

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.<sup>8</sup>  
C07D 311/76 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년02월08일  
(11) 등록번호 10-0550054  
(24) 등록일자 2006년02월01일

(21) 출원번호 10-2000-7001905  
(22) 출원일자 2000년02월25일  
    번역문 제출일자 2000년02월25일  
(86) 국제출원번호 PCT/GB1998/002250  
    국제출원일자 1998년07월28일

(65) 공개번호 10-2001-0023271  
(43) 공개일자 2001년03월26일  
(87) 국제공개번호 WO 1999/10335  
    국제공개일자 1999년03월04일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 기니 비사우, 인도네시아, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 감비아, 시에라리온,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 9718010.3 1997년08월26일 영국(GB)  
9723200.3 1997년11월03일 영국(GB)

(73) 특허권자 신젠타 리미티드  
영국 지유2 7와이에이치 서레이 길드포드 서레이 리서치 파크 프리스틀리 로드 유티피언 리지널 센터

(72) 발명자 존스레이몬드빈센트히본  
영국, 스틸링셔에프케이38엑스지, 그레이인지마우스, 얼스로드, 제네카그레인지마우스워크스

리치데이비드존  
영국, 스틸링셔에프케이38엑스지, 그레이인지마우스, 얼스로드, 제네카그레인지마우스워크스

맥켄한나샬리로버트슨

영국, 스티어링서예프케이38엑스지, 그레이인지마우스, 얼스로드, 제네카그레  
인지마우스워크스

필드하우스로빈  
영국, 스티어링서예프케이38엑스지, 그레이인지마우스, 얼스로드, 제네카그레  
인지마우스워크스

맥코믹커스틴  
영국, 스티어링서예프케이38엑스지, 그레이인지마우스, 얼스로드, 제네카그레  
인지마우스워크스

화이트제니퍼앤  
영국, 스티어링서예프케이38엑스지, 그레이인지마우스, 얼스로드, 제네카그레  
인지마우스워크스

(74) 대리인                    목영동  
                                      목선영  
                                      리엔목특허법인

심사관 : 김희수

## (54) 3-이소크로마논의 제조 방법

### 요약

본 발명은 촉매 및 입체장애형 아민 염기의 존재 하에, 수성 상과 수-불혼화성 상으로 이루어진 2-상 액체 매질 중에서 o-크실렌- $\alpha, \alpha'$ -디할라이드를 일산화탄소와 접촉시켜 3-이소크로마논을 제조하는 방법에 관한 것이다.

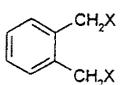
### 명세서

본 발명은 화학적 방법, 더 구체적으로는 농업 생성물의 제조에 유용한 3-이소크로마논의 제조 방법에 관한 것이다.

3-이소크로마논은 널리 공지된 화합물이며 이의 제조 방법은 다수가 화학 문헌에 기술되어 있다. 특히, 제WO97/00850호에 기술된 방법은 o-크실렌- $\alpha, \alpha'$ -디할라이드를 일산화탄소 및 물과 반응시킨 다음 산으로 처리하는 것을 포함한다. 본 발명에서 수소 할라이드 포획제는 바람직하게는 무기 염기이다. 팔라듐-촉매된 카보닐화 반응에서 아민의 사용은 *J.Org.Chem.* [1993] 58, 1538-45 및 미국 제4,713,484호에 기술되어 있다. 그러나 이들 참고문헌은 아세테이트 및 알릴 포스페이트의 알콕시카보닐화 및 카복실산 염의 제조에 관한다.

따라서, 본 발명은 촉매 및 입체장애형(hindered) 아민 염기 존재 하에, 수성 상과 수-불혼화성(water-immiscible) 상으로 이루어진 2-상 액체 매질 중에서 o-크실렌- $\alpha, \alpha'$ -디할라이드를 일산화탄소와 접촉시키는 것을 포함하는, 3-이소크로마논의 개선된 제조 방법을 제공한다.

o-크실렌- $\alpha, \alpha'$ -디할라이드 출발 물질은 다음 구조식을 가진다.



(화학식 중, X는 염소, 브롬 또는 요오드, 특히 염소 또는 브롬과 같은 할로겐 원자임)

o-크실렌- $\alpha, \alpha'$ -디할라이드는 특히 편리한 출발 물질이다.

