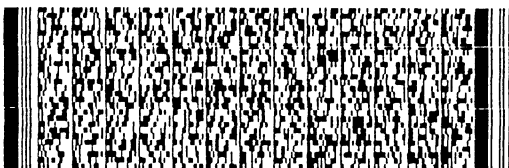


申請日期：	案號：
類別：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人	姓名 (中文)	5. 克里斯汀麥克米克 6. 羅根 湯姆森 尼斯貝特 7. 雷蒙 文森 希文 瓊斯 8. 保羅 理查 伊文斯
	姓名 (英文)	5. KIRSTIN MACCORMICK 6. LOGAN THOMSON NISBET 7. RAYMOND VINCENT HEAVON JONES 8. PAUL RICHARD EVANS
	國籍	5. 英國 6. 英國 7. 英國 8. 英國
	住、居所	5. 英國格蘭吉茅斯市鄂斯路捷利康格蘭吉茅斯工作室工業技術製法部門 6. 英國格蘭吉茅斯市鄂斯路捷利康格蘭吉茅斯工作室工業技術製法部門 7. 英國格蘭吉茅斯市鄂斯路捷利康格蘭吉茅斯工作室工業技術製法部門 8. 英國格蘭吉茅斯市鄂斯路捷利康格蘭吉茅斯工作室工業技術製法部門
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	
	姓名 (名稱) (英文)	
	國籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓名 (中文)	
	代表人 姓名 (英文)	



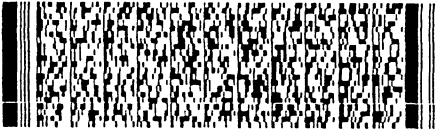
申請日期：

案號：

類別：

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人	姓名 (中文)	9. 羅賓 菲德賀斯
	姓名 (英文)	9. ROBIN FIELDHOUSE
	國籍	9. 英國
	住、居所	9. 英國格蘭吉茅斯市鄂斯路捷利康格蘭吉茅斯工作室工業技術製法部門
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	
	姓名 (名稱) (英文)	
	國籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓名 (中文)	
	代表人 姓名 (英文)	
		

本案已向

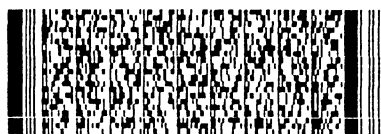
國(地區)申請專利	申請日期	案號	主張優先權
英國 GB	1998/09/18	9820465.4	無
英國 GB	1999/06/08	9913325.8	無

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



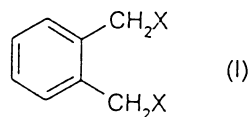
五、發明說明 (1)

本發明係關於一種化學方法，更特別關於一種製備3-異色滿酮之方法，該酮可用於製造某些農業產物。

3-異色滿酮為一種眾所周知之化合物，其製備之許多方法述於化學文獻中。一種方法特別述於W097/00850，其包含一種鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物衍生物與一氧化碳及水在有機溶劑中於一種催化劑及一種鹵化氫捕捉劑存在下反應，然後以一種酸處理。在此方法中，鹵化氫捕捉劑較佳為一種無機鹼。胺用於鈰催化之羰基化反應中討論於J. Org. Chem. [1993] 58, 1538-45及US 4,713,484中。然而，這些參考資料係關於烯丙基磷酸酯及醋酸酯之烷氧基羰基化及羧酸鹽之製備。

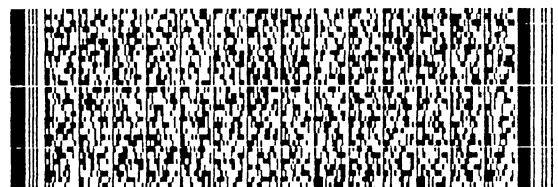
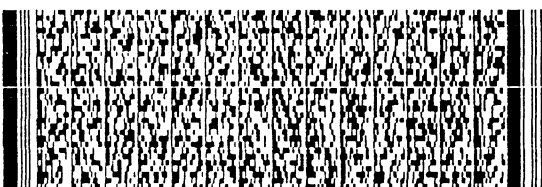
因此，根據本發明，提供一種製備3-異色滿酮之改良方法，其包含一種鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物與一氧化碳在一種催化劑及一種受阻胺鹼存在下於一種含水及三級醇之液體介質中接觸。

鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物起始物質具有下通式(I)：

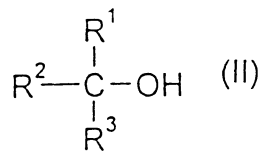


其中X為一鹵素原子，如氯，溴，或碘，特別是氯或溴。鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物為一種特別方便之起始物質。

本發明之方法係於一種含水及三級醇之液體介質中進行。適合之三級醇為下式(II)之一羥，二羥，或多羥醇：



五、發明說明 (2)



其中 R^1 ， R^2 及 R^3 獨立為 C_{1-8} 烷基(適合為 C_{1-6} 烷基，典型為 C_{1-4} 烷基)， R^1 ， R^2 及 R^3 之一或多個選擇性經一苯環或一羥基取代，該羥基連接於一個碳原子，其直接連接於三個其他碳原子。

特別有利為式(II)之脂族一羥及二羥三級醇，其中 R^1 ， R^2 及 R^3 獨立為 C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基包括甲基，乙基，正-及異-丙基，及正-，異-，第二-及第三-丁基， R^1 ， R^2 及 R^3 之一選擇性經一羥基取代，該羥基連接於一個碳原子，其直接連接於三個其他碳原子。實例為2-甲基丙-2-醇(第三丁醇)，2-甲基丁-2-醇(第三戊醇)，2,3-二甲基丁-2-醇，2-甲基戊-2-醇，2-甲基己-2-醇及3-甲基己-3-醇，2,3-二甲基丁-2,3-二醇(pinacol)，及2,4-二甲基戊-2,4-二醇。最有利為式(II)之一羥醇，其中 R^1 ， R^2 及 R^3 獨立為 C_{1-4} 烷基。第三丁醇及第三戊醇為較佳，祇要在商業上可得。

液體介質一般包含二相，至少為反應之一部份，依三級醇之水溶解度而定。當二相存在時，較佳劇烈攪拌。

水三級醇之莫耳比適合在1:50至50:1範圍內，較佳為1:1至20:1，典型為1:1至10:1，例如約2:1至7:1。

一般為莫耳過量之水對於一定量之鄰-二甲苯- α ， α' -二鹵化物起始物質。水：鄰-二甲苯- α ， α' -二鹵化物之

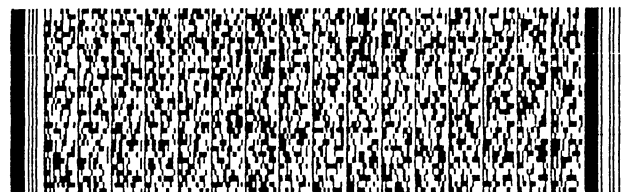
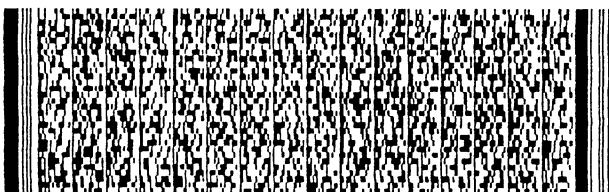
五、發明說明 (3)

