



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 13 588 T2 2004.04.08**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 015 442 B1**

(51) Int Cl.7: **C07D 311/76**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 13 588.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB98/02250**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 936 522.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/010335**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.07.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **04.03.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.07.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **16.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.04.2004**

(30) Unionspriorität:

9718010 26.08.1997 GB

9723200 03.11.1997 GB

(73) Patentinhaber:

Syngenta Ltd., Guildford, Surrey, GB

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**JONES, Raymond Vincent Heavon, Grangemouth,
Stirlingshire FK3 8XG, GB; RITCHIE, David John,
Grangemouth, Stirlingshire FK3 8XG, GB;
McCANN, Hannah Sallie Robertson,
Grangemouth, Stirlingshire FK3 8XG, GB;
FIELDHOUSE, Robin, Grangemouth, Stirlingshire
FK3 8XG, GB; MacCORMICK, Kirstin,
Grangemouth, Stirlingshire FK3 8XG, GB; WHITE,
Jennifer Ann, Grangemouth, Stirlingshire FK3
8XG, GB**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 3-ISPCHROMANON**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

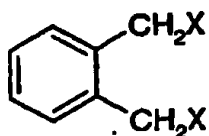
Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein chemisches Verfahren und insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von 3-Isochromanon, das zur Herstellung bestimmter landwirtschaftlicher Produkte geeignet ist.

[0002] 3-Isochromanon ist eine allgemein bekannte Verbindung und eine Reihe von Verfahren zur Herstellung sind in der chemischen Literatur beschrieben. Insbesondere ist ein Verfahren in WO 97/00850 beschrieben, umfassend die Umsetzung eines o-Xylol- α,α' -dihalogenidderivats mit Kohlenmonoxid und Wasser in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Katalysators und eines Mittels zum Abfangen von Halogenwasserstoff, gefolgt von Behandlung mit einer Säure. In diesem Verfahren ist das Mittel zum Abfangen von Halogenwasserstoff vorzugsweise eine anorganische Base. Die Verwendung von Aminen in Palladium-katalysierten Carbonylierungsreaktionen ist in J. Org. Chem. [1993] 58, 1538–1545 und in US 4,713,484 erörtert. Diese Bezugnahmen betreffen jedoch die Alkoxy-carbonylierung von Allylphosphaten und Acetaten und die Herstellung von Carbonsäuresalzen.

[0003] So wird gemäß der vorliegenden Erfindung ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 3-Isochromanon bereitgestellt, umfassend Inkontaktbringen eines o-Xylol- α,α' -Dihalogenids mit Kohlenmonoxid in einem flüssigen Zwei-Phasen-Medium in Gegenwart eines Katalysators und einer gehinderten Aminbase, wobei das flüssige Zwei-Phasen-Medium Wasser als eine Phase und ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel als die andere Phase umfasst, und das Molverhältnis von Wasser zu mit Wasser nicht mischbarem Lösungsmittel im Bereich von 1 : 1 bis 10 : 1 liegt.

[0004] Die Ausgangssubstanz o-Xylol- α,α' -dihalogenid weist die allgemeine Formel:



auf, in der X ein Halogenatom, wie Chlor-, Brom- oder Iodatom, insbesondere Chlor- oder Bromatom, ist. o-Xylol- α,α' -dichlorid ist eine besonders passende Ausgangssubstanz.

[0005] Das erfindungsgemäße Verfahren wird in einem flüssigen Zwei-Phasen-Medium durchgeführt, wobei eine Phase Wasser und die andere Phase passenderweise ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel umfasst. Jedes geeignete mit Wasser nicht mischbare organische Lösungsmittel kann verwendet werden. Beispiele sind gesättigte oder aromatische Kohlenwasserstoffe oder halogenierte Derivate davon, wie chlorierte oder fluorierte Derivate, zum Beispiel Dichlormethan, Toluol oder Chlor- oder Fluorbenzol. Xylol ist vom Herstellungsstandpunkt besonders geeignet. Wenn die gehinderte Base eine Flüssigkeit und mit Wasser nicht mischbar ist, kann sie selbst als Lösungsmittel dienen, ohne dass die Verwendung von zusätzlichem Lösungsmittel erforderlich ist. Ein Beispiel einer Base, die auf diese Weise verwendet werden kann, ist N,N-Diisopropylethylamin.

