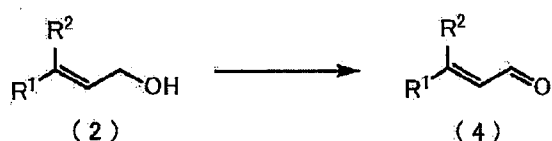


(式中， R^1 及 R^2 分別獨立地為可經取代之(C1-C6)烷基， R^3 為氫原子、可經取代之(C1-C6)烷基、可經取代之(C3-C6)環烷基、可經取代之(C6-C10)芳基、或可經取代之(C6-C10)芳基(C1-C4)烷基)。

【0040】 [I-6] 式(4)之化合物的製造方法，係包含下列步驟：

步驟(i-b)：在金屬觸媒、硝酸、氧及氫氧自由基化合物之存在下使式(2)之化合物反應，而獲得式(4)之化合物，

【0041】



(式中， R^1 及 R^2 分別獨立地為可經取代之(C1-C6)烷基， R^3 為氫原子、可經取代之(C1-C6)烷基、可經取代之(C3-C6)環烷基、可經取代之(C6-C10)芳基、或可經取代之(C6-C10)芳基(C1-C4)烷基)。

【0042】 [I-7] 如 [I-1] 至 [I-6] 中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之金屬觸媒為鐵觸媒或銅觸媒，惟排除不適用的方法。

【0043】 [I-8] 如 [I-1] 至 [I-6] 中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之金屬觸媒為硝酸鐵(III)、或含有氯化鐵(III)、溴化鐵(III)或碘化鐵(III)與硝酸之觸媒，惟排除不適用的方法。

【0044】〔I-9〕如〔I-1〕至〔I-6〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之金屬觸媒為硝酸鐵(III)、或含有氯化鐵(III)或溴化鐵(III)與硝酸之觸媒，惟排除不適用的方法。

【0045】〔I-10〕如〔I-1〕至〔I-6〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之金屬觸媒為含有氯化鐵(III)或溴化鐵(III)與硝酸之觸媒，惟排除不適用的方法。

【0046】〔I-11〕如〔I-1〕至〔I-6〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之金屬觸媒為含有氯化鐵(III)與硝酸之觸媒，惟排除不適用的方法。

【0047】〔I-12〕如〔I-1〕至〔I-6〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之金屬觸媒為硝酸銅(II)、或含有氯化銅(II)、溴化銅(II)或碘化銅(II)與硝酸之觸媒，惟排除不適用的方法。

【0048】〔I-13〕如〔I-1〕至〔I-6〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之金屬觸媒為含有氯化銅(II)或溴化銅(II)與硝酸之觸媒，惟排除不適用的方法。

【0049】〔I-14〕如〔I-1〕至〔I-6〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之金屬觸媒為氯化鐵(III)、溴化鐵(III)或碘化鐵(III)，惟排除不適用的方法。

【0050】〔I-15〕如〔I-1〕至〔I-6〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之金屬觸媒為氯化鐵(III)或溴化鐵(III)，惟排除不適用的方法。

【0051】〔I-16〕如〔I-1〕至〔I-6〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之金屬觸媒為氯化鐵(III)，惟排除不適用的方法。

【0052】〔I-17〕如〔I-1〕至〔I-16〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之硝酸的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 0.01 莫耳至 1 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0053】〔I-18〕如〔I-1〕至〔I-16〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之硝酸的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 0.02 莫耳至 0.9 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0054】〔I-19〕如〔I-1〕至〔I-16〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之硝酸的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 0.01 莫耳至 0.1 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0055】〔I-20〕如〔I-1〕至〔I-16〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之硝酸的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 0.02 莫耳至 0.05 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0056】〔I-21〕如〔I-1〕至〔I-16〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之硝酸的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 0.5 莫耳至 1 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0057】〔I-22〕如〔I-1〕至〔I-16〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之硝酸的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 0.5 莫耳至 0.9 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0058】〔I-23〕如〔I-1〕至〔I-16〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之硝酸的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 0.5 莫耳至 0.8 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0059】〔I-24〕如〔I-1〕至〔I-23〕中任一項所述的製造方法，其中使步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應在酸之存在下進行，惟排除不適用的方法。

【0060】〔I-25〕如〔I-1〕至〔I-24〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之酸為羧酸，惟排除不適用的方法。

【0061】〔I-26〕如〔I-1〕至〔I-24〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之酸為乙酸、丙酸或安息香酸，惟排除不適用的方法。

【0062】〔I-27〕如〔I-1〕至〔I-24〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之酸為乙酸，惟排除不適用的方法。

【0063】〔I-28〕如〔I-1〕至〔I-27〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應係在鹼之存在下進行，惟排除不適用的方法。

【0064】〔I-29〕如〔I-1〕至〔I-28〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之鹼為具有氮原子之芳香族雜環，惟排除不適用的方法。

【0065】〔I-30〕如〔I-1〕至〔I-28〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之鹼為 N-甲基咪唑、2,2'-聯吡啶、N-甲基吡啶、吡啶或 N,N-二甲胺基吡啶，惟排除不適用的方法。

【0066】〔I-31〕如〔I-1〕至〔I-28〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之鹼為 N-甲基咪唑或 2,2'-聯吡啶，惟排除不適用的方法。

【0067】〔I-32〕如〔I-1〕至〔I-31〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之酸的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 0.5 至 3 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0068】〔I-33〕如〔I-1〕至〔I-31〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之酸的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 1 至 2 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0069】〔I-34〕如〔I-1〕至〔I-33〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之鹼的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 0.001 至 0.3 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0070】〔I-35〕如〔I-1〕至〔I-33〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之鹼的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 0.01 至 0.1 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0071】〔I-36〕如〔I-1〕至〔I-35〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之金屬觸媒的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 0.001 至 0.3 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0072】〔I-37〕如〔I-1〕至〔I-35〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之金屬觸媒的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 0.01 至 0.1 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0073】〔I-38〕如〔I-1〕至〔I-37〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之氮氧自由基化合物為 4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物，惟排除不適用的方法。

【0074】〔I-39〕如〔I-1〕至〔I-38〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之氮氧自由基化合物的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 0.001 至 0.3 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0075】〔I-40〕如〔I-1〕至〔I-38〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之氮氧自由基化合物的使用量相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳為 0.01 至 0.1 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0076】〔I-41〕如〔I-1〕至〔I-40〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之氧之濃度為 1 至 100 體積%，惟排除不適用的方法。

【0077】〔I-42〕如〔I-1〕至〔I-40〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之氧之濃度為 5 至 100 體積%，惟排除不適用的方法。

【0078】〔I-43〕如〔I-1〕至〔I-42〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應係在溶劑之存在下進行，在此該溶劑為芳香族烴類、醚類、酮類、腈類及酯類，較佳為選自(C2-C4)烷腈及(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯)中，惟排除不適用的方法。

【0079】〔I-44〕如〔I-1〕至〔I-42〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應係在溶劑之存在下進行，在此該溶劑

為腈類及酯類(較佳為選自由(C2-C4)烷腈及(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯)中之 1 個以上(較佳為 1 或 2 個，更佳為 1 個)，惟排除不適用的方法。

【0080】〔I-45〕如〔I-1〕至〔I-42〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應係在溶劑之存在下進行，在此該溶劑為選自甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、氯甲苯、四氫呋喃、二丁基醚、丙酮、甲基異丁酮、乙腈、丙腈、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯中之 1 個以上(較佳為 1 或 2 個，更佳為 1 個)。

【0081】〔I-46〕如〔I-1〕至〔I-42〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應係在溶劑之存在下進行，在此該溶劑為選自乙腈、丙腈、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及乙酸戊酯中之 1 個以上(較佳為 1 或 2 個，更佳為 1 個)，惟排除不適用的方法。

【0082】〔I-47〕如〔I-1〕至〔I-42〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應係在溶劑之存在下進行，在此該溶劑為乙腈或乙酸丁酯，惟排除不適用的方法。

【0083】〔I-48〕如〔I-1〕至〔I-42〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應係在溶劑之存在下進行，在此該溶劑為(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯(較佳為乙酸丁酯)，惟排除不適用的方法。

【0084】〔I-49〕如〔I-1〕至〔I-48〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應係以分次式(批次式)進行，惟排除不適用的方法。

【0085】〔I-50〕如〔I-1〕至〔I-48〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應係使用管型流動反應器連續進行，惟排除不適用的方法。

【0086】〔I-51〕如〔I-1〕至〔I-48〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應是以流動式進行，惟排除不適用的方法。

【0087】〔I-52〕如〔I-1〕至〔I-51〕中任一項所述的製造方法，其中批次式反應溫度以 10°C 至 80°C 進行，惟排除不適用的方法。

【0088】〔I-53〕如〔I-1〕至〔I-51〕中任一項所述的製造方法，其中批次式反應溫度以 30°C 至 70°C 進行，惟排除不適用的方法。

【0089】〔I-54〕如〔I-1〕至〔I-51〕中任一項所述的製造方法，流動式反應溫度以 0°C 至 120°C 進行，惟排除不適用的方法。

【0090】〔I-55〕如〔I-1〕至〔I-51〕中任一項所述的製造方法，流動式反應溫度以 40°C 至 100°C 進行，惟排除不適用的方法。

【0091】〔I-56〕如〔I-1〕至〔I-55〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之硝酸濃度為 10 至 90%，惟排除不適用的方法。

【0092】〔I-57〕如〔I-1〕至〔I-55〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之硝酸濃度為 30 至 80%，惟排除不適用的方法。

【0093】〔I-58〕如〔I-1〕至〔I-57〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之脗化劑為羥基胺、羥基胺鹽或脗化合物，惟排除不適用的方法。

【0094】〔I-59〕如〔I-1〕至〔I-57〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之脗化劑為羥基胺水溶液、鹽酸羥基胺或硫酸羥基胺，惟排除不適用的方法。

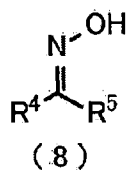
【0095】〔I-60〕如〔I-1〕至〔I-57〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之脗化劑為 45%至 50%羥基胺水溶液、鹽酸羥基胺或硫酸羥基胺，惟排除不適用的方法。

【0096】〔I-61〕如〔I-1〕至〔I-57〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之脗化劑為鹽酸羥基胺或硫酸羥基胺，惟排除不適用的方法。

【0097】〔I-62〕如〔I-1〕至〔I-57〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之脗化劑為硫酸羥基胺，惟排除不適用的方法。

【0098】〔I-63〕如〔I-1〕至〔I-62〕中任一項所述的製造方法，其中上述脗化合物為式(8)所示，惟排除不適用的方法。

【0099】



(式中， R^4 及 R^5 分別獨立地為氫原子、可經取代之(C1-C6)烷基、可經取代之(C3-C6)環烷基、可經取代之(C2-C6)烯基、可經取代之(C2-C6)炔基、(C6-C10)芳基、或可經取代之(C6-C10)芳基(C1-C4)烷基)。

【0100】 [I-64] 如 [I-1] 至 [I-63] 中任一項所述的製造方法，其中式(8)之 R^4 及 R^5 分別獨立地為氫原子、(C1-C6)烷基、(C3-C6)環烷基、或(C6-C10)芳基，惟排除不適用的方法。

【0101】 [I-65] 如 [I-1] 至 [I-63] 中任一項所述的製造方法，其中式(8)為丙酮肟，2-丁酮肟，2-戊酮肟或3-戊酮肟，惟排除不適用的方法。

【0102】 [I-66] 如 [I-1] 至 [I-63] 中任一項所述的製造方法，其中式(8)為丙酮肟或2-丁酮肟(較佳為丙酮肟)，惟排除不適用的方法。

【0103】 [I-67] 如 [I-1] 至 [I-63] 中任一項所述的製造方法，其中式(8)之 R^4 及 R^5 為互相鍵結而形成環之化合物，惟排除不適用的方法。

【0104】 [I-68] 如 [I-1] 至 [I-63] 中任一項所述的製造方法，其中式(8)為環丙酮肟、環丁酮肟、環戊酮肟或環己酮肟，惟排除不適用的方法。

【0105】 [I-69] 如 [I-1] 至 [I-68] 中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之肟化劑的使用量相對於式(3)之化合物或式(4)之化合物 1 莫耳換算為羥基胺(NH_2OH)為 0.9 至 1.5 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0106】 [I-70] 如 [I-1] 至 [I-68] 中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之肟化劑的使用量相對於式(3)之化合物或式(4)之化合物 1 莫耳換算為羥基胺(NH_2OH)為 1.0 至 1.3 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0107】〔I-71〕如〔I-1〕至〔I-70〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應在中和劑之存在下進行，惟排除不適用的方法。

【0108】〔I-72〕如〔I-1〕至〔I-71〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之中和劑為氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉或碳酸氫鉀，惟排除不適用的方法。

【0109】〔I-73〕如〔I-1〕至〔I-71〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之中和劑為氫氧化鈉，惟排除不適用的方法。

【0110】〔I-74〕如〔I-1〕至〔I-73〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之中和劑的使用量相對於式(3)之化合物或式(4)之化合物 1 莫耳為 0.5 至 1.5 莫耳(較佳為 0.9 至 1.5 莫耳)，惟排除不適用的方法。

【0111】〔I-75〕如〔I-1〕至〔I-73〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之中和劑的使用量相對於式(3)之化合物或式(4)之化合物 1 莫耳為 1.0 至 1.3 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0112】〔I-76〕如〔I-1〕至〔I-75〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應在選自芳香族烴類(較佳為(C2-C4)烷腈、(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯及(C1-C3)二氯烷)、醚類、酮類、腈類、酯類及鹵化脂肪族烴類中之溶劑的存在下進行，惟排除不適用的方法。

【0113】〔I-77〕如〔I-1〕至〔I-75〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應在選自腈類、酯類及鹵化脂肪族烴

類(較佳為(C2-C4)烷腈、(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯及(C1-C3)二氯烷)中之 1 個以上(較佳為 1 或 2 個，更佳為 1 個)之溶劑的存在下進行，惟排除不適用的方法。

【0114】〔I-78〕如〔I-1〕至〔I-75〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應係在溶劑之存在下進行，該溶劑為酯類或鹵化脂肪族烴類(較佳為(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯或(C1-C3)二氯烷)，惟排除不適用的方法。

【0115】〔I-79〕如〔I-1〕至〔I-75〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應係在溶劑的存在下進行，該溶劑為酯類(較佳為(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯)，惟排除不適用的方法。

【0116】〔I-80〕如〔I-1〕至〔I-75〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應係在選自甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、氯甲苯、四氫呋喃、二丁基醚、丙酮、甲基異丁酮、乙腈、丙腈、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯及二氯甲烷中之 1 個以上(較佳為 1 或 2 個，更佳為 1 個)之存在下進行。

【0117】〔I-81〕如〔I-1〕至〔I-75〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應係在選自乙腈、乙酸丁酯及二氯甲烷中之 1 個以上(較佳為 1 或 2 個，更佳為 1 個)的存在下進行。

【0118】〔I-82〕如〔I-1〕至〔I-75〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應係在溶劑之存在下進行，該溶劑為乙酸丁酯或二氯甲烷，惟排除不適用的方法。

【0119】〔I-83〕如〔I-1〕至〔I-75〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應係在溶劑的存在下進行，該溶劑為乙酸丁酯，惟排除不適用的方法。

【0120】〔I-84〕如〔I-1〕至〔I-83〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應係在水溶劑之存在下進行，惟排除不適用的方法。

【0121】〔I-85〕如〔I-1〕至〔I-84〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應係在 0°C 至 80°C 下進行，惟排除不適用的方法。

【0122】〔I-86〕如〔I-1〕至〔I-84〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應係在 10°C 至 50°C 下進行，惟排除不適用的方法。

【0123】〔I-87〕如〔I-1〕至〔I-86〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之酸觸媒係選自礦酸類、羧酸類、磺酸類所成群組中之 1 個以上(較佳為 1 至 3 個，更佳為 1 或 2 個，又更佳為 1 個)之酸觸媒，惟排除不適用的方法。

【0124】〔I-88〕如〔I-1〕至〔I-86〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之酸觸媒為硝酸、三氟乙酸，馬來酸或對甲苯磺酸，惟排除不適用的方法。

【0125】〔I-89〕如〔I-1〕至〔I-86〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之酸觸媒為硝酸，惟排除不適用的方法。

【0126】〔I-90〕如〔I-1〕至〔I-86〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之酸觸媒為三氟乙酸，惟排除不適用的方法。

【0127】〔I-91〕如〔I-1〕至〔I-86〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之酸觸媒為馬來酸，惟排除不適用的方法。

【0128】〔I-92〕如〔I-1〕至〔I-91〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之酸觸媒的使用量相對於式(5)之化合物或式(6)之化合物 1 莫耳為 0.01 至 0.60 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0129】〔I-93〕如〔I-1〕至〔I-91〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之酸觸媒的使用量相對於式(5)之化合物或式(6)之化合物 1 莫耳為 0.05 至 0.40 莫耳，惟排除不適用的方法。

【0130】〔I-94〕如〔I-1〕至〔I-93〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在鹼觸媒不存在下進行。

【0131】〔I-95〕如〔I-1〕至〔I-93〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在鹼觸媒的存在下進行。

【0132】〔I-96〕如〔I-1〕至〔I-95〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在與酸觸媒之當量相同當量之鹼觸媒的存在下進行。

【0133】〔I-97〕如〔I-1〕至〔I-95〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在比酸觸媒之當量更少之當量之鹼觸媒的存在下進行。

【0134】〔I-98〕如〔I-1〕至〔I-95〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在相對於酸觸媒 1 當量為超出 0(零)且在 1 當量之鹼觸媒的存在下進行。

【0135】〔I-99〕如〔I-1〕至〔I-95〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在相對於酸觸媒 1 當量為 0(零)當量超 1 當量以下之鹼觸媒的存在下進行。

【0136】〔I-100〕如〔I-1〕至〔I-95〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在相對於酸觸媒 1 當量為 0.1 至 0.5 當量之鹼觸媒的存在下進行。

【0137】〔I-101〕如〔I-1〕至〔I-95〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在相對於酸觸媒 1 當量為 0.2 至 0.4 當量之鹼觸媒的存在下進行。

【0138】〔I-102〕如〔I-1〕至〔I-101〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之鹼觸媒為二級胺。

【0139】〔I-103〕如〔I-1〕至〔I-101〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之鹼觸媒為 N-甲基苯胺。

【0140】〔I-104〕如〔I-1〕至〔I-103〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之鹼觸媒的使用量相對於式(5)之化合物或式(6)之化合物 1 莫耳為 0.01 至 0.60 莫耳。

【0141】〔I-105〕如〔I-1〕至〔I-103〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之鹼觸媒的使用量相對於式(5)之化合物或式(6)之化合物 1 莫耳為 0.05 至 0.40 莫耳。

【0142】〔I-106〕如〔I-1〕至〔I-105〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在選自芳香族烴類、醚類、酮類、腈類、酯類及鹵化脂肪族烴類(較佳為(C2-C4)烷腈、(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯及(C1-C3)二氯烷)中之溶劑的存在下進行，惟排除不適用的方法。

【0143】〔I-107〕如〔I-1〕至〔I-105〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在選自腈類、酯類及鹵化脂肪族烴類(較佳為(C2-C4)烷腈、(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯及(C1-C3)二氯烷)中之 1 個以上(較佳為 1 或 2 個，更佳為 1 個)之溶劑的存在下進行，惟排除不適用的方法。