莫耳比較佳在100:1至1:1範圍內，典型為50:1至4:1，例如約30:1至5:1。

一氧化碳一般分散於液體介質中，在大氣壓或在達100大氣之壓力，例如1至10大氣壓。所選擇之壓力依反應進行之裝置及所需反應速率及產率而定。

任何適合之羰基化催化劑可用於本發明方法中，特別是VIII族(第一，第二及第三個三元組)金屬催化劑，例如鈀，鈷，或鐵催化劑。特別適合為鈀催化劑，例如鈀(0)及鈀(II)催化劑，其可為水溶性或非水溶性，載於一載體如碳，矽石或碳酸鈣，聚合物或其他惰性固體上，或無載體。載體催化劑具有方便催化劑回收及再循環之優點。配位體(如三苯膦)可與某些鈀催化劑連合使用，或有利以氫或另一適合還原劑預先還原催化劑。

適合之水溶性鈀催化劑之膦複合物形式述於例如J. Kiji et al., Chem, Lett., 957-960 (1988)。適合之非水溶性鈀複合物包括二氯化雙(三苯膦)鈀及四(三苯膦)鈀(0)，述於L. Cassar et al., J. Organometallic Chem., 121 (1976), C55-56於DE-A-2526046，及X. Huang et al., Chem. & Ind., 3 Sep. 1990, 548。鈀(II)催化之羰基化反應亦討論於V. Grushin et al., Organometallics, 12 (5), 1890-1901 (1993)。載體上之羰基化催化劑之鈀黑形式之使用述於T. Ito et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 48 (7), 2091-2094 (1975)。使用可溶性三苯膦配位體以活化鈀催化劑述於D.

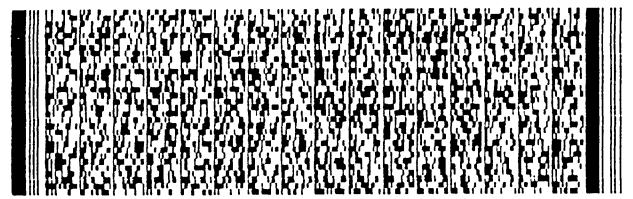
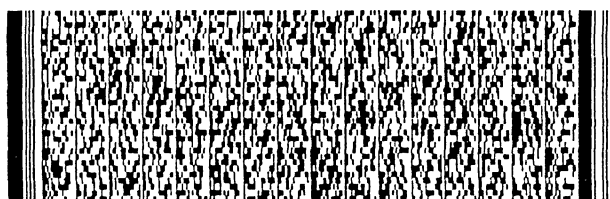


五、發明說明 (4)

Bergbreiter et al., J. Mol. Catalysis, 74 (1992), 409-419。適合催化劑之典型實例為氯化鈀(呈固體，或於鹽酸溶液中，或呈氯化鈉水溶液)，二氫四氯鈀，二鈉四氯鈀，四(三苯膦)鈀(0)，二氯雙(三苯膦)鈀(II)，鈀/炭，鈀於碳酸鈣上，及鈀於Montmorillonite™上。其他適合催化劑及配位體，包括水溶性者，述於W097/00850。配位體可用量達鈀之1000莫耳當量，適合在鈀之1至200莫耳當量範圍內，例如10至30莫耳當量。所用鈀催化劑之量可在鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物之0.000001至0.5莫耳當量範圍內。

若一種配位體(如三苯膦)與鈀催化劑合併使用，配位體可與催化劑加入反應混合物中，或催化劑-配位體混合物可預先形成而用於反應中。例如，三苯膦及氯化鈀(PdCl_2)或氯亞鈀酸鈉(Na_2PdCl_4)之熔解物可固化，並研磨成粉末而用於反應中。已發現，預先形成之催化劑-配位體混合物可加速一氧化碳於反應期間吸收，可提供產量利益。鈀對磷之莫耳比典型為1:10至1:30，例如1:11或1:22。

受阻胺鹼一般為具有至少二個脂族基，較佳為分支之脂族基，或環脂族基者，或N原子在環脂族環或芳族環中，以引發立體結構於N原子周圍之方式取代者。其典型為低水溶性，具有共軛酸之 pK_a 約10。因此，其可為雜芳族鹼，如吡啶或經取代之吡啶，例如2,6-二甲基吡啶。或其可為一種二級胺，但其在立體上充分受阻。適合二級胺之



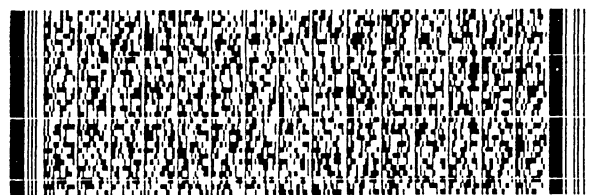
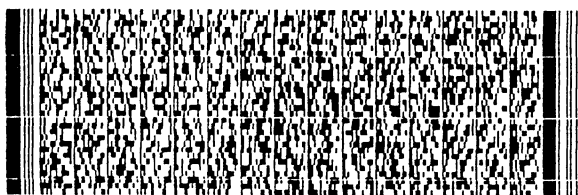
五、發明說明 (5)

一實例為2,2,6,6-四甲基-六氫吡啶。然而，其較佳為一種式 $R^1R^2R^3N$ 之三級胺，其中 R^1 ， R^2 及 R^3 獨立為 C_{1-10} 烷基(特別是 C_{1-6} 烷基)， C_{3-6} 環烷基，芳基(特別是苯基，但亦為吡啶基)，或芳基(C_{1-4})烷基(特別是苯甲基)，或其中 R^1 ， R^2 及 R^3 中二或三個與相接之氮原子一起形成一，二或三個5，6或7員脂環族環選擇性稠合及選擇性含有第二個環氮原子。

烷基為直鏈或分支鏈，除非另外說明，含有1至10個，尤其是1至6個，特別是1至4個，碳原子。實例為甲基，乙基，異丙基，正丙基，正丁基，第二丁基，及第三丁基。環烷基包含3至6個碳原子，選擇性經 C_{1-6} 烷基取代。實例為環己基，2-甲基環己基，及2-乙基環己基。