[0006] Es kann jedoch geeignet sein, dass im flüssigen Zwei-Phasen-Medium ein oder mehrere mit Wasser nicht mischbare Lösungsmittel oder ein mit Wasser mischbares Lösungsmittel eingeschlossen ist, mit der Maßgabe, dass mindestens zwei Phasen aufrechterhalten werden, von denen eine wässrig ist.

[0007] Geeigneterweise liegt das Molverhältnis von Wasser : mit Wasser nicht mischbarem Lösungsmittel im Bereich von 1 : 1 bis 10 : 1 und typischerweise 1 : 1 bis 3 : 1, zum Beispiel etwa 5 : 2.

[0008] Es gibt üblicherweise einen molaren Überschuss des verwendeten Wassers in Bezug auf die Menge der Ausgangssubstanz o-Xylol- α,α' -Dihalogenid. Vorzugsweise liegt das molare Verhältnis von Wasser : o-Xylol- α,α' -dihalogenid im Bereich von 100 : 1 bis 1 : 1, typischerweise 20 : 1 bis 5 : 1, zum Beispiel etwa 10 : 1.

[0009] Das Kohlenmonoxid wird normalerweise im Zwei-Phasen-Medium entweder bei Atmosphärendruck oder bei einem Druck bis zu 100 Atmosphären, zum Beispiel bei 1 bis 10 Atmosphären dispergiert. Der gewählte Druck hängt von der Apparatur, in der die Reaktion durchgeführt wird, und den erforderlichen Reaktionsgeschwindigkeiten und der Ausbeute ab.

[0010] Jeder geeignete Carbonylierungskatalysator kann im erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden, insbesondere Metallkatalysatoren der Gruppe VIII (erste, zweite und dritte Triade), zum Beispiel Palladium-, Cobalt- oder Eisenkatalysatoren. Insbesondere geeignet sind Palladiumkatalysatoren, zum Beispiel Palladium(0)- und Palladium(II)-Katalysatoren, die wasserlöslich oder wasserunlöslich sein können, die auf einen Träger, wie Kohlenstoff, Siliciumdioxid oder Calciumcarbonat, ein Polymer oder einen anderen inerten Feststoff, aufgebracht sind oder nicht auf einen Träger aufgebracht sind. Auf einen Träger aufgebrachte Katalysatoren weisen den Vorteil auf, dass sie die Katalysatorrückgewinnung und -wiederverwendung erleichtern. Liganden, wie Triphenylphosphin, können in Verbindung mit bestimmten Palladiumkatalysatoren verwendet werden oder zur Vorreduktion des Katalysators mit Wasserstoff oder einem anderen geeigneten Reduktionsmittel vorteilhaft sein.

[0011] Geeignete wasserlösliche Palladiumkatalysatoren in der Form von Phosphinkomplexen sind zum Beispiel von J. Kiji et al. in Chem. Lett., 957–960 (1988) beschrieben worden. Geeignete wasserlösliche Palladi-

umkatalysatoren schließen Bis(triphenylphosphin) palladiumdichlorid und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ein, die von L. Cassar et al. in *J. Organometallic Chem.*, 121 (1976), C55–56, in DE-A-2526046 und von X. Huang et al. in *Chem. & Ind.*, 3. Sep. 1990, 548 beschrieben worden sind. Palladium(In-katalysierte Carbonylierungsreaktionen werden auch von V. Grushin et al. in *Organometallics*, 12(5), 1890–1901 (1993) erörtert. Die Verwendung eines Carbonylierungskatalysators auf einem Träger in der Form von Palladiumruß ist von T. Ito et al. in *Bull. Chem. Soc., Japan*, 48 (7), 2091–2094 (1975) beschrieben worden. Die Verwendung von löslichen Triphenylphosphinliganden zum Aktivieren von Palladiumkatalysatoren ist von D. Bergbreiter et al. in *J. Mol. Catalysis*, 74/1992, 409–419 beschrieben worden. Typische Beispiele von geeigneten Katalysatoren sind Palladiumchlorid, Dihydrötetrachlorpalladium, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II), Palladium/Aktivkohle, Palladium auf Calciumcarbonat und Palladium auf Montmorillonite™. Andere geeignete Katalysatoren und Liganden, einschließlich wasserlösliche, sind in WO 97/00850 beschrieben. Die Liganden können in Mengen bis zu 1000 Moläquivalenten Palladium verwendet werden und geeigneterweise im Bereich von 1 bis 200 Moläquivalenten Palladium. Die verwendete Menge des Palladiumkatalysators kann im Bereich von 0,000001 bis 0,5 Moläquivalenten des o-Xylol- α,α' -dihalogenids liegen.