【0144】〔I-108〕如〔I-1〕至〔I-105〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在溶劑的存在下進行，該溶劑為酯類或鹵化脂肪族烴類(較佳為(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯或(C1-C3)二氯烷)，惟排除不適用的方法。

【0145】〔I-109〕如〔I-1〕至〔I-105〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在溶劑的存在下進行，該溶劑為酯類(較佳為(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯)，惟排除不適用的方法。

【0146】〔I-110〕如〔I-1〕至〔I-105〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在選自甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、氯甲苯、四氫呋喃、二丁基醚、丙酮、甲基異丁酮、乙腈、丙腈、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯及二氯甲烷中之 1 個以上(較佳為 1 或 2 個，更佳為 1 個)的存在下進行。

【0147】〔I-111〕如〔I-1〕至〔I-105〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在選自乙腈、乙酸丁酯及二氯甲烷中之 1 個以上(較佳為 1 或 2 個，更佳為 1 個)的存在下進行。

【0148】〔I-112〕如〔I-1〕至〔I-105〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在溶劑的存在下進行，該溶劑為乙酸丁酯或二氯甲烷，惟排除不適用的方法。

【0149】〔I-113〕如〔I-1〕至〔I-105〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在溶劑的存在下進行，該溶劑為乙酸丁酯，惟排除不適用的方法。

【0150】〔I-114〕如〔I-1〕至〔I-113〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在水溶劑的存在下進行，惟排除不適用的方法。

【0151】〔I-115〕如〔I-1〕至〔I-114〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在無溶劑下進行，惟排除不適用的方法。

【0152】〔I-116〕如〔I-1〕至〔I-115〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在-30°C 至 160°C 下進行，惟排除不適用的方法。

【0153】〔I-117〕如〔I-1〕至〔I-115〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在-10°C 至 120°C 下進行，惟排除不適用的方法。

【0154】〔I-118〕如〔I-1〕至〔I-115〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在 0°C 至 100°C 下進行，惟排除不適用的方法。

【0155】〔I-119〕如〔I-1〕至〔I-118〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)所製造之式(3)之化合物或式(4)之化合物在不分離下進行步驟(ii)之反應，惟排除不適用的方法。

【0156】〔I-120〕如〔I-1〕至〔I-118〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)所製造之式(3)之化合物或式(4)之化合物在不分離下進行步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應，惟排除不適用的方法。

【0157】〔I-121〕如〔I-1〕至〔I-118〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)所製造之式(5)之化合物或式(6)之化合物在不分離下進行步驟(iii)之反應，惟排除不適用的方法。

【0158】〔I-122〕如〔I-1〕至〔I-118〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)所製造之式(5)之化合物或式(6)之化合物在不分離下進行步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應，惟排除不適用的方法。

【0159】〔I-123〕如〔I-1〕至〔I-118〕中任一項所述的製造方法，其中在不分離生成物下進行接下來的步驟，惟排除不適用的方法。

【0160】〔I-124〕如〔I-1〕至〔I-123〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)及步驟(ii)之反應係以一鍋法進行，惟排除不適用的方法。

【0161】〔I-125〕如〔I-1〕至〔I-123〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應及各自接下來的步驟之反應係以一鍋法進行，惟排除不適用的方法。

【0162】〔I-126〕如〔I-1〕至〔I-123〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)及步驟(iii)之反應是於一鍋內進行，惟排除不適用的方法。

【0163】〔I-127〕如〔I-1〕至〔I-123〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應及各自接下來的步驟之反應係以一鍋法進行，惟排除不適用的方法。

【0164】〔I-128〕如〔I-1〕至〔I-127〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應、及對應之步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應係在相同溶劑的存在下進行，惟排除不適用的方法。

【0165】〔I-129〕如〔I-1〕至〔I-127〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應、及對應之步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在相同溶劑的存在下進行，惟排除不適用的方法。

【0166】〔I-130〕如〔I-1〕至〔I-127〕中任一項所述的製造方法，其中所有步驟之反應係在相同溶劑的存在下進行，惟排除不適用的方法。

【0167】〔I-131〕如〔I-1〕至〔I-130〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應、及對應之步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應中所使用之有機溶劑為相同，惟排除不適用的方法。

【0168】〔I-132〕如〔I-1〕至〔I-130〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應、及對應之步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應中所使用之有機溶劑為相同，惟排除不適用的方法。

【0169】〔I-133〕如〔I-1〕至〔I-130〕中任一項所述的製造方法，其中所有步驟之反應中所使用有機溶劑為相同，惟排除不適用的方法。

【0170】〔I-134〕如〔I-1〕至〔I-133〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應係在水溶劑的存在下進行，惟排除不適用的方法。

【0171】〔I-135〕如〔I-1〕至〔I-133〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應係在溶劑的存在下進行，該溶劑為水，惟排除不適用的方法。

【0172】〔I-136〕如〔I-1〕至〔I-133〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應係在溶劑的存在下進行，該溶劑含有水，惟排除不適用的方法。

【0173】〔I-137〕如〔I-1〕至〔I-136〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應係在溶劑的存在下進行，該溶劑為水，惟排除不適用的方法。

【0174】〔I-138〕如〔I-1〕至〔I-136〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(ii)、步驟(ii-a)或步驟(ii-b)之反應係在溶劑的存在下進行，該溶劑含有水，惟排除不適用的方法。

【0175】〔I-139〕如〔I-1〕至〔I-138〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在溶劑的存在下進行，該溶劑為水，惟排除不適用的方法。

【0176】〔I-140〕如〔I-1〕至〔I-138〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(iii)、步驟(iii-a)或步驟(iii-b)之反應係在溶劑的存在下進行，該溶劑含有水，惟排除不適用的方法。

【0177】〔I-141〕如〔I-1〕至〔I-140〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之氧係源自於氧產生劑(較佳為硝酸)，惟排除不適用的方法。

【0178】〔I-142〕如〔I-1〕至〔I-140〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之氧係從氧產生劑(較佳為硝酸)產生，惟排除不適用的方法。

【0179】〔I-143〕如〔I-1〕至〔I-142〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應是藉由導入含氧氣體而進行，惟排除不適用的方法。

【0180】〔I-144〕如〔I-1〕至〔I-142〕中任一項所述的製造方法，其中步驟(i)、步驟(i-a)或步驟(i-b)之反應係藉由導入氧而進行，惟排除不適用的方法。

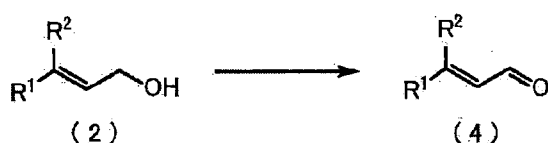
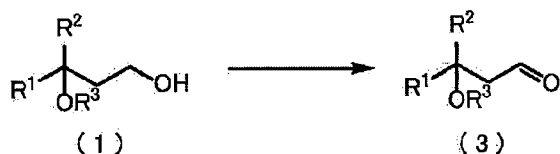
【0181】〔I-145〕如〔I-1〕至〔I-144〕中任一項所述的製造方法，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 為甲基，惟排除不適用的方法。

【0182】〔I-146〕如〔I-1〕至〔I-144〕中任一項所述的製造方法，其中 R^1 及 R^2 為甲基。

【0183】〔II-1〕一種式(7)之化合物的製造方法，係包含下列步驟：

步驟(i)：在金屬觸媒、硝酸、氧及氮氧自由基化合物之存在下，使式(1)之化合物或式(2)之化合物反應，而獲得分別對應之式(3)之化合物或式(4)之化合物，

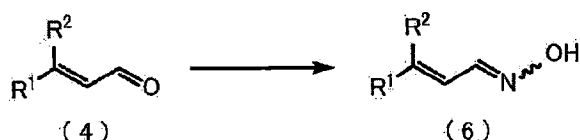
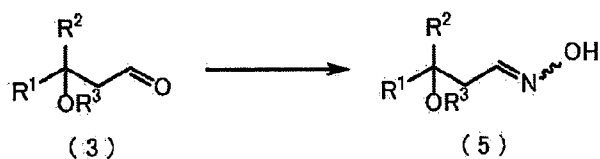
【0184】



(式中， R^1 及 R^2 分別獨立地為可經取代之(C1-C6)烷基， R^3 為氫原子、可經取代之(C1-C6)烷基、可經取代之(C3-C6)環烷基、可經取代之(C6-C10)芳基、或可經取代之(C6-C10)芳基(C1-C4)烷基)；

步驟(ii)：使式(3)之化合物或式(4)之化合物與肟化劑反應，而獲得分別對應之式(5)之化合物或式(6)之化合物，

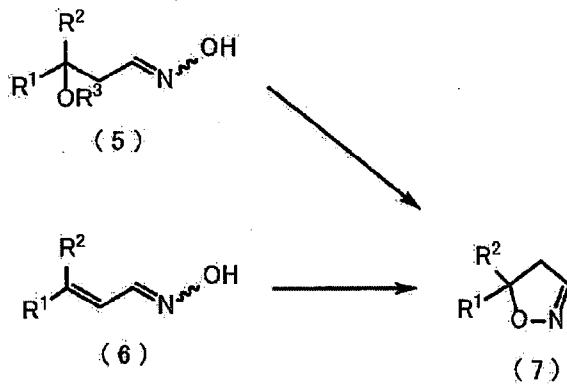
【0185】



(式中， R^1 、 R^2 及 R^3 如上述定義)；

步驟(iii)：在酸觸媒之存在下或在酸觸媒與鹼觸媒之存在下，使式(5)之化合物或式(6)之化合物反應，而獲得式(7)之化合物，

【0186】



(式中， R^1 、 R^2 及 R^3 如上述定義)。

〔II-2〕如〔II-1〕所述的製造方法，其中金屬觸媒為鐵觸媒或銅觸媒。

〔II-3〕如〔II-1〕所述的製造方法，其中金屬觸媒為氯化鐵(III)。

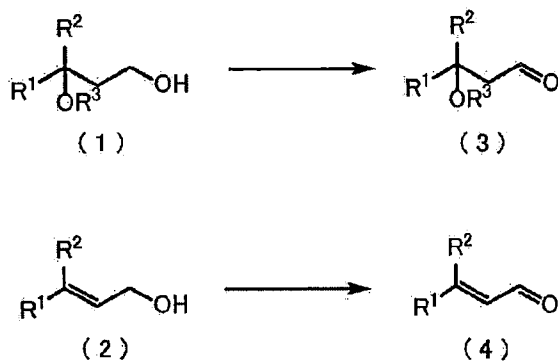
〔II-4〕如〔II-1〕所述的製造方法，其中氮氧自由基化合物為 4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物。

〔II-5〕如〔II-1〕所述的製造方法，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 為甲基。

〔II-6〕一種式(3)之化合物或式(4)之化合物的製造方法，係包含下列步驟：

在金屬觸媒、硝酸、氧及氮氧自由基化合物之存在下使式(1)之化合物或式(2)之化合物反應，而獲得分別對應之式(3)之化合物或式(4)之化合物，

【0187】



【0188】 (式中， R^1 及 R^2 分別獨立地為可經取代之(C1-C6)烷基， R^3 為氫原子、可經取代之(C1-C6)烷基、可經取代之(C3-C6)環烷基、可經取代之(C6-C10)芳基、或可經取代之(C6-C10)芳基(C1-C4)烷基)。

〔II-7〕如〔II-6〕所述的製造方法，其中金屬觸媒為鐵觸媒或銅觸媒。

〔II-8〕如〔II-6〕所述的製造方法，其中金屬觸媒為氯化鐵(III)。

[發明之功效]

【0189】 藉由本發明可提供式(7)之化合物之新穎製造方法。根據本發明可提供效率佳且工業上較佳之式(7)之化合物的製造方法。又，根據本發明可藉由簡單操作以高產率製造式(7)之化合物。

此外，藉由本發明可提供式(3)之化合物或式(4)之化合物之新穎製造方法。根據本發明可提供工業上較佳之式(3)之化合物或式(4)之化合物的製造方法。又，根據本發明可藉由簡單操作抑制副產物，且可以高產率製造式(3)之化合物或式(4)之化合物。

【0190】 又，藉由本發明可抑制副產物及/或廢棄物之生成，且可改善原子效率。結果而言，藉由本發明可提供可簡便且低成本地以工業規模製造派羅克殺草氫等除草劑之製造中間物的方法。因此，本發明之方法在工業上為較佳，具經濟性及環境保護性，具有工業上的利用價值。。

【圖式簡單說明】

【0191】

圖 1 係示意性地呈示實施流動反應之實施例 11 中使用的本發明之反應裝置的概要。其係用以實施本發明的製造方法之反應裝置一例的示意圖。

圖 2 係示意性地呈示實施流動反應之實施例 55 中使用的本發明之反應裝置的概要。其係用以實施本發明的製造方法之反應裝置一例的示意圖。

圖 3 係示意性地呈示實施流動反應之實施例 56 中使用的本發明之反應裝置的概要。其係用以實施本發明的製造方法之反應裝置一例的示意圖。

【實施方式】

【0192】 以下詳細說明本發明。

【0193】 以下說明本說明書中所使用之用語及記號。

【0194】 鹵原子之例係包含氟原子、氯原子、溴原子、及碘原子。

【0195】 (Ca-Cb)係指碳原子數為 a 至 b 個。例如「(C1-C4)烷基」之「(C1-C4)」係指烷基之碳原子數為 1 至 4。

【0196】 本說明書中，如「烷基」之一般用語應理解為包含如丁基及 tert-丁基之直鏈及分支鏈兩者。惟在使用如「丁基」之具體用語時，此係特定於「正丁基」，亦即「n-丁基」。換言之，具體用語「丁基」係指直鏈之「正丁基」。接著，如「tert-丁基」之分支鏈異構物在需要時會特別提及。

【0197】 前綴「n-」、「s-」及「sec-」、「i-」、「t-」及「tret-」、「neo-」、「c-」及「cyc-」、「o-」、「m-」、以及「p-」該等係具有以下的一般含義：正、第二(「s-」及「sec-」)、異、第三(「t-」及「tert-」)、新、環(「c-」及「cyc-」)、鄰、間、及對。

【0198】 本說明書中使用以下簡稱。

「Me」為甲基。

「Et」為乙基。

「Pr」、「n-Pr」及「Pr-n」為丙基(亦即正丙基)。

「i-Pr」及「Pr-i」為異丙基。

「Bu」、「n-Bu」及「Bu-n」為丁基(亦即正丁基)。

「s-Bu」及「Bu-s」為第二丁基。

「i-Bu」及「Bu-i」為異丁基。

「t-Bu」及「Bu-t」為第三丁基。

「Pen」、「n-Pen」及「Pen-n」為戊基(亦即正戊基)。

「Hex」、「n-Hex」及「Hex-n」為己基(亦即正己基)。

「Dec」、「n-Dec」及「Dec-n」為癸基(亦即正癸基)。

「c-Pr」及「Pr-c」為環丙基。

「c-Bu」及「Bu-c」為環丁基。

「c-Pen」及「Pen-c」為環戊基。

「c-Hex」及「Hex-c」為環己基。

「Ph」為苯基。

「Bn」為苄基。

【0199】 「Ac」為乙醯基($\text{CH}_3\text{CO}-$)。

【0200】 (C1-C6)烷基為具有 1 至 6 個之碳原子之直鏈或分支鏈之烷基。(C1-C6)烷基之例係包含：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基等，惟並不限定於該等。

【0201】 (C1-C4)烷基為具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈之烷基。(C1-C4)烷基之例為上述(C1-C6)烷基之例中的適當例。

【0202】(C1-C3)烷基及類似的表現亦同。

【0203】(C2-C4)烷腈為(C1-C3)烷基-CN。(C2-C4)烷腈之例有乙腈、丙腈、丁腈、異丁腈。例如 C2 烷腈為乙腈。例如丙腈為 C3 烷腈。

【0204】(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯為(C1-C3)烷基-COO-(C1-C6)烷基，亦即(C1-C3)烷基-C(=O)-O-(C1-C6)烷基。(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯之例係包含：乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及其異構物、乙酸戊酯及其異構物、乙酸己酯及其異構物、丙酸乙酯、丙酸丙酯、丙酸異丙酯、丙酸丁酯及其異構物等，惟並不限定於該等。例如乙酸丁酯為(C4)烷基(C2)羧酸酯(亦即 C4 烷基 C2 羧酸酯)。

【0205】(C1-C3)二氯烷之例係包含：二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等，惟並不限定於該等。例如二氯甲烷為 C1 二氯烷。

【0206】在一態樣中，芳香族烴衍生物類之較佳例為可經選自由(C1-C3)烷基及氯原子所成群組中之 1 個至 3 個取代基(較佳為 1 個或 2 個)之取代基取代之苯，更佳例為甲苯、二甲苯、氯苯或二氯苯，又更佳例為甲苯或二甲苯。前述內容適用於本發明中的所有情形。

【0207】(C3-C6)環烷基為具有 3 至 6 個碳原子之環烷基。(C3-C6)環烷基之例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基。

【0208】(C6-C10)芳基之例為苯基、1-萘基、及 2-萘基。

(C6-C10)芳基(C1-C4)烷基係經(C6-10)芳基取代之(C1-C4 烷基)(在此，C6-10 芳基部分及 C1-C4 烷基部分為與上述定義相同)。(C6-C10)芳基(C1-C4)烷基之例係包含：苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、萘-1-基甲基、萘-2-基甲基等，惟並不限定於該等。

【0209】環式烴基為構成環之原子皆為碳原子之芳香族或非芳香族之單環式或多環式之環式基。

【0210】在一態樣中，環式烴基之例係包含：芳香族或非芳香族之單環式、二環式或三環式之 3 至 14 員(較佳為 5 至 14 員，更佳為 5 至 10 員)之環式烴基，惟並不限定於該等。其他態樣中，環式烴基之例係包含：芳香族或非芳香族之單環式或二環式(較佳為單環式)之 4 至 8 員(較佳為 5 至 6 員)之環式烴基，惟並不限定於該等。

【0211】環式烴基之例係包含：環烷基、芳基等，惟並不限定於該等。

【0212】芳基為上述定義之環式烴基中的芳香族之環式基。

【0213】上述定義或例示之環式烴基如可能係可包含非縮合環式(例如單環式或螺環式)及縮合環式之環式基。

【0214】上述定義或例示之環式烴基如可能係可包含不飽和、部分飽和或飽和之任一者。

【0215】上述定義或例示之環式烴基亦稱為碳環基。

【0216】碳環為相當於上述定義或例示之環式烴基的環。

【0217】本說明書中，用語「可經取代」中的「取代基」只要該等的化學性容許且可達成本發明之效果，則無特別限制。

【0218】本說明書中，「可經取代」的用語相關的「取代基」之例係包含：從取代基群(a)獨立選擇之 1 個以上取代基(較佳為 1 至 4 個取代基)，惟並不限定於該等。

【0219】取代基群(a)為包含鹵原子、硝基、氰基、羥基、胺基、(C1-C6)烷基、(C3-C6)環烷基、苯基、苯氧基等之群。

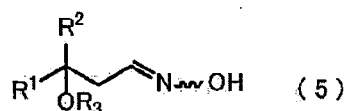
【0220】又，從取代基群(a)獨立地選擇之 1 個以上取代基(較佳為 1 至 4 個取代基)可分別獨立具有從取代基群(b)獨立選擇之 1 個以上取代基(較佳為 1 至 4 個取代基)。

