

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區)	申請專利, 申請日期:	案號:	, <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
英國	1997年8月26日	9718010.3	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無主張優先權
英國	1997年11月3日	9723200.3	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

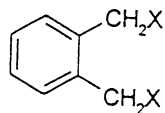
五、發明說明(1)

本發明係關於一種化學方法，更特定言之，一種製備 3-異苯并二氫哌啶之方法，其可用於特定農業產物之製造。

3-異苯并二氫哌啶為已知化合物及其許多製法敘述於化學文獻中。特別地，一種方法敘述於 WO97/00850 專利，其包含在觸媒與鹵化氫捕獲劑之存在下，在有機溶劑中以一氧化碳與水反應鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物衍生物，繼而以酸處理。在此方法中，鹵化氫捕獲劑較佳為無機鹼。胺在鈀催化羰基化反應中之使用討論於有機化學期刊 [1993] 58, 1538-45 及美國專利 4,713,484。然而，這些參考資料有關烯丙基磷酸鹽與乙酸鹽之烷氧基羰基化及羧酸鹽之製備。

因此，依照本發明，提供一種 3-異苯并二氫哌啶之改良製法，其包含在觸媒與阻礙胺鹼之存在下，在二相液體介質中以一氧化碳接觸鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物而製備，其中一相為水性及另一相不與水互溶。

鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物起始物質具有通式：



其中 X 為鹵原子，如氯、溴或碘，特別是氯或溴。鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物為特別方便之起始物質。

本發明之方法在二相介質中進行，一相包含水及另一相方便地包含不與水互溶之有機溶劑。可使用任何適當之不與水互溶之有機溶劑。實例為飽和或芳族烴或其鹵化衍生

五、發明說明(2)

物，如氯化或氟化衍生物，例如，二氯甲烷、甲苯或氯-或氟苯。由製造之觀點，二甲苯特別方便。在阻礙鹼為液體及不與水互溶之處，其本身可作為溶劑而無需使用額外之溶劑。以此方式使用之鹼之實例為 N,N-二異丙基乙胺。

然而，其可方便地包括於一或更多種其他之不與水互溶之溶劑或與水互溶之溶劑之二相液體介質中，其條件為維持至少二相，其一為水性。

適當地，水：不與水互溶之溶劑之莫耳比例在 1:50 至 50:1 之範圍，較佳為 1:1 至 10:1 而且一般為 1:1 至 3:1，例如，約 5:2。

其一般為使用相對鄰-二甲苯- α,α' -二鹵化物起始物質之量為莫耳過量之水。較佳為，水：鄰-二甲苯- α,α' -二鹵化物之莫耳比例在 100:1 至 1:1 之範圍，一般為 20:1 至 5:1，例如，約 10:1。

一氧化碳通常在大氣壓力或達 100 大氣之壓力分散至二相介質中，例如，1 至 10 大氣。選擇之壓力視其中進行反應之裝置及所需之反應速率與產率而定。

任何適當之羰基化觸媒可用於本發明之方法，特別是第 VIII 族(第一，第二與第三之組中)金屬觸媒，例如，鈀、鈷或鐵觸媒。特別適當為鈀觸媒，例如，鈀(0)與鈀(II)觸媒，其可為水溶性或水不溶性，支撐於載體上，如碳、矽石或碳酸鈣，聚合物或其他惰性固體，或未支撐。支撐之觸媒具有利於觸媒回收及再循環之優點。如三苯基膦之配

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (3)

