

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4400935号  
(P4400935)

(45) 発行日 平成22年1月20日 (2010.1.20)

(24) 登録日 平成21年11月6日 (2009.11.6)

(51) Int. Cl. F 1  
C O 7 D 311/76 (2006.01) C O 7 D 311/76

請求項の数 9 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願平11-514029	(73) 特許権者	シンジェンタ リミテッド
(86) (22) 出願日	平成10年7月28日 (1998.7.28)		イギリス国サリー ジュー2 7ワイエ
(65) 公表番号	特表2002-509552 (P2002-509552A)		イチ, ギルドフォード, サリー・リサーチ
(43) 公表日	平成14年3月26日 (2002.3.26)		・パーク, プリーストリー・ロード, ヨー
(86) 国際出願番号	PCT/GB1998/002250		ロピアン・リージョナル・センター
(87) 国際公開番号	W01999/010335	(74) 代理人	弁理士 社本 一夫
(87) 国際公開日	平成11年3月4日 (1999.3.4)		
審査請求日	平成17年7月7日 (2005.7.7)	(74) 代理人	弁理士 今井 庄亮
(31) 優先権主張番号	9718010.3		
(32) 優先日	平成9年8月26日 (1997.8.26)	(74) 代理人	弁理士 増井 忠式
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	9723200.3	(74) 代理人	弁理士 栗田 忠彦
(32) 優先日	平成9年11月3日 (1997.11.3)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3-イソクロマノンの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

触媒とヒンダードアミン塩基の存在下に、 $\text{R}^1$ -キシレン、 $\text{R}^2$ -ジハロゲン化物を—酸化炭素と2相液体媒質中で接触させることを含む3-イソクロマノンの製造方法であって、ここで2相液体媒質は、1相が水を、もう1相が水非混和性溶媒を含み、水：水非混和性溶媒のモル比が1：1から10：1の範囲である、前記製造方法。

【請求項 2】

$\text{R}^1$ -キシレン、 $\text{R}^2$ -ジハロゲン化物が $\text{R}^3$ -キシレン、 $\text{R}^4$ -ジクロリドである請求項1記載の方法。

【請求項 3】

水： $\text{R}^1$ -キシレン、 $\text{R}^2$ -ジハロゲン化物のモル比が100：1から1：1の範囲である請求項1記載の方法。

【請求項 4】

アミン塩基が式 $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{N}$ のアミン（式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は独立に $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アリールもしくはアリール（ $\text{C}_{1-4}$ ）アルキルであるか、又は $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ の2つもしくは3つがそれらが結合する窒素原子と一緒にあって1つ、2つもしくは3つの5-、6-もしくは7-員の脂環式環（縮合していてもよく、第二の環窒素原子をもっている）を形成する）である請求項1～3のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

アミン塩基： $\text{R}^1$ -キシレン、 $\text{R}^2$ -ジハロゲン化物のモル比が10：1から1：1の

範囲である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

触媒がパラジウム触媒である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

触媒が -キシレン-、'-ジハロゲン化物の 0.000001 から 0.5 モル当量の量で存在する請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

相転移触媒が存在する請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

20 から 200 の温度で実施する請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

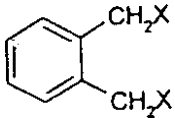
本発明は、化学的方法に関し、さらに詳しくはある種の農業製品の製造に有用な 3 - イソクロマノンの製造方法に関する。

3 - イソクロマノンはよく知られた化合物であり、多数の合成法が化学文献に記載されている。特に、有機溶媒中、触媒とハロゲン化水素捕捉剤の存在下に、-キシレン-、'-ジハロゲン化物誘導体を、一酸化炭素と水とに反応させ、次いで酸で処理することを含む方法が WO 97 / 00850 に記載されている。この方法では、ハロゲン化水素捕捉剤は好ましくは無機塩基である。パラジウム触媒のカルボニル化反応においてアミンを使用することは J. Org. Chem. [1993] 58, 1538-45 及び米国特許第 4,713,484 号に記載されている。しかしながら、これらの文献はアリルホスフェート及びアセテートのアルコキシカルボニル化、並びにカルボン酸塩の製造に関するものである。