【0221】在此，取代基群(b)與取代基群(a)相同。

【0222】本說明書中，具有異構物之化合物包含所有異構物及任意比例的該等的任意混合物。例如二甲苯包含鄰二甲苯、間二甲苯、對二甲苯及任意比例之該等的任意混合物。例如二氯苯包含鄰二氯苯、間二氯苯、對二氯苯及任意比例之該等的任意混合物。

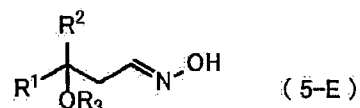
【0223】例如某化合物存在幾何異構物(cis-trans 異構物，亦即 E/Z 異構物)時，則本發明之範圍包含(E)-異構物(anti-異構物)、(Z)-異構物(syn-異構物)及任意比例之該等的混合物。具體而言，例如，式(5)之化合物

【0224】



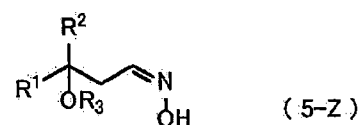
【0225】可僅為式(5-E)之化合物，

【0226】



【0227】亦可僅為式(5-Z)之化合物，

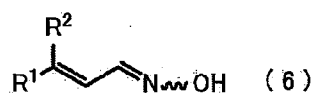
【0228】



【0229】亦可為上述式(5-E)及上述式(5-Z)之任意比例之該等的任意混合物。

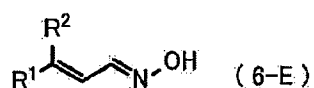
【0230】又，具體而言，例如，式(6)之化合物，

【0231】



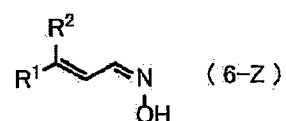
【0232】可僅為式(6-E)之化合物

【0233】



【0234】亦可僅為式(6-Z)之化合物

【0235】



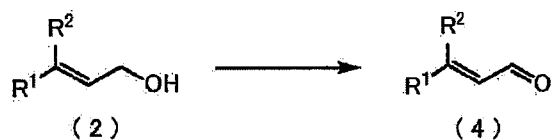
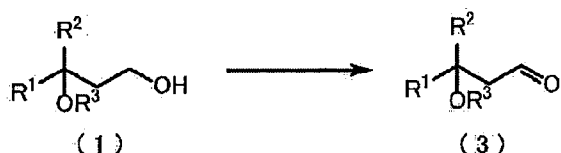
【0236】或可為上述式(6-E)及上述式(6-Z)之任意比例之該等任意混合物。

【0237】本說明書中，化學式中之波浪線如下。

例如某化合物中存在幾何異構物(cis-trans 異構物，亦即 E/Z 異構物)時，(E)-異構物(anti-異構物)、(Z)-異構物(syn-正異構物)及任意比例之該等的混合物包含於具有波浪線之化學式。

【0238】本發明之方法在一態樣中包含以下流程圖(式中， R^1 、 R^2 及 R^3 為上述〔I-1〕所記載)。

【0239】



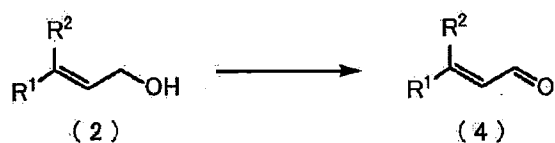
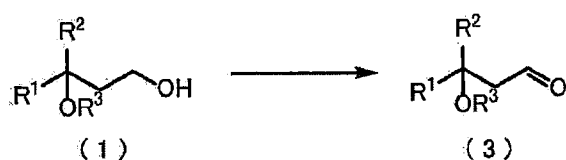
【0240】 (步驟(i))

說明步驟(i)。

以下之步驟(i)之所有說明適用於步驟(i-a)及步驟(i-b)。惟排除不符合的情形。

【0241】 步驟(i)之反應為氧化反應。步驟(i)之反應亦稱為氧化步驟。步驟(i)為包含在金屬觸媒、硝酸、氧及氮氧自由基化合物的存在下使式(1)或式(2)之化合物反應之製造方法。

【0242】



【0243】 (式中， R^1 、 R^2 及 R^3 如上述定義)

【0244】 (步驟(i)之原料)

原料係使用式(1)之化合物或式(2)之化合物。式(1)之化合物及式(2)之化合物為習知化合物，亦可從習知化合物根據習知方法製造。

式(1)之化合物之具體例包含如下：3-甲基-1,3-丁二醇(3-甲基丁烷-1,3-二醇或 3-羥基-3-甲基丁醇)、3-甲氧基-3-甲基丁醇、3-乙氧基-3-甲基丁醇、3-甲基-3-丙氧基丁醇、3-異丙氧基-3-甲基丁醇、3-丁氧基-3-甲基丁醇、3-異丁氧基-3-甲基丁醇、3-(第二丁氧基)-3-甲基丁醇、3-(苄基氧基)-3-甲基丁醇等，惟並不限定於該等。以生成物之利用性等觀點來看，式(1)之化合物之較佳具體例為 3-甲氧基-3-甲基丁醇。

以與上述相同觀點來看，式(2)之化合物之較佳具體例為 3-甲基-2-丁烯醇(亦稱為異戊烯醇)，惟不限定於此。

【0245】(步驟(i)之氧)

本發明之氧化反應係在氧的存在下進行。氧可作為含氧氣體(例如包含純氧及如空氣之混合氣體)使用，亦可作為氧產生劑(例如硝酸)使用，亦可作為該等的組合使用。因此，本發明之方法可包含導入選自由含氧氣體(例如純氧、空氣)及氧產生劑(例如硝酸)所成群組中之至少 1 種(較佳為 1 種至 3 種，更佳為 1 種或 2 種)並進行反應。作為含氧氣體，亦可使用將氧或空氣以惰性氣體(例如氮、二氧化碳、氬，較佳為氮、二氧化碳，更佳為氮)稀釋者。

【0246】(步驟(i)之氧濃度)

導入之氧濃度只要可進行反應則可為任意濃度。惟是以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看較佳為 1 體積%至 100 體積%，更佳為 5 體積%至 100 體積%。從硝酸等氧產生劑產生之氧濃度可與前述相同。

【0247】(步驟(i)之氮氧自由基化合物)

氮氧自由基化合物可使用以往已知化合物。氮氧自由基化合物之例係包含：TEMPO 系觸媒(例如 2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(TEMPO)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(4-羥基 TEMPO 或 4-OH-TEMPO)、4-甲氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(4-MeOTEMPO)、4-乙醯氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(4-AcOTEMPO)、4-乙醯胺-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物、4-苄基氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物、4-苯甲醯基氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(4-BzOTEMPO)等)、AZADO 系觸媒(2-氮雜金剛烷-N-氧化物(AZADO)、1-甲基-2-氮雜金剛烷-N-氧化物等)、氮雜雙環[3,3,1]壬烷-N-氧化物等，該等可僅使用單獨 1 種，亦可使用 2 種以上的混合物。較佳為 2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物。

【0248】氮氧自由基化合物的使用量只要可進行反應則可為任意量。惟以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看，例如相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物(醇化合物)1 莫耳通常為 0.0001 莫耳至 0.3 莫耳，較佳為 0.001 莫耳至 0.1 莫耳。

【0249】(步驟(i)之金屬觸媒)

在一態樣中，以反應性、產率及經濟效率等觀點來看，本發明之氧化反應之金屬觸媒之較佳例含有銅觸媒、鐵觸媒。本發明之氧化反應之金屬觸媒之具體例為銅觸媒(例如硝酸銅(II)、含有氯化銅(II)與硝酸之觸媒、含有溴化銅(II)與硝酸之觸媒、含有碘化銅(II)與硝酸之觸媒)、鐵觸媒(例如硝酸鐵(III)、含有氯化鐵(III)與硝酸之觸媒、含有溴化鐵(III)與硝酸之觸媒)，更佳為含有硝酸銅(II)與硝酸之觸媒、含有氯化鐵(III)與硝酸之觸媒、含有

溴化鐵(III)與硝酸之觸媒、硝酸鐵(III)，又更佳為硝酸鐵(III)、含有氯化鐵(III)與硝酸之觸媒，又更佳為含有氯化鐵(III)與硝酸之觸媒。

其他態樣中，以與上述相同觀點來看，本發明之氧化反應之金屬觸媒之較佳例為含有銅觸媒、鐵觸媒。本發明之氧化反應之金屬觸媒之具體例為銅觸媒(例如硝酸銅(II)、氯化銅(II)、溴化銅(II)、碘化銅(II))、鐵觸媒(例如硝酸鐵(III)、氯化鐵(III)、溴化鐵(III))，更佳為硝酸銅(II)、氯化鐵(III)、溴化鐵(III)、硝酸鐵(III)，又更佳為硝酸鐵(III)、氯化鐵(III)，特佳為氯化鐵(III)。氯化鐵(III)比硝酸鐵(III)便宜，故工業上及經濟上較優異。又，由於氯化鐵(III)的潮解性低於硝酸鐵(III)，操作較容易，故工業上容易使用。

【0250】金屬觸媒可為任一形態，鹽或該等水合物亦可用相同方式使用。

【0251】金屬觸媒的使用量只要可進行反應則可為任意量。惟以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看，相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物(醇化合物)1 莫耳，較佳為 0.0001 莫耳至 0.5 莫耳，更佳為 0.001 莫耳至 0.3 莫耳，又更佳為 0.01 莫耳至 0.1 莫耳。

【0252】[步驟(i)之硝酸]

本發明之氧化反應係在硝酸的存在下進行。在一態樣中，較佳為硝酸可與氯化銅(II)、溴化銅(II)、碘化銅(II)、氯化鐵(III)及溴化鐵(III)同時使用。其他態樣中，不限定於前述內容而是同時使用硝酸與金屬觸媒。

【0253】硝酸濃度可由所屬技術領域中具有通常知識者適當地選擇。硝酸較佳為使用硝酸水溶液。硝酸水溶液中的硝酸濃度並無特別限制，較

佳為 0.1 至 100%，更佳為 1 至 100%，又更佳為 10 至 90%，又再更佳為 30 至 80%。

【0254】硝酸可為觸媒的一部分(例如共觸媒(co-catalyst)、助觸媒(promotor))，可為氧化劑，可為氧產生劑，亦可為該等的複數。

硝酸的使用量只要可進行反應則可為任意量。惟以產率、抑制副產物、經濟效率之觀點來看，在一態樣中，相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物(醇化合物)1 莫耳通常為 0.01 莫耳至 1 莫耳，較佳為 0.02 莫耳至 0.9 莫耳，更佳為 0.02 莫耳至 0.8 莫耳。其他態樣中，以與上述相同觀點來看，通常為 0.01 莫耳至 0.1 莫耳，較佳為 0.02 莫耳至 0.09 莫耳，更佳為 0.02 莫耳至 0.05 莫耳。又一其他態樣中，以與上述相同觀點來看通常為 0.5 莫耳至 1 莫耳，較佳為 0.5 莫耳至 0.9 莫耳，更佳為 0.5 莫耳至 0.8 莫耳。

【0255】(步驟(i)之酸)

在一態樣中，以反應性、產率及經濟效率等觀點來看，本發明之氧化反應中較佳為使用酸。酸之例係可列舉如：羧酸。具體例較佳為乙酸、丙酸、丁酸、異丁酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、安息香酸，更佳為乙酸、丙酸、安息香酸，又更佳為乙酸、丙酸，再更佳為乙酸，惟並不限定於該等。

其他態樣中，本發明之氧化反應中可使用或不使用酸。使用酸時，酸之例如上述。

【0256】酸的使用量只要可進行反應則可為任意量。然而，使用酸時以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看，相對於式(1)之化合物或式(2)

之化合物(醇化合物)1 莫耳通常為 0.1 莫耳至 10 莫耳，較佳為 0.2 莫耳至 5 莫耳，更佳為 0.5 莫耳至 3 莫耳，又更佳為 1 莫耳至 2 莫耳。

【0257】 (步驟(i)之鹼)

在一態樣中，以反應性、產率及經濟效率等觀點來看，本發明之氧化反應較佳為使用鹼。鹼之例係可列舉如：具有氮原子之芳香族雜環化合物。具體例較佳為 N-甲基咪唑(NMI)、N-甲基吡啶、吡啶、N,N-二甲胺基吡啶(DMAP)、2,2'-聯吡啶(BiPy)，更佳為 N-甲基咪唑、2,2'-聯吡啶，惟並不限定於該等。

其他態樣中，本發明之氧化反應中可使用或不使用鹼。使用鹼時，鹼之例係如上述。

【0258】 鹼之形態只要可進行反應，則可為任一形態。鹼之形態可由所屬技術領域中具有通常知識者適當地選擇。

【0259】 鹼的使用量只要可進行反應則可為任意量。然而，使用鹼時以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看，相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物(醇化合物)1 莫耳通常為 0.001 莫耳至 1 莫耳，較佳為 0.001 莫耳至 0.3 莫耳，更佳為 0.01 莫耳至 0.1 莫耳。

【0260】 (步驟(i)之溶劑)

以順利地進行反應等觀點來看，本發明之氧化反應較佳為在溶劑的存在下實施。本發明之氧化反應之溶劑只要可進行反應則可為任意溶劑。溶劑之例係包含：醚類(例如四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、二異丙基醚、二丁基醚、二第三丁基醚)、羧酸酯類(例如(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯、(具體而言例如為乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及其

異構物、乙酸戊酯及其異構物))、酮類(例如丙酮、2-丁酮、甲基異丁酮)、芳香族烴衍生物類(例如苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、氯甲苯)、腈類(例如(C2-C4)烷腈、(具體而言例如為乙腈、丙腈)、及任意比例之該等的任意組合，惟並不限定於該等。

【0261】以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看，在一態樣中，本發明之氧化反應之溶劑之較佳例係包含：羧酸酯類(較佳為(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯)、腈類(較佳為(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯)、及任意比例之該等的任意組合。本發明之氧化反應之溶劑之較佳具體例為乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及其異構物、乙腈、丙腈、及任意比例之該等的任意組合。更佳具體例係包含：乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及其異構物、乙腈、及任意比例之該等的任意組合，又更佳為乙酸丁酯及其異構物或乙腈，又更佳為乙酸丁酯或乙腈。其他態樣中，本發明之氧化反應之溶劑之較佳例為羧酸酯類(較佳為(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯)。更佳具體例為乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及其異構物、及任意比例之該等的任意組合，又更佳為乙酸丁酯及其異構物，再更佳為乙酸丁酯。

【0262】又，步驟(i)之反應可在水溶劑的存在下進行。例如源自於使用作為氧產生劑之硝酸水溶液(例如 69%硝酸)的水可理解為水溶劑。

【0263】溶劑的使用量只要可充分攪拌反應系則可為任意量。以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看，相對於式(1)之化合物或式(2)之化合物 1 莫耳含有 0(零)至 10L(公升)，較佳為 0.1 至 5L，更佳為 0.3 至 2L，惟並不限定於該等。

使用 2 種以上之溶劑的組合時，2 種以上之溶劑之比例只要可進行反應則可為任意比例。溶劑只要可進行反應則可為單層，亦可分離為 2 層。

【0264】 (步驟(i)之生成物:式(3)之化合物或式(4)之化合物)

步驟(i)之生成物為相當於使用作為原料之式(1)之化合物或式(2)之化合物的式(3)之化合物或式(4)之化合物。該等具體例、較佳具體例及更佳具體例係如後述步驟(ii)之原料。

【0265】 屬於步驟(i)之生成物之式(3)之化合物或式(4)之化合物可用作為步驟(ii)之原料。步驟(i)所得式(3)之化合物或式(4)之化合物可分離並用於接下來的步驟，亦可進一步精製並用於接下來的步驟，或在不分離下用於接下來的步驟。然而，在不分離下用於接下來的步驟的效率較佳。

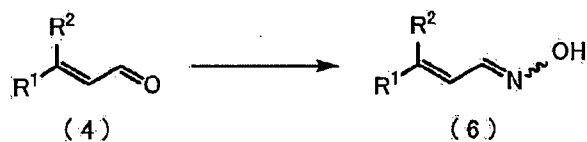
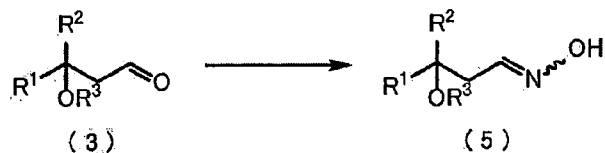
【0266】 (步驟(ii))

說明步驟(ii)。

以下步驟(ii)之所有說明適用於步驟(ii-a)及步驟(ii-b)。惟排除不符合的情形。

【0267】 步驟(ii)之反應為肟化。步驟(ii)之反應亦稱為肟化步驟。步驟(ii)為使式(3)之化合物或式(4)之化合物與肟化劑反應，而製造式(5)之化合物或式(6)之化合物之步驟。

【0268】



【0269】 (式中， R^1 、 R^2 及 R^3 如上述定義)

【0270】 (步驟(ii)之原料:式(3)之化合物或式(4)之化合物)

步驟(ii)之原料係使用式(3)之化合物或式(4)之化合物。式(3)之化合物或式(4)之化合物為習知化合物，亦可從習知化合物根據習知方法製造。

式(3)之化合物或式(4)之化合物之具體例包含如下：3-甲基-2-丁烯醛(亦稱為異戊烯醛)、3-羥基-3-甲基丁醛(亦稱為3-羥基-3-甲基-丁烷-1-醛)、3-甲氧基-3-甲基丁醛、3-乙氧基-3-甲基丁醛、3-甲基-3-丙氧基丁醛、3-異丙氧基-3-甲基丁醛、3-丁氧基-3-甲基丁醛、3-異丁氧基-3-甲基丁醛、3-(第二丁氧基)-3-甲基丁醛、3-甲基-3-苯氧基丁醛、3-(苄基氧基)-3-甲基丁醛、3-羥基-3-甲基戊醛、3-乙基-3-羥基戊醛、3-羥基-3,4-二甲基戊醛、3-羥基-3,4,4-三甲基戊醛、4-氯-3-羥基-3-甲基丁醛、4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醛、2-(1-羥基環丙基)乙醛、2-(1-羥基環丁基)乙醛、2-(1-羥基環戊基)乙醛、2-(1-羥基環己基)乙醛、3-羥基-3-甲基庚醛、3-羥基-3,7-二甲基-6-辛烯醛、3-羥基-3,7-二甲基辛醛、3-(9H-蒽-9-亞基)-3-羥基丙醛、3-羥基-3,3-二苯基-2-丙醛、3-羥基-3,3-雙(4-甲基苯基)丙醛、3-羥基-3,3-雙(4-甲氧基苯基)丙醛、3-羥基-3,3-雙(4-氯苯基)丙醛、3-羥基-3-苯基丁醛、3-羥基-3-(4-甲基苯基)丁醛、3-羥基-3-(4-甲氧基苯基)丁醛、3-羥基-3-(4-氯苯基)丁醛等，