본 발명 방법은 2-상 액체 매질내에서 수행하는데 하나의 상은 물을 포함하고 다른 상은 편리하게는 수-불혼화성 유기 용매를 포함한다. 임의의 적당한 수-불혼화성 유기 용매를 사용할 수 있을 것이다. 예로는 포화된 또는 방향족 탄화수소 또는 이의 할로겐화된 유도체, 이를테면 예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 톨루엔 또는 클로로- 또는 플루오로벤젠과 같은 염소화되거나 플루오르화된 유도체가 있다. 제조면에서는 크실렌이 특히 편리하다. 입체장애형 염기가 액체 및 수-불혼화성 일 경우 추가의 용매를 사용하지 않고도 이것이 그 자체로 용매로 작용한다. 이러한 방식으로 사용할 수 있는 염기의 예는 N,N-디이소프로필에틸아민이다.

그러나, 하나의 상은 수성인 둘 이상의 상을 유지하는 조건으로, 2-상 액체 매질에 하나 이상의 다른 수-불혼화성 용매 또는 수 혼화성 용매를 포함시키는 것이 편리할 수 있을 것이다.

적당하게는 물:수-불혼화성 용매의 몰비는 1:50-50:1, 바람직하게는 1:1-10:1, 일반적으로 1:1-3:1, 예를들어 약 5:2이다.

통상적으로는 o-크실렌-a,a'-디할라이드의 양에 대하여 물 과량의 물을 사용할 것이다. 바람직하게는 물:o-크실렌-a,a'-디할라이드의 몰비는 100:1-1:1, 일반적으로 20:1-5:1, 예를들어 약 10:1 범위가 될 것이다.

대기압 또는 100 기압 이하, 예를들어 1-10 기압에서 2-상 매질내에 통상적으로 일산화탄소를 분산시키게 될 것이다. 압력의 선택은 반응을 수행하는 장치 및 필요한 반응 속도 및 수율에 따라 달라질 것이다.

본 발명 방법에 적당한 카보닐화 촉매, 특히 예를들어 팔라듐, 코발트 또는 철 촉매와 같은 8족(1, 2 및 3 3조 한쌍)금속 촉매를 사용할 수 있을 것이다. 카본, 실리카, 칼슘 카보네이트, 중합체 또는 기타 비활성 고체와 같은 담체 상에서 지지되는 또는 지지되지 않는 수용성 또는 수불용성일 수 있는 예를들어 팔라듐(O) 및 팔라듐(II) 촉매와 같은 팔라듐 촉매가 특히 적당하다. 지지된 촉매는 촉매 회수 및 재생을 용이하게 하는 이점을 가진다. 트리페닐포스핀과 같은 리간드를 촉매의 팔라듐 촉매와 함께 사용할 수 있을 것이고 또는 이 촉매를 수소 또는 적당한 또다른 환원제로 미리 환원시키는 것이 유리할 수 있을 것이다.

포스핀 착물 형태의 적당한 수용성 팔라듐 촉매는 예를들어 J. Kiji등의 Chem. Lett., 957-960(1988)에 기술되어 있다. 적당한 수불용성 팔라듐 촉매는 L. Cassar등의 J. Organometallic Chem., 121(1976), C55-56, DE-A-2526046 및 X.Huang등의 Chem. & Ind., 3 Sep 1990, 548에 기술되어 있는 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(O)을 포함한다. 팔라듐(II) 촉매된 카보닐화 반응 또한 V. Grushin등의 Organometallics, 12(5), 1890-1901(1993)에 기술되어 있다. 팔라듐-블랙 형태의 지지된 카보닐화 촉매의 사용은 T. Ito등의 Bull. Chem. Soc. Japan, 48(7), 2091-2094(1975)에 기술되어 있다. 팔라듐 촉매를 활성화시키기 위하여 가용성 트리페닐포스핀 리간드를 사용하는 것은 D. Bergbreiter등의 J. Mol. Catalysis, 74(1992), 409-419에 기술되어 있다. 적당한 촉매의 일반적인 예는 팔라듐 클로라이드, 디하이드로테트라클로로팔라듐, 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(O), 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐(II), 팔라듐/카본, 칼슘 카보네이트 상의 팔라듐 및 Montmorillonite<sup>®</sup> 상의 팔라듐이다. 수용성 촉매 및 리간드를 포함하는 기타 적당한 촉매 및 리간드는 제WO97/00850호에 기술되어 있다. 리간드는 팔라듐의 20몰 이하의 당량, 적당하게는 0.5-5.0 몰당량으로 사용할 수 있을 것이다. 사용되는 팔라듐 촉매의 양은 o-크실렌-a,a'-디할라이드의 0.000001-0.5몰 당량일 수 있을 것이다.