適合之式 $R^1R^2R^3N$ 之三級胺為例如N,N-二異丙基乙基胺(Hünig氏鹼)，N,N-二甲基苯胺，三乙胺，第三丁基二甲基胺，N,N-二異丙基甲基胺，N,N-二異丙基異丁基胺，N,N-二異丙基-2-乙基丁基胺，三正丁基胺，N,N-二環己基甲基胺，N,N-二環己基乙基胺，N-第三丁基環己基胺，N,N-二甲基環己基胺，1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯，1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷，或2-或4-二甲基胺基吡啶。

一般使用莫耳過量之受阻胺鹼對一定量之鄰-二甲苯- α ， α' -二鹵化物起始物質。胺：鄰-二甲苯- α ， α' -二鹵化物之莫取比較佳在10:1至1:1範圍內，典型為5:1至2:1，例如4:1至2.5:1。然而，胺：鄰-二甲苯- α ， α' -二鹵化物之比例可降低至低於1:1，甚至低至約1:100，但可



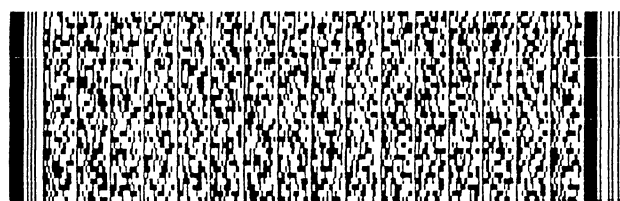
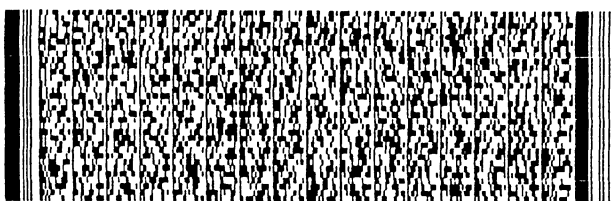
五、發明說明 (6)

另外使用一種無機鹼，如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉或氫氧化鉀。鹼之總量應維持在每莫耳鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物為1莫耳，較佳在2莫耳或以上。

當此方法於二相系統中進行時，有利可包括一種相轉移催化劑。術語「相轉移催化劑」意為一種物質至少部份存在於第一(一般為有機)相中或以第一相潤濕，可促進第一相中一種反應物與一種由第二(一般為水溶液，但有時為固體)相轉移入第一相之反應物間反應者。在反應後，相轉移催化劑釋出用於轉移其他反應物。相轉移催化劑論述於E. V. Dehmlow, *Angewante Chemie (International Edition)*, 13 (3), 170 (1974)。其他討論述於Jozef Dockx, *Synthesis* (1973), 441-456及C. M. Starks, *JACS.*, (93) 1, Jan 13 1971, 195-199。

相轉移催化劑適合為一種四級銨或鎘鹽，較佳含有龐大有機基，一般為烷基或芳烷基，使其溶於有機相中。相轉移催化劑較佳為一種四烷基或芳烷基(例如苯甲基)三烷基銨或鎘鹽，其中接於各氮或磷原子之碳原子之總數至少為4。總數高於70極少利益。總數特佳應在16至40範圍內。

四級銨鹽之實例為：氯化四甲基銨，溴化鯨蠟基三甲基銨，氯化二鯨蠟基二甲基銨，溴化辛基三丁基銨，氯化三辛基甲基銨(可得自Aliquat™ 336)，氯化苯甲基二甲基月桂基銨，氯化苯甲基三乙基銨，氯化二月桂基二甲基銨，溴化四丁基銨，及氯化二廿烷基二甲基銨。四級鎘鹽之實例為溴化鯨蠟基三丙基鎘及溴化三苯基乙基鎘。其他適合



五、發明說明 (7)

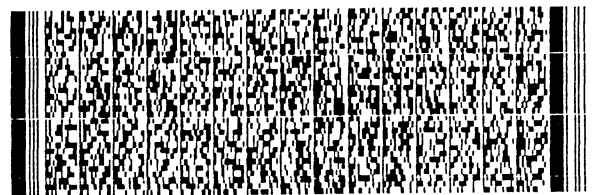
相轉移催化劑包括冠狀醚及聚乙二醇變異物。若使用，相轉移催化劑存在量可在鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物之0.001至0.5莫耳當量範圍內。

此方法可在20°C至120°C範圍內之任何適合溫度進行，較佳為60°C至100°C，典型為70°C至90°C，例如在約70°C。

在反應完全後，3-異色滿酮可由加入鹼水溶液形成對應羧酸之鹽而萃取。三級醇及胺可以蒸餾殘餘之有機相回收，殘餘物提供回收催化劑之來源。水層以適合pH調節，例如以鹽酸酸化，可再生3-異色滿酮，萃取出適合溶劑（如二甲苯）中。以脫氣之鹼水溶液在惰性氣體（如氮或一氧化碳）覆蓋下進行鹼化可減少焦油狀物質之形成。在3-異色滿酮再生前，三級醇及胺可由例如鹼水溶液層蒸餾回收而再使用。催化劑亦可回收而再使用。

在反應結束時，3-異色滿酮可以蒸餾回收。因此，在第一方法中，反應混合物以鹼如鹼金屬氫氧化物處理，水層分離，3-異色滿酮由pH調節而再生，萃取出適合溶劑如二甲苯中，如上述。然後有機萃取物蒸餾以移除溶劑及回收3-異色滿酮。或者，在第二方法中，最終反應混合物酸化以使胺轉移入水相。然後生成之含3-異色滿酮，三級醇及催化劑之有機相蒸餾以分別回收三級醇及3-異色滿酮。催化劑可由蒸餾殘餘物回收，或可在酸化期間沉澱出催化劑之鹽，例如鈹鹽，並在蒸餾前以過濾回收。

3-異色滿酮特別可用作製造農業產物，特別是



五、發明說明 (8)

strobilurin 類殺真菌劑，例如 EP-A-278595 中所述者，之中間物。

本發明係以下列實例例示，其中：

g = 克

gc = 氣相層析

mmol = 毫莫耳

°C = 攝氏度數

psi = 磅/平方吋

JRV = 具套層之反應器

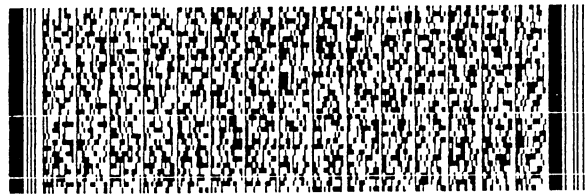
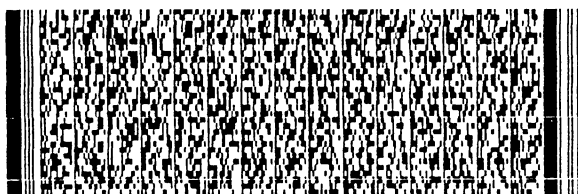
以 'bar.g' 單位記錄之壓力為表規 (gauge) 測量值，非絕對值。因此，例如 4 bar.g 等於 5 巴絕對值。