[0012] Die gehinderte Aminbase ist üblicherweise eine, die mindestens zwei aliphatische, vorzugsweise verzweigte aliphatische oder cycloaliphatische Reste aufweist oder eine, in der das N-Atom in einem cycloaliphatischen oder aromatischen Ring auf eine Weise substituiert ist, die sterische Masse um das N-Atom bewirkt. Typischerweise weist sie geringe Wasserlöslichkeit und einen pK_a -Wert der konjugierten Säure von etwa 10 auf. So kann sie eine heteroaromatische Base, wie Pyridin oder ein substituiertes Pyridin, zum Beispiel 2,6-Dimethylpyridin, sein. Oder sie kann ein sekundäres Amin sein, mit der Maßgabe, dass es ausreichend sterisch gehindert ist. Ein Beispiel eines geeigneten sekundärenamins ist 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin. Bevorzugt ist jedoch ein tertiäres Amin der Formel $R^1R^2R^3N$, in der R^1 , R^2 und R^3 unabhängig C_{1-10} Alkyl (insbesondere C_{1-6} Alkyl), C_{3-6} Cycloalkyl, Aryl (insbesondere Phenyl, aber auch Pyridyl) oder Aryl(C1-4) alkyl (insbesondere Benzyl) sind, oder wobei zwei oder drei der Reste R^1 , R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen, zwei oder drei 5-, 6- oder 7-gliedrige alicyclische Ringe ausbilden, die gegebenenfalls kondensiert sind und gegebenenfalls ein zweites Ring-Stickstoffatom enthalten.

[0013] Alkylreste sind linear oder verzweigt und enthalten, wenn nicht anders angegeben, 1 bis 10, insbesondere 1 bis 6, besonders 1 bis 4 Kohlenstoffatome. Beispiele sind Methyl-, Ethyl-, iso-Propyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, sec-Butyl- und tert-Butylgruppen. Cycloalkylreste umfassen 3 bis 6 Kohlenstoffatome und sind gegebenenfalls mit einem C_{1-6} -Alkylrest substituiert. Beispiele sind Cyclohexyl-, 2-Methylcyclohexyl- und 2-Ethylcyclohexylgruppen.

[0014] Geeignete tertiäre Amine der Formel $R^1R^2R^3N$ sind zum Beispiel N,N-Diisopropylethylamin, N,N-Dimethylanilin, Triethylamin, tert-Butyldimethylamin, N,N-Diisopropylmethylamin, N,N-Diisopropylisobutylamin, N,N-Diisopropyl-2-ethylbutylamin, Tri-n-butylamin, N,N-Dicyclohexylmethylamin, N,N-Dicyclohexylethylamin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]-octan oder 2- oder 4-Dimethylaminopyridin.

[0015] Normalerweise wird ein molarer Überschuß der gehinderten Aminbase in Bezug auf die Menge der Ausgangssubstanz o-Xylol- α,α' -dihalogenid verwendet. Vorzugsweise liegt das Molverhältnis von Amin:o-Xylol- α,α' -dihalogenid im Bereich von 10 : 1 bis 1 : 1, typischerweise 5 : 1 bis 2 : 1, zum Beispiel 4 : 1 bis 2,5 : 1.

[0016] Da das Verfahren in einem Zwei-Phasen-System durchgeführt wird, kann es vorteilhaft sein, dass ein Phasentransferkatalysator enthalten ist. Mit dem Begriff "Phasentransferkatalysator" ist eine Substanz gemeint, die mindestens teilweise in einer ersten (üblicherweise organischen) Phase vorhanden ist oder durch sie benetzt wird, die Reaktion zwischen einem Umsetzungsteilnehmer in der ersten Phase und einem Umsetzungsteilnehmer beschleunigt, den sie aus einer zweiten (üblicherweise wässrigen, aber manchmal festen) Phase in die erste Phase überführt. Nach der Umsetzung wird der Phasentransferkatalysator freigesetzt, um weitere Umsetzungsteilnehmer zu überführen. Phasentransferkatalysatoren sind von E. V. Dehmlow in *Angewandte Chemie (International Edition)*, 13(3), 170 (1974) zusammengefasst. Andere Zusammenfassungen existieren von Jozef Dockx in *Synthesis* (1973), 441–456 und von C. M. Starks in *JACS.*, (93) 1, 13. Jan. 1971, 195–199.