입체장애형 아민 염기는 통상적으로 둘 이상의 지방족, 바람직하게는 분지된 지방족 또는 지환족(알리싸이클릭 고리) 그룹을 가지는 것이거나 N 원자가 지환족 또는 방향족 고리내에 있는 것일 것이다. 일반적으로 이것은 수용해도가 낮고 약 10의 쿨주게이트 산의 pK<sub>a</sub>를 가질 것이다. 따라서, 이것은 피리딘 또는 치환된 피리딘, 예를들어 2,6-디메틸피리딘과 같은 복소방향족 염기가 될 것이다. 또는 충분히 입체장애형일 것을 조건으로 2차 아민일 수 있을 것이다. 적당한 2차 아민의 예는 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘이다. 그러나 바람직하게는 화학식 R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N의 tert-아민이며, 상기 화학식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 독립적으로 C<sub>1-10</sub>-알킬(구체적으로, C<sub>1-6</sub>-알킬), C<sub>3-6</sub>-싸이클로알킬, 아릴(구체적으로, 페닐, 피리딜) 또는 아릴(C<sub>1-4</sub>)알킬(구체적으로, 벤질)이거나 또는, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 질소 원자와 결합하여, 1 개, 2 개 또는 3 개의 5-원, 6-원 또는 7-원 알리싸이클릭 고리를 형성하고, 이 고리는 선택적으로 제2 고리 질소 원자를 함유하고 선택적으로 융합된다.

알킬 그룹은 직쇄 또는 분지된 사슬이고 다른 지시가 없는한 1-10, 특히 1-6, 구체적으로 1-4개의 탄소 원자를 함유한다. 예로는 메틸, 에틸, 이소-프로필, n-프로필, n-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸이 있다. 사이클로알킬 그룹은 3-6개의 탄소 원자를 포함하고 임의로 C<sub>1-6</sub>-알킬에 의하여 치환된다. 예로는 사이클로헥실, 2-메틸사이클로헥실 및 2-에틸사이클로헥실이 있다.

화학식 R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N의 적당한 아민은 예를들어 N,N-디소프로필에틸아민, N,N-디메틸아닐린, 트리에틸아민, t-부틸디메틸아민, N,N-디소프로필메틸아민, N,N-디소프로필이소부틸아민, N,N-디소프로필-2-에틸부틸아민, 트리-n-부틸아민, N,N-디사이클로헥실메틸아민, N,N-디사이클로헥실에틸아민, 1,5-디아자비사이클로[4.3.0]논-5-엔, 1,4-디아자비사이클로[2.2.0]-옥탄 또는 2- 또는 4-디메틸아미노피리딘이다.

통상적으로는 o-크실렌-a,a'-디할라이드의 양에 대하여 몰 과량의 입체장애형 아민을 사용할 것이다. 바람직하게는 아민:o-크실렌-a,a'-디할라이드의 몰비는 10:1-1:1, 일반적으로 5:1-2:1, 예를들어 4:1-2.5:1 범위가 될 것이다.

본 방법을 2-상 시스템으로 수행할 경우, 상 전이 촉매를 포함시키는 것이 유리할 수 있을 것이다. "상 전이 촉매"는 E. V. Dehmlow의 *Angewante Chemie*, 13(3), 170(1974) Jozef Dockx *Synthesis*(1973), 441-456 C. M. Starks *JACS.*, (93)1, 1971년 1월 13일, 195-199에 기술되어 있다.

적당하게는 상 전이 촉매는 유기상에 용해할 수 있도록 바람직하게는 부피가 큰 유기 그룹, 통상적으로 알킬 또는 아릴킬 그룹을 함유하는 4차 암모늄 또는 포스포늄염이다. 상기 상 전이 촉매는 각 질소 또는 인 원자에 결합된 탄소 원자의 총수가 10을 넘는 테트라알킬 또는 아릴킬(예를들어 벤질) 트리알킬 암모늄 또는 포스포늄염인 것이 바람직하다. 상기 수치가 70을 넘을 경우 이점이 거의 없다. 상기 수치는 16-40인 것이 특히 바람직하다.