位基可結合特定鈀觸媒使用，或對於以氫或其他適當之還原劑預先還原觸媒為有益的。

適當之膦錯合物形式之水溶性鈀觸媒敘述於，例如， J. Kiji 等人之化學文件， 957-960 (1988)。適當之水不溶性鈀觸媒包括雙(三苯基膦)鈀二氯化物與肆(三苯基膦)鈀(0)，其敘述於 L. Cassar 等人之有機金屬化學期刊， 121 (1976), C55-56， DE-A-2526046 專利，及 X. Huang 等人之化學與工業， 1990 年 9 月 3 日， 548。鈀(II)催化之羰基化反應亦發現於 V. Grushin 等人之有機金屬， 12 (5), 1890-1901 (1993)。鈀黑形式之支撐羰基化觸媒之使用敘述於 T. Ito 等人日本化學協會告示， 48 (7), 2091-2094 (1975)。可溶性三苯基膦配位基活化鈀觸媒之用途敘述於 D. Bergbreiter 等人之分子觸媒期刊， 74 (1992), 409-419。適當觸媒之典型實例為氯化鈀，二氫四氯鈀，肆(三苯基膦)鈀(0)，二氯雙(三苯基膦)鈀(II)，鈀/碳，鈀於碳酸鈣上及鈀於 MontmorilloniteTM 上。其他適當之觸媒與配位基，包括水溶性者，敘述於 WO97/00850 專利。配位基可以達 1000 莫耳當量鈀之量使用，及適當地在 1 至 200 莫耳當量鈀之範圍。使用之鈀觸媒之量可在 0.000001 至 0.5 莫耳當量之鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物之範圍。

阻礙胺鹼通常具有至少兩個脂族，較佳為分支脂族，或環脂族基或其中 N 原子為環脂族或芳環，其以誘發 N 原子周圍之立體冠狀之方式取代。通常其具有低水溶性及具有約 10 之共軛酸 pK_a 。因此，其可為雜芳族鹼，此吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

或經取代之吡啶，例如，2,6-二甲基吡啶。或者其可為第二胺，其條件為其充份地立體阻礙。適當第二胺之實例為2,2,6,6-四甲基哌啶。然而，較佳為，其為式 $R^1R^2R^3N$ 之第三胺，其中 R^1 、 R^2 與 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，及吡啶基)或任何芳基(C_{1-4})烷基(特別是苄基)，或其中 R^1 、 R^2 與 R^3 之二或三與其連接之氮原子結合在一起以形成一、二或三個5-、6-或7-員脂環，視情況熔融及視情況含第二環氮原子。

烷基為直鏈或分支鏈，除非另有指示，及含1至10個，特別是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、第二丁基與第三丁基。環烷基包含3至6個碳原子及視情況以 C_{1-6} 烷基取代。實例為環己基、2-甲基環己基與2-乙基環己基。

適當之式 $R^1R^2R^3N$ 之第三胺為，例如，N,N-二異丙基乙胺，N,N-二甲基苯胺，三乙胺，第三丁基二甲胺，N,N-二異丙基甲胺，N,N-二異丙基異丁胺，N,N-二異丙基-2-乙基丁胺，三正丁胺，N,N-二環己基甲胺，N,N-二環己基乙胺，1,5-二氮雙環[4.3.0]壬-5-烯，1,4-二氮雙環[2.2.2]-辛烷或2-或4-二甲胺基吡啶。

通常使用相對鄰-二甲苯- α,α' -二鹵化物起始物質為莫耳過量之阻礙胺鹼。較佳為，胺：鄰-二甲苯- α,α' -二鹵化物之莫耳比例在10:1至1:1之範圍，一般為5:1至2:1，例如，4:1至2.5:1。

五、發明說明 (5)

此方法在二相系統進行時，其包括相轉移劑觸媒為有利的。名詞"相轉移劑觸媒"表示至少部份存在於或被第一(通常為有機)相弄濕之物質，促進第一相中之反應物與自第二(通常為水性但是有時為固體)相轉移至第一相之反應物間反應。反應後，相轉移劑觸媒釋放以轉移其他反應物。相轉移劑觸媒在 E. V. Dehmlow 之 *Angewante Chemie* (國際版)，13 (3), 170 (1974) 中回顧。其他回顧為 Jozef Dockx 之合成(1973), 441-456 及 C. M. Starks 之 *JACS.*, (93) 1, 1971 年 1 月 13 日, 195-199。