20

従って、本発明によると、触媒とヒンダードアミン塩基 (hindered amine base) の存在下に、-キシレン-、'-ジハロゲン化物を一酸化炭素と 2 相液体媒質中で接触させ、ここで 1 相は水相であり、もう 1 相は水非混和性であることを含む 3 - イソクロマノンの改良された製造法を提供する。

-キシレン-、'-ジハロゲン化物出発物質は以下の一般式をもつ：



(式中、X は塩素、臭素又はヨウ素などのハロゲン原子、特に塩素又は臭素である)。

30

-キシレン-、'-ジクロリドが特に好ましい出発物質である。

本発明の方法は 2 相液体媒質中で実施し、ここで 1 相は水相であり、もう 1 相は便宜的には水非混和性の有機溶媒を含む。いかなる適当な水非混和性有機溶媒でも使用できる。例としては、飽和又は芳香族の炭化水素又はそのハロゲン化誘導体、例えば塩化又は臭化誘導体、例えば塩化メチレン、トルエン又はクロロ-もしくはフルオロ-ベンゼンである。キシレンが製造の観点から特に便利である。ヒンダード塩基が液体で水非混和性であるときは、更に追加の溶媒を用いる必要がなく、それ自体が溶媒として作用する。この方法で用いることのできる塩基の例としては N,N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。しかしながら、2 相液体媒質に 1 又はそれ以上の別の水非混和性溶媒もしくは水混和性溶媒を含めることが便利である。ただし、少なくとも 2 相が維持され、その一方が水相である。

40

水：水非混和性溶媒の適当なモル比は 1 : 50 から 50 : 1 であり、好ましくは 1 : 1 から 10 : 1 であり、そして典型的には 1 : 1 から 3 : 1 であり、例えば約 5 : 2 である。

-キシレン-、'-ジハロゲン化物出発物質の量に関連して、通常モル過剰の水を用いるのが好ましい。好ましくは水：-キシレン-、'-ジハロゲン化物のモル比は 100 : 1 から 1 : 1 であり、典型的には 20 : 1 から 5 : 1 であり、例えば約 10 : 1 の範囲である。

一酸化炭素は通常周囲圧力、又は 100 気圧までの圧力、例えば 1 から 10 気圧で 2 相媒質中に分散される。選択する圧力は反応を実施する装置及び必要とする反応速度と収率に依存する。

50

本発明の方法ではあらゆる適切なカルボニル化触媒を用いることができ、特に第VIII族（第1、第2及び第3の三つ組元素）金属触媒、例えばパラジウム、コバルト又は鉄触媒を使用できる。特に好ましいのはパラジウム触媒、例えばパラジウム(0)及びパラジウム(II)触媒であり、これは水溶性もしくは水不溶性であってよく、担体、例えば炭素、シリカもしくは炭酸カルシウム、ポリマーもしくはその他の不活性固体に支持されていてもよく、又は支持されていなくてもよい。支持された触媒は触媒の回収とリサイクルが可能であるという利点がある。トリフェニルホスフィンなどのリガンドをある種のパラジウム触媒と結合して用いてもよく、あるいは水素もしくはその他の適切な還元剤で触媒を予め還元しておくことも有利である。

ホスフィン複合体の形をした適切な水可溶性パラジウム触媒は例えばJ.Kiji et al., Chem. Lett., 957-960(1988)に記載されている。適切な水不溶性パラジウム触媒はビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を含み、これはL.Cassar et al., J. Organometallic Chem., 121(1976), C55-56, DE-A-2526046及びX.Huang et al., Chem. & Ind., 3 Sep 1990, 548に記載されている。パラジウム(II)触媒によるカルボニル化反応もV.Grushin et al., Organometallics, 12(5), 1890-1901(1993)に記載されている。パラジウム-ブラックの形での支持されたカルボニル化触媒の使用については、T.Ito et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 48(7), 2091-2094(1975)に記載されている。パラジウム触媒を活性化するための可溶性トリフェニルホスフィンリガンドの使用はD.Bergbreiter et al., J. Mol. Catalysis, 74(1992), 409-419に記載されている。適切な触媒の典型的な例は、塩化パラジウム、ジヒドロテトラクロロパラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、パラジウム/炭素、パラジウム/炭酸カルシウム及びパラジウム/Montmorillonite<sup>TM</sup>である。水可溶性のものを含むその他の適切な触媒及びリガンドはWO 97/00850に記載されている。リガンドはパラジウムの1000モル当量まで、そして好ましくはパラジウムの1から200モル当量の範囲で用いられる。使用するパラジウム触媒の量は - キシレン - 、 - ジハロゲン化物の0.000001から0.5モル当量の範囲である。