4차 암모늄염의 예에는 테트라메틸암모늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 디세틸디메틸암모늄 클로라이드, 옥틸트리부틸암모늄 브로마이드, 트리옥틸메틸암모늄 클로라이드(Aliquat<sup>®</sup>336으로 시판), 벤질디메틸라우릴암모늄 클로라이드, 벤질트리에틸암모늄 클로라이드, 디라우릴디메틸암모늄 클로라이드, 테트라부틸암모늄 브로마이드 및 디에이코실디메틸암모늄 클로라이드가 있다. 4차 포스포늄염의 예로는 세틸트리프로필포스포늄 브로마이드 및 트리페닐에틸포스포늄 브로마이드가 있다. 적당할 수 있는 기타의 상 전이 촉매에는 크라운 에테르 및 폴리에틸렌 글리콜 변형체가 포함된다. 사용될 경우 상 전이 촉매는 o-크실렌-a,a'-디할라이드의 0.001-0.5 몰당량으로 존재할 수 있을 것이다.

본 방법은 20-120°C, 예를들어 60-100°C, 일반적으로 70-90°C 범위내의 혹종의 적당한 온도, 예를들어 약 70°C에서 수행할 수 있을 것이다.

반응이 완결된 후, 반응 혼합물은 여과하고 수성 및 유기 상을 분리한다. 수성 상내 3-이소크로마논은 예를들어 디클로로메탄을 사용하여 용매 추출하거나 용매를 증발시켜 분리할 수 있다. 유기 상내 3-이소크로마논은 수성 염기를 가하여 추출하여 해당 하이드록시산염을 생성시킬 수 있다. 이 수성층을 분리하고 pH를 적당히 조절하여 3-이소크로마논을 재생시킨다. 팔라듐 촉매가 유기상내 가용성일 경우, 유기층은 재생 및 재사용을 위하여 보유된다.

수성 상에 가용성인 팔라듐 촉매를 사용할 경우, 3-이소크로마논의 분리를 위하여 유기 상을 분리하고 수성 상은 산성화하며 팔라듐 촉매는 유기 용매내로 추출한다. 수성 염기로 유기층을 추출하여 재생 및 재사용을 위하여 팔라듐 촉매를 회수한다. 수용성 팔라듐 촉매를 사용하는 이러한 형태의 2-상 카보닐화 방법은 C Kohlpaintner의 *J. Mol. Catalysis A:Chem.* 116(1997) 259-267에 기술되어 있다.

지지된 팔라듐 촉매의 사용은 이것을 공지된 기법을 사용하여 혹종의 반응 혼합물로부터 여과할 수 있어 재생 및 재사용을 용이하게 한다는 이점을 가진다.

3-이소크로마논은 특히 농업 생성물, 특히 형의 살균제, 예를들어 제EP-A-278595호에 기술된 것들의 제조에 중간물로서 유용하다.

본 발명은 다음 실시예로 예시된다:

g = 그램 ml = 밀리리터

mmol = 몰 ℃ = 섭씨 온도

M = 몰 mp = 융점

gc = 기체 크로마토그래피 rpm = 분당 회전

ODCX = o-크실렌- $\alpha,\alpha'$ -디클로라이드 DCM = 디클로로메탄

MR = 몰비 Wt = 중량

Act = 실제 Str = 강도

$[(CH_3)_2CH]_2NC_2H_5$  = N,N-디이소프로필  $(Ph_3P)_2PdCl_2$  = 디클로로비스

에틸아민(Hunig's 염기) (트리페닐포스핀)팔라듐(II)

$Ph_3P$  = 트리페닐포스핀

'bar.g'로 표시된 압력은 게이지 측정이고 절대치가 아니다. 따라서, 예를들어 4bar.g는 5 bar 절대에 해당한다.

### 실시에

#### 실시에 1-5

다음 일반적인 절차를 사용하였다.

100ml의 둥근 바닥 플라스크에 열거한 물질 전부를 채우고 650rpm에서 교반하였다. 70℃로 가열하면서 반응 혼합물을 통하여 카본 모놀사이드 스트림을 연속적으로 버블시켰다. 이 온도에서 반응 혼합물을 유지시키고 존재하는 o-크실렌- $\alpha,\alpha'$ -디할라이드 및 3-이소크로마논의 농도를 분석하기 위하여 간격을 두고 시료 채취를 하였다.