適當地相轉移劑觸媒為第四銨或磷鹽，較佳為含整體有機基，通常為烷基或芳烷基，以使其溶於有機相中。較佳為相觸媒為肆烷基或芳烷基(例如，苄基)三烷基銨或磷鹽，其中連接各氮或磷原子之碳原子總數為至少 4。此數高於 70 幾乎無優點。特佳為此數應在 16 至 40 之範圍。

第四銨鹽之實例為：四甲基銨氯化物、鯨蠟基三甲基銨溴化物、二鯨蠟基二甲基銨氯化物、辛基三丁基銨溴化物、三辛基甲基銨氯化物(如 AliquatTM 336 而得)、苄基二甲基月桂基銨氯化物、苄基三乙基銨氯化物、二月桂基二甲基銨氯化物、四丁基銨溴化物與二-二十基二甲基銨氯化物。第四磷鹽之實例為鯨蠟基三丙基磷溴化物與三苯基乙基磷溴化物。適合之其他相轉移劑觸媒包括冠醚與聚乙二醇變種。如果使用，相轉移劑觸媒可以範圍為鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物之 0.001 至 0.5 莫耳當量之量存在。

此方法可在 20 °C 至 120 °C 之任何適當溫度進行，較佳

五、發明說明(6)

為 60 °C 至 100 °C，一般為 70 °C 至 90 °C，例如，在約 70 °C。

反應完成後，反應混合物過濾及水性與有機相分離。水相中之 3-異苯并二氫哌啶可藉溶劑萃取，例如，使用二氯甲烷，及溶劑蒸發而隔離。有機相中之 3-異苯并二氫哌啶可藉水性鹼之加成以形成對應羧酸之鹽而萃取。水層分離及 3-異苯并二氫哌啶藉適當之 pH 調整再生。在鈀觸媒溶於有機相之處，保留有機層以再循環及再使用。

在使用溶於水相之鈀觸媒之處，有機相分離以隔離 3-異苯并二氫哌啶及水層酸化及鈀觸媒萃取至有機溶劑中。鈀觸媒藉有機層以水性鹼萃取而回收以再循環及再使用。此型使用水溶性鈀觸媒之二相羰基化方法敘述於 C Kohlpaintner 之 J. Mol. Catalysis A: Chem. 116 (1997) 259-267。

支撐鈀觸媒之使用具有其可使用已知技術由任何反應混合物過濾，因而有利其再循環及再使用之優點。

特別地，3-異苯并二氫哌啶可在農業產物之製造中作為中間物，特別是 strobilurin 型之殺菌劑，例如，敘述於 EP-A-278595 專利者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

本發明由以下實例描述，其中：

g=克

ml=毫升

mmol=毫莫耳

°C=度攝氏

M=莫耳濃度

mp=熔點

gc=氣相層析術

rpm=每分鐘圈數

ODCX=鄰-二甲苯- α,α' -氯化物

DCM=二氯甲烷

MR=莫耳比例

Wt=重量

Act=實際值

Str=強度

$[(CH_3)_2CH]_2NC_2H_5=N,N$ -二異
丙基乙胺(Hunig 鹼)

$(Ph_3P)_2PdCl_2$ =二氯雙(三苯
基磷)鈀(II)

Ph_3P =三苯基磷

以"巴.克"單位記錄之壓力為表計測量，並非絕對值。因此，例如，4巴.克等於5巴絕對值。

實例 1 至 5

使用以下之一般步驟。

所有列出之物質裝至 100 毫升圓底燒瓶及以 650 rpm 攪拌。一氧化碳之連續流經反應混合物吹氣同時加熱至 70 °C。反應混合物維持在此溫度及間隔取樣以分析存在之鄰-二甲苯- α,α' -二鹵化物與 3-異苯并二氫哌啶之含量。

在反應判定為完成時，反應混合物經 3 號燬燒玻璃漏斗過濾及殘渣以二甲苯(20 毫升)及在一些情形以水(5 毫升)清洗。濾液之水與有機層分離。水(25 毫升)加入水層而沈澱白色或粉紅色細微固體。產物以 DCM (2×25 毫升)自水層萃取。漏斗殘渣之樣品，有機與水層及 DCM 萃取物

五、發明說明(8)