惟並不限定於該等。以生成物之利用性等觀點來看，式(3)之化合物或式(4)之化合物之較佳具體例為 3-羥基-3-甲基丁醛及 3-甲氧基-3-甲基丁醛。以生成物之利用性等觀點來看，式(3)之化合物之較佳具體例如下：3-羥基-3-甲基丁醛(亦稱為 3-羥基-3-甲基-丁烷-1-醛)、3-甲氧基-3-甲基丁醛、3-乙氧基-3-甲基丁醛、3-甲基-3-丙氧基丁醛、3-異丙氧基-3-甲基丁醛、3-丁氧基-3-甲基丁醛、3-異丁氧基-3-甲基丁醛、3-(第二丁氧基)-3-甲基丁醛、3-(苄基氧基)-3-甲基丁醛等。以與上述相同觀點來看，式(3)之化合物之更佳具體例為 3-甲氧基-3-甲基丁醛。

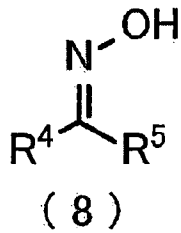
以與上述相同觀點來看，式(4)之化合物之較佳具體例為 3-甲基-2-丁烯醛(亦稱為異戊烯醛)。

【0271】 (步驟(ii)之肟化劑)

步驟(ii)所使用之肟化劑只要可進行反應則可為任意肟化劑。步驟(ii)可使用之肟化劑之例可列舉如：羥基胺、羥基胺鹽及肟化合物。肟化劑只要可進行反應且可確保安全，則無特別限定。羥基胺(游離)之例係包含：50%羥基胺水溶液、60%羥基胺水溶液、70%羥基胺水溶液、80%羥基胺水溶液、90%羥基胺水溶液等，惟並不限定於該等。一般「50%羥基胺水溶液(50% hydroxylamine aqueous solution)」亦稱為「羥基胺(50%水溶液)(Hydroxylamine(50% solution in water))」。羥基胺鹽之例係包含：鹽酸羥基胺、硫酸羥基胺、硝酸羥基胺(例如 50%水溶液)、碳酸羥基胺、磷酸羥基胺、乙酸羥基胺、草酸羥基胺等，惟並不限定於該等。

【0272】 本說明書中，作為肟化劑之肟化合物如下述式所示。

【0273】



【0274】 式中， R^4 及 R^5 分別獨立地為氫原子、(C1-C6)烷基、(C3-C6)環烷基、(C2-C6)烯基、(C2-C6)炔基、(C6-C10)芳基、或(C6-C10)芳基(C1-C4)烷基，或 R^4 及 R^5 可為 2 個互相鍵結並形成環。

【0275】 式(8)之化合物為習知化合物，亦可從習知化合物根據習知方法製造。

式(3)之化合物或式(4)之化合物之 R^4 及 R^5 未形成環之具體例包含如下，可列舉如：甲醛肟、丙酮肟(acetoxime)、2-丁酮肟(甲基乙酮肟)、甲基異丙酮肟、甲基第三丁酮肟、2-戊酮肟、3-戊酮肟、1-環己基-1-丙酮肟、2-己酮肟、3-己酮肟、3-庚酮肟、4-辛酮肟、5-壬酮肟、乙醛肟、苯甲醛肟、苯乙酮肟、4'-羥基苯乙酮肟、二苯基酮肟等，惟並不限定於該等。

【0276】 式(3)之化合物或式(4)之化合物之 R^4 及 R^5 形成非共軛系之環之具體例包含如下，可列舉如：環丙酮肟、環丁酮肟、環戊酮肟、環己酮肟、環庚酮肟、環辛酮肟、環壬酮肟、環癸酮肟等，惟並不限定於該等。

【0277】 步驟(ii)所使用之肟化劑可單獨使用或組合任意比例之 2 種以上使用。步驟(i)所使用之肟化劑形態只要可進行反應且可確保安全，則可為任一形態。在可進行反應且可確保安全之範圍內，其形態之例係包含：固體及液體、以及任意濃度之水溶液及水以外之溶劑(例如有機溶劑)之溶液等。

【0278】 例如使用羥基胺(游離)時，羥基胺之形態只要可進行反應且可確保安全，則可為任一形態。考慮安全性及經濟效率，羥基胺(游離)之形態之較佳例係包含 10%以上且未達 70%之濃度之水溶液，較佳為 45%以上 55%以下之濃度之水溶液。

【0279】 步驟(ii)之脗化劑的使用量只要可進行反應則可為任意量。以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看，在一態樣中，相對於式(3)之化合物或式(4)之化合物 1 莫耳，換算為羥基胺(NH_2OH)為 0.9 至 1.5 當量，較佳為 0.9 至 1.3 當量。其他態樣中，相對於式(3)之化合物或式(4)之化合物 1 莫耳，換算為羥基胺(NH_2OH)為 1.0 至 1.5 當量，較佳為 1.0 至 1.3 當量。然而，所屬技術領域中具有通常知識者可適當調整其使用量。用語「換算為羥基胺(NH_2OH)」的意義如下。例如 1 莫耳之 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 換算為 1 莫耳之 NH_2OH 。其他例中，1 莫耳之 $(\text{NH}_2\text{OH})_2\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$ 換算為 2 莫耳之 NH_2OH 。又一其他例中，1 莫耳之丙酮脗換算為 1 莫耳之 NH_2OH 。

【0280】 使用羥基胺鹽(例如鹽酸羥基胺、硫酸羥基胺等)時，步驟(ii)之反應較佳為使用中和劑進行。中和劑為用以中和羥基胺鹽並使游離之羥基胺游離的鹼。中和劑之例係包含：鹼金屬氫氧化物類(例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等)、鹼土金屬氫氧化物類(例如氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鋇等)、鹼金屬碳酸鹽類(例如碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等)、鹼土金屬碳酸類(例如碳酸鎂、碳酸鈣、碳酸鋇等)、鹼金屬碳酸氫鹽類(例如碳酸氫鹽鋰、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等)、鹼金屬羧酸鹽類(例如乙酸鋰、乙酸鈉、乙酸鉀等)、胺類(例如三乙胺、三丁胺、二異丙基乙胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烷基-7-烯(DBU)、吡啶等)、氨(例如 25 至 30%氨水、氨氣體，較佳

為 25 至 30% 氨水)，惟並不限定於該等。中和劑之較佳例為氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等及氨，更佳為氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉及氨，又更佳為氫氧化鈉。氫氧化鈉之例係包含：氫氧化鈉珠、48% 氫氧化鈉水溶液、25% 氫氧化鈉水溶液、10% 氫氧化鈉水溶液、較佳為 48% 氫氧化鈉水溶液、25% 氫氧化鈉水溶液，更佳為 48% 氫氧化鈉水溶液，惟並不限定於該等。中和劑可單獨使用或組合任意比例之 2 種以上使用。中和劑之形態只要可進行反應，則可為任一形態。其形態之例係包含：僅中和劑之固體、液體及氣體，以及任意濃度之水溶液及水以外之溶劑(例如有機溶劑)之溶液等。中和劑之形態可由所屬技術領域中具有通常知識者適當地選擇。

【0281】 步驟(ii)之中和劑的使用量只要可進行反應則可為任意量。以產率、抑制副產物及經濟效率等觀點來看，相對於式(3)之化合物或式(4)之化合物 1 莫耳為 0.5 至 3.0 莫耳，較佳為 0.5 至 1.5 莫耳，更佳為 0.8 至 1.5 莫耳，又更佳為 1.0 至 1.3 莫耳。

【0282】 (步驟(ii)之溶劑)

以順利地進行反應、安全性等觀點來看，步驟(ii)之反應較佳為在溶劑的存在下實施。溶劑只要可進行步驟(ii)之反應且可確保安全，則可為任意溶劑。溶劑之例係包含：水、醇類(例如甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇、第三丁醇(亦稱為 tert-Butyl 或 tert-butyl alcohol)等)、醚類(例如四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、二異丙基醚、二丁基醚、二第三丁基醚、環戊基甲基醚(CPME)、甲基第三丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷(DME)、腈類(例如(C2-C4)烷腈、(具體而言例如為乙腈等))、羧酸酯類(例如(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸

酯、(具體而言例如為乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及其異構物、乙酸戊酯及其異構物等))、芳香族烴衍生物類(例如苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、硝基苯等)、鹵化脂肪族烴類(例如(C1-C3)二氯烷、(具體而言例如為二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷(EDC)等))、脂肪族烴類(例如己烷、庚烷、辛烷、環己烷、乙基環己烷等)、及任意比例之該等的任意組合，惟並不限定於該等。然而，以使用羥基胺之安全性之觀點來看，步驟(ii)之反應較佳為在水的存在下進行。又，任一情形中，只要可進行反應，則溶劑可為單層，亦可分離為2層。

【0283】以反應性、產率、安全性、經濟效率等觀點來看，步驟(ii)之溶劑之較佳例為水、醇類、醚類、腈類、羧酸酯類、芳香族烴衍生物類、鹵化脂肪族烴類、及任意比例之該等的任意組合，更佳為水、腈類、羧酸酯類、芳香族烴衍生物類、鹵化脂肪族烴類、及任意比例之該等的任意組合，又更佳為水、腈類(較佳為(C2-C4)烷腈)、羧酸酯類(較佳為(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯)、鹵化脂肪族烴類(較佳為(C1-C3)二氯烷)、及任意比例之該等的任意組合。惟任一情形中，較佳為存在水。

因此，例如較佳為任意比例的水與腈類(較佳為(C2-C4)烷腈)之組合。

作為其他例，較佳為任意比例的水與羧酸酯類(較佳為(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯)之組合。

作為又一其他例，較佳為任意比例的水與鹵化脂肪族烴類(較佳為(C1-C3)二氯烷)之組合。

步驟(ii)之溶劑之較佳具體例為水、甲醇、乙醇、2-丙醇、第三丁醇、乙腈、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及其異構

物、四氫呋喃(THF)、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、二氯甲烷、及任意比例之該等的任意組合，更佳為水、乙腈、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及其異構物、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、二氯甲烷、及任意比例之該等的任意組合，又更佳為水、乙腈、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及其異構物、二氯甲烷、及任意比例之該等的任意組合。惟任一情形中，較佳為存在水。

因此，例如較佳為任意比例的水與乙腈之組合。

作為其他例，較佳為任意比例的水與乙酸丁酯及其異構物之組合，更佳為任意比例的水與乙酸丁酯之組合。

作為又一其他例，較佳為任意比例的水與二氯甲烷之組合。

任一情形中，只要可進行反應，則溶劑可為單層，亦可分離為 2 層。

【0284】源自於羥基胺水溶液的水可理解為溶劑。同時使用羥基胺鹽(例如鹽酸羥基胺、硫酸羥基胺等)及中和劑時，源自於中和劑之水溶液(例如 48%氫氧化鈉水溶液)之水亦可理解為溶劑。藉由中和生成的水亦可理解為溶劑。

【0285】步驟(ii)之溶劑的使用量只要可充分攪拌反應系，則可為任意量。以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看，相對於式(3)之化合物或式(4)之化合物 1 莫耳為 0(零)至 10L(公升)，較佳為 0.02 至 5L，更佳為 0.02 至 1L，又更佳為 0.1 至 1L。然而，所屬技術領域中具有通常知識者可適當地調整其使用量。使用 2 種以上之溶劑之組合時，2 種以上之溶劑之比例只要可進行反應則可為任意比例。所屬技術領域中具有通常知識者可適當調整其比例。溶劑只要可進行反應則可為單層，亦可分離為 2 層。

【0286】 (步驟(ii)之反應溫度)

步驟(ii)之反應溫度並無特別限制。以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看例如為-30°C(負 30°C)至 160°C，較佳為-10°C至 80°C，更佳為 0°C至 80°C，又更佳為 10°C至 50°C，又再更佳為室溫(10°C至 35°C)。然而，所屬技術領域中具有通常知識者可適當地調整反應溫度。

【0287】 (步驟(ii)之反應時間)

步驟(ii)之反應時間並無特別限制。以產率、抑制副產物及經濟效率等觀點來看為 0.5 小時至 48 小時，較佳為 0.5 小時至 24 小時，更佳為 0.5 小時至 12 小時。然而，所屬技術領域中具有通常知識者可適當地調整反應時間。

【0288】 (步驟(ii)之生成物:式(5)之化合物或式(6)之化合物)

步驟(ii)之生成物為使用作為原料之式(3)之化合物或式(4)之化合物所相當之式(5)之化合物或式(6)之化合物。具體例包含如下：3-甲基-2-丁烯醛肟、3-羥基-3-甲基丁醛肟(亦稱為 3-羥基-3-甲基-丁烷-1-醛肟)、3-甲氧基-3-甲基丁醛肟、3-乙氧基-3-甲基丁醛肟、3-甲基-3-丙氧基丁醛肟、3-異丙氧基-3-甲基丁醛肟、3-丁氧基-3-甲基丁醛肟、3-異丁氧基-3-甲基丁醛肟、3-(第二丁氧基)-3-甲基丁醛肟、3-甲基-3-苯氧基丁醛肟、3-(苄基氧基)-3-甲基丁醛肟、3-羥基-3-甲基-戊醛肟、3-乙基-3-羥基戊醛肟、3-羥基-3,4-二甲基戊醛肟、3-羥基-3,4,4-三甲基戊醛肟、4-氯-3-羥基-3-甲基丁醛肟、4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁醛肟、2-(1-羥基環丙基)乙醛肟、2-(1-羥基環丁基)乙醛肟、2-(1-羥基環戊基)乙醛肟、2-(1-羥基環己基)乙醛肟、3-羥基-3-甲基-庚醛肟、3-羥基-3,7-二甲基-6-辛烯醛肟、3-羥基-3,7-二甲基辛醛

肟、3-(9H-芴-9-亞基)-3-羥基丙醛肟、3-羥基-3,3-二苯基-2-丙醛肟、3-羥基-3,3-雙(4-甲基苯基)丙醛肟、3-羥基-3,3-雙(4-甲氧基苯基)丙醛肟、3-羥基-3,3-雙(4-氯苯基)丙醛肟、3-羥基-3-苯基丁醛肟、3-羥基-3-(4-甲基苯基)丁醛肟、3-羥基-3-(4-甲氧基苯基)丁醛肟、3-羥基-3-(4-氯苯基)丁醛肟等，惟並不限定於該等。以生成物之利用性等觀點來看，式(5)之化合物之較佳具體例為 3-羥基-3-甲基丁醛肟及 3-甲氧基-3-甲基丁醛肟，更佳為 3-甲氧基-3-甲基丁醛肟。式(6)之較佳具體例為 3-甲基-2-丁烯醛肟。

【0289】 屬於步驟(ii)之生成物之式(5)之化合物或式(6)之化合物可使用作為步驟(iii)之原料。步驟(ii)所得式(5)之化合物或式(6)之化合物可分離並用於接下來的步驟，亦可進一步精製並用於接下來的步驟，亦可在不分離下用於接下來的步驟。然而，在不分離下用於接下來的步驟的效率較佳。

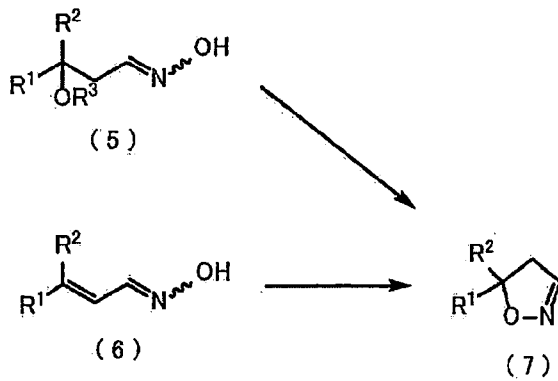
【0290】 (步驟(iii))

說明步驟(iii)。

以下之步驟(iii)之所有說明可適用於步驟(iii-a)及步驟(iii-b)。惟排除不符合的情形。

【0291】 步驟(iii)之反應為環化反應。步驟(iii)亦稱為環化步驟。步驟(iii)為在觸媒的存在下使式(5)之化合物或式(6)之化合物反應，而製造式(7)之化合物之步驟。

【0292】



【0293】 (式中， R^1 、 R^2 及 R^3 如上述定義)

【0294】 (步驟(iii)之原料:式(5)之化合物或式(6)之化合物)

步驟(iii)之原料係使用式(5)之化合物或式(6)之化合物。式(5)之化合物或式(6)之化合物為習知化合物，亦可從習知化合物根據習知方法製造。此外，式(5)之化合物或式(6)之化合物可藉由上述步驟(ii)之方法製造。式(5)之化合物或式(6)之化合物之具體例及較佳具體例如上述。

【0295】 (步驟(iii)之觸媒)

步驟(iii)之觸媒只要可進行反應則可為任意觸媒。較佳可使用酸觸媒，或可使用酸觸媒及鹼觸媒。

(步驟(iii)之酸觸媒)

本發明之一態樣中係在酸觸媒的存在下製造式(7)之化合物。酸觸媒只要可進行反應則可為任意酸觸媒。此外，只要可進行反應，則可使用以下任一形態，此係包含於本發明之範圍。酸觸媒可使用游離之酸。酸觸媒可以鹽之形態使用。

酸觸媒為鹽時，酸觸媒可為單鹽或複鹽。酸觸媒可以酞之形態使用。酸觸媒可以水合物之形態使用。酸觸媒可以二聚物等形態使用。

【0296】 步驟(iii)之酸觸媒之例係包含如下，惟並不限定於該等。

【0297】 a) 磺酸類

步驟(iii)之酸觸媒可使用磺酸。磺酸之例係包含：鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸。

【0298】 b) 羧酸類

步驟(iii)之酸觸媒可使用羧酸、其鹽及酐。因此，羧酸可作為游離之酸使用，亦可作為其鹽使用。此外，羧酸可作為其酐使用。羧酸之具體例包含乙酸、三氟乙酸(TFA)、三氯乙酸、二氯乙酸、馬來酸、檸檬酸、安息香酸、鄰苯二甲酸。較佳之羧酸之具體例包含三氟乙酸、三氯乙酸、二氯乙酸、馬來酸。羧酸鹽之具體例包含三氟乙酸銨($\text{CF}_3\text{COO}^-\text{NH}_4^+$)、三氟乙酸 N-甲基苯銨($\text{CF}_3\text{COO}^-\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$)。羧酸酐之具體例包含三氟乙酸酐、馬來酸酐、鄰苯二甲酸酐。較佳之羧酸酐之具體例包含馬來酸酐。

【0299】 c) 磺酸類

步驟(iii)之酸觸媒可使用磺酸、其鹽及酐。

因此，磺酸可作為游離之酸使用，亦可作為其鹽使用。此外，磺酸可作為其酐使用。磺酸之例係包含：甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸(TfOH)、苯磺酸、對甲苯磺酸(對甲苯磺酸一水合物($\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$))、10-樟腦磺酸。磺酸鹽之例係包含：對甲苯磺酸吡啶鎰(PPTS)。磺酸酐之例係包含：甲烷磺酸酐、三氟甲烷磺酸酐。

【0300】 以產率、經濟效率等觀點來看，在一態樣中，酸觸媒之較佳例如下，惟並不限定於該等。

較佳為選自由磺酸類、羧酸類、磺酸類及磷酸類所成群組中的 1 個以上(較佳為 1 至 3 個，更佳為 1 或 2 個，又更佳為 1 個)之酸。

【0301】 鹼觸媒較佳為胺類。

【0302】 胺類可為下述式之一級胺、二級胺、三級胺、或雜環式胺。

【0303】 $R^6R^7R^8N$

【0304】 (式中， R^6 、 R^7 及 R^8 分別獨立地為氫原子、可經取代之(C1-C6)烷基、可經取代之(C3-C6)環烷基、可經取代之(C2-C6)烯基、可經取代之(C2-C6)炔基、或可經取代之芳基，或者， R^6 、 R^7 及 R^8 之任2個與該等鍵結的氮原子一起形成4至12員之雜環，在此所形成之環可經取代。在此， R^6 、 R^7 及 R^8 之至少一者非為氫原子)