實例 1

鄰-二甲苯- α , α' -二氯化物 (7.0 克, 39.9 毫莫耳), N,N-二異丙基乙基胺 (15.63 克, 119.7 毫莫耳), 氯化鈹 (PdCl_2) 催化劑 (0.021 克, 0.1197 毫莫耳), 水 (7.18 克, 399 毫莫耳), 三苯膦 (0.47 克, 1.76 毫莫耳) 及第三丁醇 (11.9 克, 159.6 毫莫耳) 裝入 100 毫升圓底燒瓶中，一氧化碳經一注射筒針冒泡通入。反應混合物加熱至 70°C 並迅速攪拌，同時一氧化碳冒泡通入。在 3 小時後樣品以定性 gc 分析測試顯示反應完全。

氫氧化鈉 (6.38 克, 100% 濃度) 及水 (16.5 克) 加入反應混合物中，然後在 60°C 攪拌 1 小時，然後分離有機層 A (26.66 克) 及水層。濃鹽酸 (12.31 克, 35.5% 濃度) 及鄰-二甲苯 (21 克) 加入水層中，在 60°C 攪拌 1 小時；然後分離二甲苯溶液 B (26.94 克) 及水層 C (40.35 克)。定量 gc 分析顯示 3-異色滿酮存在，如下述：

有機層 A 0.04% (0.18% 產率)



五、發明說明 (9)

二甲苯溶液B 15.01% (68.48% 產率)

水層C 0.2% (1.4% 產率)

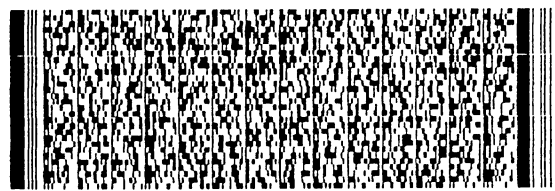
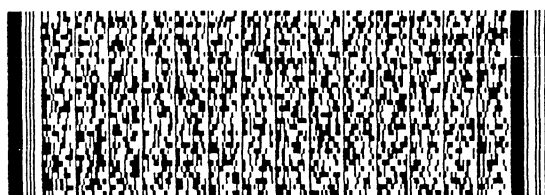
3-異色滿酮之總產率70.06%

實例2

氯化鈹(0.043克, 0.24毫莫耳), 三苯膦(0.93克, 4毫莫耳), N,N-二異丙基乙基胺(31克, 240毫莫耳), 水(14.4克, 800毫莫耳), 鄰-二甲苯- α, α' -二氯化物(14克, 80毫莫耳), 及第三戊醇(33.8克, 384毫莫耳)裝入一個310毫升PARR反應器中, 其中裝設一攪拌器及一氧化碳加入系統。在溫度調節至70°C及壓力增加至4 bar.g (60 psig)後打開攪拌器。反應器壓力使用一氧化碳維持在60 psig, 溫度以加熱/冷卻維持在70-75°C之間。當一氧化碳吸收停止時, 壓力釋放回至大氣壓, 3-異色滿酮產物由有機相使用氫氧化鈉水溶液(12.8克, 100%濃度, 320毫莫耳)萃取。3-異色滿酮由加入鹽酸(7.3克, 35.5%濃度, 200毫莫耳)再生, 萃取入鄰-二甲苯(42.5克, 400毫莫耳)。生成之溶液分析3-異色滿酮, 發現含有16.8%重量/重量。此表示由鄰-二甲苯- α, α' -二氯化物產生75.4%產率之3-異色滿酮。

實例3

鄰-二甲苯- α, α' -二氯化物(14.7克, 95%濃度, 80毫莫耳), N,N-二異丙基乙基胺(31.4克, 99%濃度, 250毫莫耳), 二氫四氯鈹(H_2PdCl_4)催化劑之水溶液(0.1271克, 53.8%濃度, 0.27毫莫耳), 第三戊醇(28.2克, 95%濃度,



五、發明說明 (10)

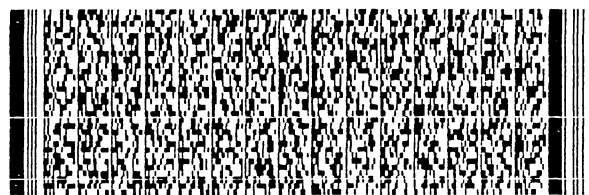
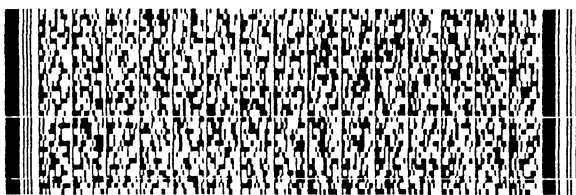
300 毫莫耳)，水(14.4 克，800 毫莫耳)，及三苯膦(0.93 克，99% 濃度，3.5 毫莫耳)裝入300 毫升Inconel™ 熱壓器中。熱壓器在5 bar.g 以一氧化碳氣沖洗三次，然後最終加壓至約4 bar.g。反應混合物輕快地攪拌(約900 rpm)，加熱至70 °C。反應混合物在70 °C 攪拌的4 小時，壓力維持在約4 bar.g，注應一氧化碳之吸收速率。當無一氧化碳消耗時，判斷反應完全。然後反應混合物迅速冷卻至低於40 °C，取樣以gc 測試起始物質之存在。水(33 克)及氫氧化鈉(27.4 克，47% 濃度)以一份裝入打開之熱壓器內，然後密封，以一氧化碳氣在5 bar.g 沖洗三次，然後最終加壓至1 bar.g。然後反應混合物在60 °C 於1-2 bar.g (CO 壓力)下攪拌約1 小時。然後二相移入一熱分離器中(於空氣中)，在60 °C 分離，水相移出以進一步處理。

水相小心地加入鄰-二甲苯(41.4 克)及濃鹽酸(19.8 克，36% 濃度)在60 °C (於空氣中)之貯存溶液內。然後混合物在60 °C 攪拌1 小時，然後分離，獲得廢水流及含有產物3-異色滿酮之二甲苯溶液；產率83.7%。

重複實驗獲得產率83.9%。

實例4

鄰-二甲苯- α , α' -二氯化物(14.7 克，95% 濃度，80 毫莫耳)，N,N-二異丙基乙基胺(25.5 克，99% 濃度，200 毫莫耳)，二氫四氯鈀(H_2PdCl_4) 催化劑之水溶液(0.0586 克，53.8% 濃度，0.126 毫莫耳)，第三戊醇(14.1 克，163 毫莫耳)，水(28.8 克，1600 毫莫耳)，及三苯膦(2.1 克，95% 濃