交付定量 gc 分析。

實例 1 (1% 觸媒, 2.2% Ph₃P)

物質	Act Wt(g)	Str(%)	100% Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7.0	100	7.0	175.06	39.90	1
[(CH ₃) ₂ CH] ₂ NC ₂ H ₅	21.88	99	21.66	129.25	167.60	4.2
(Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂	0.2888	97	0.2801	701.89	0.399	0.01
Ph ₃ P	0.2326	99	0.2303	262.29	0.878	0.022
H ₂ O	7.182	100	7.182	18	399.0	10
二甲苯	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

定量 gc 分析之所有偵檢之 3-異苯并二氫哌啶之總化學產率為 68%。

實例 2 (0.1% 觸媒, 50% Ph₃P)

物質	Act Wt(g)	Str(%)	100% Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7.0	100	7.0	175.06	39.90	1
[(CH ₃) ₂ CH] ₂ NC ₂ H ₅	21.88	99	21.66	129.25	167.60	4.2
(Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂	0.0289	97	0.0280	701.89	0.039	0.001
Ph ₃ P	5.29	99	5.237	262.29	20	0.5
H ₂ O	7.182	100	7.182	18	399.0	10
二甲苯	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

定量 gc 分析之所有偵檢之 3-異苯并二氫哌啶之總化學產率為 51%。

五、發明說明(9)

實例 3 (0.1% 觸媒, 10% Ph₃P)

物質	Act Wt(g)	Str(%)	100% Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7.0	100	7.0	175.06	39.90	1
[(CH ₃) ₂ CH] ₂ NC ₂ H ₅	21.88	99	21.66	129.25	167.60	4.2
(Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂	0.0289	97	0.0280	701.89	0.039	0.001
Ph ₃ P	1.057	99	1.0465	262.29	100	0.1
H ₂ O	7.182	100	7.182	18	399.0	10
二甲苯	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

定量 gc 分析之所有偵檢之 3-異苯并二氫哌啶之總化學產率為 37%。

實例 4 (0.3% 觸媒, 25% Ph₃P)

物質	Act Wt(g)	Str(%)	100% Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7.0	100	7.0	175.06	39.90	1
[(CH ₃) ₂ CH] ₂ NC ₂ H ₅	21.88	99	21.66	129.25	167.60	4.2
(Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂	0.0866	97	0.0840	701.89	0.1197	0.003
Ph ₃ P	2.58	99	2.557	262.29	250	0.25
H ₂ O	7.182	100	7.182	18	399.0	10
二甲苯	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

定量 gc 分析之所有偵檢之 3-異苯并二氫哌啶之總化學產率為 67%。

五、發明說明 (10)

實例 5 (降低鹼負載)

物質	Act Wt(g)	Str(%)	100% Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7.0	100	7.0	175.06	39.90	1
$[(CH_3)_2CH]_2NC_2H_5$	15.63	99	15.47	129.25	119.7	3.0
$(Ph_3P)_2PdCl_2$	0.2888	97	0.2801	701.89	0.399	0.01
Ph_3P	0.2326	99	0.2303	262.29	0.878	0.022
H_2O	7.182	100	7.182	18	399.0	10
二甲苯	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

定量 gc 分析之所有偵檢之 3-異苯并二氫吡啶之總化學產率為 91%。

實例 6

在 100 毫升圓底燒瓶裝入鄰-二甲苯- α, α' -二氯化物 (7.07 克, 0.0404 莫耳), N,N-二異丙基乙胺 (21.4 克, 0.164 莫耳), 二甲苯 (17.16 克, 0.16 莫耳), 去離子水 (7.2 克, 0.4 莫耳), 鈀於 MontmorilloniteTM 觸媒 (0.2 克, 約 0.04 毫莫耳), 及三苯基膦 (0.26 克, 9.8×10^{-4} 莫耳)。一氧化碳經針筒緩慢地及連續地經反應混合物吹氣。反應混合物之溫度提高至 70 °C 及保持在 70 °C 劇烈攪拌 30 小時。定性 gc 分析試驗之樣品顯示少於 1% 面積之起始物質及 51.2% 面積之 3-異苯并二氫吡啶。反應混合物冷卻至室溫及過濾支撐鈀於 MontmorilloniteTM 觸媒。濾液層分離及 gc 分析之定量分析顯示在有機層為 36.8% 產率之 3-異苯并二氫吡啶及水層為 5% 產率之 3-異苯并二氫吡啶。