【0305】 一級胺之具體例包含甲胺、乙胺、丙胺、丁胺、苯胺等，惟並不限定於該等。二級胺之具體例包含二乙胺、二丙胺、二異丙胺、N-甲基苯胺(PhNHMe，本說明書中亦簡稱為N-MeAniline)、N-乙基苯胺、吡啶、咪啉等，惟並不限定於該等。

【0306】 三級胺之具體例包含三乙胺、三丙胺、三丁胺、二異丙基乙胺、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺等，惟並不限定於該等。

【0307】 雜環式胺之具體例包含吡啶、4-(二甲胺基)-吡啶、4-吡咯啉基吡啶、2,6-二甲吡啶、喹啉、異喹啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烷基-7-烯(DBU)、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)等，惟並不限定於該等。

【0308】 4-(二甲胺基)-吡啶、4-吡咯啉基吡啶、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烷基-7-烯(DBU)、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)亦屬於三級胺。

【0309】 胺類之例亦包含咪唑啉酮類。咪唑啉酮類之具體例包含(2S,5S)-2-第三丁基-3-甲基-5-苄基-4-咪唑啉酮及其非鏡像異構物等光學

異構物、以及該等的類似物。由於咪唑啉酮類較為昂貴，故較佳係工業上不使用咪唑啉酮類。

【0310】以產率、經濟效率等觀點來看，酸鹼觸媒之鹼之較佳例包含二級胺或雜環式胺。酸鹼觸媒之鹼之較佳具體例包含 N-甲基苯胺或吡啶。

【0311】酸觸媒的使用量以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看，相對於式(5)之化合物或式(6)之化合物 1 莫耳例如為 0.01 至 1.0 莫耳，較佳為 0.01 至 0.60 莫耳，更佳為 0.02 至 0.50 莫耳，又更佳為 0.05 至 0.40 莫耳之範圍。鹼觸媒的使用量以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看，相對於式(5)之化合物或式(6)之化合物 1 莫耳例如為 0(零)至 1.0 莫耳之範圍。使用鹼觸媒時，鹼觸媒的使用量例如為 0.01 至 1.0 莫耳，較佳為 0.01 至 0.60 莫耳，更佳為 0.02 至 0.50 莫耳，又更佳為 0.05 至 0.40 莫耳之範圍。使用鹼觸媒時，鹼觸媒與酸鹼觸媒之比率可為 1:1，亦可不為 1:1。

【0312】(步驟(iii)之溶劑)

步驟(iii)之反應可在溶劑的存在下或非存在下(無溶劑)進行。步驟(iii)之反應使用溶劑時，只要可進行步驟(iii)之反應則可為任意溶劑。使用溶劑時，溶劑之例係包含：水、醇類(例如甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇、第三丁醇(第三丁醇亦稱為第三丁基醇)等)、醚類(例如四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷、二異丙基醚、二丁基醚、二第三丁基醚、環戊基甲基醚(CPME)、甲基第三丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷(DME)、腈類(例如(C2-C4)烷腈、(具體而言例如為乙腈等))、羧酸酯類(例如(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯，具體而言例如為乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及其異構物、乙酸戊酯及其異構物等))、芳香族烴衍生物類(例如苯、甲苯、二甲苯、

氯苯、二氯苯、硝基苯等)、鹵化脂肪族烴類(例如(C1-C3)二氯烷，具體而言例如為二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷(EDC)等)、脂肪族烴類(例如己烷、庚烷、辛烷、環己烷、乙基環己烷等)、及任意比例之該等的任意組合，惟並不限定於該等。又，任一情形中，只要可進行反應，則溶劑可為單層，亦可分離為 2 層。

【0313】以反應性、產率、安全性、經濟效率等觀點來看，步驟(ii)之溶劑之較佳例為水、醇類、醚類、腈類、羧酸酯類、芳香族烴衍生物類、鹵化脂肪族烴類、及任意比例之該等的任意組合，更佳為水、腈類、羧酸酯類、芳香族烴衍生物類、鹵化脂肪族烴類、及任意比例之該等的任意組合，又更佳為水、腈類(較佳為(C2-C4)烷腈)、羧酸酯類(較佳為(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯)、鹵化脂肪族烴類(較佳為(C1-C3)二氯烷)、及任意比例之該等的任意組合。可含有水亦可不含有水。

因此，例如較佳為任意比例的水與腈類(較佳為(C2-C4)烷腈)之組合。

作為其他例，較佳為任意比例的水與羧酸酯類(較佳為(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯)之組合。

作為又一其他例，較佳為任意比例的水與鹵化脂肪族烴類(較佳為(C1-C3)二氯烷)之組合。

步驟(iii)之溶劑之較佳具體例為水、甲醇、乙醇、2-丙醇、第三丁醇、乙腈、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及其異構物、四氫呋喃(THF)、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、二氯甲烷、及任意比例之該等的任意組合，更佳為水、乙腈、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及其異構物、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、二氯

甲烷、及任意比例之該等的任意組合，又更佳為水、乙腈、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及其異構物、二氯甲烷、及任意比例之該等的任意組合。可含有水亦可不含有水。

因此，例如較佳為任意比例的水與乙腈之組合、或乙腈。

作為其他例，較佳為任意比例的水與乙酸丁酯及其異構物之組合、或乙酸丁酯及其異構物，更佳為任意比例的水與乙酸丁酯之組合或乙酸丁酯。

作為又一其他例，較佳為任意比例的水與二氯甲烷之組合、或二氯甲烷。

任一情形中，只要可進行反應，則溶劑可為單層，亦可分離為 2 層。

【0314】 本說明書中，溶劑不存在下亦稱為無溶劑。

【0315】 在步驟(iii)之反應使用溶劑時的使用量只要可充分攪拌反應系則可為任意量。以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看，相對於式(5)之化合物或式(6)之化合物 1 莫耳為 0(零)至 10L(公升)，較佳為 0.1 至 5L。使用 2 種以上之溶劑之組合時，2 種以上之溶劑之比例只要可進行反應則可為任意比例。溶劑只要可進行反應則可為單層，亦可分離為 2 層。

【0316】 在不分離式(5)之化合物或式(6)之化合物下進行步驟(ii)及步驟(iii)之態樣中，步驟(iii)之溶劑等的量可藉由式(3)或式(4)之化合物的比率而設定。例如步驟(iii)之溶劑的使用量相對於式(3)之化合物或式(4)之化合物 1 莫耳為 0(零)至 10L(公升)，較佳為 0.1 至 5L。

【0317】 (步驟(iii)之反應溫度)

步驟(iii)之反應溫度並無特別限制。以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看為-30°C(負 30°C)至 160°C，較佳為-10°C至 120°C，更佳為 0 至 100°C。

【0318】 (步驟(iii)之反應時間)

步驟(iii)之反應時間並無特別限制。以產率、抑制副產物及經濟效率等觀點來看為 0.5 小時至 72 小時，較佳為 1 小時至 60 小時，更佳為 1 小時至 48 小時。

【0319】 (步驟(iii)之生成物:式(7)之化合物)

步驟(iii)之生成物為使用作為原料之式(5)之化合物或式(6)之化合物所相當之式(7)之化合物。具體例係包含如下：5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉、5-乙基-5-甲基-4,5-二氫異喹啉、5,5-二乙基-4,5-二氫異喹啉、5-異丙基-5-甲基-4,5-二氫異喹啉、5-(第三丁基)-5-甲基-4,5-二氫異喹啉、5-(氯甲基)-5-甲基-4,5-二氫異喹啉、5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異喹啉、5-環丙基-5-甲基-4,5-二氫異喹啉、5-環丁基-5-甲基-4,5-二氫異喹啉、5-環戊基-5-甲基-4,5-二氫異喹啉、5-環己基-5-甲基-4,5-二氫異喹啉、5-丁基-5-甲基-4,5-二氫異喹啉、5-甲基-5-(4-甲基戊-3-烯-1-基)-4,5-二氫異喹啉、5-甲基-5-(4-甲基戊基)-4,5-二氫異喹啉、4'H-螺[莖-9,5'-異喹啉]、5,5-二苯基-4,5-二氫異喹啉、5,5-雙(4-甲基苯基)-4,5-二氫異喹啉、5,5-雙(4-甲氧基苯基)-4,5-二氫異喹啉、5,5-雙(4-氯苯基)-4,5-二氫異喹啉、5-甲基-5-苯基-4,5-二氫異喹啉、5-乙基-5-苯基-4,5-二氫異喹啉、5-(4-甲基苯基)-5-甲基-4,5-二氫異喹啉、5-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-4,5-二氫異喹啉、5-(4-氯苯基)-5-甲基-4,5-

二氫異喹啉等，惟並不限定於該等。以生成物之利用性等觀點來看，式(7)之化合物之較佳具體例為 5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉。

【0320】 (反應之實施型態)

以下之「反應之實施型態」之說明適用於步驟(i)、步驟(i-a)、步驟(i-b)。惟排除不符合的情形。

本反應可使用反應釜以分次式(批次式)實施，又，亦可使用連續式反應器之流動反應實施。連續式反應器為可用以連續地同時進行原料的供給、反應之反應器。連續式反應器為流動反應器(flow reactor)。流動反應器為可連續供給原料並連續進行反應之反應器。流動反應器大致分為管型流動反應器(包含細管(tube)型流動反應器)與槽型流動反應器，惟皆可以連續式進行反應。本發明之流動反應器可設置控制流動反應器之溫度之溫度控制手段，例如可設置用以加熱或冷卻之溫度控制部。溫度控制部可為適當任意者，溫度控制部之例包含槽及套管。槽及套管之樣式可為適當任意樣式。又，流動反應器之材質只要不被原料物質、溶劑侵蝕者，則無特別限制，可列舉例如：金屬(例如鈦、鎳、不鏽鋼、赫史特合金 C)、樹脂(例如氟樹脂)、玻璃、磁器(例如陶瓷)等。

【0321】 本發明之連續式反應並未排除在槽型流動反應器中實施。然而，較佳之流動反應器之例可列舉如：管型流動反應器。本發明之管型流動反應器只要可連續使液狀或氣液狀的混合物流動即可，管之剖面形狀可為圓管狀、方管狀、多邊形管狀、橢圓管狀等之任一者，亦可為組合該等形狀者。又，管之材質只要為不被原料、溶劑侵蝕者，則無特別限制，可列舉例如：金屬(例如鈦、鎳、不鏽鋼、赫史特合金 C)、樹脂(例如氟樹脂)、

玻璃、磁器(例如陶瓷)等，較佳為耐壓性優異之金屬製。本發明之管型流動反應器亦可設置控制溫度之溫度控制手段，例如可設置用以加熱或冷卻之溫度控制部。溫度控制部可為適當任意者，溫度控制部之例係包含槽及套管等。槽及套管之樣式可為適當任意樣式。該流動反應裝置可使用例如螺旋型、殼管型、板熱交換型等反應裝置。

【0322】本發明之管型流動反應器中的管之配置方法並無特別限制，例如可為直線狀、曲線狀、或線圈狀。較佳之配置法之例可列舉如：將管配置為線圈狀之管型反應器。又，管可為 1 支，亦可為 2 支以上複數管以適當間隔規則地或不規則地成束者。本說明書中，為了方便以具有 1 支管之管型流動反應器進行說明，要提升生產效率時，根據本說明書之說明亦可使用將 2 支以上複數管以適當間隔規則地或不規則地成束之管型流動反應器。

又，本發明之管型流動反應器可視需要具有混合器。混合器只要為具有可連續混合氣體與液體或液體與液體等 2 種以上流體之功能者，則無特別限制，可列舉例如：Y 字型混合器、T 字型混合器、管線型混合器(包含靜態混合器等管內混合器)等。包含靜態混合器等管內混合器可為管型流動反應器。

【0323】(批次式反應)

以下之「批次式反應」之說明係適用於步驟(i)、步驟(i-a)、步驟(i-b)。

採用批次式時，於反應器添加特定量的金屬觸媒、氮氧自由基、硝酸、醇化合物(1)或醇化合物(2)及溶劑(視需要可進一步添加)，在氧的存在下以特定溫度、特定時間攪拌反應混合物。反應溫度並無特別限制。惟是以產

率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看為 0°C(零)至 100°C，較佳為 10°C 至 80°C，更佳為 30°C 至 70°C，又更佳為 40°C 至 60°C。

反應時間並無特別限制。惟以產率、抑制副產物及經濟效率等觀點來看為 0.1 小時至 48 小時，較佳為 0.1 小時至 24 小時，更佳為 1 小時至 12 小時。

【0324】(流動式反應)

以下之「流動式反應」之說明亦適用於步驟(i)、步驟(i-a)、步驟(i-b)。此外，除了排除不符合的情形以外，可適用於所有步驟。採用流動式時，於管型反應器使特定量的金屬觸媒、氮氧自由基、醇化合物(1)或醇化合物(2)及溶劑的混合物(視需要可進一步添加)流動，使氧從其他管流通。此時，所使用的管型反應器較佳為使用具有加熱裝置者，且於加熱至特定溫度之反應管中使混物流動。反應溫度並無特別限制。惟以產率、抑制副產物、經濟效率等觀點來看為 0°C(零)至 120°C，較佳為 40°C 至 100°C。

【0325】本發明之管型反應器中的管之等效直徑只要為可連續流動液狀或氣液狀的混合物的大小，則無特別限制，惟本發明之化學反應中亦與氣體反應，且以生產效率之觀點來看較佳為 0.5mm 以上。較佳之等效直徑之例係可列舉如：0.5mm 至 50mm，較佳為 0.5mm 至 30mm 左右。

本發明中的「等效直徑(De)」係指下述式所定義的值。

$$De=4 \cdot Af/Wp$$

(式中，Af 表示流徑剖面積表示，Wp 表示濕邊長度)

例如半徑 r 之圓管狀管之等效直徑為:

$$De=4 \cdot \pi r^2/2\pi r$$

=2r

【0326】本發明之管型流動反應器之管長只要為可使原料化合物升溫且充分反應之範圍，則無特別限制。例如為 1m 以上，較佳為 1m 至 100m，更佳為 5m 至 80m 之範圍。由於為了有效地進行本發明之方法而需以特定溫度反應及/或為了充分的反應時間，故一般較佳為 5m 以上之長度，惟不限定於此。

【0327】本發明之流動反應器(較佳為管型流動反應器)中的流速會因管之等效直徑而異，例如其下限通常為 0.1m/分鐘以上，較佳為 1.0m/分鐘以上。此外，例如其上限通常為 4.0m/分鐘以下，較佳為 3.0m/分鐘以下。

管型流動反應器內之壓力例如為 0.1MPa 至 10MPa，較佳為 0.1MPa 至 5MPa，更佳為 0.1MPa 至 1MPa，惟並不限定於該等。

【0328】(本發明之溶劑)

除了上述以外，又一其他態樣中，所有步驟之反應較佳為在有機溶劑的存在下進行。又，所有步驟之反應都在相同之有機溶劑的存在下進行者，其效率優異而佳。

又一其他態樣中，上述相同之有機溶劑較佳為羧酸酯類，更佳為(C1-C6)烷基(C2-C4)羧酸酯。上述相同之有機溶劑又更佳為選自由乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及其異構物、乙酸戊酯及其異構物所成群組中。上述相同之有機溶劑又更佳為乙酸丁酯及其異構物，特佳為乙酸丁酯。

【0329】以下藉由實施例進一步詳細說明本發明，惟本發明並不限定於該等實施例。

【0330】 本說明書中，實施例及比較例之分析係使用以下機器及條件。

【0331】 (GC 分析:氣相層析法分析)

使用以下機器及條件、或與該等為同等或類似之分析方法。

機器:GC-2014(島津製作所股份有限公司製)。

管柱:DB-1(30m×0.25mmφ×0.25μm)。

升溫條件:60°C(5分鐘)→15°C/分鐘→280°C(0分鐘)。

進水口溫度:280°C。

檢測溫度:280°C。

檢測方法:FID。

管柱流量:2mL/分鐘。

【0332】 氣相層析法(GC)分析方法；GC 分析方法係可視需要參照以下文獻。

文獻(a):日本化學會(公司)編「新實驗化學講座 9 分析化學 II」，第 60 至 86 頁(1977 年)，發行者為飯泉新吾，丸善股份有限公司(例如管柱可使用之固定相液體係可參照第 66 頁)。

文獻(b):日本化學會(公司)編「實驗化學講座 20-1 分析化學」第五版，第 121 至 129 頁(2007 年)，發行者為村田誠四郎，丸善股份有限公司(例如中空毛細管分離管柱之具體使用方法可參照第 124 至 125 頁)。

【0333】 (流動式反應裝置)

反應管:GL Sciences 3004-28082 SUS-316 stainless steel tubing 1/16(in)*1.0(mm)*10(m)(實施例 11 所使用)；或

EYELA PTFE TUBE 1/16(in)*1.0(mm)*10(m)(實施例 55 及實施例 56 所使用)。

加熱裝置:Fine 油浴 FWB-240 或加熱塊(Heating block)。

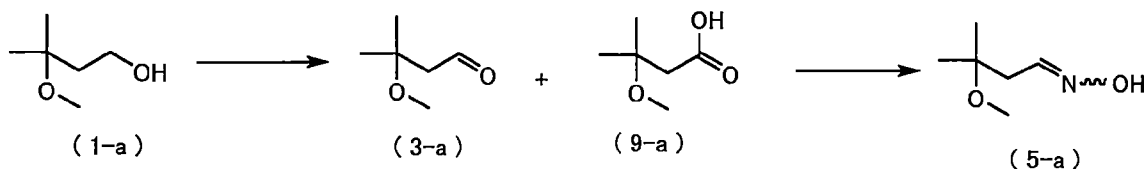
【0334】本說明書中，室溫為 10°C 至 35°C。

【0335】(實施例)

實施例 1

3-甲氧基-3-甲基丁醛肟之製造

【0336】



【0337】於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、氯化鐵(III)(49mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、69%硝酸(27mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、N-甲基咪唑(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):98%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):未檢測到(N.D.)。

其後冷卻至 0°C 後，一邊攪拌一邊滴入 50w% 羥基胺水溶液(726mg, 11.0mmol, 110mol%)。

將反應混合物藉由 GC 內標法分析，結果以產率 96%獲得 3-甲氧基-3-甲基丁醛肟(目的生成物(5-a))。

【0338】 實施例 2

3-甲氧基-3-甲基丁醛肟之製造

【0339】 反應式係與實施例 1 相同。

【0340】 於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、溴化鐵(III)(89mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、69%硝酸(27mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、N-甲基咪唑(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):93%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):2%。

其後冷卻至 0°C 後，一邊攪拌一邊滴入 50w%羥基胺水溶液(726mg, 11.0mmol, 110mol%)。

將反應混合物藉由 GC 內標法分析，結果以產率 88%獲得 3-甲氧基-3-甲基丁醛肟(目的生成物(5-a))。

【0341】 實施例 3

3-甲氧基-3-甲基丁醛肟之製造

【0342】 反應式係與實施例 1 相同。

【0343】於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、硝酸鐵(III)9 水合物(121mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、N-甲基咪唑(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):91%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):N.D.。