ヒンダードアミン塩基は通常、少なくとも2つの脂肪族、好ましくは分岐脂肪族基もしくは環式脂肪族基をもつものであるか、あるいはN原子が環式脂肪族もしくは芳香族環中にあるものであって、N原子の周囲に立体的集中(steric crowding)が誘導されるように置換されているものである。典型的には、水可溶性が低く、約10の共役酸(conjugate acid)の $pK_a$ をもつ。従って、ピリジンもしくは置換ピリジン、例えば2,6-ジメチルピリジンのようなヘテロ芳香族塩基である。あるいは十分に立体的に障害されていることを条件として、第二アミンであってもよい。適切な第二アミンの例は2,2,6,6-テトラメチルピペリジンである。しかしながら、好ましくは式 $R^1R^2R^3N$ の第三アミン(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は独立に $C_{1-10}$ アルキル(特に $C_{1-6}$ アルキル) $C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール(特にフェニルであるが、ピリジルでもよい)もしくはアリール( $C_{1-4}$ )アルキル(特にベンジル)であるか、又は $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の2つもしくは3つがそれらが結合する窒素原子と一緒に1つ、2つもしくは3つの5-、6-もしくは7-員の脂環式環(縮合していてもよく、第二の環窒素原子をもっている)を形成する)である。

アルキル基は特記しない限り直鎖もしくは分岐鎖であり、1から10個、特に1から6個、とりわけ1から4個の炭素原子を含む。例としては、メチルエチル、*iso*-プロピル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル及び*tert*-ブチルである。シクロアルキル基は3から6個の炭素原子を含み、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい。例としては、シクロヘキシル、2-メチルシクロヘキシル及び2-エチルシクロヘキシルがある。

適切な式 $R^1R^2R^3N$ の第三アミンは例えば、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N,N*-ジメチルアニリン、トリエチルアミン、*t*-ブチルジメチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルメチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルイソブチルアミン、*N,N*-ジイソプロピル-2-エチルブチル

10

20

30

40

50

アミン、トリ-n-ブチルアミン、N,N-ジシクロヘキシルメチルアミン、N,N-ジシクロヘキシルエチルアミン、1,5-ジアザピシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]-オクタン又は2-もしくは4-ジメチルアミノピリジンである。

通常、 $\text{R}_3\text{N}-\text{X}$ 、 $\text{R}_2\text{N}-\text{X}$ 、 $\text{RN}-\text{X}$  - ジハロゲン化物出発物質の量に対してヒンダードアミン塩基をモル過剰で使用する。アミン： $\text{R}_3\text{N}-\text{X}$ 、 $\text{R}_2\text{N}-\text{X}$ 、 $\text{RN}-\text{X}$  - ジハロゲン化物の好ましいモル比は10 : 1から1 : 1、典型的には5 : 1から2 : 1、例えば4 : 1から2.5 : 1の範囲である。

本発明の方法は2相系で行うので、相転移触媒を含めるのが有利である。「相転移触媒」の用語は、少なくとも部分的に第1相（通常は有機相）に存在もしくはこれによって湿潤されるものであり、第1相中の反応体と、第2相（通常は水相であるがときには固体）から第1相に移る反応体との間の反応を促進する物質を意味する。反応後、相転移触媒はさらに反応体を転移させるために放出される。相転移触媒は、E.V.Dehmlow, *Angewante Chemie (International Edition)*, 13(3), 170(1974)に総説が記載されている。その他の総説には、Jozef Dockx, *Synthesis*(1973), 441-456及びC.M.Starks, *JACS.*, (93)1, Jan 13 1971, 195-199に載っている。