五、發明說明 (11)

實例 7

鄰-二甲苯- α, α' -二氯化物 (7.07 克, 0.0404 莫耳), N,N-二異丙基乙胺 (21.4 克, 0.164 莫耳), 鈹於 MontmorilloniteTM 觸媒 (2.0 克, 約 0.4 毫莫耳), 二甲苯 (17.16 克, 0.16 莫耳), 去離子水 (7.2 克, 0.4 莫耳), 及三苯基膦 (2.6 克, 9.8×10^{-3} 莫耳) 裝入 100 毫升圓底燒瓶, 及一氧化碳經針筒吹氣。反應混合物加熱至 70 °C 同時一氧化碳緩慢地吹氣及保持在 70 °C 5 小時。定性 gc 分析試驗之樣品顯示少於 1% 面積之起始物質及 59.9% 面積之 3-異苯并二氫吡啶。20 小時後, 反應混合物冷卻至室溫及過濾支撐鈹於 MontmorilloniteTM 觸媒。濾液層分離及以定量 gc 分析, 其顯示有機層含 48% 產率之 3-異苯并二氫吡啶及水層含 11.6% 產率之 3-異苯并二氫吡啶。

實例 8

在 100 毫升圓底燒瓶裝入鄰-二甲苯- α, α' -二氯化物 (7.07 克, 0.0404 莫耳), N,N-二異丙基乙胺 (21.4 克, 0.164 莫耳), 由實例 7 再循環之鈹於 MontmorilloniteTM 觸媒 (2.0 克, 1%), 二甲苯 (17.16 克, 0.16 莫耳), 去離子水 (7.2 克, 0.4 莫耳), 及三苯基膦 (2.6 克, 9.8×10^{-3} 莫耳)。一氧化碳經針筒經反應混合物吹氣及反應混合物加熱至 70 °C, 緩慢連續之一氧化碳吹氣, 及劇烈攪拌 20 小時。定性 gc 分析顯示存在少於 1% 面積之起始物質及 62% 面積之 3-異苯并二氫吡啶。反應混合物冷卻至室溫及過濾支撐鈹觸媒。濾液層分離成有機與水相, 稱重及交付 gc 分析以

五、發明說明(12)

定量分析及 gc 分析 3-異苯并二氫哌啶強度。結果顯示在有機相為 47.7% 產率之 3-異苯并二氫哌啶及水相為 11.7% 產率。過濾之鈰/Montmorillonite™ 固體用於實例 9。

實例 9

使用之步驟與實例 8 相同，但是使用由實例 8 再循環之鈰/Montmorillonite™ 觸媒。20 小時後之定性 gc 分析顯示少於 1% 面積之起始物質及 44.1% 面積之 3-異苯并二氫哌啶。定量 gc 分析為有機相含 48.6% 產率之 3-異苯并二氫哌啶及水相含 7.5% 產率之 3-異苯并二氫哌啶。過濾之鈰/Montmorillonite™ 固體用於實例 11。

實例 10

使用之步驟與實例 8 相同，但是使用由實例 9 再循環之鈰/Montmorillonite™ 觸媒。20 小時後之定性 gc 分析顯示少於 1% 面積之起始物質及 44.7% 面積之 3-異苯并二氫哌啶。定量 gc 分析為有機相含 52.3% 產率之 3-異苯并二氫哌啶及水相含 9.4% 產率之 3-異苯并二氫哌啶。