其後冷卻至 0°C 後，一邊攪拌一邊滴入 50w% 羥基胺水溶液(726mg, 11.0mmol, 110mol%)。

將反應混合物藉由 GC 內標法分析，結果以產率 85% 獲得 3-甲氧基-3-甲基丁醛肟(目的生成物(5-a))。

【0344】實施例 4

3-甲氧基-3-甲基丁醛肟之製造

【0345】反應式係與實施例 1 相同。

【0346】於 50mL 茄型燒瓶加入乙酸乙酯(9.0g, 1.0L/mol)、氯化鐵(III)(49mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、69%硝酸(27mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、N-甲基咪唑(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):94%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):N.D.。

其後冷卻至 0°C 後，一邊攪拌一邊滴入 50w% 羥基胺水溶液(726mg，11.0mmol，110mol%)。

將反應混合物藉由 GC 內標法分析，結果以產率 85% 獲得 3-甲氧基-3-甲基丁醛肟(目的生成物(5-a))。

【0347】 實施例 5

3-甲氧基-3-甲基丁醛肟之製造

【0348】 反應式係與實施例 1 相同。

【0349】 於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g，1.0L/mol)、氯化鐵(III)(49mg，0.30mmol，3.0mol%)、69%硝酸(27mg，0.30mmol，3.0mol%)、丙酸(741mg，10.0mmol，100mol%)、N-甲基咪唑(25mg，0.30mmol，3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg，0.40mmol，4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g，10.0mmol，100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):97%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):N.D.。

其後冷卻至 0°C 後，一邊攪拌一邊滴入 50w% 羥基胺水溶液(726mg，11.0mmol，110mol%)。

將反應混合物藉由 GC 內標法分析，結果以產率 92% 獲得 3-甲氧基-3-甲基丁醛肟(目的生成物(5-a))。

【0350】 實施例 6

3-甲氧基-3-甲基丁醛肟之製造

【0351】 反應式係與實施例 1 相同。

【0352】 於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、氯化鐵(III)(49mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、69%硝酸(27mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、安息香酸(1221mg, 10.0mmol, 100mol%)、N-甲基咪唑(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):95%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):3%。

其後冷卻至 0°C 後，一邊攪拌一邊滴入 50w%羥基胺水溶液(726mg, 11.0mmol, 110mol%)。

將反應混合物藉由 GC 內標法分析，結果以產率 83%獲得 3-甲氧基-3-甲基丁醛肟(目的生成物(5-a))。

【0353】 實施例 7

3-甲氧基-3-甲基丁醛肟之製造

【0354】 反應式係與實施例 1 相同。

【0355】 於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、氯化鐵(III)(49mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、69%硝酸(27mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、N-甲基吡啶(25mg, 0.30mmol,

3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):84%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):5%。

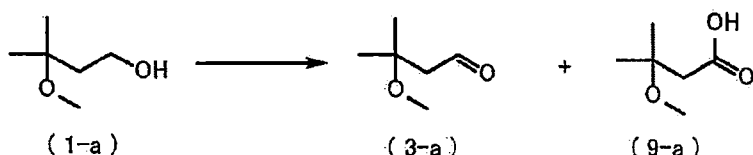
其後冷卻至 0°C 後，一邊攪拌一邊滴入 50w% 羥基胺水溶液(726mg, 11.0mmol, 110mol%)。

將反應混合物藉由 GC 內標法分析，結果以產率 75% 獲得 3-甲氧基-3-甲基丁醛肟(目的生成物(5-a))。

【0356】 實施例 8

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造

【0357】



【0358】 於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、氯化鐵(III)(49mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、69%硝酸(27mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、N,N-二甲胺基吡啶(37mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):91%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):N.D.。

【0359】 實施例 9

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造

【0360】 反應式係與實施例 8 相同。

【0361】 於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、氯化鐵(III)(49mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、69%硝酸(27mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、吡啶(24mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):95%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):N.D.。

【0362】 實施例 10

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造

【0363】 反應式係與實施例 1 相同。

【0364】 於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、硝酸銅(II)3 水合物(72mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、69%硝酸(27mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、N-甲基咪唑(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol,

4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):89%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):N.D.。

其後冷卻至 0°C 後，一邊攪拌一邊滴入 50w% 羥基胺水溶液(726mg, 11.0mmol, 110mol%)。

將反應混合物藉由 GC 內標法分析，結果以產率 85% 獲得 3-甲氧基-3-甲基丁醛肟(目的生成物(5-a))。

【0365】 實施例 11

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造

【0366】 反應式係與實施例 8 相同。

【0367】 於 50mL 茄型燒瓶加入乙酸丁酯(10mL)、氯化鐵(III)(32mg, 0.20mmol, 1.0mol%)、69% 硝酸(110mg, 1.20mmol, 6.0mol%)、乙酸(1.80g, 30.0mmol, 150mol%)、N-甲基咪唑(49mg, 0.60mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(138mg, 0.80mmol, 4.0mol%)及 3-甲氧基-3-甲基丁醇(2.36g, 20.0mmol, 100mol%)，在氮環境下調製原料溶液。其後使用連續流動反應裝置(反應管部:內徑 1mm、長度 40m)，將反應管加熱至 80°C 後，於 0.6MPa 將原料溶液以流速 1mL/min 及氧氣 30mL/min，供給至反應管。從裝設於反應管之出口之壓力調整閥之出口採集反應混合物，進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):93%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):N.D.。

所使用裝置示於圖 1。

【0368】 實施例 12

3-甲氧基-3-甲基丁醛肟之製造

【0369】 反應式係與實施例 1 相同。

【0370】 於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、氯化鐵(III)(49mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、69%硝酸(27mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、2,2'-聯吡啶(47mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):98%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):1%。

其後冷卻至 0°C 後，一邊攪拌一邊滴入 50w%羥基胺水溶液(726mg, 11.0mmol, 110mol%)。

將反應混合物藉由 GC 內標法分析，結果以產率 84%獲得 3-甲氧基-3-甲基丁醛肟(目的生成物(5-a))。

【0371】 實施例 13

3-甲氧基-3-甲基丁醛肟之製造

【0372】 反應式係與實施例 1 相同。

【0373】於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、氯化鐵(III)(49mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、69%硝酸(27mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、吡啶(24mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):94%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):N.D.。

其後冷卻至 0°C 後，一邊攪拌一邊滴入 25%氫氧化鈉水溶液(1.60g, 10.0mmol, 100mol%)，接著滴入 50w%羥基胺水溶液(726mg, 11.0mmol, 110mol%)。將反應混合物藉由 GC 內標法分析，結果以產率 94.5%獲得 3-甲氧基-3-甲基丁醛肟(目的生成物(5-a))。

【0374】實施例 14

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造

【0375】反應式係與實施例 8 相同。

【0376】於 200mL 茄型燒瓶加入乙酸丁酯(97.9mL, 0.75L/mol)、氯化鐵(III)(420mg, 2.6mmol, 2.0mol%)、乙酸(3.90g, 65mmol, 50mol%)、N-甲基咪唑(320mg, 3.9mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(900mg, 5.2mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(15.36g, 130mmol, 100mol%)，一邊於 60°C 攪拌一邊將 69%硝酸(5.94g, 65mmol,

50mol%)與乙酸(7.81g, 130mmol, 100mol%)混合液花費 5 小時滴入, 並將 5 體積%含氧的氮以 20mL/min. 起泡。其後在同溫度反應 4 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

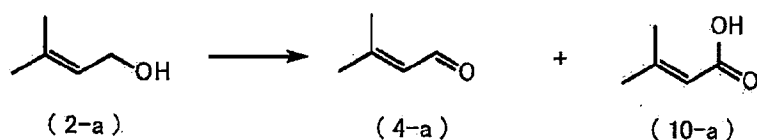
3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):87%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):6%。

【0377】 實施例 15

3-甲基-2-丁烯醛之製造

【0378】



【0379】於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、氯化鐵(III)(49mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、69%硝酸(55mg, 0.60mmol, 6.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、N-甲基咪唑(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲基-2-丁烯醇(8.61g, 100mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 1.5 小時。進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲基-2-丁烯醛(目的生成物(4-a)):97%。

3-甲基-2-丁烯酸(副產物(10-a)):N.D.。

【0380】 實施例 16

3-甲基-2-丁烯醛之製造

【0381】反應式係與實施例 15 相同。

【0382】於 200mL 四口燒瓶加入乙酸丁酯(112.9mL, 0.75L/mol)、氯化鐵(III)(490mg, 3.0mmol, 2.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(1.03g, 6.0mmol, 4.0mol%)、3-甲基-2-丁烯醇(12.92g, 150mmol, 100mol%)，一邊於 60°C 攪拌一邊將 69%硝酸(6.85g, 75mmol, 50mol%) 花費 5 小時滴入，並將 5 體積%含氧的氮以 20mL/min. 起泡。其後在同溫度反應 2 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲基-2-丁烯醛(目的生成物(4-a)):94%。

3-甲基-2-丁烯酸(副產物(10-a)):N.D.。

【0383】實施例 17

3-甲基-2-丁烯醛之製造

【0384】反應式係與實施例 15 相同。

【0385】於 20mL 試驗管加入乙腈(7.5mL, 0.75L/mol)、氯化鐵(III)(32mg, 0.2mmol, 2.0mol%)、69%硝酸(27mg, 0.3mmol, 3.0mol%)、乙酸(901mg, 15.0mmol, 150mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲基-2-丁烯醇(861mg, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 1 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲基-2-丁烯醛(目的生成物(4-a)):98%。

3-甲基-2-丁烯酸(副產物(10-a)):N.D.。

【0386】實施例 18 至 23

3-甲基-2-丁烯醛之製造

【0387】反應式係與實施例 15 相同。

【0388】溶劑及反應時間變更為表 1 所示，除此之外以與實施例 17 相同方式進行反應及分析。結果呈示於表 1。此外，實施例 17 之結果亦呈示於表 1。

【0389】[表 1]

實施例 編號	溶劑	反應時 間(h)	GC-面積%		
			2-a	4-a	10-a
17	乙腈	1	0	98	0
18	乙酸乙酯	3	0	96	2
19	甲苯	5	0	90	0
20	乙酸丁酯	1	0	97	2
21	甲基異丁酮	1	0	97	0
22	氯苯	1	0	95	1
23	二丁基醚	1	0	95	1

【0390】實施例 24

3-甲基-2-丁烯醛之製造

【0391】反應式係與實施例 15 相同。

【0392】於 200mL 四口燒瓶加入乙酸丁酯(112.9mL, 0.75L/mol)、氯化鐵(III)(490mg, 3.0mmol, 2.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(1.03g, 6.0mmol, 4.0mol%)、3-甲基-2-丁烯醇(12.92g, 150mmol, 100mol%)，一邊於 60°C 攪拌一邊將 69%硝酸(8.22g, 90mmol, 60mol%) 花費 6 小時滴入，在同溫度反應 2 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲基-2-丁烯醛(目的生成物(4-a)):94%。

3-甲基-2-丁烯酸(副產物(10-a)):N.D.。

【0393】 實施例 25 至 29

3-甲基-2-丁烯醛之製造

【0394】 反應式係與實施例 15 相同。

【0395】 將氯化鐵的使用量、4-羥基 TEMPO 的使用量(當量(equiv.))、溶劑量及反應溫度變更為表 2 所示，除此之外以與實施例 24 相同方式進行反應及分析。結果呈示於表 2。此外，實施例 24 之結果亦彙整於表 2。

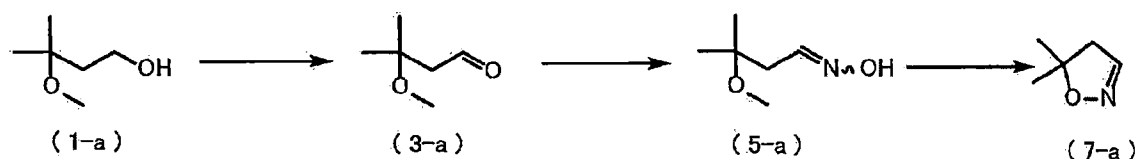
【0396】 [表 2]

實施例 編號	FeCl ₃ 當量	溶劑量 (mol/l)	反應 溫度 (°C)	4-OH- TEMPO 當量	GC-面積%		
					2-a	4-a	10-a
24	0.02	0.75	60	0.04	0	94	0
25	0.02	0.75	60	0.02	0	90	0
26	0.01	0.75	60	0.04	0	94	0
27	0.02	0.5	60	0.04	0	95	0
28	0.02	0.25	60	0.04	1	88	0
29	0.02	0.75	40	0.04	0	97	0

【0397】 實施例 30

5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑之製造

【0398】



【0399】於 200ml 四口燒瓶加入乙酸丁酯(75mL, 0.75L/mol)、氯化鐵(III)(324mg, 2mmol, 2mol%)、69%硝酸(274mg, 3mmol, 3mol%)、乙酸(9.01g, 150mmol, 150mol%)、N-甲基咪唑(246mg, 3mmol, 3mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物(689mg, 4mmol, 4mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(11.8g, 100mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 4.5 小時。進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):91%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):4%。

其後冷卻至 0°C 後，一邊攪拌一邊將氫氧化鈉水溶液(25wt%，16g, 100mmol, 100mol%)花費 30 分鐘滴入，接著將 2M 硫酸羥基胺水溶液(34.85g, 作為羥基胺(NH₂OH)為 104mmol, 作為羥基胺(NH₂OH)為 104mol%)花費 30 分鐘滴入。反應結束後，過濾所得混合物後，分配至有機層及水層，在 20 至 25°C 分離有機層及水層。將水層以乙酸丁酯(10mL, 0.1L/mol)再萃取，合併全部有機層。將所得反應混合物藉由 GC 內標法之校準曲線分析反應混合物而求得產率。

3-甲氧基-3-甲基丁醛肟(目的生成物(5-a)):83%。

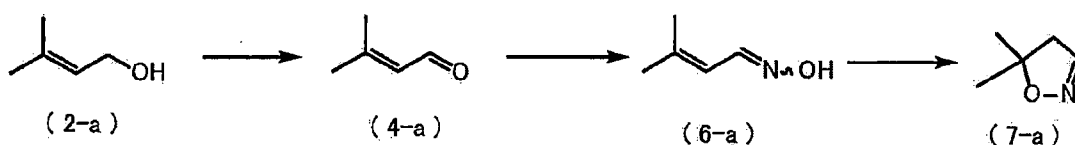
將上述步驟(氧化-肟化)所得混合物(95.14g, 84mmol, 100mol%)移至 200ml 之四口燒瓶，加入三氟乙酸(2.87g, 25mmol, 30mol%)，於 60 至 65°C 攪拌 7 小時。反應結束後加入飽和食鹽水(35mL, 0.4L/mol)，分配至有機層及水層，在 20 至 25°C 分離有機層及水層。將有機層以飽和食鹽水(35mL, 0.4L/mol)再次洗淨。將反應混合物藉由 GC 內標法之校準曲線分析而求得產率。

5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑(目的生成物(7-a)):83%。

【0400】 實施例 31

5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑之製造

【0401】



【0402】 於 200mL 四口燒瓶加入乙酸丁酯(112.9mL, 0.75L/mol)、氯化鐵(III)(490mg, 3.0mol, 2.0mol%)、乙酸(4.50g, 75mmol, 50mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1 氧化物 (1.03g, 6.0mmol, 4.0mol%)、3-甲基-2-丁烯醇(12.92g, 150mmol, 100mol%)、一邊於 60 至 65°C 攪拌一邊將 69%硝酸(6.85g, 75mmol, 50mol%)與乙酸(9.01g, 150mmol, 100mol%)混合液花費 5 小時滴入，並將 5 體積%含氧的氮以 20ml/min.起。其後在同溫度反應 1 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲基-2-丁烯醛(目的生成物(4-a)):91%。

3-甲基-2-丁烯酸(副產物(10-a)):N.D.。

其後，冷卻至 0 至 5°C 後，一邊攪拌一邊滴入 25wt%氫氧化鈉水溶液(24.0g, 150mol, 100mol%)，2M 硫酸羥基胺水溶液(51.8g, 作為羥基胺(NH₂OH)為 156mmol, 作為羥基胺(NH₂OH)為 104mol%)。將反應混合物藉由 GC 內標法分析而求得產率。

3-甲基-2-丁烯醛肟(目的生成物(6-a)):81%。

將上述步驟(氧化-脲化)所得混合物(129.65g, 120mmol, 100mol%)移至 300ml 之四口分離燒瓶, 加入 69%硝酸(1.10g, 12mmol, 10mol%), 於 60 至 65°C 攪拌 18 小時。將反應混合物藉由 GC 內標法之校準曲線分析而求得產率。

5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑(目的生成物(7-a)):87%。

【0403】 實施例 32

5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑之製造

【0404】 反應式係與實施例 31 相同。

【0405】 於 200mL 四口燒瓶加入乙酸丁酯(75.0mL, 0.50L/mol)、氯化鐵(III)(243mg, 1.5mmol, 1.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(1.03g, 6.0mmol, 4.0mol%)、3-甲基-2-丁烯醇(12.92g, 150mmol, 100mol%), 一邊於 60°C 攪拌一邊將 69%硝酸(8.90g, 97.5mmol, 65mol%) 花費 6.5 小時滴入, 在同溫度反應 0.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲基-2-丁烯醛(目的生成物):94%。

3-甲基-2-丁烯酸(副產物):N.D.。

其後, 冷卻至 0 至 5°C 後, 一邊攪拌一邊將 35wt%硫酸羥基胺水溶液(36.1g, 作為羥基胺(NH₂OH)為 150mmol, 作為羥基胺(NH₂OH)為 100mol%)花費 0.5 小時滴入。接著於同溫度將 25wt%氫氧化鈉水溶液(24.0g, 150mmol, 100mol%)花費 1 小時滴入, 進一步於同溫度反應 1 小時。

將反應混合物藉由 GC 內標法分析而求得產率。

3-甲基-2-丁烯醛肟:75%。

將上述步驟所得混合物(77.81g, 108.6mmol, 100mol%)移至 200mL 四口燒瓶，加入 69%硝酸(991mg, 10.86mmol, 10mol%)，在 60 至 65°C 之範圍內攪拌 18.5 小時。

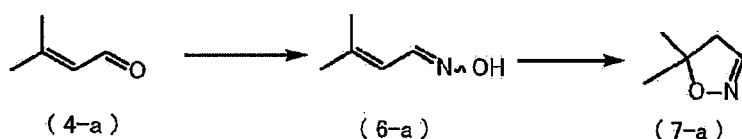
將反應混合物藉由 GC 內標法分析而求得產率。

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉:91%。

【0406】 實施例 33

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉之製造

【0407】



【0408】 將 3-甲基-2-丁烯醛(15.0g, 178mmol, 100mol%)溶解於二氯甲烷(90ml, 0.5L/mol)。以內溫成為 30 至 40°C 之方式於其中滴入 50%羥基胺水溶液(11.8g, 178mmol, 100mol%)(放熱反應)。滴入結束後，將混合物在室溫攪拌 4 小時。反應結束後，添加食鹽水(10ml)並攪拌。將所得混合物分配至有機層及水層。分離有機層及水層，而獲得有機層。將所得有機層以硫酸鎂乾燥，在減壓下(400Torr)於 40°C (槽溫度)將有機層之量濃縮至 36g, 得到粗製 3-甲基-2-丁烯醛肟(產率:定量, 含有二氯甲烷約 14ml)。