好適には、相転移触媒は四級アンモニウムもしくはホスホニウム塩で、好ましくは嵩高い有機基、通常はアルキルもしくはアラキル基を含んで、有機相に可溶性としたものである。相触媒はテトラアルキルもしくはアラキル（例えばベンジル）トリアルキルアンモニウムもしくはホスホニウム塩が好ましく、その中の各窒素もしくはリン原子と結合する炭素の合計数は少なくとも4である。この数が70より大きいとほとんど利点がない。この数が16から40の範囲であることが特に好ましい。

四級アンモニウム塩の例としては、テトラメチルアンモニウムクロリド、セチルトリメチルアンモニウムプロミド、ジセチルジメチルアンモニウムクロリド、オクチルトリブチルアンモニウムプロミド、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド（Aliquat<sup>TM</sup>336の商標名で市販されている）、ベンジルジメチルラウリルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ジラウリルジメチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムプロミド及びジエイコシルジメチルアンモニウムクロリドがある。四級ホスホニウム塩の例としては、セチルトリプロピルホスホニウムプロミド及びトリフェニルエチルホスホニウムプロミドである。その他の適切な相転移触媒にはクラウンエーテル及びポリエチレングリコール改変体が含まれる。使用するときには、相転移触媒は $\text{R}_3\text{N}-\text{X}$ 、 $\text{R}_2\text{N}-\text{X}$ 、 $\text{RN}-\text{X}$  - ジハロゲン化物の0.001から0.5モル当量の範囲の量で存在する。本発明の方法は20 から120 のあらゆる適切な温度、好ましくは60 から100 、典型的には70 から90 、例えば約70 で行うことができる。

反応が完了したら、反応混合物を濾過して、水相と有機相を分離する。水相中の3-イソクロマノン例えばジクロロメタンを用いる溶媒抽出と、溶媒の留去によって単離できる。有機相中の3-イソクロマノンは水性塩基を加えて対応するオキシ酸(hydroxy acid)の塩を形成することによって抽出できる。水相を分離し、3-イソクロマノンを適当なpH調整によって再生する。パラジウム触媒が有機相に可溶である場合には、有機相をリサイクル用に保持して再使用する。

水相に可溶であるパラジウム触媒を用いるときは、有機相を分離して3-イソクロマノンを分離し、水相を酸性にしてパラジウム触媒を有機溶媒に抽出する。水性塩基で有機相を抽出することによってパラジウム触媒を回収してリサイクル、再使用する。水溶性のパラジウム触媒を用いるこの型の2相カルボニル化法は、C Kohlpaintner, *J.Mol.Catalysis A:Chem.* 116(1997)259-267に記載されている。

支持されたパラジウム触媒を用いる利点は、公知の技術を用いて反応混合物から触媒を濾過できることであり、これによってリサイクル、再使用が可能となる。

3-イソクロマノンは農業産物、特にストロビルリン(strobilurin)型の殺真菌剤、例えばEP-A-278595に記載のものの製造中間体としてとりわけ有用である。

本発明を以下の実施例で説明するが、その中で以下の略号は次のものを示す：

g = グラム

ml = ミリリットル

10

20

30

40

50

mmol = ミリモル  
 M = モル  
 gc = ガスクロマトグラフィー  
 ODCX = -キシレン- , ' -ジクロリド  
 DCM = ジクロロメタン  
 Wt = 重量  
 Str = 強度  
 = 摂氏  
 mp = 融点  
 rpm = 1分当たりの回転  
 MR = モル比  
 Act = 実際の

$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NC}_2\text{H}_5$  = N,N-ジイソプロピルエチルアミン (Hunigの塩)  
 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  = ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II)  
 $\text{Ph}_3\text{P}$  = トリフェニルホスフィン