實例 11

鄰-二甲苯- α, α' -二氯化物(7.10 克, 41 毫莫耳), N,N-二異丙基乙胺(21.40 克, 164 毫莫耳), 二氯雙(三苯基磷)鈰(II)(286.3 毫克, 0.4 毫莫耳), 水(7.2 克, 400 毫莫耳), 二甲苯(20 毫升, 160 毫莫耳), 及三苯基磷(238.4 毫克, 0.9 毫莫耳)攪拌裝入 100 毫升三頸圓底燒瓶。在真空下脫氣($\times 3$)後, 一氧化碳之穩定流動經反應混合物吹氣, 同時加熱至 70 °C。反應混合物保持在 70 °C, 一氧化

五、發明說明 (13)

碳經其吹氣及在取樣以定性氣相層析術分析之前劇烈攪拌 (650 rpm) 24 小時。其顯示 3-異苯并二氫哌啶對起始物質之比例為 >99:1 面積百分比。反應混合物冷卻至室溫，過濾及以二甲苯 (10 毫升) 清洗。濾液層分離而產生有機溶液與水相。gc 分析之 3-異苯并二氫哌啶總定量產率 (有機與水相) 為 78.8%。

實例 12-21

鄰-二甲苯- α, α' -二氯化物 (14.0 克, 0.08 莫耳), N,N-二異丙基乙胺 (31.35 克, 0.24 莫耳), 氯化鈹 (II) 觸媒 (0.148 克, 0.8 毫莫耳), 鄰-二甲苯 (34.0 克, 0.32 莫耳), 水 (14.4 克, 0.8 莫耳), 及三苯基膦 (1.0 克, 4.0 毫莫耳) 裝入 300 毫升 Inconel™ 熱壓器。容器然後在最終加壓至約 4 巴.克之前以一氧化碳氣體沖洗三次 (於 5 巴.克)。反應容器之內容物然後迅速攪拌 (約 900 rpm) 及加熱至 70 °C。一但至此溫度, 反應混合物在 70 °C 攪拌 3 至 4 小時, 壓力維持在約 4 巴.克, 及注意一氧化碳之吸收速率。在未見到進一步之一氧化碳消耗時, 反應判定為大約完成。反應混合物然後快速地冷卻至低於 40 °C 及取樣以藉 gc 試驗起始物質之存在。

水 (33 克) 與氫氧化鈉 (27.4 克於 47% 強度) 在開放之熱壓器中裝成一份, 其然後密封及在最終加壓至 1 巴.克之前以一氧化碳氣體沖洗三次 (於 5 巴.克)。反應混合物然後在約 1 至 2 巴.克下 (CO 壓力) 在 60 °C 攪拌約 1 小時。反應混合物然後轉移至熱分離器 (在空氣中) 及在 60 °C 分離

五、發明說明 (14)

水與有機相。水相然後抽乾以藉由在 60 °C 小心地加入二甲苯與濃氫氯酸之攪拌溶液(在空氣中)而進一步作業。混合物然後在分離前在 60 °C 攪拌 1 小時而產生水性廢液流及含產物 3-異苯并二氫哌啶之二甲苯溶液。二甲苯溶液藉由直接再裝入反應容器而再循環以用於實例 13。

相同之方法用於實例 13 至 21，除了 ODCX，三苯基磷與廢液裝入含由前例再循環之有機相之熱壓器。九個"再循環"實例之唯一差別為額外 N,N-二異丙基乙胺鹼加入實例 17。所得 3-異苯并二氫哌啶之產率如下：

實例	產率(%)
12	88.7
13	90.7
14	90.3
15	83.5
16	78.4
17*	71.6
18	76.4
19	67.2
20	64.0
21	50.8

* 在此循環加入 N,N-二異丙基乙胺(0.08 莫耳)

實例 22

鄰-二甲苯- α,α' -二氯化物(14.7 克，80 毫莫耳)，N,N-二異丙基乙胺(31.4 克，240 毫莫耳)，液態二氫四氯鈣

五、發明說明 (15)