於上述所得 3-甲基-2-丁烯醛肟及二氯甲烷的混合物中以反應系內之二氯甲烷之合計量成為約 36ml(0.2L/mol)之方式加入二氯甲烷(22ml)。於其中加入三氟乙酸(TFA, 2.03g, 比重:1.49, 1.36mL, 17.8mmol, 10mol%)，

在室溫攪拌 48 小時。反應混合物之 GC 分析(面積百分率)結果中，反應混合物中去除溶劑等的主要成分如下。

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉(目的生成物(7-a)):94%。

3-甲基-2-丁烯醛肟(中間物(6-a)):1%。

於反應混合物加入二乙基醚(40ml)，將所得混合物分配至有機層及水層。分離有機層及水層而獲得有機層。依序以碳酸鈉水溶液、食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，減壓並濃縮。將所得粗生成物藉由減壓蒸餾而精製，獲得 5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉(7-a，無色油狀物，13.7g，純度:99%(GC 面積百分率)、137mmol，產率:77%(2 步驟)，沸點:75 至 77°C/50Torr)。

【0409】 實施例 34

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉之製造

【0410】 反應式係與實施例 33 相同。

【0411】 將 3-甲基-2-丁烯醛(10.0g，119mmol，100mol%)溶解於二氯甲烷(60mL，0.5L/mol)。以內溫成為 30 至 40°C 之方式，於其中滴入 50% 羥基胺水溶液(7.9g，119mmol，100mol%)(放熱反應)。滴入結束後，將混合物在室溫攪拌 4 小時。反應結束後，加入食鹽水(10ml)並攪拌。將所得混合物分配至有機層及水層。分離有機層及水層，而獲得有機層。將所得有機層以硫酸鎂乾燥，在減壓下(400Torr)於 40°C (槽溫度)將有機層之量濃縮至 31g，得到粗製 3-甲基-2-丁烯醛肟(產率:定量，含有二氯甲烷約 14ml)。

於上述所得 3-甲基-2-丁烯醛肟及二氯甲烷的混合物中以反應系內之二氯甲烷之合計量成為約 24ml(0.2L/mol)之方式加入二氯甲烷(10ml)。於其中加入對甲苯磺酸一水合物(PTS·H₂O、2.3g，11.9mmol，10mol%)，在

室溫攪拌 60 小時。反應混合物之 GC 分析(面積百分率)結果中，反應混合物中去除溶劑等的主要成分如下。

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉(目的生成物(7-a)):95%。

3-甲基-2-丁烯醛肟(中間物(6-a)):3%。

於反應混合物加入二乙基醚(30ml)，將所得混合物分配至有機層及水層。分離有機層及水層，而獲得有機層。依序以碳酸鈉水溶液、食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，減壓並濃縮。藉由減壓蒸餾精製所得粗生成物，得到 5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉(7-a，無色油狀物，8.3g，純度:99%(GC 面積百分率)、83mmol，產率:70%，沸點:75 至 77°C/50Torr)。

【0412】 實施例 35

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉之製造

【0413】 反應式係與實施例 33 相同。

【0414】 在 25ml 茄型燒瓶中於鹽酸脛基胺(8.91g，128mmol，110mol%)加入水(12ml)及二氯甲烷(12mL，0.1L/mol)後，在冰冷下一邊攪拌一邊加入氨水(7.80g，純度 28%，128mmol，110mol%)。以不超過 30°C 之方式於其中加入 3-甲基-2-丁烯醛(10.0g，純度 98%(GC 面積%)，117mmol，100mol%)，在室溫攪拌 1 小時。將所得混合物分配至有機層及水層。分離有機層及水層。以少量二氯甲烷萃取水層。此時，水層之 pH 為 6.6。

在 50ml 茄型燒瓶中合併上述所得有機層(使用二氯甲烷合計為 23ml，合計為 0.2L/mol)。於其中加入馬來酸(1.35g，11.7mmol，10mol%)，於 30

℃攪拌 48 小時。反應混合物之 GC 分析(面積百分率)結果中，反應混合物中去除溶劑等的成分如下。

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉(目的生成物(7-a)):96%。

反應結束後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液(12ml)並攪拌。將所得混合物分配至有機層及水層。分離有機層及水層。以少量二氯甲烷萃取水層，在減壓下濃縮合併的有機層。藉由減壓蒸餾精製所得粗生成物，得到 5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉(7-a，無色油狀物，9.5g，產率:82%，沸點:75 至 77 °C/50Torr)。

【0415】 實施例 36

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉之製造

【0416】 反應式係與實施例 33 相同。

【0417】 於 25ml 茄型燒瓶中於硫酸羥基胺(10.5g，作為羥基胺(NH₂OH)為 128mmol，作為羥基胺(NH₂OH)為 110mol%)加入水(5ml)及二氯甲烷(12mL，0.1L/mol)後，在冰冷下一邊攪拌一邊加入 25%氫氧化鈉水溶液(約 20g，128mmol，110mol%)至 pH 成為 6.9。以不超過 30°C 之方式於其中加入 3-甲基-2-丁烯醛(10.0g，純度 98%(GC 面積%)，117mmol，100mol%)，在室溫攪拌 1 小時。將所得混合物分配至有機層及水層。分離有機層及水層。以少量二氯甲烷萃取水層。

50ml 茄型燒瓶中合併上述所得有機層(使用二氯甲烷合計為 23ml，合計為 0.2L/mol)。於其中加入 70%硝酸(1.05g，11.7mmol，10mol%)，於 30 °C 攪拌 48 小時。反應混合物之 GC 分析(面積百分率)結果中，反應混合物中去除溶劑等的成分如下。

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉(目的生成物(7-a)):84%。

反應結束後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液(12ml)並攪拌。將所得混合物分配至有機層及水層。分離有機層及水層。以少量二氯甲烷萃取水層，在減壓下濃縮合併的有機層。藉由減壓蒸餾精製所得粗生成物，得到 5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉(7-a，無色油狀物，9.2g，產率:80%，沸點:75 至 77 °C/50Torr)。

【0418】 實施例 37

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉之製造

【0419】 反應式係與實施例 33 相同。

【0420】 於 25ml 茄型燒瓶中於硫酸羥基胺(9.56g，作為羥基胺(NH₂OH)為 117mmol，作為羥基胺(NH₂OH)為 100mol%)加入水(12ml)及二氯甲烷(12mL，0.1L/mol)後，在冰冷下一邊攪拌一邊加入氨水(7.09g，純度 28%、117mmol，100mol%)。以不超過 30°C 之方式於其中加入 3-甲基-2-丁烯醛(10.2g，純度 98%(GC 面積%)，119mmol，102mol%)，在室溫攪拌 1 小時。將所得混合物分配至有機層及水層。分離有機層及水層。以少量二氯甲烷萃取水層。

【0421】 於 50ml 茄型燒瓶中合併上述所得有機層(使用二氯甲烷合計為 23ml，合計為 0.2L/mol)。於其中加入馬來酸(406mg，3.50mmol，3mol%)及 N-甲基苯胺(126μl，比重 0.99(20°C)、125mg，1.17mmol，1mol%)，於 30°C 攪拌 48 小時。反應混合物之 GC 分析(面積百分率)結果中，反應混合物中去除溶劑等的成分如下。

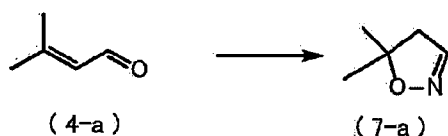
5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉(目的生成物(7-a)):93%。

反應結束後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液(12ml)並攪拌。將所得混合物分配至有機層及水層。分離有機層及水層。以少量二氯甲烷萃取水層，在減壓下濃縮合併的有機層。藉由減壓蒸餾精製所得粗生成物，得到 5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉(7-a，無色油狀物，8.9g，產率:75%，沸點:75 至 77 °C/50Torr)。

【0422】 實施例 38

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉之製造

【0423】



【0424】 於 50ml 茄型燒瓶中將異戊烯醛(10.0g，純度:98%(GC 面積 %)，116.5mmol，100mol%)溶解於二氯甲烷(11.7mL，0.1L/mol)後，在冰冷下加入三氟乙酸(0.89mL，比重:1.49(20°C))，1.33g，11.7mmol，10mol%)。冰冷下，以不超過 30°C 之方式於其中加入羥基胺水溶液(7.55g，純度:52%(以 1.0M 鹽酸滴定)，118.8mmol，102mol%)，於 45°C 攪拌 20 小時(熟成)。反應混合物之 GC 分析(面積百分率)結果中，反應混合物中去除溶劑等的成分如下。

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉(目的生成物(7-a)):96%。

反應結束後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液(12ml)並攪拌。將所得混合物分配至有機層及水層。分離有機層及水層。以少量二氯甲烷萃取水層，在減壓下濃縮合併的有機層。藉由減壓蒸餾精製所得粗生成物，得到 5,5-二

甲基-4,5-二氫異喹啉(7-a, 無色油狀物, 9.3g, 93.8mmol, 產率:81%, 沸點:75 至 77°C/50Torr)。

【0425】 實施例 39 至 44

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉之製造

【0426】 反應式係與實施例 38 相同。

【0427】 有機溶劑、羥基胺的使用量、觸媒以及攪拌條件(熟成條件)變更為表 3 所示, 除此之外以與實施例 38 相同方式進行反應及分析。結果呈示於表 3。此外, 實施例 38 之結果亦彙整於表 3。

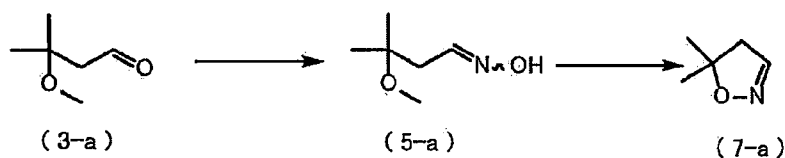
【0428】 [表 3]

實施例	有機溶劑		NH ₂ OH mol% (作為NH ₂ OH)	觸媒				攪拌條件 (熟成條件)		反應混合物 GC-面積(%) (7-a)	分離 產率 (7-a)
	有機溶劑	L/mol		酸	mol%	鹼	mol%	溫度 (°C)	時間 (h)		
38	二氯甲烷	0.1	102	三氟乙酸	10	無	—	45	20	96	81
39	二氯甲烷	0.1	102	馬來酸	10	無	—	45	24	97	87
40	二氯甲烷	0.1	102	馬來酸	10	無	—	45	24	95	79
41	無	—	102	三氟乙酸	10	無	—	50	24	94	75
41	無	—	98	三氟乙酸	2	N-甲基苯胺	2	30	24	96	84
43	無	—	98	馬來酸	3	N-甲基苯胺	1	30	48	93	85
44	無	—	98	磷酸	3	N-甲基苯胺	3	30	48	96	84

【0429】 實施例 45

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉之製造

【0430】



【0431】於 50ml 試驗管加入 3-a(8.46mmol, 100mol%)之二氯甲烷溶液(11.83g)、水(4.23mL, 0.5L/mol)、硫酸羥基胺(0.69g, 作為羥基胺(NH₂OH)為 4.23mmol, 作為羥基胺(NH₂OH)為 100mol%)。在 10 至 20°C 之範圍內滴入 48%氫氧化鈉水溶液(0.71g, 8.46mmol, 100mol%)後, 攪拌 1 小時。由 GC 內標法之校準曲線而求得產率, 結果 5-a 之 GC 產率為 85.6%。加入三氟乙酸(0.29g, 2.53mmol, 35mol%)、N-甲基苯胺(0.09g, 0.87mmol, 12mol%), 於 50°C 攪拌 24 小時。

反應混合物之 GC 分析(面積百分率)結果中, 反應混合物中去除溶劑等的目的成分如下。

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉(目的生成物(7-a)):80%。

【0432】反應結束後, 將所得混合物分配至有機層及水層, 分離有機層及水層。由 GC 內標法之校準曲線而求得產率。

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉(目的生成物(7-a)):79%(由 3-a 計算)。

【0433】實施例 46 至 48

5,5-二甲基-4,5-二氫異喹啉之製造

【0434】反應式係與實施例 45 相同。

【0435】變更脲化劑及中和劑之添加, 除此之外以與實施例 45 同樣方式進行反應及分析。實施例 45 至 48 之結果呈示於表 4。

【0436】 [表 4]

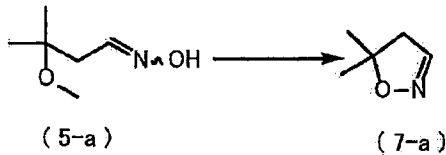
實施例	脲化劑 (mol%)	48%NaOH aq. (mol%)	脲化步驟產率(%) (GC內標法*)	環化步驟 GC-面積%			環化步驟產率(%) (GC內標法*)
				3-a	5-a	7-a	
38	硫酸脲基胺(50)	100	86	0	3	80	79
39	鹽酸脲基胺(100)	100	85	0	4	80	76
40	脲基胺水溶液(100)	—	85	0	3	78	76
41	丙酮脲(100)	—	81	0	0	89	94

*產率係藉由 GC 內標法計算。

【0437】 實施例 49

5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑之製造

【0438】



【0439】 於 50ml 試驗管加入 5-a(1.21g, 7.35mmol, 100mol%)、馬來酸(0.09g, 0.73mmol, 10mol%)，於 50°C 攪拌 12 小時。

反應混合物之 GC 分析(面積百分率)結果中，反應混合物中去除溶劑等的目的成分如下。

5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑(目的生成物(7-a)):82%。

【0440】 反應結束後，將所得混合物由 GC 內標法之校準曲線而求得產率。

5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑(目的生成物(7-a)):84%。

【0441】 反應式係與實施例 33 相同。

【0448】 實施例 55

3-甲基-2-丁烯醛之製造

【0449】 反應式係與實施例 15 相同。

【0450】 於氮環境下將 3-甲基-2-丁烯醇(11.45g, 133mmol, 100mol%)、氯化鐵(III)(215mg, 1.33mmol, 1mol%)及 4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(916mg, 5.32mmol, 4mol%)溶解於 100mL 之乙酸丁酯，而調製原料溶液。其後使用連續流動反應裝置(反應管部:內徑 1mm、長度 10m)用以下方式進行反應。將該原料溶液以流速 0.97mL/min、將 69% 硝酸水溶液以流速 0.05mL/min 供給至 Y 字管混合器(Y-tube mixer)並混合後，將該混合溶液供給至加熱至 60°C 之反應管並反應。採集反應混合物，進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲基-2-丁烯醛(目的生成物(4-a)):83%。

3-甲基-2-丁烯酸(副產物(10-a)):N.D.。

由 GC 內標法之校準曲線分析反應混合物而求得產率。

3-甲基-2-丁烯醛(目的生成物(4-a)):75%。

所使用裝置呈示於圖 2。

【0451】 實施例 56

3-甲基-2-丁烯醛之製造

【0452】 反應式係與實施例 15 相同。

【0453】 於氮環境下調製使 3-甲基-2-丁烯醇(11.45g, 133mmol, 100mol%)及 4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(916mg, 5.32mmol, 4mol%)溶解於 50mL 之乙酸丁酯之溶液。另外在氮環境下調製使氯化鐵

(III)(215mg, 1.33mmol, 1mol%)及 69%硝酸水溶液(607mg, 6.64mmol, 5.0mol%)溶解於 50mL 之乙酸丁酯之溶液。其後使用連續流動反應裝置(反應管部:內徑 1mm、長度 20m)用以下方式進行反應。於 0.5MPa 之壓力下將上述調製之 2 個原料溶液分別以流速 0.05mL/min 供給至 Y 字管混合器(Y-tube mixer)並混合後,供給至加熱至 80°C 之反應管,同時將氧氣以 3.15mL/min 供給。從裝設於反應管之出口之壓力調整閥之出口採集反應混合物,進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲基-2-丁烯醛(目的生成物(4-a)):96%。

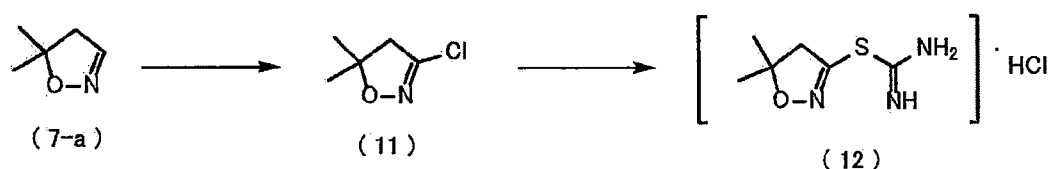
3-甲基-2-丁烯酸(副產物(10-a)):N.D.。

所使用裝置呈示於圖 3。

【0454】參考例 1

5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑-3-硫甲脒鹽酸鹽之製造

【0455】



於 300ml 之四口燒瓶加入乙酸丁酯(85mL, 0.85L/mol), 一邊於其中於 0 至 5°C 使氯(7.81g, 110mmol, 110mol%)起泡, 一邊將實施例 31 所得混合物(123.75g, 100mmol, 100mol%)花費 1 小時滴入, 在同溫度攪拌 1 小時。由 GC 內標法之校準曲線分析反應混合物而求得產率。

3-氯-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑(目的生成物(11)):94.1%。

反應結束後，於所得反應混合物加入硫脲(7.88g，104mmol，110mol%)，於 0 至 5°C 攪拌 23 小時。反應結束後加入水(28.3mL，0.3L/mol)，將所得混合物分配至有機層及水層，在 20 至 25°C 分離有機層及水層。將有機層以水(9.41mL，0.1L/mol)再萃取，合併所有水層。由 LC 絕對校準曲線法之校準曲線分析水層而求得產率。

5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑-3-硫甲脒鹽酸鹽(目的生成物(12)):95%。

【0456】 參考例 2

確認氧的產生

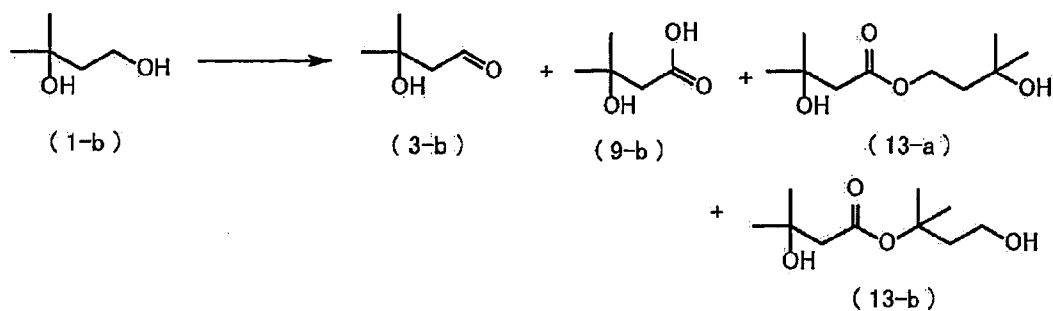
【0457】 於 200mL 四口燒瓶加入乙酸丁酯(38.0mL，0.38L/mol)、69% 硝酸(9.13g，100mmol，100mol%)，一邊於 60°C 攪拌一邊依序加入氯化鐵(III)(162mg，1.0mmol，1.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(345mg，2.0mmol，2.0mol%)、3-甲 基-2-丁 烯 醇(8.61g，100mmol，100mol%)。其後捕集同溫度產生的氣體。將所得 2 公升氣體以 GASTEC 製氣體採集器套組 GV-100S 分析時，含有 7 體積%的氧。可確認本發明之反應中產生氧。