[0017] Geeigneterweise ist der Phasentransferkatalysator ein quaternäres Ammonium- oder Phosphoniumsalz, das vorzugsweise voluminöse organische Reste enthält, üblicherweise Alkyl- oder Aralkylreste, um es in der organischen Phase löslich zu machen. Es ist bevorzugt, dass der Phasenkatalysator ein Tetraalkyl- oder Aralkyl- (z. B. Benzyl)trialkylammonium- oder -phosphoniumsalz ist, in dem die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome, die an jedes Stickstoff- oder Phosphoratom gebunden ist, mindestens 4 beträgt. Es gibt wenig Vorteil, wenn die Zahl über 70 beträgt. Insbesondere ist bevorzugt, dass die Zahl im Bereich von 16 bis 40 liegen sollte.

[0018] Beispiele der quaternären Ammoniumsalze sind: Tetramethylammoniumchlorid, Cetyltrimethylammoniumbromid, Dicytyldimethylammoniumchlorid, Octyltributylammoniumbromid, Trioctylmethylammoniumchlorid (erhältlich als Aliquat™ 336), Benzoyldimethylaurylammoniumchlorid, Benzyltriethylammoniumchlorid, Dilauryldimethylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumbromid und Dieicosyldimethylammoniumchlorid. Beispiele der quaternären Phosphoniumsalze sind Cetyltripropylphosphoniumbromid und Triphenylethylphosphoniumbromid. Andere Phasentransferkatalysatoren, die geeignet sein können, schließen Kronenether und Po-

lyethylenglycolvarianten ein. Falls verwendet kann der Phasentransferkatalysator in einer Menge im Bereich von 0,001 bis 0,5 Moläquivalenten des o-Xylol- α,α' -dihalogenids vorhanden sein.

[0019] Das Verfahren kann bei jeder geeigneten Temperatur im Bereich von 20°C bis 120°C, vorzugsweise 60°C bis 100°C, typischerweise 70°C bis 90°C, zum Beispiel bei etwa 70°C, durchgeführt werden.

[0020] Nach vollständiger Umsetzung wird das Reaktionsgemisch filtriert und werden die wässrige und organische Phase getrennt. 3-Isochromanon in der wässrigen Phase kann durch Lösungsmittlextraktion, zum Beispiel unter Verwendung von Dichlormethan, und Verdampfen des Lösungsmittels isoliert werden. 3-Isochromanon in der organischen Phase kann durch Zugabe der wässrigen Base zum Bilden eines Salzes der entsprechenden Hydroxysäure extrahiert werden. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und das 3-Isochromanon durch geeignete Einstellung des pH-Werts regeneriert. Wenn der Palladiumkatalysator in der organischen Phase löslich ist, wird die organische Schicht zur Rückführung und Wiederverwendung zurückbehalten.

[0021] Bei Verwendung eines Palladiumkatalysators, der in der wässrigen Phase löslich ist, wird die organische Phase zum Isolieren des 3-Isochromanons abgetrennt und die wässrige Phase angesäuert und der Palladiumkatalysator in ein organisches Lösungsmittel extrahiert. Der Palladiumkatalysator wird zur Rückführung und Wiederverwendung durch Extraktion der organischen Schicht mit wässriger Base zurückerhalten. Ein Zwei-Phasen-Carbonylierungsverfahren dieser Art unter Verwendung eines wasserlöslichen Palladiumkatalysators ist von C. Kohlpaintner in J. Mol. Catalysis A: Chem. 116 (1997) 259–267 beschrieben worden.

[0022] Die Verwendung eines Palladiumkatalysators auf Träger weist den Vorteil auf, dass er aus jedem Reaktionsgemisch unter Verwendung eines bekannten Verfahrens filtriert werden kann, wobei Rückführung und Wiederverwendung erleichtert werden.

[0023] 3-Isochromanon ist unter anderem als Zwischenprodukt bei der Herstellung von landwirtschaftlichen Produkten, insbesondere Fungiziden des Strobilurin-Typs, zum Beispiel den in EP-A-278595 beschriebenen, geeignet.