반응이 완결되었을때, 반응 혼합물을 소결시킨 유리 깔때기 3번을 통하여 여과시키고 잔기를 크실렌(20ml)으로 몇 경우는 물(5ml)로 세척하였다. 여액의 수성 및 유기 층을 분리하였다. 수성 층에 물(25ml)을 가하였더니 미세한 백색 또는 핑크색의 고체가 침전되었다. DCM(2x25ml)으로 생성물을 추출하였다. 깔때기 잔류물, 유기 및 수성 층의 시료 및 DCM 추출물을 정량 gc 분석을 위하여 내놓았다.

실시에 1 (1% 촉매, 2,2%  $Ph_3P$ )

물질	Act Wt(g)	Str (%)	100% Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7.0	100	7.0	175.06	39.90	1
$[(CH_3)_2CH]_2NC_2H_5$	21.88	99	21.66	129.25	167.60	4.2
$(Ph_3P)_2PdCl_2$	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 <sub>2</sub> O	7.182	100	7.182	18	399.0	10
크실렌	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

정량 gc 분석에 의하여 검출한 모든 3-이소크로마논의 총 화학적 수율은 68%였다.

실시에 2 (0.1% 촉매, 50%  $Ph_3P$ )

물질	Act Wt(g)	Str (%)	100% Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7.0	100	7.0	175.06	39.90	1
$[(CH_3)_2CH]_2NC_2H_5$	21.88	99	21.66	129.25	167.60	4.2
$(Ph_3P)_2PdCl_2$	0.0289	97	0.0280	701.89	0.039	0.001
$Ph_3P$	5.29	99	5.237	262.29	20	0.5
$H_2O$	7.182	100	7.182	18	399.0	10
크실렌	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

정량 gc 분석에 의하여 검출한 모든 3-이소크로마논의 총 화학적 수율은 51%였다.

실시에 3 (0.1% 촉매, 10%  $Ph_3P$ )

물질	Act Wt(g)	Str (%)	100% Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7.0	100	7.0	175.06	39.90	1
$[(CH_3)_2CH]_2NC_2H_5$	21.88	99	21.66	129.25	167.60	4.2
$(Ph_3P)_2PdCl_2$	0.0289	97	0.0280	701.89	0.039	0.001
$Ph_3P$	1.057	99	1.0465	262.29	100	0.1
$H_2O$	7.182	100	7.182	18	399.0	10
크실렌	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

정량 gc 분석에 의하여 검출한 모든 3-이소크로마논의 총 화학적 수율은 37%였다.

실시에 4 (0.3% 촉매, 25%  $Ph_3P$ )

물질	Act Wt(g)	Str (%)	100% Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7.0	100	7.0	175.06	39.90	1
$[(CH_3)_2CH]_2NC_2H_5$	21.88	99	21.66	129.25	167.60	4.2
$(Ph_3P)_2PdCl_2$	0.0866	97	0.0840	701.89	0.1197	0.003
$Ph_3P$	2.58	99	2.557	262.29	250	0.25
$H_2O$	7.182	100	7.182	18	399.0	10
크실렌	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

정량 gc 분석에 의하여 검출한 모든 3-이소크로마논의 총 화학적 수율은 67%였다.

실시에 5 (환원시킨 염기 채움)

물질	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
크실렌	17.29	98	16.94	106.17	159.6	4

정량 gc 분석에 의하여 검출한 모든 3-이소크로마논의 총 화학적 수율은 91%였다.

실시예 6

100ml의 둥근 바닥 플라스크에 o-크실렌-a,a'-디할라이드(7.07g, 0.0404몰), N,N-디이소프로필에틸아민(21.4g, 0.164 몰), 크실렌(17.16g, 0.16몰), 탈염수(7.2g, 0.4몰), Montmorillonite<sup>®</sup>상의 팔라듐 촉매(0.2g, 약 0.04mmol) 및 트리페닐포스핀(0.26g,  $9.8 \times 10^{-4}$  몰)을 채웠다. 주사기 바늘을 통하여 서서히, 연속적으로 반응 혼합물을 통하여 카본 모놀사이드를 버블시켰다. 반응 혼합물의 온도를 70°C로 올리고 30분동안 격렬히 교반하면서 70°C로 유지하였다. 정량 gc 분석을 위하여 테스트한 시료는 1 면적%의 출발 물질 및 51.2 면적%의 3-이소크로마논을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 지지된 Montmorillonite<sup>®</sup>상의 팔라듐 촉매를 여과 분리하였다. 여액 층을 분리하였고 gc 분석에 의한 정량 분석은 유기 층내 36.8% 수율의 3-이소크로마논 및 수성 층내 5% 수율의 3-이소크로마논을 나타내었다.