氣體之分析方法:使用 GASTEC 製氣體採集器套組 GV-100S 及 GASTEC 製氧氣檢測管 No.31B 測定範圍 3 至 24v%，依照 GASTEC No.31B 之操作說明書進行分析。

【0458】 比較例 1

3-羥基-3-甲基丁醛之製造

【0459】



【0460】於 1L 茄型燒瓶中將 3-甲基-1,3-丁二醇(1-a)(50.00g, 480.08mmol, 100mol%)溶解於二氯甲烷(240.05mL, 0.5L/mol)後，加入四丁基銨溴化物(1.55g, 4.80mmol, 1mol%)、2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(0.15g, 0.96mmol, 0.2mol%)、磷酸(5.54g, 48.01mmol, 10mol%)。冷卻至 0 至 10°C，將次氯酸鈉水溶液(12.63wt%, 311.25g, 528.08mmol, 110mol%)花費 4 小時滴入，攪拌 1 小時。

反應混合物之 GC 分析(面積百分率)結果中，反應混合物中去除溶劑等的成分如下。

3-羥基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-b)):77%。

3-羥基-3-甲基丁酸(副產物(9-b)):5%。

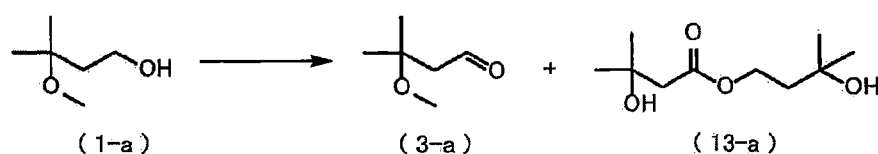
酯體 A(副產物(13-a)):4%。

酯體 B(副產物(13-b)):10%。

【0461】比較例 2

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造

【0462】



【0463】於 500mL 四口燒瓶中將 3-甲氧基-3-甲基丁醇(20.00g, 169.23mmol, 100mol%)溶解於二氯甲烷(169.23mL, 1.0L/mol)後,加入四丁基銨溴化物(0.55g, 1.69mmol, 1mol%)、2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(0.026g, 0.17mmol, 0.1mol%)、磷酸(1.95g, 16.92mmol, 10mol%)。於 0 至 10°C 將次氯酸鈉水溶液(13.95wt%, 99.34g, 186.16mmol, 110mol%) 花費 4 小時滴入後,攪拌 1 小時。

反應混合物之 GC 分析(面積百分率)結果中,反應混合物中去除溶劑等的目的成分如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):91%。

酯體 A(副產物(13-a)):7%。

【0464】比較例 3

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造

【0465】反應式係與實施例 8 相同。

【0466】於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、硝酸鎂(II)6 水合物(77mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、N-甲基咪唑(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%), 在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):N.D.。

【0467】比較例 4

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造

【0468】反應式係與實施例 8 相同。

【0469】於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、硝酸鈷(II)6 水合物(87mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、N-甲基咪唑(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):N.D.。

【0470】比較例 5

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造

【0471】反應式係與實施例 8 相同。

【0472】於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、硝酸錳(II)6 水合物(86mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、N-甲基咪唑(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):N.D.。

【0473】比較例 6

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造

【0474】反應式係與實施例 8 相同。

【0475】於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、硝酸鎳(II)6 水合物(86mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、乙酸(601mg, 10.0mmol, 100mol%)、N-甲基咪唑(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):N.D.。

【0476】比較例 7

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造(除了未使用乙酸以外，以與實施例 1 相同方式進行)

【0477】反應式係與實施例 8 相同。

【0478】於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)，氯化鐵(III)(49mg, 0.30mmol, 3.0mol%)，69%硝酸(27mg, 0.30mmol, 3.0mol%)，N-甲基咪唑(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)，4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)，3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):24%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):N.D.。

【0479】比較例 8

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造(除了以水取代乙酸以外，以與實施例 1 相同方式進行)

【0480】反應式係與實施例 8 相同。

【0481】於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、氯化鐵(III)(49mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、69%硝酸(27mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、水(18mg, 10.0mmol, 100mol%)、N-甲基咪唑(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):29%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):N.D.。

【0482】比較例 9

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造(除了以第三丁醇取代乙酸以外，以與實施例 1 相同方式進行)

【0483】反應式係與實施例 8 相同。

【0484】於 50mL 茄型燒瓶加入乙腈(7.9g, 1.0L/mol)、氯化鐵(III)(49mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、69%硝酸(27mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、第三丁醇(74mg, 10.0mmol, 100mol%)、N-甲基咪唑(25mg, 0.30mmol, 3.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(69mg, 0.40mmol, 4.0mol%)、3-甲氧基-3-甲基丁醇(1-b)(1.18g, 10.0mmol, 100mol%)，在氧環境下於 60°C 攪拌並反應 6.5 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):18%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):N.D.。

【0485】 比較例 10

3-甲氧基-3-甲基丁醛肟之製造(將先前技術文獻 3 之國際公開第 2005/082825 號的例 III 之反應條件應用於本案基質)

【0486】 反應式係與實施例 1 相同。

【0487】 於 50mL 茄型燒瓶將硝酸鐵(III)9 水合物(101mg, 0.25mmol, 0.5mol%)、2,2'-聯吡啶(39mg, 0.25mmol, 0.5mol%)、2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(55mg, 0.35mmol, 0.7mol%)及 N-溴琥珀醯亞胺(53mg, 0.30mmol, 0.6mol%)溶解於冰醋酸(5mL)中。於反應容器進行 5 次氧吹掃，在攪拌下加溫至 45°C，在同溫度加入 3-甲氧基-3-甲基丁醇(5.91g, 50.0mmol, 100mol%)，反應 250 分鐘。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):65.3%。

3-甲氧基-3-甲基丁酸(副產物(9-a)):N.D.。

其後冷卻至 0°C 後，滴入 50w% 羥基胺水溶液(3.3g, 55.0mmol, 110mol%)。

將反應混合物藉由 GC 內標法分析，結果以產率 63% 獲得 3-甲氧基-3-甲基丁醛肟(目的生成物(5-a))。

【0488】 比較例 11

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造(將先前技術文獻 4 之中國專利申請第 101709026 號的實施例 1 之反應條件應用於本案基質)

【0489】 反應式係與實施例 8 相同。

【0490】於 50mL 茄型燒瓶中將 3-甲氧基-3-甲基丁醇(5.91g, 50.0mmol, 100mol%)、硝酸鐵(III)9 水合物(101mg, 0.3mmol, 0.3mol%)、2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(55mg, 0.35mmol, 0.7mol%)溶解於二氯甲烷(6.5mL)中。將反應容器的氧置換，在室溫反應 6 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):3%。

【0491】比較例 12

3-甲氧基-3-甲基丁醛之製造(將先前技術文獻 4 之中國專利申請第 101709026 號的實施例 9 之反應條件應用於本案基質)

【0492】反應式係與實施例 8 相同。

【0493】於 50mL 茄型燒瓶使 3-甲氧基-3-甲基丁醇(5.91g, 50.0mmol, 100mol%)、硝酸鐵(III)9 水合物(101mg, 0.3mmol, 0.3mol%)、2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(55mg, 0.35mmol, 0.7mol%)溶解於乙腈(6.5mL)中。將反應容器之氧置換，在 50°C 反應 6 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲氧基-3-甲基丁醛(目的生成物(3-a)):35%。

【0494】比較例 13

3-甲基-2-丁烯醛之製造(不使用實施例 24 所使用之 4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物，除此之外以與實施例 24 相同方式進行反應及分析)

【0495】反應式係與實施例 15 相同。

【0496】於 200mL 四口燒瓶加入乙酸丁酯(112.9mL, 0.75L/mol)、氯化鐵(III)(490mg, 3.0mmol, 2.0mol%)、3-甲基-2-丁烯醇(12.92g,

150mmol, 100mol%), 一邊於 60°C 攪拌一邊將 69%硝酸(6.85g, 75mmol, 50mol%)花費 5 小時滴入, 並將 5 體積%含氧的氮以 20mL/min. 起泡。其後在同溫度反應 2 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲基-2-丁烯醛(目的生成物(4-a)):8%。

3-甲基-2-丁烯酸(副產物(10-a)):N.D.。

【0497】 比較例 14

3-甲基-2-丁烯醛之製造(不使用實施例 24 所使用之氯化鐵(III), 除此之外以與實施例 24 相同方式進行反應及分析)

【0498】 反應式係與實施例 15 相同。

【0499】 於 200mL 四口燒瓶加入乙酸丁酯(112.9mL, 0.75L/mol)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(1.03g, 6.0mmol, 4.0mol%)、3-甲基-2-丁烯醇(12.92g, 150mmol, 100mol%), 一邊於 60°C 攪拌一邊將 69%硝酸(6.85g, 75mmol, 50mol%)花費 5 小時滴入, 並將 5 體積%含氧的氮以 20mL/min. 起泡。其後在同溫度反應 2 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲基-2-丁烯醛(目的生成物(4-a)):63%。

3-甲基-2-丁烯酸(副產物(10-a)):N.D.。

【0500】 比較例 15

3-甲基-2-丁烯醛之製造

【0501】 反應式係與實施例 15 相同。(將實施例 24 之反應溫度變更為 20°C, 除此之外以與實施例 24 相同方式進行反應及分析)

【0502】於 200mL 四口燒瓶加入乙酸丁酯(112.9mL, 0.75L/mol)、氯化鐵(III)(490mg, 3.0mmol, 2.0mol%)、4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧化物(1.03g, 6.0mmol, 4.0mol%)、3-甲基-2-丁烯醇(12.92g, 150mmol, 100mol%)，於 20°C 一邊攪拌一邊將 69%硝酸(6.85g, 75mmol, 50mol%) 花費 5 小時滴入，並將 5 體積%含氧的氮以 20mL/min. 起泡。其後在同溫度反應 2 小時。

進行反應混合物之 GC 分析(面積百分率)。分析結果如下。

3-甲基-2-丁烯醛(目的生成物(4-a)):79%。

3-甲基-2-丁烯酸(副產物(10-a)):N.D.。

【0503】(產業上之可利用性)

藉由本發明提供作為醫藥及農藥等的製造中間物具利用性的式(3)之化合物、式(4)之化合物及式(7)之化合物之新穎製造方法。本發明的製造方法具經濟性、環境保護性亦佳，且具有高的工業利用價值。

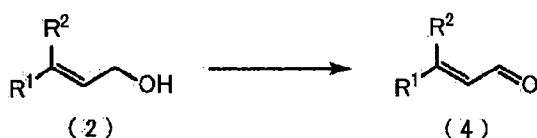
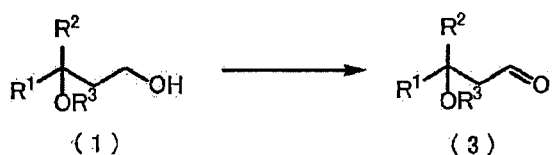
因此，本發明具有產業上可利用性。

【符號說明】無。

【發明申請專利範圍】

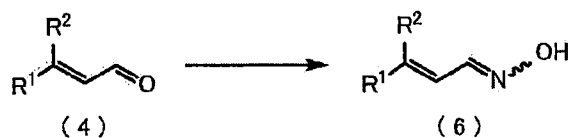
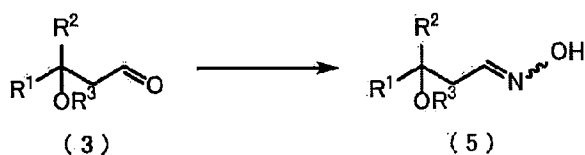
【請求項1】 一種式(7)之化合物的製造方法，係包含下列步驟：

步驟(i)：在金屬觸媒、硝酸、氧及氫氧自由基化合物之存在下使式(1)之化合物或式(2)之化合物反應，而獲得分別對應之式(3)之化合物或式(4)之化合物，



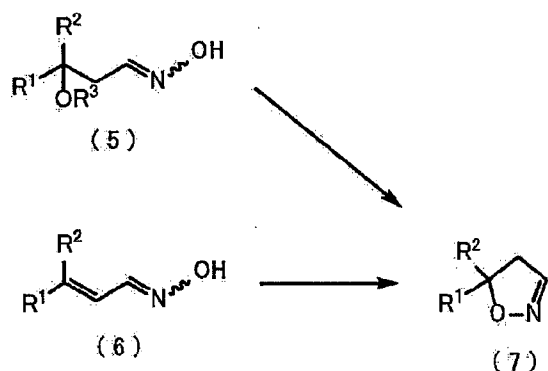
(式中， R^1 及 R^2 分別獨立地為可經取代之(C1-C6)烷基、 R^3 為氫原子、可經取代之(C1-C6)烷基、可經取代之(C3-C6)環烷基、可經取代之(C6-C10)芳基、或可經取代之(C6-C10)芳基(C1-C4)烷基)；

步驟(ii)：使式(3)之化合物或式(4)之化合物與脎化劑反應，而獲得分別對應之式(5)之化合物或式(6)之化合物，



(式中， R^1 、 R^2 及 R^3 如上述定義)；

步驟(iii)：在酸觸媒之存在下或在酸觸媒與鹼觸媒之存在下使式(5)之化合物或式(6)之化合物反應，而獲得式(7)之化合物，



(式中， R^1 、 R^2 及 R^3 如上述定義)。

【請求項2】如請求項1所述的製造方法，其中金屬觸媒為鐵觸媒或銅觸媒。

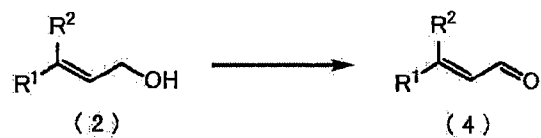
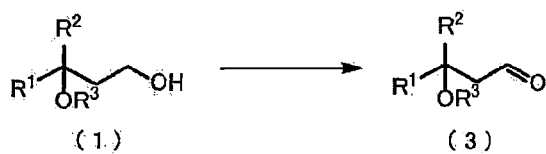
【請求項3】如請求項1所述的製造方法，其中金屬觸媒為氯化鐵(III)。

【請求項4】如請求項1所述的製造方法，其中氮氧自由基化合物為4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶1-氧化物。

【請求項5】如請求項1所述的製造方法，其中化合物之取代基的 R^1 、 R^2 及 R^3 為甲基。

【請求項6】一種式(3)之化合物或式(4)之化合物的製造方法，係包含下列步驟：

在金屬觸媒、硝酸、氧及氮氧自由基化合物之存在下使式(1)或式(2)之化合物反應，而獲得分別對應之式(3)之化合物或式(4)之化合物，

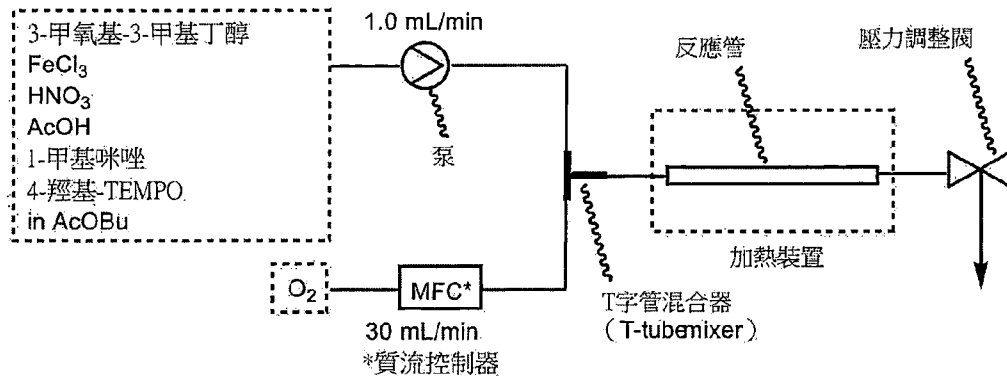


(式中， R^1 及 R^2 分別獨立地為可經取代之(C1-C6)烷基、 R^3 為氫原子、可經取代之(C1-C6)烷基、可經取代之(C3-C6)環烷基、可經取代之(C6-C10)芳基、或可經取代之(C6-C10)芳基(C1-C4)烷基)。

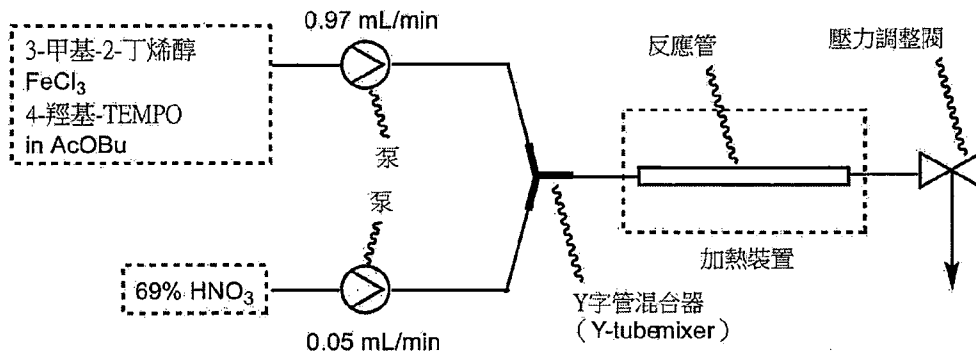
【請求項7】 如請求項 6 所述的製造方法，其中金屬觸媒為鐵觸媒或銅觸媒。

【請求項8】 如請求項 6 所述的製造方法，其中金屬觸媒為氯化鐵(III)。

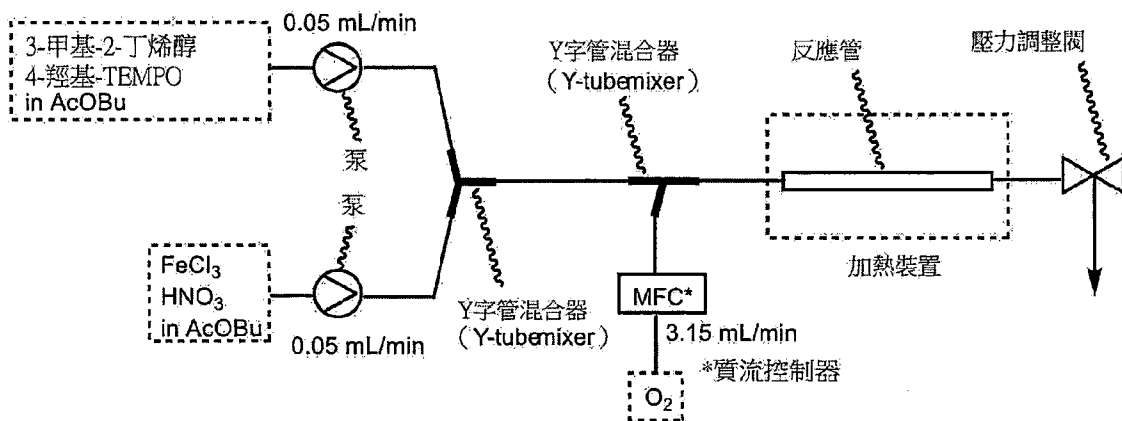
【發明圖式】



【圖1】



【圖2】



【圖3】