(H_2PdCl_4) 觸媒 (0.3723 克, 0.8 毫莫耳), 鄰-二甲苯 (34.0 克, 320 毫莫耳), 水 (14.4 克, 800 毫莫耳), 及三苯基膦 (0.93 克, 4.0 毫莫耳) 裝入 Parr 熱壓器。熱壓器在最終加壓至約 4 巴.克之前以一氧化碳氣體於 5 巴.克沖洗三次。反應混合物加熱至 70 °C 及維持此溫度攪拌 4 1/2 小時。壓力以二氧化碳維持在約 4 巴.克。在未見到進一步之一氧化碳消耗時反應視為完成。

氫氧化鈉溶液 (60.3 克於 21% 強度) 裝入分離之外套反應容器, 其抽氣及充滿一氧化碳氣氛。一氧化碳經鹼性溶液充氣, 同時加熱至 60 °C。Parr 熱壓器抽氣及氫氧化鈉溶液藉真空取代而由分離之外套容器裝入。混合物在分離有機 (63.76 克) 與水層之前於 60 °C 及 1 巴.克攪拌 1 小時。水層加入鄰-二甲苯 (42.5 克) 與濃氫氯酸 (20.3 克於 36% 強度) 之攪拌混合物。混合物在有機層 (50.72 克二甲苯溶液) 與水層 (90.08 克) 之前在 70 °C 攪拌 1 小時。二甲苯溶液之分析顯示 76.42% 之 3-異苯并二氫哌啶產率 (50.72 克於 17.84 克 3-異苯并二氫哌啶)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

公告本

修正
補充
92年1月1日

申請日期	87. 8. 1
案 號	087112690
類 別	C07D 31/02, B01J 23/44

A4
C4

中文說明書替換頁(92年1月)

585861

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	製造3-異苯并二氫哌啶之方法
	英 文	"PROCESS FOR PREPARATION OF 3-ISOCHROMANONE"
二、發明 人	姓 名	1. 翰那 莎利 羅伯森 邁肯 4. 珍妮佛 安 懷特 2. 雷門 文森 希文 瓊斯 5. 克里斯汀 麥克米克 3. 大衛 約翰 里齊 6. 羅賓 菲德賀斯
	國 籍	均英國
三、申請人	住、居所	1. 4.-6. 英國史達林沙爾郡格蘭吉茅斯市鄂斯路 捷利康格蘭吉茅斯工作室 2. 英國西洛森市凌賴葛區克拉倫頓路26號 3. 英國佛克市紐凱倫村亞萊廣場5號
	姓 名 (名稱)	英商辛堅塔股份有限公司
三、申請人	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國雪瑞郡古爾佛德市普利斯利路雪瑞研究公園歐洲區中心
代 表 人 名 姓	喬安那 卡曼 查德勒	

裝
訂
線

91. 7. 1 修正
年 月 日
補充A5
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：製造3-異苯并二氫哌啶之方法)

3-異苯并二氫哌啶藉由在觸媒與阻礙胺鹼之存在下，在二相液體介質中以一氧化碳接觸鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物而製備，其中一相為水性及另一相不與水互溶。

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

3-Isochromanone is prepared by contacting an *o*-xylene- α, α' -dihalide with carbon monoxide in a two-phase liquid medium, in which one phase is aqueous and the other phase is water-immiscible, in the presence of a catalyst and a hindered amine base.

91. 7. 17 修正
年 月 日 補充

公告專利範圍

1. 一種製造 3-異苯并二氫吡啶之方法，其包含在一鈹觸媒與式為 $R^1R^2R^3N$ 之阻礙胺鹼存在下，在二相液體介質中以一氧化碳與鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物接觸，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 係獨立為 C_{1-6} 烷基，在溫度為 60°C 至 100°C 下，二相液體介質包含水為一相而二甲苯或甲苯為另一相，且水對甲苯或二甲苯之莫耳比例在 1:1 至 10:1 之範圍。
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 項之方法，其中水：鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物之莫耳比例在 100:1 至 1:1 之範圍。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中之胺鹼為 N,N-二異丙基乙胺。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中胺鹼：鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物之莫耳比例在 10:1 至 1:1 之範圍。
6. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中觸媒以鄰-二甲苯- α, α' -二鹵化物之 0.000001 至 0.5 莫耳當量之量存在。
7. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中存在相轉移劑觸媒。