[0024] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht, in denen:

g = Gramm

mmol = Millimol

M = molar

gc = Gaschromatographie

ODCX = o-Xylol- α,α' -dichlorid

MR = Molverhältnis

Act = tatsächlich

$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NC}_2\text{H}_5$ = N,N-Diisopropylethylamin (Hünig-Base)

Ph_3P = Triphenylphosphin

ml = Milliliter

°C = Grad Celcius

mp = Schmelzpunkt

rpm = Umdrehungen pro Minute

DCM = Dichlormethan

Wt = Gewicht

Str = Stärke

$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ = Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II)

[0025] In Einheiten "bar.g" angegebene Drücke sind Messungen am Messgerät, nicht absolut. So ist zum Beispiel 4 barg äquivalent zu 5 bar absolut.

Beispiele 1 bis 5

[0026] Das folgende allgemeine Verfahren wurde verwendet.

[0027] Alle aufgeführten Substanzen wurden in einen 100 ml-Rundkolben eingebracht und bei 650 Upm gerührt. Ein kontinuierlicher Strom Kohlenmonoxid wurde durch das Reaktionsgemisch unter Erwärmen auf 70°C geblasen. Das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur gehalten und in Intervallen Proben zur Analyse des Grads an vorhandenem o-Xylol- α,α' -dichlorid und 3-Isochromanon entnommen.

[0028] Wenn die Umsetzung als vollständig eingestuft wurde, wurde das Reaktionsgemisch durch einen gesinterten Glastrichter Nr. 3 filtriert und der Rückstand mit Xylol (20 ml) und in einigen Fällen Wasser (5 ml) gewaschen. Die wässrige und organische Schicht des Filtrats wurden getrennt. Wasser (25 ml) wurde zur wässrigen Schicht gegeben, wobei ein feiner weißer oder pinkfarbener Feststoff ausgefällt wurde. Das Produkt wurde aus der wässrigen Schicht mit DCM (2 × 25 ml) extrahiert. Proben des Trichterrückstands, der organischen und wässrigen Schichten und des DCM-Extrakts wurden einer quantitativen gc-Analyse unterzogen.

Beispiel 1 (1% Katalysator, 2,2% Ph₃P)

| Substanzen | 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 |
| Xylol | 17,29 | 98 | 16,94 | 106,17 | 159,6 | 4 |

[0029] Die gesamte chemische Ausbeute des gesamten nachgewiesenen 3-Isoschromanons durch quantitative gc-Analyse betrug 68%.

Beispiel 2 (0,1% Katalysator, 50% Ph₃P)

| Substanzen | 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 |
| Xylol | 17,29 | 98 | 16,94 | 106,17 | 159,6 | 4 |

[0030] Die gesamte chemische Ausbeute des gesamten nachgewiesenen 3-Isoschromanons durch quantitative gc-Analyse betrug 51%.

Beispiel 3 (0,1% Katalysator, 10% Ph₃P)

| Substanzen | 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 |
| Xylol | 17,29 | 98 | 16,94 | 106,17 | 159,6 | 4 |

[0031] Die gesamte chemische Ausbeute des gesamten nachgewiesenen 3-Isoschromanons durch quantitative gc-Analyse betrug 37%.

Beispiel 4 (0,3% Katalysator, 25% Ph₃P)

| Substanzen | 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 |
| Xylol | 17,29 | 98 | 16,94 | 106,17 | 159,6 | 4 |

[0032] Die gesamte chemische Ausbeute des gesamten nachgewiesenen 3-Isoschromanons durch quantitative gc-Analyse betrug 67%.

Beispiel 5 (Verringerte Basenzugabe)

| Substanzen | 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 | 15,63 | 99 | 15,47 | 129,25 | 119,7 | 3,0 |
| (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 |
| Xylol | 17,29 | 98 | 16,94 | 106,17 | 159,6 | 4 |

[0033] Die gesamte chemische Ausbeute des gesamten nachgewiesenen 3-Isoschromanons durch quantitative gc-Analyse betrug 91%.

Beispiel 6

[0034] In einen 100 ml-Rundkolben wurden o-Xylol- α,α' -dichlorid (7,07 g, 0,0404 mol), N,N-Diisopropylethylamin (21,4 g, 0,164 mol), Xylol (17,16 g, 0,16 mol), entionisiertes Wasser (7,2 g, 0,4 mol), Palladium auf MontmorilloniteTM-Katalysator (0,2 g, etwa 0,04 mmol) und Triphenylphosphin (0,26 g, $9,8 \times 10^{-4}$ mol) gegeben. Kohlenmonoxid wurde über eine Spritzenadel langsam und kontinuierlich durch das Reaktionsgemisch geblasen. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wurde auf 70°C erhöht und 30 Stunden unter kräftigem Rühren auf 70°C gehalten. Eine durch qualitative gc-Analyse untersuchte Probe zeigte weniger als 1 Flächen-% Ausgangssubstanz und 51,2 Flächen-% 3-Isoschromanon. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der auf Träger aufgebrachte Palladium auf MontmorilloniteTM-Katalysator abfiltriert. Die Filtratschichten wurden getrennt und eine quantitative Analyse durch gc-Analyse zeigte 36,8% Ausbeute an 3-Isoschromanon in der organischen Schicht und 5% Ausbeute an 3-Isoschromanon in der wässrigen Schicht.