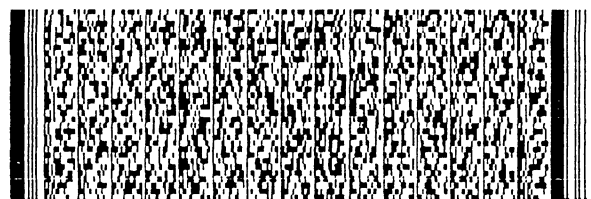
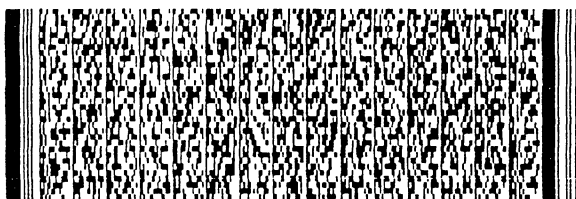
五、發明說明 (11)

度，8.0毫莫耳)裝入300毫升Inconel™熱壓器中。熱壓器在5 bar.g以一氧化碳氣沖洗三次，然後最終加壓至約4 bar.g。反應混合物輕快地攪拌(約900 rpm)，加熱至70 °C。反應混合物在70 °C攪拌的4小時，壓力維持在約4 bar.g，注意一氧化碳氣之吸收速率。當無一氧化碳消耗時，判斷反應完全。然後反應混合物迅速冷卻至低於40 °C，取樣以gc測試起始物質之存在。水(33克)及氫氧化鈉(27.4克，47%濃度)以一份裝入打開之熱壓器內，然後密封，以一氧化碳氣在5 bar.g沖洗三次，然後最終加壓至1 bar.g。然後反應混合物在60 °C於1-2 bar.g (CO壓力)下攪拌的1小時。然後二相移入一熱分離器中(於空氣中)，在60 °C分離，水相移出以進一步處理。

水相小心地加入鄰-二甲苯(41.4克)及濃鹽酸(19.8克，36%濃度)在60 °C(於空氣中)之攪拌溶液內。然後混合物在60 °C攪拌1小時，然後分離，獲得廢水流及含有產物3-異色滿酮之二甲苯溶液；產率75.8%。

實例5

鄰-二甲苯- α, α' -二氯化物(14.7克，95%濃度，80毫莫耳)，N,N-二異丙基乙基銨(29.24克，99%濃度，224毫莫耳)，二氫四氯鈀(H_2PdCl_4)催化劑之水溶液(0.075克，53.8%濃度，0.16毫莫耳)，第三戊醇(21.37克，99%濃度，240毫莫耳)，水(25.2克，1400毫莫耳)，及三苯膦(2.11克，99%濃度，8毫莫耳)裝入一個310毫升PARR熱壓器中，其中裝設一攪拌器及一氧化碳加入系統。熱壓器以



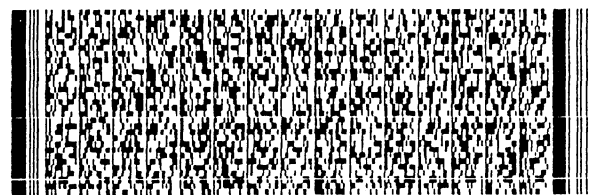
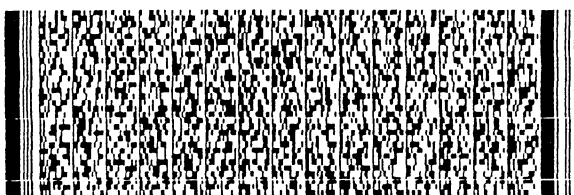
五、發明說明 (12)

一氧化碳加壓至60 psi，此壓力維持整個反應期間，在70°C進行。當無一氧化碳消耗時，判斷反應完全。

熱壓器之內容物移入一燒杯中，取出反應混合物之樣品。熱壓器撤空，反應混合物再裝入熱反應器中，由真空置換。氫氧化鈉溶液於相同燒杯中以小粒氫氧化鈉(12.8克，100%濃度)及水(22.32克)製備。其亦移入熱壓器中，由真空置換。混合物現在於60°C在15 psi攪拌1小時，然後內容物移入一分液漏斗中。二相分離，獲得水層，其進行酸處理，有機層為46.99克。水層加入二甲苯(42.46克)於60°C及濃鹽酸(20.56克，35.5%濃度)之攪拌混合物中。混合物在60°C攪拌1小時，然後分離，獲得水層(77.56克)及二甲苯溶液(53.25克)。定量分析顯示46.99克3-異色滿酮，0.03% (0.12%產率)於有機層中，77.56克3-異色滿酮，0.19% (0.25%產率)於水層中，及53.25克3-異色滿酮，18.04% (81.13%產率)於二甲苯溶液中：總化學產率為82.5%。

實例6

鄰-二甲苯- α , α' -二氯化物(14.7克，95%濃度，80毫莫耳)，N,N-二異丙基乙基胺(31.4克，99%濃度，240毫莫耳，氮脫氣)，第三戊醇(33.8克，100%濃度，384毫莫耳，氮脫氣)，氯化鈀(PdCl_2)催化劑(0.043克，99%濃度，0.24毫莫耳)，三苯膦(2.12克，99%濃度，8毫莫耳)，及水(14.4克，800毫莫耳，氮脫氣)裝入310毫升Inconel™熱壓器中。熱壓器在5 bar.g以一氧化碳(技術

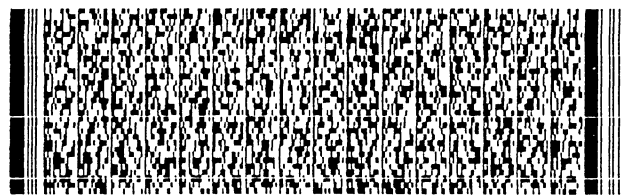
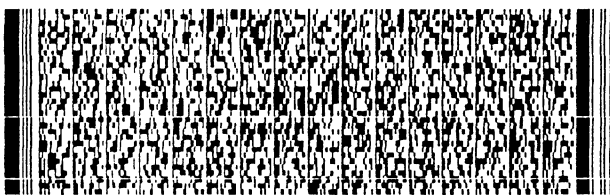


五、發明說明 (13)

級)沖洗三次，然後最終加壓至4 bar.g。反應液在1000 rpm攪拌，加熱至70°C。反應溫度維持在70°C約4小時，一氧化碳壓力維持在約4 bar.g於整個反應期間，注應一氧化碳之吸收速率。當無一氧化碳消耗時，反應視為完全。反應液之攪拌樣品由熱壓器移出，以gc測試鄰-二甲苯- α , α' -二氧化物之存在。