실시예 7

100ml의 둥근 바닥 플라스크에 o-크실렌-a,a'-디할라이드(7.07g, 0.0404몰), N,N-디이소프로필에틸아민(21.4g, 0.164 몰), 크실렌(17.16g, 0.16몰), 탈염수(7.2g, 0.4몰), Montmorillonite<sup>®</sup>상의 팔라듐 촉매(0.2g, 약 0.04mmol) 및 트리페닐포스핀(2.6g,  $9.8 \times 10^{-3}$  몰)을 채우고 주사기 바늘을 통하여 반응 혼합물을 통하여 카본 모놀사이드를 버블시켰다. 카본 모놀사이드를 서서히 버블시키면서 반응 혼합물의 온도를 70°C로 올리고 5시간동안 70°C로 유지하였다. 정량 gc 분석을 위하여 테스트한 시료는 1 면적%의 출발 물질 및 59.9 면적%의 3-이소크로마논을 나타내었다. 20시간후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 지지된 Montmorillonite<sup>®</sup>상의 팔라듐 촉매를 여과 분리하였다. 여액 층을 분리하였고 정량 gc 분석으로 분석하였더니 유기 층은 48% 수율의 3-이소크로마논을 함유하고 수성 층은 11.6% 수율의 3-이소크로마논을 함유하는 것으로 나타났다.

실시예 8

100ml의 둥근 바닥 플라스크에 o-크실렌-a,a'-디할라이드(7.07g, 0.0404몰), N,N-디이소프로필에틸아민(21.4g, 0.164 몰), 크실렌(17.16g, 0.16몰), 탈염수(7.2g, 0.4몰), 실시예 7로부터 재순환시킨 Montmorillonite<sup>®</sup>상의 팔라듐 촉매 (2.0g, 1%) 및 트리페닐포스핀(2.6g,  $9.8 \times 10^{-3}$  몰)을 채웠다. 20시간동안 격렬히 교반시키면서 주사기 바늘을 통하여 반응 혼합물을 통하여 카본 모놀사이드를 서서히 연속적으로 버블시키고 혼합물을 70°C로 가열하였다. 정량 gc 분석을 위하여 테스트한 시료는 1 면적%의 출발 물질 및 62 면적%의 3-이소크로마논을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 지지된 Montmorillonite<sup>®</sup>상의 팔라듐 촉매를 여과 분리하였다. 여액을 유기 및 수성 상으로 분리하고 중량을 달고 이소크로마논 농도를 정량 gc 분석하기 위하여 내었다. 결과는 유기 층내 47.7% 수율의 3-이소크로마논 및 수성 층내 11.7% 수율의 3-이소크로마논을 나타내었다. 여과 분리시킨 팔라듐/Montmorillonite<sup>®</sup> 고체를 실시예 9에서 사용하였다.

실시예 9

실시예 8에서 재순환시킨 팔라듐/Montmorillonite<sup>®</sup> 촉매를 사용한 것을 제외하고 실시예 8과 동일한 절차를 사용하였다. 20시간후의 정량 gc 분석은 1 면적% 미만의 출발 물질 및 44.1 면적%의 3-이소크로마논을 나타내었다. 정량 gc 분석하였더니 유기 상은 48.6% 수율의 3-이소크로마논을 함유하였고 수성 상은 7.5% 수율의 3-이소크로마논을 함유하였다. 여과 분리한 팔라듐/Montmorillonite<sup>®</sup> 고체를 실시예 11에서 사용하였다.

실시예 10

실시예 9에서 재순환시킨 팔라듐/Montmorillonite<sup>®</sup> 촉매를 사용한 것을 제외하고 실시예 8과 동일한 절차를 사용하였다. 20시간후의 정량 gc 분석은 1 면적% 미만의 출발 물질 및 44.7 면적%의 3-이소크로마논을 나타내었다. 정량 gc 분석하였더니 유기 상은 52.3% 수율의 3-이소크로마논을 함유하였고 수성 상은 9.4% 수율의 3-이소크로마논을 함유하였다.

실시예 11

교반시키면서 가지 셋 달린 100ml의 둥근 바닥 플라스크에 *o*-크실렌- $\alpha,\alpha'$ -디할라이드(7.10g, 41mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(21.40g, 164mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)(2.86.3mg, 0.4mmol), 물(7.2g, 0.4몰), 크실렌(20ml, 160mmol) 및 트리페닐포스핀(2.38.4mg, 0.9mmol)을 채웠다. 진공하에서 기체를 제거한 후(x3), 70°C로 가열시키면서 반응 혼합물을 통하여 카본 모놀사이드 흐름을 연속적으로 버블시켰다. 카본 모놀사이드를 버블시키면서 반응 혼합물을 70°C로 유지하고 24시간동안 격렬히 교반(650rpm)한 다음 정량 기체 크로마토그래피 분석을 위하여 시료를 채취하였다. 이것은 3-이소크로마논과 출발 물질의 비가 99:1 면적%를 초과함을 나타내었다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 여과하고 크실렌(10ml)으로 세척하였다. 여액을 분리하여 유기 용액 및 수성 상을 얻었다. gc 분석에 의한 3-이소크로마논의 총 정량 수율(유기 및 수성 상)은 78.8%였다.

실시예 12-21

300ml의 Inconel<sup>®</sup> 오토클레이브에 *o*-크실렌- $\alpha,\alpha'$ -디할라이드(14.0g, 0.08mol), N,N-디이소프로필에틸아민(31.35g, 0.24mol), 팔라듐(II) 클로라이드 촉매(0.148g, 0.8mmol), 물(14.4g, 0.8몰) 및 트리페닐포스핀(1.0g, 4.0mmol)을 채웠다. 이후 용기를 카본 모놀사이드 기체로 3번(5bar.g에서) 퍼징시킨 다음 최종적으로 약 4bar.g로 가압하였다. 반응 용기의 내용물을 세차게 교반하고(약 900rpm) 70°C로 가열하였다. 압력을 약 4bar.g로 유지시키면서 3-4시간동안 반응 혼합물을 70°C에서 교반하고 카본 모놀사이드 기체의 흡수 속도를 기록하였다. 더이상의 카본 모놀사이드가 소모되지 않는 것으로 보일때 반응이 완결된 것으로 판단하였다. 이후 반응 혼합물을 40°C 이하로 빠르게 냉각시키고 시료를 채취하여 gc로 출발 물질의 존재를 테스트하였다. 개방 오토클레이브에 물(33g) 및 소듐 하이드록사이드(47% 농도에서 27.4g)를 일부분씩 채운 다음 이것을 밀봉하고 카본 모놀사이드 기체로 3번(5bar.g에서) 퍼징하고 최종적으로 1bar.g로 가압하였다. 약 1시간동안 약 1-2 bar.g하에(CO 압력) 60°C에서 반응 혼합물을 교반시켰다. 반응 혼합물을 고온의 분리기(공기중)로 옮기고 수성 및 유기 상을 60°C에서 분리하였다. 60°C(공기중)에서 크실렌 및 농축 염산의 교반 혼합물에 조심스럽게 가하여 수성 상을 다음 작업을 위하여 배출시켰다. 이후 혼합물을 60°C에서 1시간동안 교반시킨 다음 분리하여 생성물인 3-이소크로마논을 함유하는 크실렌 용액 및 수성 페 스트럼을 얻었다. 실시예 13에서 사용하도록 반응 용기에 직접 가함으로써 크실렌 용액을 재순환시켰다.

앞의 실시예에서 재순환시킨 유기 상을 함유하는 오토클레이브에 ODCX, 트리페닐포스핀 및 물을 채우는 것을 제외하고 실시예 13-21에 동일한 방법을 사용하였다. 9회의 '재순환시킨' 실시예들의 유일한 차이는 추가의 N,N-디이소프로필에틸아민 염기를 실시예 17에 가하였다는 것이다. 얻어지는 3-이소크로마논의 수율은 다음과 같았다:

실시예	수율(%)
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

\* N,N-디이소프로필에틸아민(0.08몰)을 이 싸이클에 가함.

실시예 22

Parr 오토클레이브에 *o*-크실렌- $\alpha,\alpha'$ -디할라이드(14.7g, 80mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(31.4g, 240mmol), 액체 디하이드로테트라클로로팔라듐( $H_2PdCl_4$ ) 촉매(0.3723g, 0.8mmol), *o*-크실렌(34.0g, 320mmol), 물(14.4g, 800mmol) 및 트리페닐포스핀(0.93g, 4.0mmol)을 채웠다. 오토클레이브를 카본 모놀사이드 기체로 5bar.g에서 3번 퍼징시킨 다음 최종적으로 약 4bar.g로 가압하였다. 반응 혼합물을 70°C로 가열하고 교반시키면서 4시간 30분동안 이 온도에서 유지시켰다. 카본 모놀사이드로 압력을 4bar.g로 유지시켰다. 더이상의 카본 모놀사이드가 소모되지 않는 것으로 보일때 반응이 완결된 것으로 판단하였다.

증발시키고 카본 모놀사이드로 채운 별도의 재킷을 씌운 반응 용기에 소듐 하이드록사이드(21% 농도에서 60.3g)를 채웠다. 60°C로 가열하면서 가소성 용액을 통하여 카본 모놀사이드를 버블시켰다. Parr 오토클레이브를 증발시키고 별도의 재킷을 씌운 용기를 진공 배출시켜 소듐 하이드록사이드 용액을 채웠다. 혼합물을 60°C, 1bar.g에서 1시간동안 교반시킨 다음 유기(63.76g) 및 수성 층을 분리하였다. o-크실렌(42.5g) 및 농축 염산(36% 농도의 20.3g)의 교반 혼합물에 수성 층을 가하였다. 이 혼합물을 70°C에서 1시간동안 교반시킨 다음 유기 층(50.72g 크실렌 용액) 및 수성 층(96.08g)을 분리하였다. 크실렌 용액을 분석하였더니 3-이소크로마논의 수율은 76.42%인 것으로 나타났다(17.84g 3-이소크로마논에서 50.72g).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

팔라듐 촉매 및 입체장애형(hindered) 아민 염기의 존재 하에, 하나의 상은 물을 포함하는 수성이고 다른 상은 포화된 또는 방향족 탄화수소 또는 이의 할로겐화된 유도체인 수-불혼화성 용매를 포함하는 수-불혼화성이며, 상기 물과 상기 수-불혼화성 용매의 몰비가 1:50 내지 50:1의 범위인 것을 특징으로 하는, 2-상(two-phase) 액체 매질 중에서 o-크실렌-a,a'-디할라이드를 일산화탄소와 접촉시키는 것을 포함하는, 3-이소크로마논의 제조 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 o-크실렌-a,a'-디할라이드가 o-크실렌-a,a'-디클로라이드인 것을 특징으로 하는 3-이소크로마논의 제조 방법.

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 물과 상기 o-크실렌-a,a'-디할라이드의 몰비가 100:1 내지 1:1 범위인 것을 특징으로 하는 3-이소크로마논의 제조 방법.

청구항 6.

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아민 염기가 화학식  $R^1R^2R^3N$ 의 아민이며, 상기 화학식 중  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로  $C_{1-10}$ -알킬,  $C_{3-6}$ -사이클로알킬,  $C_{5-6}$ 아릴 또는  $C_{5-6}$ 아릴( $C_{1-4}$ )알킬이거나 또는,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  중 둘 또는 셋이 질소 원자와 결합하여 1 개, 2 개 또는 3 개의 5-원, 6-원 또는 7-원 알리싸이클릭 고리를 형성하고, 이 고리는 선택적으로 융합되고 선택적으로 제2 고리 질소 원자를 포함하는 것을 특징으로 하는 3-이소크로마논의 제조 방법.

청구항 7.

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아민 염기와 상기 o-크실렌-a,a'-디할라이드의 몰비가 10:1 내지 1:1의 범위인 것을 특징으로 하는 3-이소크로마논의 제조 방법.

**청구항 8.**

삭제

**청구항 9.**

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 촉매가 *o*-크실렌- $\alpha, \alpha'$ -디할라이드 1몰당 0.000001-0.5몰로 존재하는 것을 특징으로 하는 3-이소크로마논의 제조 방법.

**청구항 10.**

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상 전이 촉매 존재 하에 수행되는 것을 특징으로 하는 3-이소크로마논의 제조 방법.

**청구항 11.**

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 20-200℃의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 3-이소크로마논의 제조 방법.