Beispiel 7

[0035] o-Xylol- α,α' -dichlorid (7,07 g, 0,0404 mol), N,N-Diisopropylethylamin (21,4 g, 0,164 mol), Palladium auf MontmorilloniteTM-Katalysator (2,0 g, etwa 0,4 mmol), Xylol (17,16 g, 0,16 mol), entionisiertes Wasser (7,2 g, 0,4 mol) und Triphenylphosphin (2,6 g, $9,8 \times 10^{-3}$ mol) wurden in einen 100 ml-Rundkolben eingebracht und Kohlenmonoxid durch eine Spritzenadel durchgeblasen. Das Reaktionsgemisch wurde auf 70°C erwärmt, während Kohlenmonoxid langsam durchgeblasen und 5 Stunden auf 70°C gehalten wurde. Eine durch qualitative gc-Analyse untersuchte Probe zeigte weniger als 1 Flächen-% Ausgangssubstanz und 59,9 Flächen-% 3-Isoschromanon. Nach 20 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und das auf

Träger aufgebrauchte Palladium auf Montmorillonite™ abfiltriert. Die Filtratschichten wurden getrennt und durch quantitative gc-Analyse analysiert, die zeigte, dass die organische Schicht 48% Ausbeute 3-Isochromanon enthielt und die wässrige Schicht 11,6% Ausbeute 3-Isochromanon enthielt.

Beispiel 8

[0036] In einen 100 ml-Rundkolben wurden o-Xylol- α,α' -dichlorid (7,07 g, 0,0404 mol), N,N-Diisopropylethylamin (21,4 g, 0,164 mol), Palladium auf Montmorillonite™-Katalysator, der aus Beispiel 7 wiederverwendet wurde, (2,0 g, 1%), Xylol (17,16 g, 0,16 mol), entionisiertes Wasser (7,2 g, 0,4 mol) und Triphenylphosphin (2,6 g, $9,8 \times 10^{-3}$ mol) eingebracht. Kohlenmonoxid wurde über eine Spritzennadel durch das Reaktionsgemisch geblasen und das Gemisch auf 70°C unter langsamem kontinuierlichen Durchblasen von Kohlenmonoxid und kräftigem Rühren 20 Stunden erwärmt. Eine qualitative gc-Analyse zeigte weniger als 1 Flächen-% vorhandene Ausgangssubstanz und 62 Flächen-% Isochromanon. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der Palladiumkatalysator auf Träger abfiltriert. Die Filtrate wurden in organische und wässrige Phasen getrennt, abgewogen und einer gc-Analyse auf quantitative Isochromanonstärke unterzogen. Die Ergebnisse zeigten 47,7% Ausbeute an 3-Isochromanon in der organischen Phase und 11,7% Ausbeute in der wässrigen Phase. Die abfiltrierten Palladium/Montmorillonite™-Feststoffe wurden in Beispiel 9 verwendet.

Beispiel 9

[0037] Das verwendete Verfahren war das gleiche wie in Beispiel 8, außer dass der aus Beispiel 8 wiederverwendete Palladium/Montmorillonite™-Katalysator verwendet wurde. Die qualitative gc-Analyse nach 20 Stunden zeigte weniger als 1 Flächen-% Ausgangssubstanz und 44,1 Flächen-% 3-Isochromanon. Die organische Phase enthielt 48,6% Ausbeute 3-Isochromanon und die wässrige Phase enthielt 7,5% Ausbeute 3-Isochromanon durch quantitative gc-Analyse. Die abfiltrierten Palladium/Montmorillonite™-Feststoffe wurden in Beispiel 11 verwendet.