熱壓器冷卻至60°C，停止攪拌，熱壓器排氣至約1 bar.g。殘餘壓力用於將反應液體(透明，琥珀色，單相)卸入一個具套層之反應器(JRV)中，其已先達60°C並以氮沖洗。氮之正流在JRV中維持於處理期間以去除氧之侵入。氫氧化鈉水溶液(60.9克，21%濃度，氮脫氣)經一個以氮沖洗之平衡滴液漏斗加入攪拌之反應液體中。生成之液體攪拌約1小時，然後使之沉降以使相分離發生。其包括上層透明紅色有機相，下層透明紅色鹼水相，及一淡黑色分散液位於介面。下層鹼水相稱重，貯存以供稍後處理。在卸出下層相時可見黑色分散液附著於JRV壁。然後使空氣吹於攪拌之上層有機相以使空氣侵入。在1至2分鐘內可見有機相嚴重塗覆焦油，證明在處理期間事實上需要排除氧以避免塗覆焦油。然後有機相卸出。鹼水相於空氣中再加入一清潔之JRV中，其已加熱至60°C並在400 rpm攪拌。

鄰-二甲苯(42.5克，100%濃度，400毫莫耳)加入JRV中，然後小心加入鹽酸(20.3克，36%濃度，0.2毫莫耳)。發煙產生，液體攪拌約1小時。然後液體在60°C靜置以使



五、發明說明 (14)

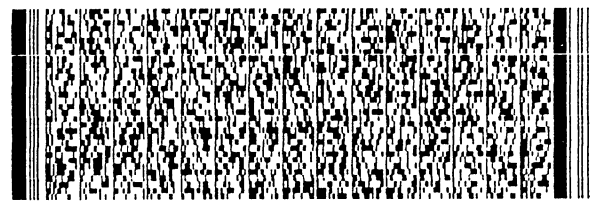
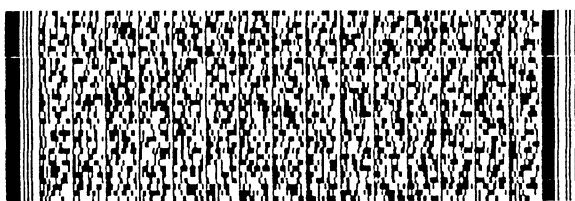
二相分離。下層透明酸性水相稱重，然後上層透明紅色/琥珀色之3-異色滿酮之鄰-二甲苯溶液稱重(約18%重量/重量)。上述回收之有機相，酸性水相，及鄰-二甲苯溶液以gc分析3-異色滿酮；產率：有機相0.37%，酸性水相1.56%，鄰-二甲苯溶液73.9%；總共75.8%。

實例7

鄰-二甲苯- α, α' -二氯化物(7.35克，95%濃度，40毫莫耳)，N,N-二異丙基乙基胺(15.7克，99%濃度，120毫莫耳)，二氫四氯鈀(H_2PdCl_4)催化劑之水溶液(0.0651克，53.8%濃度，0.14毫莫耳)，第三戊醇(14.1克，95%濃度150毫莫耳)，水(14.4克，800毫莫耳)，及三苯膦(1.1克，99%濃度，4毫莫耳)裝入100毫升圓底燒瓶中。燒瓶密封，以一氧化碳氣體真空沖洗三次。反應器之內容物輕快地攪拌(約900 rpm)，加熱至70°C，一氧化碳穩定冒泡通入混合物。反應混合物在70°C攪拌的2.25小時，維持穩定冒泡。反應混合物取樣以gc測試起始物質之存在。

氫氧化鈉溶液(30.2克，21%濃度)以一份裝入燒瓶中，密封。然後一氧化碳再冒泡通入混合物。反應混合物在60°C攪拌，並穩定冒泡約1小時。二相移入一熱分離器中(於空氣中)，在60°C分離，水相移出以進一步處理。有機相保留以供再循環反應(參見循環1)。

水相小心地加入二甲苯(20.7克)及濃鹽酸(9.9克，36%濃度)在60°C(於空氣中)之攪拌溶液內。混合物在60°C攪拌1小時，然後分離，獲得廢水流及含有產物3-異色滿酮



五、發明說明 (15)

之二甲苯溶液。

循環1

上述獲得之有機相裝入100毫升圓底燒瓶中。相同量之鄰-二甲苯- α , α' -二氯化物, 三苯磷, 水, 及鈮酸鹽催化劑如上述, 裝入相同燒瓶中。燒瓶密封, 以一氧化碳氣體真空沖洗三次。反應器之內容物輕快地攪拌(約900 rpm), 加熱至70°C, 一氧化碳穩定冒泡通入混合物。反應混合物在70°C攪拌約2小時, 維持穩定冒泡。反應混合物取樣以gc測試起始物質之存在。

氫氧化鈉溶液(30.2克, 21%濃度)以一份裝入燒瓶中, 密封。一氧化碳再冒泡通入混合物。反應混合物在60°C攪拌, 並穩定冒泡約1小時。二相移入一熱分離器中(於空氣中), 在60°C分離, 水相移出以進一步處理。有機相保留以供再循環反應(參見循環2)。

水相小心地加入二甲苯(20.7克)及濃鹽酸(9.9克, 36%濃度)在60°C(於空氣中)之攪拌溶液內。混合物在60°C攪拌1小時, 然後分離, 獲得廢水流及含有產物3-異色滿酮之二甲苯溶液。

循環2

循環1獲得之有機相裝入100毫升圓底燒瓶中。相同量之鄰-二甲苯- α , α' -二氯化物, 三苯磷, 及水如上述裝入相同燒瓶中。燒瓶密封, 以一氧化碳氣體真空沖洗三次。反應器之內容物輕快地攪拌(約900 rpm), 加熱至70°C, 一氧化碳穩定冒泡通入混合物。反應混合物在70°C攪拌約



五、發明說明 (16)

2 小時，維持穩定冒泡。反應混合物取樣以gc測試起始物質之存在。

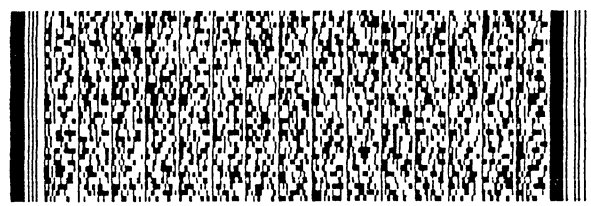
氫氧化鈉溶液以一份裝入燒瓶中，密封。一氧化碳再冒泡通入混合物。反應混合物在60°C攪拌，並穩定冒泡約1小時。二相移入一熱分離器中(於空氣中)，在60°C分離，水相移出以進一步處理(註：塗覆焦油在此時可見)。

水相小心地加入二甲苯(20.7克)及濃鹽酸(9.9克，36%濃度)在60°C(於空氣中)之攪拌溶液內。混合物在60°C攪拌1小時，然後分離，獲得廢水流及含有產物3-異色滿酮之二甲苯溶液。

產率：初實驗，82.3%；循環1，69.9%；循環2，73.7%。

實例8

鄰-二甲苯- α, α' -二氯化物(14.24克，98.3%濃度，80毫莫耳)，N,N-二異丙基乙基胺(31.33克，99%濃度，240毫莫耳)，第三戊醇(21.37克，99%濃度，240毫莫耳)，水(28.8克，1600毫莫耳)，及如下述預先形成之催化劑混合物(1.065克，獲得3.52毫莫耳三苯膦及0.16毫莫耳催化劑)裝入310毫升Hastelloy™熱壓器中。熱壓器在75 psi以一氧化碳(高級)沖洗三次，然後最終加壓至30 psi。反應液體在1000 rpm攪拌，同時加熱至70°C。反應溫度保持在70°C，在整個反應期間壓力維持在30 psi。當一氧化碳吸收停止時反應視為完全。反應器排氣至約15 psi，混合物加熱至100°C以促進鈀之沉澱。反應混合物在500 rpm於100°C攪拌1小時，然後移入一個氮覆蓋之JRV。氫氧化鈉



五、發明說明 (17)

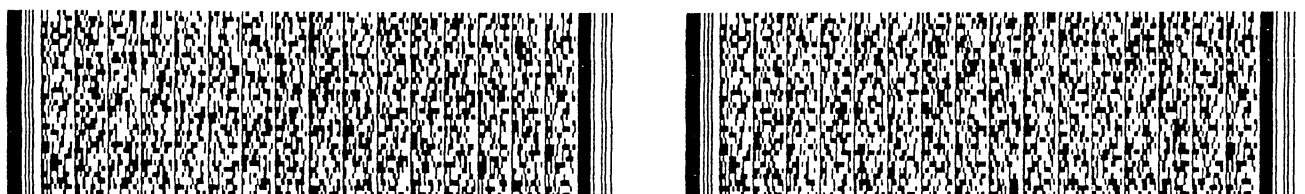
水溶液(60.59克, 21%濃度)加入JRV中, 在60°C攪拌1小時, 維持氮氣層。進行分離以獲得下面水層, 其保留用於進一步處理, 及上面有機層(48.32克)。水層與二甲苯(42.46克)及濃鹽酸(20.56克, 35.5%濃度)再裝入反應器中。此混合物在60°C攪拌1小時, 然後分離, 獲得下面水層(97.0克; 3-異色滿酮濃度0.22%; 1.8%產率)及上層3-異色滿酮之二甲苯溶液(52.59克; 3-異色滿酮濃度17.84%; 79.15%產率)。以gc定量分析獲得總化學產率為80.95%。

預先形成之催化劑混合物之製備

三苯膦(10.1010克, 38.1毫莫耳)裝入三頸100毫升圓底燒瓶中, 加熱至90°C並迅速攪拌以產生熔解物。氯亞鈾酸鈉(Na_2PdCl_4)溶液(1.4594克, 1.732毫莫耳)逐滴加入熔解物中, 反應混合物攪拌至產生催化劑混合物之黃色漿液為止。混合物冷卻, 催化劑固化。固體由燒瓶移出, 使用研鉢及研杵形成粉末。此催化劑直接用於上述羰基化反應中。若定量化基產率為100%, 催化劑具有鈾濃度為1.60%重量/重量(鈾對磷之莫耳比為1:22)。

實例9

反應器使用氮於1 barG之壓力沖洗及排氣四次。在反應器中裝入第三戊醇(48公斤, 0.55公斤莫耳), 去離子水(92公斤, 5公斤莫耳), 鄰-二甲苯- α, α' -二氯化物(45公斤, 0.25公斤莫耳), 第三戊醇(10公斤, 0.11公斤莫耳), 殘餘之鄰-二甲苯- α, α' -二氯化物經一系列洗, 氮



五、發明說明 (18)

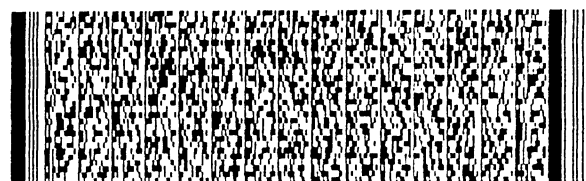
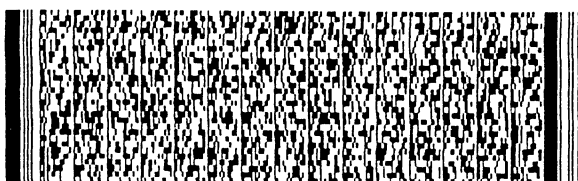
化鈮-三苯膦催化劑種類在加入前使用下列方法形成。

催化劑之製備

三苯膦(1.50公斤, 0.0057公斤莫耳)裝入2升反應器中, 加熱至90°C並迅速攪拌以產生熔解物。氯化鈮於鹽酸溶液中(0.125公斤, 0.00025公斤莫耳)逐滴加入熔解物中, 反應混合物攪拌至產生催化劑之黃色漿液為止。2升反應器由熱源移除, 黃色漿液倒入pyrex盤中。催化劑經易固化, 然後使用研鉢及研杵粉碎, 以粉末用於反應中。重複上述方法, 第二次裝入三苯膦(1.5公斤, 0.0057公斤莫耳), 若定量化學產率為100%, 催化劑具有把濃度為1.66%。

反應器使用氮於1 barG之壓力沖洗及排氣四次。在反應器中裝入N,N-二異丙基乙基胺(99公斤, 0.75公斤莫耳)及第三戊醇(10公斤, 0.11公斤莫耳), 殘餘之N,N-二異丙基乙基胺經一系列洗。反應器使用氮於1 barG之壓力沖洗及排氣四次, 然後使用一氧化碳於4 barG之壓力沖洗及排氣二次。反應器在3-3.5 barG壓力於一氧化碳下加熱至40°C。反應放熱使批料溫度升高至70°C。然後批料使用加壓之熱水控制於70°C至±5°C內, 直到一氧化碳吸收停止(約10公斤)為止。反應器之壓力由一氧化碳排放放大氣中而降低, 反應器之溫度降低至40°C。反應器使用氮於1 barG之壓力沖洗及排氣四次。反應器之內容物以gc分析反應之結束。

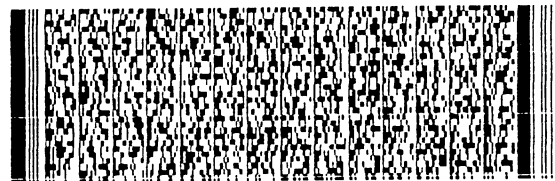
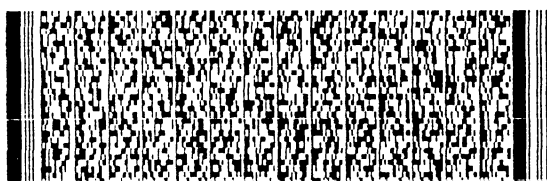
反應器使用一氧化碳於4 barG之壓力沖洗及排氣二次,



五、發明說明 (19)

使用一氧化碳殘餘1 barG之壓力。反應器加熱至100°C，保持在此溫度1小時，反應器之壓力由一氧化碳排放於大氣中而降低。反應器冷卻至55-60°C，使用氮於1 barG之壓力沖洗及排氣四次。在反應器中裝入去離子水(108公斤，6公斤莫耳)及47%氫氧化鈉(87公斤，1.025公斤莫耳)。反應器在55-60°C保持30分鐘，然後在攪拌停止後使內容物沉降。下層水相分離，經Pall篩筒過濾，在攪拌開始後，有機相卸入一個土製桶中。

水相在50 mmHg真空下於55°C之溫度蒸餾直到蒸餾液之表觀出現變化為止。然後蒸餾液卸入一個土製桶中。在殘餘之水相中裝入鄰-二甲苯(130公斤，1.28公斤莫耳)及鹽酸(65公斤，0.64公斤莫耳)，在加入過程期間反應器維持在55-60°C之溫度。反應器在55-60°C攪拌1小時，然後分析pH (<2)。然後在攪拌停止後使內容物沉降1小時，水相及鄰-二甲苯相分離裝入各土製桶中。3-異色滿酮於鄰-二甲苯中之溶液(166.5公斤)經分析為18.37%重量/重量濃度(30.59公斤於100%重量)。此表示分離產率為82.58%。此方法之化學產率經分析為84.53%。



92.1.13

92年 1 月 13 日

修正

238821

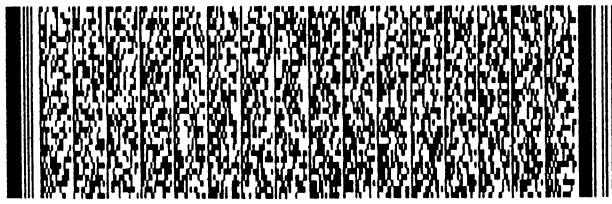
申請日期：88.8.26 案號：88114613

類別：C07D 311/16

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明名稱	中文	製備3-異色滿酮之方法
	英文	PROCESS FOR PREPARATION OF 3-ISOCHROMANONE
二、發明人	姓名 (中文)	1. 艾倫 約翰 懷頓 2. 科林 約翰 班尼 3. 大衛 約翰 里齊 4. 珍妮佛 安 懷特
	姓名 (英文)	1. ALAN JOHN WHITTON 2. COLIN JOHN BENNIE 3. DAVID JOHN RITCHIE 4. JENNIFER ANN WHITE
	國籍	1. 英國 2. 英國 3. 英國 4. 英國
	住、居所	1. 英國格蘭吉茅斯市鄂斯路捷利康格蘭吉茅斯工作室工業技術製法部門 2. 英國格蘭吉茅斯市鄂斯路捷利康格蘭吉茅斯工作室工業技術製法部門 3. 英國格蘭吉茅斯市鄂斯路捷利康格蘭吉茅斯工作室工業技術製法部門 4. 英國格蘭吉茅斯市鄂斯路捷利康格蘭吉茅斯工作室工業技術製法部門
三、申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 英商辛堅塔股份有限公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. SYNGENTA LIMITED
	國籍	1. 英國
	住、居所 (事務所)	1. 英國雪瑞郡古爾佛德市普里斯利路雪瑞研究公園歐洲區中心
	代表人姓名 (中文)	1. 喬安娜 卡曼 查德勒
代表人姓名 (英文)	1. JOANNA CARMEN CHANDLER	



圖式簡單說明

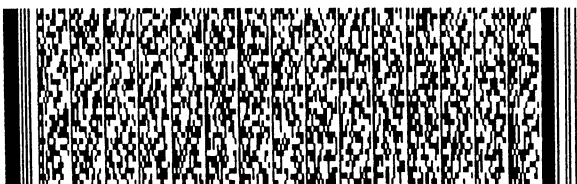


四、中文發明摘要 (發明之名稱：製備3-異色滿酮之方法)

一種製備3-異色滿酮(isochromanone)之方法，其包含一種鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物與一氧化碳在一種催化劑及一種受阻胺鹼存在下於一種含水及三級醇之液體介質中接觸。

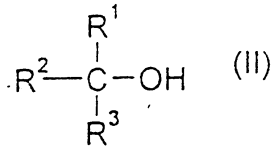
英文發明摘要 (發明之名稱：PROCESS FOR PREPARATION OF 3-ISOCHROMANONE)

A process for the preparation of 3-isochromanone which comprises contacting an o-xylene- α, α' -dihalide with carbon monoxide, in the presence of a catalyst and a hindered amine base in a liquid medium comprising water and a tertiary alcohol.



六、申請專利範圍

1. 一種製備3-異色滿酮之方法，其包含使一種鄰-二甲苯- α , α' -二鹵化物與一氧化碳在一種鈰催化劑(與三苯磷配位體組合使用)及N,N-二異丙基乙基胺存在下於一種含水及三級醇之液體介質中接觸，該三級醇具有式(II)：



其中 R^1 , R^2 及 R^3 獨立為 C_{1-8} 烷基， R^1 , R^2 及 R^3 之一或多個選擇性經一苯環或一羥基取代，該羥基連接於一個碳原子，其直接連接於三個其他碳原子，其中水：三級醇之莫耳比在1:1至20:1之範圍內，及三苯磷配位體與鈰催化劑在1至200磷對鈰之莫耳當量之範圍內組合使用。

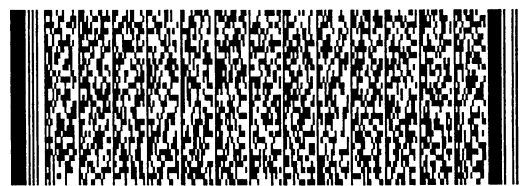
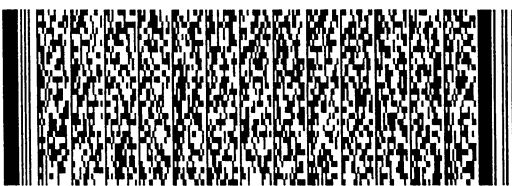
2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中鄰-二甲苯- α , α' -二鹵化物為鄰-二甲苯- α , α' -二氯化物。

3. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中三級醇為第三戊醇或第三丁醇。

4. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中水：鄰-二甲苯- α , α' -二鹵化物之莫耳比在100:1至1:1之範圍內。

5. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中N,N-二異丙基乙基胺：鄰-二甲苯- α , α' -二鹵化物之莫耳比在10:1至1:1之範圍內。

6. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中催化劑存在量為鄰-二甲苯- α , α' -二鹵化物之0.000001至0.5莫耳當



六、申請專利範圍

量。

7. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中三苯膦配位體及鈀催化劑以預先形成之混合物使用。

8. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中有一種相轉移催化劑存在。

9. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其係在20℃至200℃之溫度進行。