“bar.g” 単位で表した圧力はゲージ圧であり、絶対圧ではない。従って、例えば4bar.gは絶対圧5バールに等しい。

#### 実施例 1 - 5

以下の一般的方法を用いた。

記載する全ての物質を100mlの丸底フラスコに入れて、650rpmで撹拌した。70に加熱しながら反応混合物に一酸化炭素ガス流を連続的に導入した。反応混合物をこの温度の維持し、時々サンプルを取り出して -キシレン- 、 ' -ジクロリドと3-イソクロマノンの存在量を分析した。

反応が完了したと判断したら、反応混合物を焼結ガラス漏斗(3番)で濾過し、残渣をキシレン(20ml)と、いくつかの場合には水(5ml)で洗浄した。濾液の水相と有機相を分離した。水相に水(25ml)を加えると細かい白色又はピンクの固体が沈殿した。生成物を水相からDCM(2x25ml)で抽出した。漏斗の残渣サンプル、有機相、水相及びDCM抽出物を定量gc分析に付した。

#### 実施例 1 (1% 触媒、2.2% $\text{Ph}_3\text{P}$ )

物質	Act Wt(g)	Str (%)	100% Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7.0	100	7.0	175.06	39.90	1
$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NC}_2\text{H}_5$	21.88	99	21.66	129.25	167.60	4.2
$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$	0.2888	97	0.2801	701.89	0.399	0.01
$\text{Ph}_3\text{P}$	0.2326	99	0.2305	262.29	0.878	0.022
$\text{H}_2\text{O}$	7.182	100	7.182	18	399.0	10
キシレン	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

定量gc分析によって検出した全3-イソクロマノンの合計化学収量は68%であった。

#### 実施例 2 (0.1% 触媒、50% $\text{Ph}_3\text{P}$ )

物質	Act Wt(g)	Str (%)	100% Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7.0	100	7.0	175.06	39.90	1
$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NC}_2\text{H}_5$	21.88	99	21.66	129.25	167.60	4.2
$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$	0.0289	97	0.0280	701.89	0.039	0.001
$\text{Ph}_3\text{P}$	5.29	99	5.237	262.29	20	0.5
$\text{H}_2\text{O}$	7.182	100	7.182	18	399.0	10
キシレン	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

定量gc分析によって検出した全3-イソクロマノンの合計化学収量は51%であった。

#### 実施例 3 (0.1% 触媒、10% $\text{Ph}_3\text{P}$ )

物質	Act Wt(g)	Str (%)	100% Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7.0	100	7.0	175.06	39.90	1
$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NC}_2\text{H}_5$	21.88	99	21.66	129.25	167.60	4.2
$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$	0.0289	97	0.0280	701.89	0.039	0.00 1
$\text{Ph}_3\text{P}$	1.057	99	1.0465	262.29	100	0.1
$\text{H}_2\text{O}$	7.182	100	7.182	18	399.0	10
キシレン	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

定量 g c 分析によって検出した全 3 - イソクロマノンの合計化学収量は 3.7 % であった。  
実施例 4 ( 0.3 % 触媒、2.5 %  $\text{Ph}_3\text{P}$  )

物質	Act Wt(g)	Str (%)	100% Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7.0	100	7.0	175.06	39.90	1
$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NC}_2\text{H}_5$	21.88	99	21.66	129.25	167.60	4.2
$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$	0.0866	97	0.0840	701.89	0.1197	0.003
$\text{Ph}_3\text{P}$	2.58	99	2.557	262.29	250	0.25
$\text{H}_2\text{O}$	7.182	100	7.182	18	399.0	10
キシレン	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

定量 g c 分析によって検出した全 3 - イソクロマノンの合計化学収量は 6.7 % であった。  
実施例 5 ( 塩基添加量減少 )

物質	Act Wt(g)	Str (%)	100% Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7.0	100	7.0	175.06	39.90	1
$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NC}_2\text{H}_5$	15.63	99	15.47	129.25	119.7	3.0
$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$	0.2888	97	0.2801	701.89	0.399	0.01
$\text{Ph}_3\text{P}$	0.2326	99	0.2303	262.29	0.878	0.022
$\text{H}_2\text{O}$	7.182	100	7.182	18	399.0	10
キシレン	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

定量 g c 分析によって検出した全 3 - イソクロマノンの合計化学収量は 9.1 % であった。  
実施例 6

100 ml の丸底フラスコに、 - キシレン - 、 - ジクロリド (7.07g, 0.0404mol) )、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (21.4g, 0.164mol)、キシレン (17.16g, 0.16mol)、脱イオン水 (7.2g, 0.4mol)、パラジウム / Montmorillonite<sup>TM</sup> 触媒 (0.2g, 約 0.04mmol) 及びトリフェニルホスフィン (0.26g,  $9.8 \times 10^{-4}$  mol) を入れた。反応混合物に注射針で一酸化炭素ガスをゆっくり連続的に導入した。反応混合物の温度を 70 に上げて、激しく攪拌しながら 30 分間 70 に維持した。定量 g c 分析で試験したサンプルは 1 % 以下の出発物質領域と、51.2 % の 3 - イソクロマノン領域を示した。反応混合物を室温まで冷却し、支持体上のパラジウム / Montmorillonite<sup>TM</sup> 触媒を濾取し去った。濾液層を分離し、g c による定量分析に付すと有機相に 36.8 % 収率の 3 - イソクロマノンが、水

10

20

30

40

50

相に 5 % 収率の 3 - イソクロマノンが認められた。

#### 実施例 7

100 ml の丸底フラスコに、 $\alpha$ -キシレン、 $\beta$ -ジクロリド (7.07g, 0.0404mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (21.4g, 0.164mol)、パラジウム / Montmorillonite<sup>TM</sup>触媒 (2.0g, 約 0.4mmol)、キシレン (17.16g, 0.16mol)、脱イオン水 (7.2g, 0.4mol)、及びトリフェニルホスフィン (2.6g,  $9.8 \times 10^{-3}$ mol) を入れて、反応混合物に注射針で一酸化炭素ガスを導入した。一酸化炭素ガスをゆっくり導入しながら反応混合物の温度を 70 に上げて、70 で 5 時間維持した。定量 gc 分析で試験したサンプルは 1 % 以下の出発物質領域と、59.9 % の 3 - イソクロマノン領域を示した。20 時間後に反応混合物を室温まで冷却し、支持体上のパラジウム / Montmorillonite<sup>TM</sup>触媒を濾取し去った。濾液層を分離し、gc による定量分析に付すと有機相に 48 % 収率の 3 - イソクロマノンが、水相に 11.6 % 収率の 3 - イソクロマノンが認められた。

10

#### 実施例 8

100 ml の丸底フラスコに、 $\alpha$ -キシレン、 $\beta$ -ジクロリド (7.07g, 0.0404mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (21.4g, 0.164mol)、実施例 7 からリサイクルしたパラジウム / Montmorillonite<sup>TM</sup>触媒 (2.0g, 1%)、キシレン (17.16g, 0.16mol)、脱イオン水 (7.2g, 0.4mol)、及びトリフェニルホスフィン (2.6g,  $9.8 \times 10^{-3}$ mol) を入れた。反応混合物に注射針で一酸化炭素ガスを導入し、混合物の温度を 70 に上げて、一酸化炭素をゆっくり連続的に導入しながら 20 時間激しく攪拌した。定量 gc 分析で試験したサンプルは 1 % 以下の出発物質領域と、62 % の 3 - イソクロマノン領域を示した。反応混合物を室温まで冷却し、支持体上のパラジウム / Montmorillonite<sup>TM</sup>触媒を濾取し去った。濾液層を有機相と水相に分離し、重量を測定し、gc 分析によるイソクロマノン強度の定量に付した。結果は、有機相に 47.7 % 収率の 3 - イソクロマノンが、水相に 11.7 % 収率の 3 - イソクロマノンが認められた。濾取したパラジウム / Montmorillonite<sup>TM</sup>触媒を実施例 9 で用いた。

20

#### 実施例 9

実施例 8 と同じ方法を用いたが、実施例 8 からリサイクルしたパラジウム / Montmorillonite<sup>TM</sup>触媒を用いた。20 時間後の定量 gc 分析によると、1 % 以下の出発物質領域と、44.1 % の 3 - イソクロマノン領域を示した。有機相には 48.6 % 収率の 3 - イソクロマノンが、水相には 7.5 % 収率の 3 - イソクロマノンが定量 gc 分析で認められた。濾取したパラジウム / Montmorillonite<sup>TM</sup>触媒を実施例 11 で用いた。

30

#### 実施例 10

実施例 8 と同じ方法を用いたが、実施例 9 からリサイクルしたパラジウム / Montmorillonite<sup>TM</sup>触媒を用いた。20 時間後の定量 gc 分析によると、1 % 以下の出発物質領域と、44.7 % の 3 - イソクロマノン領域を示した。有機相には 52.3 % 収率の 3 - イソクロマノンが、水相には 9.4 % 収率の 3 - イソクロマノンが定量 gc 分析で認められた。

#### 実施例 11

100 ml の三頸丸底フラスコに、 $\alpha$ -キシレン、 $\beta$ -ジクロリド (7.10g, 41mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (21.40g, 164mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (286.3mg, 0.4mmol)、水 (7.2g, 400mmol)、キシレン (20ml, 160mmol)、及びトリフェニルホスフィン (238.4mg, 0.9mmol) を攪拌しながら入れた。真空下で脱ガス (3 回) した後、混合物を 70 に加熱しながら、一酸化炭素流をゆっくり導入した。一酸化炭素を導入しながら反応混合物を 70 に維持し、24 時間激しく攪拌した (650 rpm) 後、サンプルを定量 gc 分析した。領域 % で 3 - イソクロマノン対出発物質の比は > 99 : 1 であった。反応混合物を室温まで冷却し、濾取し、キシレン (10ml) で洗浄した。濾液層を分離して有機相と水相を得た。gc 分析による 3 - イソクロマノンの合計定量収率 (有機相と水相) は 78.8 % であった。

40

#### 実施例 12 - 21

$\alpha$ -キシレン、 $\beta$ -ジクロリド (14.0g, 0.08mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (31.35g, 0.24mol)、パラジウム (II) クロリド触媒 (0.148g, 0.8mmol)、 $\alpha$ -キ

50

シレン (34.0g, 0.32mol)、水 (14.4g, 0.8mol) 及びトリフェニルホスフィン (1.0g, 4.0mmol) を 300ml の Inconel<sup>TM</sup> オートクレーブに入れた。この容器に一酸化炭素ガスで 3 回 (5bar.g で) 脱ガスし、最終的に約 4bar.g の圧力とした。反応容器の内容物を激しく攪拌 (約 900rpm) し、70℃ に加熱した。この温度になったら、反応混合物を 70℃ で 3 - 4 時間攪拌し、圧力は約 4bar.g に維持し、一酸化炭素の取り込み速度に注目した。一酸化炭素の消費が見られなくなったら、反応は完了したと判断された。反応混合物を次いで 40℃ 以下に急冷し、サンプル中の出発物質の存在を GC で試験した。

水 (33g) と水酸化ナトリウム (47% 強度で 27.4g) を開いたオートクレーブに一度に入れて、封をし、これに一酸化炭素ガスを 3 回 (5bar.g で) 導入し、最終的に圧力を 1bar.g とした。約 1-2bar.g (CO 圧) で約 1 時間、反応混合物を 60℃ で攪拌した。反応混合物を熱セパレーター (空気中) に移して、水相と有機相に 60℃ で分離した。水相を、キシレンと濃塩酸の攪拌溶液中に 60℃ (空気中) で注意深く加えることによって、抽出してさらに精製した。混合物を次いで 0℃ で 1 時間攪拌した後、分離すると、水性の廃棄流と生成物である 3 - イソクロマノンを含むキシレン溶液とが得られた。キシレン溶液を反応容器に直接再投入して実施例 13 で使用するためにリサイクルした。

ODCX、トリフェニルホスフィン及び水を、先の実施例からリサイクルした有機相を含むオートクレーブに入れること以外は同じ方法を用いて実施例 13 から 21 を実施した。"リサイクル" した 9 つの実施例のうちの唯一の相違は実施例 17 で N,N-ジイソプロピルエチルアミン塩基を加えたことである。3 - イソクロマノンの収率は以下の通りであった。

実施例	収率
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

\*このサイクルでは N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08mole) を加えた。

#### 実施例 22

- キシレン - 、 - ジクロリド (14.7g, 80mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (31.4g, 240mmol)、液体ジヒドロテトラクロロパラジウム ( $H_2PdCl_4$ ) 触媒 (0.3723g, 0.8mmol)、- キシレン (34.0g, 320mmol)、水 (14.4g, 800mmol) 及びトリフェニルホスフィン (0.93g, 4.0mmol) をパル (Parr) オートクレーブに入れた。このオートクレーブに一酸化炭素ガスで 3 回 (5bar.g で) 脱ガスし、最終的に約 4bar.g の圧力とした。反応混合物を 70℃ に加熱し、この温度に 4 - 5 時間攪拌しながら維持した。圧力は一酸化炭素によって 4bar.g に維持した。一酸化炭素の消費が見られなくなったら、反応は完了したと判断された。

水酸化ナトリウム溶液 (21% 強度で 60.3g) を別のジャケット型反応容器に入れて、これをガス抜きし、一酸化炭素ガスを充填した。60℃ に加熱しながらアルカリ溶液を通して



一酸化炭素ガスを導入した。パルオートクレーブをガス抜きし、水酸化ナトリウム溶液を別のジャケット型容器から真空置換により導入した。混合物を60℃、1 bar.gで1時間攪拌した後、有機相(63.76g)と水相に分離した。水相を、n-キシレン(42.5g)と濃塩酸(35%強度で20.3g)の攪拌混合物中へ加えた。この混合物を70℃で1時間攪拌した後、有機相(50.72gキシレン溶液)と水相(96.08g)に分離した。キシレン溶液を分析すると3-イソクロマノンの収率が76.42%であることを示した(3-イソクロマノン17.84gで50.72g)。

## フロントページの続き

## (74)代理人

弁理士 小林 泰

## (74)代理人

弁理士 江尻 ひろ子

- (72)発明者 ジョーンズ, レイモンド・ビンセント・ヘボン  
イギリス国 スターリングシャー エフケイ3 8 エックスジー, グランジマウス, アールズ・ロード, ゼネカ・グランジマウス・ワークス
- (72)発明者 ライトチャー, デイヴィッド・ジョン  
イギリス国 スターリングシャー エフケイ3 8 エックスジー, グランジマウス, アールズ・ロード, ゼネカ・グランジマウス・ワークス
- (72)発明者 マッキャン, ハンナー・サリー・ロバートソン  
イギリス国 スターリングシャー エフケイ3 8 エックスジー, グランジマウス, アールズ・ロード, ゼネカ・グランジマウス・ワークス
- (72)発明者 フィールドハウス, ロビン  
イギリス国 スターリングシャー エフケイ3 8 エックスジー, グランジマウス, アールズ・ロード, ゼネカ・グランジマウス・ワークス
- (72)発明者 マコーミック, カースチン  
イギリス国 スターリングシャー エフケイ3 8 エックスジー, グランジマウス, アールズ・ロード, ゼネカ・グランジマウス・ワークス
- (72)発明者 ホワイト, ジェニファー・アン  
イギリス国 スターリングシャー エフケイ3 8 エックスジー, グランジマウス, アールズ・ロード, ゼネカ・グランジマウス・ワークス

審査官 荒木 英則

- (56)参考文献 国際公開第97/000850(WO, A1)  
特開昭63-166845(JP, A)  
特開昭62-114930(JP, A)  
SAKAKURA, T., et al., J. Org. Chem., 52(26), pp.5733-5740 (1987)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D311/00 - 311/96  
CA/REGISTRY(STN)