Beispiel 10

[0038] Das verwendete Verfahren war das gleiche wie für Beispiel 8, aber es wurde der aus Beispiel 9 zurückgeführte Palladium/Montmorillonite™-Katalysator verwendet. Die qualitative gc-Analyse nach 20 Stunden zeigte weniger als 1 Flächen-% Ausgangssubstanz und 44,7 Flächen-% 3-Isochromanon. Die organische Phase enthielt 52,3% Ausbeute 3-Isochromanon und die wässrige Phase enthielt 9,4% Ausbeute 3-Isochromanon durch quantitative gc-Analyse.

Beispiel 11

[0039] o-Xylol- α,α' -dichlorid (7,10 g, 41 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (21,40 g, 164 mmol), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (286,3 mg, 0,4 mmol), Wasser (7,2 g, 400 mmol), Xylol (20 ml, 160 mmol) und Triphenylphosphin (238,4 mg, 0,9 mmol) wurden in einen 100 ml-Dreihalskolben unter Rühren eingebracht. Nach Entgasen (3 \times) unter Vakuum wurde ein steter Fluß an Kohlenmonoxid durch das Reaktionsgemisch geblasen, während auf 70°C erwärmt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf 70°C gehalten, während Kohlenmonoxid durchgeblasen und für 24 Stunden kräftig gerührt (650 Upm) wurde, bevor eine Probe für qualitative gaschromatographische Analyse genommen wurde. Diese zeigte ein Verhältnis von 3-Isochromanon zur Ausgangssubstanz von 99 : 1 Flächenprozent. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, filtriert und mit Xylol (10 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde getrennt, wobei eine organische Lösung und eine wässrige Phase erhalten wurde. Die gesamte quantitative Ausbeute an 3-Isochromanon durch gc-Analyse (organische und wässrige Phase) betrug 78,8%.

Beispiele 12 bis 21

[0040] o-Xylol- α,α' -dichlorid (14,0 g, 0,08 mol), N,N-Diisopropylethylamin (31,35 g, 0,24 mol), Palladium(II)-chlorid-Katalysator (0,148 g, 0,8 mmol), o-Xylol (34,0 g, 0,32 mol), Wasser (14,4 g, 0,8 mol) und Triphenylphosphin (1,0 g, 4,0 mmol) wurden in einen 300 ml-Inconel™-Autoklaven eingebracht. Der Behälter wurde dann dreimal (bei 5 barg) mit Kohlenmonoxidgas gespült, bevor er endgültig unter einem Druck von etwa 4 barg gebracht wurde. Der Inhalt des Reaktionsbehälters wurde dann kräftig gerührt (etwa 900 Upm) und auf 70°C erwärmt. Nachdem es die Temperatur erreicht hatte, wurde das Reaktionsgemisch 3 bis 4 Stunden bei 70°C gerührt, während der Druck auf etwa 4 barg gehalten wurde, und die Geschwindigkeit der Aufnahme von Kohlenmonoxidgas aufgezeichnet. Die Reaktion wurde als etwa vollständig eingestuft, wenn festgestellt wurde, dass kein weiteres Kohlenmonoxid verbraucht wird. Das Reaktionsgemisch wurde dann schnell auf unter

40°C abgekühlt und eine Probe zum Untersuchen des Vorhandenseins von Ausgangssubstanz durch gc genommen.

[0041] Wasser (33 g) und Natriumhydroxid (27,4 g mit 47% Konzentration) wurden auf einmal in den offenen Autoklaven eingebracht, der dann verschlossen und dreimal mit Kohlenmonoxidgas (bei 5 barg) gespült wurde, bevor er schließlich auf einen Druck von 1 barg gebracht wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei 60°C unter etwa 1 bis 2 barg (CO-Druck) für etwa 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in einen Heißabscheider (an Luft) übergeführt und die wässrige und organische Phase bei 60°C getrennt. Die wässrige Phase wurde abgezogen, um sie weiter durch vorsichtige Zugabe zu einer gerührten Lösung von Xylol und konzentrierter Salzsäure bei 60°C (an Luft) aufzuarbeiten. Das Gemisch wurde dann 1 Stunde bei 60°C gerührt, bevor es in einen wässrigen Abwasserstrom und eine Xylollösung getrennt wurde, die das Produkt 3-Isochromanon enthielt. Die Xylollösung wurde durch direktes Einbringen in den Reaktionsbehälter zum Verwenden in Beispiel 13 zurückgeführt.

[0042] Das gleiche Verfahren wurde für die Beispiele 13 bis 21 verwendet, außer dass ODCX, Triphenylphosphin und Wasser in den Autoklaven eingebracht wurden, der die aus dem vorhergehenden Beispiel wiederverwendete organische Phase enthielt. Der einzige Unterschied zwischen den neun "wiederverwendeten" Beispielen war, dass zusätzliche N,N-Diisopropylethylaminbase in Beispiel 17 zugegeben wurde. Die Ausbeuten an erhaltenem 3-Isochlorchromanon waren folgende:

| Beispiel | Ausbeute (%) |
|----------|--------------|
| 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 |

*In diesem Zyklus N,N-Diisopropylethylamin (0,08 mol) zugegeben

Beispiel 22

[0043] o-Xylol- α,α' -dichlorid (14,7 g, 80 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (31,4 g, 240 mmol), flüssiger Dihydrotetrachlorpalladium (H_2PdCl_4)-Katalysator (0,3723 g, 0,8 mmol), o-Xylol (34,0 g, 320 mmol), Wasser (14,4 g, 800 mmol) und Triphenylphosphin (0,93 g, 4,0 mmol) wurden in einen Parr-Autoklaven eingebracht. Der Autoklav wurde dreimal bei 5 barg mit Kohlenmonoxidgas gespült; bevor er endgültig auf einen Druck von 4 barg gebracht wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf 70°C erwärmt und bei dieser Temperatur unter Rühren 4 ½ Stunden gehalten. Der Druck wurde mit Kohlenmonoxid auf 4 barg gehalten. Die Reaktion wurde als vollständig angesehen, wenn festgestellt wurde, dass kein weiteres Kohlenmonoxid verbraucht wurde.

[0044] Natriumhydroxidlösung (60,3 g mit 21% Konzentration) wurde in einen getrennten Reaktionsbehälter mit Mantel eingebracht, der evakuiert und mit einer Kohlenmonoxidatmosphäre gefüllt wurde. Kohlenmonoxid wurde durch die basische Lösung unter Erwärmen auf 60°C geblasen. Der Parr-Autoklav wurde evakuiert und die Natriumhydroxidlösung aus einem getrennten Behälter mit Mantel durch Vakuumsersetzen eingebracht. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei 60°C und 1 barg Druck vor Trennen der organischen (63,76 g) und wässrigen Schicht gerührt. Die wässrige Schicht wurde zu einem gerührten Gemisch von o-Xylol (42,5 g) und konzentrierter Salzsäure (20,3 g mit 36% Konzentration) gegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde bei 70°C gerührt, bevor die organische Schicht (50,72 g Xylollösung) und die wässrige Schicht (96,08 g) getrennt wurden. Die Analyse der Xylollösung zeigte eine Ausbeute von 76,42% 3-Isochromanon (50,72 g mit 17,84 g 3-Isochromanon).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Isochromanon, umfassend Inkontaktbringen eines o-Xylol- α,α' -dihalogenids mit Kohlenmonoxid in einem flüssigem Zwei-Phasen-Medium in Gegenwart eines Katalysators und einer gehinderten Aminbase, wobei das flüssige Zwei-Phasen-Medium Wasser als eine Phase und ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel als die andere Phase umfasst, und das Molverhältnis von Wasser zu mit Wasser nicht mischbarem Lösungsmittel im Bereich von 1 : 1 bis 10 : 1 ist.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei das o-Xylol- α,α' -dihalogenid o-Xylol- α,α' -dichlorid ist.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei das Molverhältnis von Wasser : o-Xylol- α,α' -dihalogenid im Bereich von 100 : 1 bis 1 : 1 ist.

4. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Aminbase ein Amin der Formel $R^1R^2R^3N$ ist, in der R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander C_{1-10} Alkyl, C_{3-6} Cycloalkyl, Aryl oder Aryl(C_{1-4})alkyl sind oder in der zwei oder drei von R^1 , R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen, zwei oder drei 5-, 6- oder 7-gliedrige alicyclische Ringe ausbilden, die gegebenenfalls kondensiert sind und gegebenenfalls ein zweites Ring-Stickstoffatom enthalten.

5. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Molverhältnis von Aminbase : o-Xylol- α,α' -dihalogenid im Bereich von 10 : 1 bis 1 : 1 ist.

6. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Katalysator ein Palladiumkatalysator ist.

7. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Katalysator in einer Menge von 0.000001 bis 0.5 Moläquivalenten zu o-Xylol- α,α' -dihalogenid vorhanden ist.

8. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei ein Phasentransfer-Katalysator vorhanden ist.

9. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Verfahren bei einer Temperatur von 20°C bis 200°C durchgeführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen