



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105683146 B

(45)授权公告日 2018.02.06

(21)申请号 201480058481.X

(22)申请日 2014.10.24

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105683146 A

(43)申请公布日 2016.06.15

(30)优先权数据

1318894.1 2013.10.25 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.04.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/072891 2014.10.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/059293 EN 2015.04.30

(73)专利权人 奇华顿股份有限公司

地址 瑞士韦尔涅

专利权人 阿迈瑞斯公司

(72)发明人 F·施罗德

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 徐达

(51)Int.Cl.

C07C 67/00(2006.01)

C07C 29/09(2006.01)

C07C 29/124(2006.01)

C07C 17/08(2006.01)

C07C 253/30(2006.01)

(56)对比文件

US 2013/0273619 A1, 2013.10.17,

US 2013/0273619 A1, 2013.10.17,

CN 102449158 A, 2012.05.09,

Bo Xu, et al., Ring-Opening Reactions of Methylene cyclopropanes Promoted by Metal Halides.《Organic Letters》.2003, 第5卷(第9期), 1415-1418.

审查员 张茹

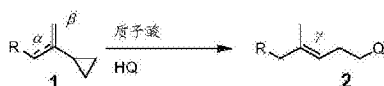
权利要求书1页 说明书17页

(54)发明名称

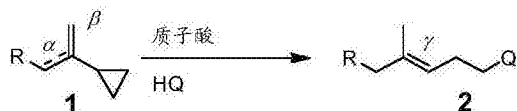
通过环丙基乙烯基前体与质子酸的反应制备高烯丙型化合物

(57)摘要

在质子酸HQ存在下从环丙基乙烯基前体1形成高烯丙型化合物2的方法

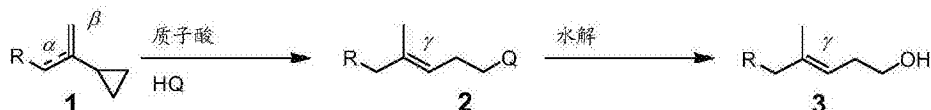


1. 在质子酸HQ存在下从环丙基乙烯基前体1形成高烯丙型化合物2的方法



其中, 质子酸HQ选自R' CO₂H和/或选自HCl、HBr或HI的氢卤酸, 其中R是C₁₋₃₀环状、多环或无环烷基残基, 或芳基或多芳基残基, 其各自可以是饱和的或不饱和的、支化的或线性的、和取代的或未经取代的; R' 是C₁₋₃₀烷基或芳基残基, 其可以是线性的或支化的和可以是取代的或未经取代的, 和其中Q是酯基团和/或卤化物原子。

2. 根据权利要求1的形成高烯丙型醇的方法



其通过重排产物2的水解、转酯基化和/或亲核取代进行。

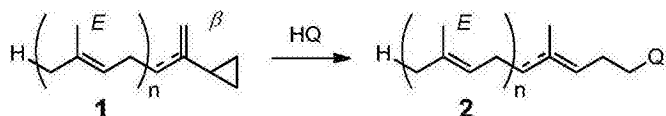
3. 根据权利要求2的形成高烯丙型醇的方法, 其中E/Z比率大于70:30。

4. 根据权利要求2的形成高烯丙型醇的方法, 其中E/Z比率大于75:25。

5. 根据权利要求2的形成高烯丙型醇的方法, 其中E/Z比率大于80:20。

6. 根据权利要求1至5中任一项的方法, 其中残基R含有碳-碳不饱和。

7. 根据权利要求1至5中任一项的方法, 其中底物1是类聚戊二烯



其中n是1, 2或3。

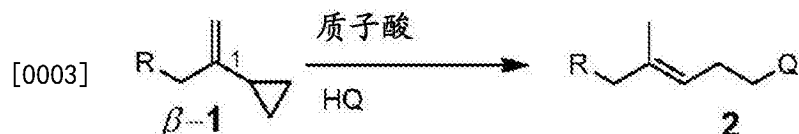
8. 根据权利要求7的方法, 其中底物1是环丙烷化的法呢烯。

9. 形成降龙涎香醚的方法, 包括下述步骤: 按照权利要求8定义的方法形成E,E-高法呢醇, 和用细菌酶角鲨烯禾烯环化酶来环化如此形成的E,E-高法呢醇。

通过环丙基乙烯基前体与质子酸的反应制备高烯丙型化合物

[0001] 本发明涉及从环丙基乙烯基前体制备高烯丙型化合物的方法。本发明也涉及高烯丙型化合物作为在制备香料和芳香剂成分中有用的中间体的用途。

[0002] 1-取代的环丙基乙烯基前体 β -1生成结构2化合物的采用各种反应条件和试剂的重排反应已报告于文献中。

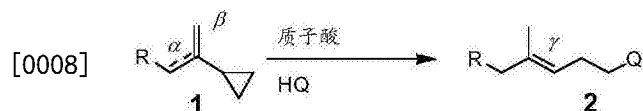


[0004] 并且在Au(I)-或三氟甲磺酸-催化下的取代的苯磺酰胺(A.Togni et al., Adv.Synth.&Cat.349,1619(2007);三乙基硅烷或三乙氧基硅烷和Wilkinson催化剂(I.P.Beletskaya et al.,Tetrahedron Lett.3,7901,1995);丙酸乙酯和二苯基二硒醚(A.Ogawa et al.,J.Org.Chem.65,7682,2000);二氯甲烷或氯仿中的Wilkinson催化剂(R.I.Khusnutdinov et al.,Izvestiya Akademii Nauk SSSR,Seriya Khimicheskaya,1373,1991)和三甲基甲硅烷基卤(W-D.Z.Li,J-H.Yang,Org.Lett.6,1849,2004)已用于该转化。

[0005] 然而,在全部这些实例中都使用了相对昂贵和/或危险的反应物,其在工业规模上应用是有问题的。另外,还必需相对高量(10%)的昂贵催化剂比如Au(I),Ag(I),三氟甲磺酸,Rh(I)或化学计量的添加剂比如二苯基二硒醚。

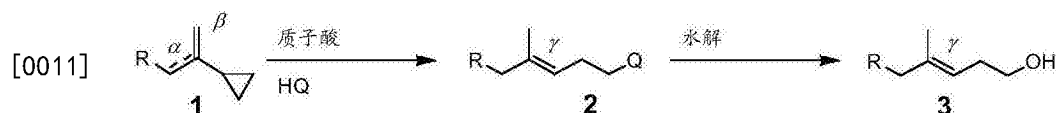
[0006] 我们出人意料地发现,能够进行重排反应来实现高E/Z选择性,其采用相对简单的试剂和无需额外的催化剂。

[0007] 相应地,本发明在第一方面提供在质子酸HQ存在下从环丙基乙烯基前体1形成高烯丙型化合物2的方法



[0009] 其中,质子酸HQ选自R' CO₂H和/或选自HCl、HBr或HI的氢卤酸,其中R是C₁₋₃₀环状、多环或无环烷基残基,或芳基或多芳基残基,其各自可以是饱和的或不饱和的、支化的或线性的、和取代的或未经取代的;R' 是C₁₋₃₀烷基或芳基残基,其可以是线性的或支化的和可以是取代的或未经取代的,和其中Q是酯基团和/或卤化物原子。

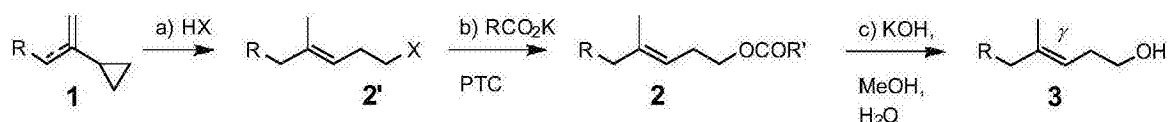
[0010] 化合物2可以在文献已知的条件下水解为高烯丙型醇3



[0012] 在将氢卤酸(HQ=HX)加入乙烯基环丙烷1的情况下,重排产物是高烯丙型卤化物2' (其中Q=X=Cl,Br,I),其能够在相转移催化剂(PTC)存在下、通过用羧酸钾R' CO₂ K⁺亲核取代容易地转化为通式结构2的酯(Q=R' CO₂),如例如文献中对X=Br的描述(Nefedov et al.,Org.Prep.Proc.Int.22,215,1990)。所得通式结构2的酯(Q=R' CO₂)能够用含水碱水解为通式结构3的高烯丙型醇。整个程序(2'至3)不影响E/Z-比率地进行,从而在通常反应

条件下3的E/Z-比率与2'中的相同。

[0013]



[0014] 所得4,4-二取代的高烯丙型醇3和酯2 ($Q=R'CO_2$) 具有有意义的感觉特性和/或能够充当用于其它香料和芳香剂成分的前体。

[0015] 特别出人意料的发现是,本发明的重排反应的进行不需要过渡金属催化或者除了水和/或烷酸HQ之外的任何其它试剂或溶剂(尤其是,额外的非极性有机溶剂比如二氯甲烷)。

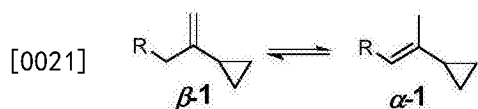
[0016] 作为有机酸可以使用类型 $R'CO_2H$,二酸比如丙二酸,三酸比如柠檬酸和氨基酸的HQ。然而,出于成本效率考虑,优选使用低分子量和便宜的酸比如甲酸,乙酸,丙酸和氯乙酸。

[0017] 某些反应物HQ已用于四取代的乙烯基环丙烷的环丙基甲基重排,例如氢卤酸(Y.Nagamoto, Y.Takemoto, K.Takasu et al, Synlett 24,120,2013)或三氟乙酸(A.G.Griesbeck et al., J.Org.Chem.60,1952,1995)。仍然出人意料的是,伴随一取代的环丙基乙烯基前体 $\beta-1$ 重排为2的HX向 $\beta-1$ 的加成能清洁地进行;原因在于已知的是,与具有1,2-二取代双键的或者烯炔官能团上更高级取代的环丙烷烯炔相比, $\beta-1$ 中的外型-亚甲基对副反应比如低聚化和聚合更敏感。另外,就申请人的最大了解,1,2-二取代的乙烯基环丙烷 $\alpha-1$ 生成2的质子酸加成和环丙基甲基重排是迄今完全未知的。

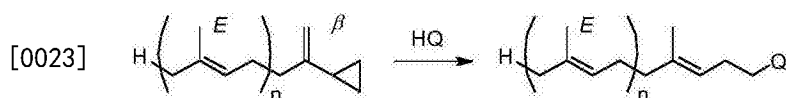
[0018] 现有技术教导技术人员的是,环丙基甲基重排反应的结果通常受烯炔部分上的取代模式影响,其部分是由于中间体环丙基甲基阳离子的立体电子特性(G.A.Olah et al., Chem.Rev.92,69-95,1992)。这意味着,提供希望的环丙基甲基重排产物的反应条件不一定会对不同取代的底物提供相似的结果。

[0019] 本发明的重排反应起始自乙烯基环丙烷取代的底物1,提供重排的4,4-二取代的高烯丙型卤化物和酯2,具有相对高的E/Z-选择性。这些选择性通常为约75:25,但是一般高于70:30,和优先高于80:20。

[0020] 根据本发明所用的环丙基烯炔底物能够以 β -异构体($\beta-1$)或 α -异构体($\alpha-1$)形式存在。在质子酸HQ存在下,异构体可能在重排为2之前进行平衡。因此,按照本发明能够使用 α -或 β -异构体或两者的混合物作为底物。



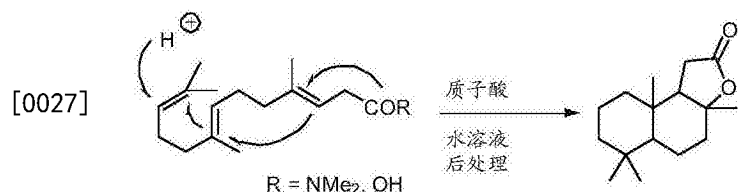
[0022] 在本发明的具体实施方式中,底物1上的残基R含有不饱和并且可以是线性的或支化的,无环、环状和多环的。在本发明甚至更具体特定的实施方式中,乙烯基环丙烷底物1可以结构上衍生自类聚戊二烯比如月桂烯,法呢烯和更高级的类聚戊二烯。



[0024] 其中 $n=1,2$ 或3。

[0025] 特别出人意料的是,在质子酸加至乙烯基环丙烷底物1的酸性条件下,所述底物1含有额外的不饱和比如在类聚戊二烯的情况下,仅乙烯基环丙烷的烯基团发生了碳正离子反应并且三取代的远端双键并未参与重排。

[0026] 该出人意料地发现与现有技术中的教导构成强烈对比:在现有技术中,聚戊二烯通常用强质子酸以完全不同的方式环化,也即远端三取代的双键之一,优选末端(西方)的双键,首先质子化并且下一个双键环化为出现的碳正离子。



[0028] 已知自文献的该环化在化学计量的质子酸比如存在下进行

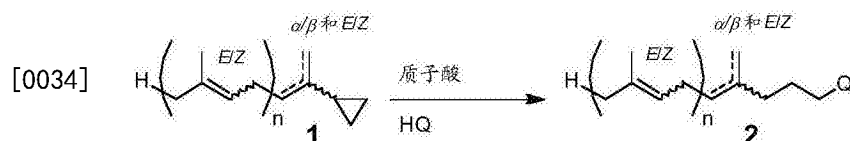
[0029] -硫酸/甲酸,在40°C (G.Lucius, Chem. Ber. 93, 2663, 1960),

[0030] -甲磺酸/二氯甲烷,在-15°C (DE 4301555, Henkel KGaA, 1993)

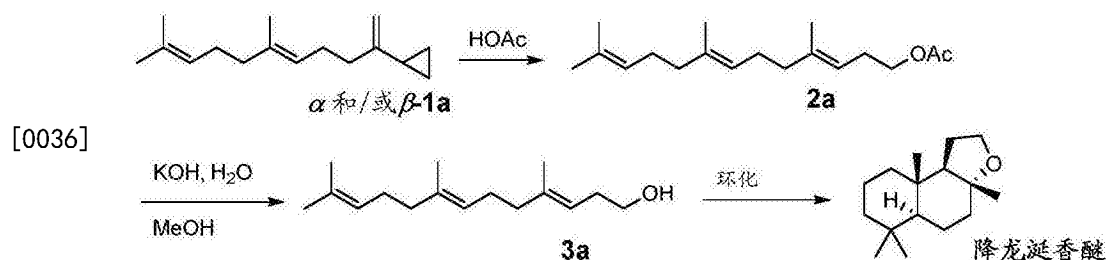
[0031] -或硫酸/甲苯,在0°C (EP 2048139, Kao Corporation, 2006)

[0032] 按照该现有技术的教导,完全出人意料的是在含有额外不饱和的乙烯基环丙烷底物1比如类聚戊二烯的情况中,三取代的双键按照本发明条件、在质子酸存在下保持惰性。基于现有技术教导,技术人员不会考虑可能制备本发明的高烯丙型化合物2和3。

[0033] 按照本发明的特别方面,取决于聚戊二烯底物1的E/Z-和 α, β -纯度,不同的双键异构体或异构体混合物能够用作原料,以在环丙基甲基重排之后提供化合物2。



[0035] 可以根据本发明方法制备的聚戊二烯类型化合物的实例是高法呢基乙酸酯2a以及高法呢醇3a。高法呢醇3a是特别有意义的中间体,特别是因为3a的正确E,E-构型在环化之后、在本领域已知的条件下提供很有价值的芳香剂成分称为降龙涎香醚,其具有高含量的希望的嗅觉活性的3aR, 5aS, 9aS, 9bR-异构体。



[0037] 相应地,在本发明的又一方面提供制备降龙涎香醚的方法,包括用细菌酶比如角鲨烯禾烯环化酶来环化E,E-高法呢醇3a的步骤,所述E,E-高法呢醇3a根据本文定义的方法用质子酸制备自环丙烷化的 β -法呢烯 β -1a。

[0038] 环丙烷化的 β -法呢烯 β -1a可以制备自倍半萜 β -法呢烯(7,11-二甲基-3-亚甲基-1,6,10-十二三烯)。 β -法呢烯的商业形式的实例可以商品名BIOFENE™得自Amyris。

[0039] β -法呢烯存在于各种生物学来源包括但不限于蚜虫和精油比如胡椒薄荷油。在某些植物比如野生马铃薯,合成 β -法呢烯以充当天然昆虫驱避剂。生物化学地, β -法呢烯能够

通过 β -法呢烯合成酶制备自FPP。编码所述酶的适宜核苷酸序列的某些非限制性实例包括(AF024615;辣薄荷)和(AY835398;黄花蒿)。参见Picaud et al., *Phytochemistry* 66 (9): 961-967 (2005)。

[0040] β -法呢烯能够衍生自任何来源或通过技术人员已知的任何方法制备。在某些实施方式中, β 法呢烯衍生自化学来源(例如石油或煤炭)或通过化学合成方法获得。在其它实施方式中,其通过石油或煤焦油的分馏制备。在其它实施方式中,其通过任何已知的化学合成方法制备。适宜的化学合成方法的一种非限制性实例包括在吡啶中用磷酰氯脱水橙花叔醇。

[0041] 在某些实施方式中,其能够获得或衍生自各式各样植物能够产生的天然萜,比如兰氏古巴香脂树(*Copaifera langsdorfii*),针叶树和大戟;昆虫比如燕尾蝴蝶,叶甲,白蚁和松叶蜂;和海洋生物比如藻类,海绵,珊瑚,软体动物和鱼类。

[0042] 兰氏古巴香脂树(*Copaifera langsdorfii*)或古巴香脂树属(*Copaifera*)树也称为柴油树和煤油树。其在当地语言具有许多名称,包括kupa'y, cabismo和copaúva。古巴香脂树可以在其木和叶中产生大量萜烯。一般地,一颗古巴香脂树能够产生约30至约40升的萜油/年。

[0043] 萜油还能够得自针叶树和大戟。针叶树属于松柏门(Pinophyta)或松柏类植物(Coniferae)的植物类别并且一般是脉管组织的带球果种子植物。多数针叶树是树,但是某些针叶树能够是灌木。适宜的针叶树的某些非限制性实例包括雪松,柏树,黄杉,冷杉,刺柏,考里树(kauris),落叶松,松树,红杉,云杉和紫杉。大戟也称为大戟属(*Euphorbia*),是很多样的世界植物属,属于大戟科(Euphorbiaceae)。由约2160种类组成,大戟是植物门中最大的属之一。

[0044] β -法呢烯是倍半萜。倍半萜是更大类别的称为萜的化合物的一部分。作为大且多样的烃类别,萜包括半萜,单萜,倍半萜,二萜,二倍半萜,三萜,四萜和多萜。作为结果, β 法呢烯能够分离或衍生自本发明中所用的萜油。

[0045] 在某些实施方式中, β 法呢烯衍生自生物学来源。在其它实施方式中,其能够得自容易获得的、可再生碳源。在其它实施方式中,其制备如下:在适于制备的条件下将能够制造 β 法呢烯的细胞与碳源接触。

[0046] 本文能够使用能够转化为一种或多种类异戊二烯化合物的任何碳源。在某些实施方式中,碳源是糖或不可发酵的碳源。糖能够是本领域技术人员已知的任何糖。在某些实施方式中,糖是单糖,二糖,多糖或其组合。在其它实施方式中,糖是简单的糖(单糖或二糖)。适宜单糖的某些非限制性实例包括葡萄糖,半乳糖,甘露糖,果糖,核糖及其组合。适宜二糖的某些非限制性实例包括蔗糖,乳糖,麦芽糖,海藻糖,纤维二糖及其组合。在其它实施方式中,简单的糖是蔗糖。在某些实施方式中,生物工程改造的燃料组分能够得自多糖。适宜多糖的某些非限制性实例包括淀粉,糖原,纤维素,壳多糖及其组合。

[0047] 适于制备 β -法呢烯的糖能够存在于各式各样的作物或来源中。适宜的作物或来源的某些非限制性实例包括甘蔗,甘蔗渣,芒属植物,甜菜,高粱,高粱,柳枝稷,大麦,大麻,洋麻,马铃薯,甘薯,木薯,向日葵,果实,浓缩的植物汁,乳清或脱脂乳,玉米,秸秆,谷物,小麦,木材,纸张,麦秆,棉花,许多类型的纤维素废料,和其它生物质。在某些实施方式中,适宜的作物或来源包括甘蔗,糖甜菜和玉米。在其它实施方式中,糖来源是甘蔗汁或浓缩的植

物汁(molasses)。

[0048] 不可发酵的碳源是不能被有机体转化为乙醇的碳源。适宜的不可发酵碳源的某些非限制性实例包括乙酸盐/酯和甘油。

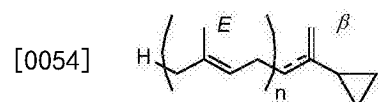
[0049] 在某些实施方式中,β法呢烯能够在设施中制备,所述设施能够生物学制备C15类异戊二烯。该设施能够包括用于用微生物制备C15类异戊二烯比如β-法呢烯的任何结构。在某些实施方式中,生物学设施包括本文公开的细胞中的一种或多种。在其它实施方式中,生物学设施包括细胞培养物,其至少包含基于细胞培养物总重量至少约1重量%,至少约5重量%,至少约10重量%,至少约20重量%,或至少约30重量%的量的C15类异戊二烯。在其它实施方式中,生物学设施包括发酵器,其包含一种或多种细胞。

[0050] 本文能够使用能够为细胞或细菌提供稳定和优化的环境的任何发酵器,在其中它们能够生长或繁殖。在某些实施方式中,发酵器包括培养物,其包含本文公开的细胞中的一种或多种。在其它实施方式中,发酵器包括细胞培养物,其能够生物制备法呢基焦磷酸酯(FPP)。在其它实施方式中,发酵器包括细胞培养物,其能够生物制备异戊烯基二磷酸酯(IPP)。在某些实施方式中,发酵器包括细胞培养物,其至少包含基于细胞培养物总重量的至少约1重量%,至少约5重量%,至少约10重量%,至少约20重量%,或至少约30重量%的量的C15类异戊二烯。

[0051] 经由各种途径制备β法呢烯的生物合成途径描述于US 7,399,323。尤其描述了β法呢烯的制备:经由大肠杆菌(*Escherichia coli*)宿主菌株中的MEV途径;经由大肠杆菌宿主菌株中的DXP途径;经由酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)宿主菌株;和在需氧、限氮、批次进料的培养中经由大肠杆菌宿主菌株。其它途径描述于US 2008/0274523;和PCT公开号WO 2007/140339和WO 2007/139924。

[0052] 乙烯基环丙烷化的底物1,其中许多是新化合物,构成本发明的又一方面。

[0053] 在本发明的特别实施方式中,提供根据下式的环丙烷化的异戊二烯



[0055] 其中 $n=0,1,2$ 或 3 。

[0056] 特别的化合物包括环丙烷化的异戊二烯,罗勒烯,月桂烯,法呢烯。取决于聚戊二烯的E/Z-和 α,β -纯度,不同的双键异构体或异构体混合物能够用作环丙烷化反应的原料。



[0058] 环丙烷化双键以提供乙烯基环丙烷化的底物1的方法可以用任何方便的试剂进行,所述试剂用于进行碳-碳重键的环丙烷化比如是重氮基化合物,尤其是重氮甲烷。可以使用任何来源的重氮甲烷,然而由于处理重氮甲烷的危险,优选使用原位产生重氮甲烷的试剂。所述试剂包括N-甲基-N-亚硝基尿素(MNU),或更低毒性的化合物N-甲基-N-亚硝基-对-甲苯磺酰胺(**Diazald[®]**)。根据现有技术使用任何这些试剂来环丙烷化是本发明所预期的。

[0059] 在本发明的又一方面,提供形成乙烯基环丙烷化的底物1的新方法。

[0060] 根据本发明的又一方面提供环丙烷化烯烃底物的方法,所述方法包括下述步骤:将N-烷基-N-亚硝基化合物的有机溶液与底物反应,其中N-烷基-N-亚硝基化合物的溶液原位或在液相中产生,并且在加至底物之前不需以纯形式分离。

[0061] N-烷基-N-亚硝基化合物可能选自适于产生重氮甲烷(DAM)的任何化合物。优选,N-烷基-N-亚硝基化合物是N-甲基-N-亚硝基化合物(MNC)。尤其是,化合物可能选自N-甲基-N-亚硝基-尿素(MNU),N-甲基-N-亚硝基-对-甲苯磺酰胺(Diazald™),N-亚硝基-二甲基氨基甲酸乙酯,亚硝基-EMU和N-亚硝基-β-甲基氨基异丁基甲基酮(Liquizald™)。

[0062] 本发明并不局限于任何特别的N-烷基-N-亚硝基化合物;然而,进一步的方面将通过N-甲基-N-亚硝基-尿素(MNU)的实例来解释。

[0063] MNU可以原位或在两相系统的液相中产生,所述两相系统包含含有甲基脒、NaNO₂、酸的水相;和用于一旦形成则接受MNU的有机溶剂。另选地,能够用甲胺和尿素原位或在液相中将其产生,而不是用甲基脒。

[0064] 一旦MNU形成,则将其分配入出于该意图提供的有机溶剂。一旦转化完成,有机相能够然后在加至烯烃底物之前以相分离步骤与水相分离,而无需分离固体形式的MNU。因为MNU位于有机溶剂中,其能够清洁且简单地转移至含有烯烃底物的反应容器中。

[0065] 在本发明的特别实施方式中提供将碳-碳双键转化为环丙烷环的方法,包括下述步骤:

[0066] I) 反应尿素、甲胺、NaNO₂和酸的含水混合物以形成MNU,

[0067] II) 加入MNU的有机溶剂以形成两相混合物,并且将MNU分配入有机溶剂中;和

[0068] III) 将溶于有机溶剂的MNU转移至包含烯烃底物、含水碱和催化剂的混合物上,由此环丙烷化烯烃底物。

[0069] 在本发明的特别实施方式中,MNU的有机溶剂具有比水相更低的密度,从而其将漂浮水相上方并且允许下方的水相在重力下以相分离步骤有效地除去。醚是在这方面特别有用的有机溶剂。

[0070] 为了MNU容易地分配入有机相中,优选的是有机溶剂是相当极性的。因此适宜的溶剂是极性醚比如四氢呋喃(THF),2-甲基-四氢呋喃(MeTHF),二甲氧基乙烷(DME),二甲基异山梨糖醇(DMIS),或这些醚与其它共溶剂的混合物,其将仍允许在水相与有机相之间发生相分离。

[0071] 尽管醚是特别适宜的有机溶剂,也能使用其它溶剂。尤其是,申请人已发现MNU能够有效地分配入酰胺-类型溶剂比如N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中。然而,MNU在N-烷基吡咯烷酮或相似酰胺溶剂中的溶液是固有不稳定的,原因在于这些溶剂的碱性特性。确实,MNU将在碱性溶剂中分解为重氮甲烷。如果要使用这些溶剂,则它们最佳地用于在溶剂不产生高静态存量MNU的反应中。例如,酰胺溶剂能够特别有效地用于流化学中,其中仅很少量的MNU在溶剂中形成,随后其立即被与烯烃底物的反应所消耗。

[0072] 本文描述的在流反应器中、在流条件下进行的方法代表本发明的又一方面。

[0073] 然而本领域中已知从NaNO₂、甲胺、尿素和酸(例如在浓硫酸存在下)产生MNU,该反应清楚地进行以形成固体MNU和将其从液相过滤分离。与之相反,本发明分离MNU的手段是通过相分离进入适宜的有机溶剂中。在将适宜的有机溶剂加至水相时引起相分离。有机溶剂可以在加酸(例如硫酸)之前或在加酸(例如硫酸)之后引入,但是在酸化之前加入有机溶

剂避免了必须随后溶解的固体MNU任何沉淀的可能性。

[0074] 考虑到有机溶剂必须是极性的以促进MNU进入有机相的分配,出人意料的是在有机层与水层之间的良好分离能被实现。如果要有效进行相分离步骤并且保证显著量的MNU不余留在作为废液收集的水相中,那么良好的分离是重要的。相应地,在优选的实施方式中进行相分离之前向两相混合物加盐。可以加入无机和有机盐或盐混合物以增强相分离并将MNU萃取入有机相中。另外,可以加入水、有机溶剂和离子液体以避免反应组分在处理期间不希望的沉淀。

[0075] MNU容易地得自化学计量的甲胺盐酸盐,尿素, NaNO_2 和硫酸或任何其它有机或无机酸和酸的混合物。这些化合物可以以不同比率混合但是理想为1:1:1:<1至3:3:1:<1。出于简化随后相分离和环丙烷化的意图,比率可以更特别地是2:2:1:<1。

[0076] 在备择实施方式中,在直接使用甲基脲而不是甲胺盐酸盐和尿素的情况下,烷基脲、 NaNO_2 和硫酸的比率可以是1:1:<1至3:3:<1。出于简化随后相分离和环丙烷化的意图,比率可以更特别地是2:2:<1。

[0077] 各种过渡金属催化剂能够用于本发明方法中,但钯催化剂是特别有用的。适宜催化剂的实例描述于Nefedov等人的Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya 8,1861-1869(1989)。钯催化剂例如 $\text{Pd}(\text{acac})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 PdCl_2 在欲环丙烷化乙烯和一-或二取代的烯烃底物时是特别有用的。一-或二-取代的烯烃底物可以用任何希望的取代基取代,包括但不限于烷基或芳基(这两者可以被取代、支化或扭曲的(strained)和包括杂原子比如氮、氧、硫或硼)或羰基(比如在酯、酮或醛中)。

[0078] 本发明方法中所用的催化剂量可以是小于0.5%,小于0.1mol%,小于0.05mol%和优选0.02mol%或更低。从而,在本发明的特别实施方式中, Pd -催化剂以低于现有技术的量使用,其描述最低量的0.06mol% $\text{Pd}(\text{P}(\text{OMe})_3)_4$ 用于张力烯烃的原位环丙烷化(Nefedov, 如上文所述,1992)。

[0079] 申请人能够进行高度有效的过渡金属催化的环丙烷化的事实是出人意外的。用通过自含水层相分离而分离的MNU的潜在问题是,某些铵盐和硫酸盐可以被携带入有机相中并且进入含有烯烃底物中和过渡金属催化剂的反应容器中。然而,虽然熟知、例如Nefedov所指(上文所述,1989)所述杂质能够损害过渡金属催化的反应的效率,申请人并未遭遇任何损害。

[0080] 图1是特定实施方式的示意图,其举例说明本发明的方法。在第一反应容器中,在含水介质中从 NaNO_2 、甲基胺和尿素的混合物形成MNU-前体I。将有机溶剂加至该水相,将全部泵送至第二容器中的浓酸上,其中在消除水之后形成MNU。另选地,有机溶剂能够在该阶段加入。相分离在相同容器(2)中进行。将下方的盐水溶液相排干废弃,将含有产生的MNU的上层有机层泵送至含有烯烃底物、含水碱性相和催化剂的第三容器。环丙烷化反应随两相激烈搅拌混合而进行,和在反应完成之后,回收含有环丙烷化的烯烃的有机相。

[0081] 由于MNU前体I在容器2中的酸猝灭是高度放热的,并且容器3中的环丙烷化也是温度敏感的,冷却优选用于这两个步骤。在第一方面,需要避免MNU的不受控分解,其可能发生在高于20℃和产生异氰酸甲酯(MIC)。另外,环丙烷化优选在较低温度进行,以避免低沸点重氮甲烷($\text{bp}=-23^\circ\text{C}$)释放入气氛中和/或该试剂二聚体化为乙烯和氮,这降低环丙烷化步骤的效率。因此两个步骤都优选在冷却下进行,例如在-20至+10℃,更优选约0℃。这些温度

仍然通过MNU前体I向酸(步骤1)的加入速率或MNU向烯烃底物的加入速率来容易地保持和控制。在流反应器中,应可能采用较高的反应温度。

[0082] 该设置相对不复杂并且具有显著优势:其避免固体MNU的分离和处理和将人类暴露于MNU和重氮甲烷降到最小,原因在于MNU仅产生在容器2中并在容器3中(通过环丙烷化)破坏。另外,反应程序的某些步骤能够在流反应器中进行,例如MNU产生步骤(容器2),而相分离步骤能够被自动化。

[0083] 任何未反应的重氮甲烷能够在反应完成之后猝灭:加入高反应性的牺牲烯烃(比如乙烯,苯乙烯,柠檬烯,月桂烯或法呢烯)或者另选地或额外地乙酸或其它羧酸,其在强碱存在下将通过将酸甲基化而分解任何重氮甲烷。

[0084] 环丙烷化过程具有的优势是,产生自MNU或任何其它适宜的N-烷基-N-亚硝基化合物的DAM的任何静态浓度保持接近于0。这显著增强过程的安全性并且防止形成毒性副产物。

[0085] 经由用上文提及的MNU-介导的化学形成的环丙烷化化合物来制备高烯丙型化合物比如高烯丙型醇,代表了以高E/Z选择性获得有价值的化合物比如高法呢醇的很有效的手段。尤其是,本文描述的方法代表产生E,E-高法呢醇的很有效的方式。E,E-高法呢醇是用于许多工业的很有价值的化学中间体。尤其是,E,E-高法呢醇具有正确的碳原子数(16)和正确的E,E-异构纯度以容易地转化为很有价值的称为降龙涎香醚(Ambrox)的芳香剂成分。

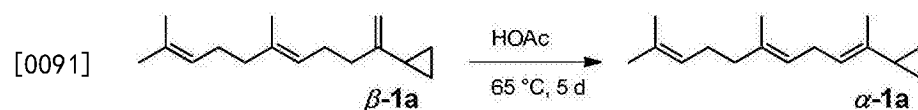
[0086] 下文提供一系列实施例来进一步举例说明本发明。

[0087] 一般分析条件:

[0088] 非极性GCMS:50℃/2分钟,20℃/min 200℃,35℃/min 270℃。GC/MS Agilent 5975C MSD,配有HP 7890A系列GC系统。非极性柱:SGE的BPX5,5%苯基,95%二甲基聚硅氧烷,0.22mm x 0.25mm x12m。载气:氮。注射器温度:230℃。分裂1:50。流速:1.0ml/min。传输管线:250℃。MS-四极:106℃。MS-源:230℃。

[0089] 非极性GC用来确定E/Z-比率(其由NMR-分析确认)。非极性GC:100℃,2分钟,15℃/分钟,240℃,5分钟。柱:DB5 (Agilent) 30m (l) x 0.32 (d) mm x 0.25 (厚度) μm。载体:氮(70kPa)。注射器:240℃。分裂:1:50。检测器(FID):270℃。

[0090] 实施例1.制备((5E)-6,10-二甲基十一-2,5,9-三烯-2-基)环丙烷 α -1a

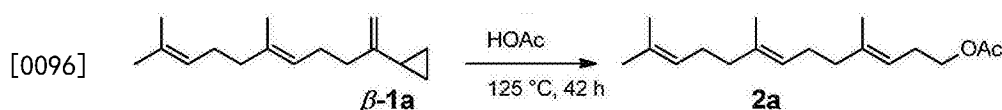


[0092] 对于合成底物 β -1a参见Y. Peng, J.-H. Yang, W.-D. Z. Li, Tetrahedron 62, 1209 (2006) 及其参考文献。

[0093] 在65℃,在搅拌下加热(E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三烯-2-基)环丙烷 β -1a (0.5g, 2.1mmol),乙酸(1g, 17.5mmol),四氢呋喃(2ml)和水(25mg)的均质混合物。在该温度5天之后,GC揭示11% β -异构体(t_R 8.0分钟),69% α -异构体(t_R 8.2分钟)和13%的乙酸酯2a(t_R 9.75(Z)和9.9(E)min, E/Z 79:21)。将均质混合物冷却至25℃,倾倒入水(20ml)和叔丁基甲基醚(20ml)上。在相分离之后,有机相用浓Na₂CO₃水溶液(20ml)和水(20ml)洗涤,在MgSO₄上干燥,过滤和减压蒸发。残余物通过快速色谱法在硅胶上纯化,用洗脱液己烷,提供纯 α -1a,是无色液体, α , β -比率为92:8(根据GC)和E/Z-比率为3:2(根据NMR)。

[0094] α -1a的分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 5.1–5.2 (s x 3H), 2.85 (dd, 1H, 3,4-Z), 2.7 (dd, 1H, 3,4-E), 1.95–2.1 (2x 4H), 1.7 (s, 2x 3H), 1.6 (2s, 2x 6H), 1.5 (3H, 3,4-E), 1.4 (3H, 3,4-Z), 0.4–0.6 (5H) ppm。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 135.4 (s), 134.94 (s), 134.89 (s), 134.5 (s), 131.3 (2s), 124.6 (d), 124.4 (d), 124.3 (d), 123.3 (d), 123.1 (d), 122.0 (d), 39.69 (t), 39.67 (t), 26.9 (t), 26.72 (t), 26.69 (t), 26.5 (t), 25.6 (2q), 18.9 (d), 18.7 (q), 17.6 (2q), 16.03和16.01 (2q), 13.8 (q), 12.3 (d), 4.1和3.9 (2t) ppm。GC/MS (E/Z重叠): 203 (3%, $[\text{M}-15]^+$), 175 (8%), 147 (24%), 134 (12%), 133 (14%), 121 (10%), 107 (45%), 105 (11%), 95 (14%), 93 (25%), 91 (20%), 81 (34%), 79 (40%), 69 (100%), 67 (25%), 55 (18%), 53 (24%), 41 (86%), 39 (20%)。IR (膜): 2967 (s), 2916 (s), 2855 (s), 1443 (s), 1377 (s), 1170 (w), 1105 (m), 1044 (m), 1017 (m), 972 (m), 883 (m), 815 (s), 734 (w)。

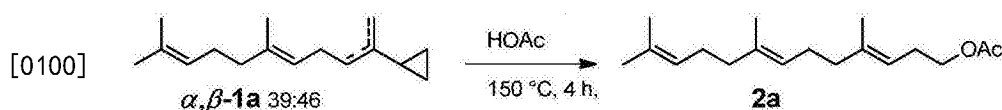
[0095] 实施例2. 从 Δ -法呢烯 β -1a制备E,E-高法呢基乙酸酯2a



[0097] 在压力管中, 在125°C在搅拌下加热(E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三烯-2-基)环丙烷 β -1a (1g, 4.6mmol) 和乙酸 (1.4g, 23mmol) 的均质混合物。在5小时之后GC揭示5%底物 β -1a, 41% α -异构体和54%乙酸酯2a (E/Z 74:26)。在125°C经过42小时之后, GC揭示完全转化为3% α -异构体和97%的乙酸酯2a (E/Z 74:26)。冷却至25°C之后, 打开压力管和将均质混合物倾倒入水 (50ml) 和叔丁基甲基醚 (50ml) 上。分相和水相用叔丁基甲基醚 (25ml) 萃取。经合并的有机层用浓 Na_2CO_3 水溶液 (30ml) 和水 (2x 50ml) 洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤和减压蒸发, 提供橙黄色透明液体 (1g)。在130°C/0.1毫巴瓶对瓶蒸馏提供0.95g (75%) 高烯丙基乙酸酯2a。

[0098] 高法呢醇乙酸酯2a的分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 5.1 (3H), 4.03 (2H), 2.35 (2H), 2.05 (s, 3H), 1.95–2.1 (8H), 1.72, 1.68, 1.63, 1.6 (4s, 12H) ppm。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 171.1 (2s, C=O), 138.3和138.2 (2s), 135.4 (Z, s) 和135.1 (E, s), 131.2 (2s), 124.32, 124.3, 123.9和123.8 (2x 2d), 119.8 (Z, d), 119.0 (E, d), 64.3 (Z, t), 64.1 (E, t), 39.7和39.6 (2t), 39.1 (Z, t), 27.5, 27.4, 26.72, 26.66, 26.5, 26.4 (2x 3t), 25.6, 23.4, 21.0, 17.6, 16.1, 16.0, 15.9 (4x 2q) ppm。GC/MS: rt 9.77 (2,3-Z-异构体), 9.91 (3,4-E-异构体) min. E/Z=74:26。MS (E-异构体): 278 (1%, M^+), 175 (3%), 149 (6%), 136 (28%), 123 (9%), 121 (13%), 107 (16%), 95 (10%), 94 (10%), 93 (20%), 82 (10%), 81 (67%), 79 (13%), 69 (100%), 68 (13%), 67 (20%), 43 (42%), 41 (36%)。Z-异构体的MS-数据几乎相同。IR (膜): 2966 (w), 2915 (w), 2855 (w), 1740 (s), 1442 (w), 1382 (w), 1363 (w), 1230 (s), 1032 (m), 975 (w), 891 (w), 836 (w), 636 (w)。

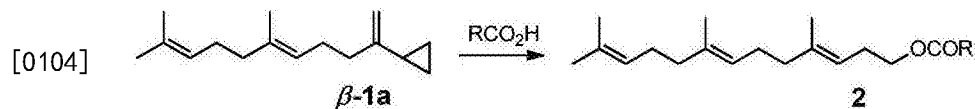
[0099] 实施例3. 从 Δ -法呢烯 α , β -1a制备E,E-高法呢基乙酸酯2a



[0101] 对于制备底物 α , β -1a参考专利文献 (Givaudan的优先权, 2013)。纯度: 39% α -异构体, 46% β -异构体, 10%法呢烯。

[0102] 乙酸酯2a按实施例4(表1,第4批)的描述制备自 Δ -法呢烯 α,β -1a(0.65g,3mmol)/乙酸(0.9g,15mmol)。在150℃经过11小时之后,后处理和瓶对瓶蒸馏获得0.64g(89%)乙酸酯2a,是透明无色油状物。E/Z-比率73:27。

[0103] 实施例4.在不同烷酸中的(E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三烯-2-基)环丙烷 β -1a的重排

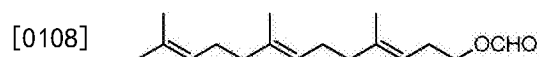


[0105]

批次	酸 RCO ₂ H	当量 酸	温度 [℃]	时间 [h]	产物 R =	% α -1a (GC) ^b	%2 (GC)	E/Z
1	HCO ₂ H	12	10℃	12 小时	H	/	67%	72:28
2	HCO ₂ H / HOAc	4 / 6	25℃	22 小时	H / Me ^a	/	86%	77:23
3	AcOH	24	110℃	44 小时	Me	3%	91%	74:26
4	AcOH	5	150℃	11 小时	Me	3%	93%	73:27
5	EtCO ₂ H	5	150℃	20 小时	Et	5%	91%	73:27
6	tBuCO ₂ H	8	180℃	43 小时	tBu	9%	85%	74:26
7	ClCH ₂ CO ₂ H	5	80℃	1 小时	ClCH ₂	/	95%	73:27
8	ClCH ₂ CO ₂ H	1	40℃	90 小时	ClCH ₂	/	100%	75:25
9	Cl ₂ CHCO ₂ H	1.2	25℃	73 小时	Cl ₂ CH	/	96%	75:25
10	Cl ₃ CO ₂ H	1.2	25℃	3 小时	CCl ₃	/	100 %	75:25
11	NC-CH ₂ CO ₂ H	2	65℃	5 小时	NC-CH ₂		100%	73:27

[0106] 表1:采用烷酸的 Δ -法呢烯 β -1a的重排。条件: Δ -法呢烯 β -1a与酸RCO₂H混合和在压力管中于指出的温度在搅拌下加热。后处理:将混合物倾倒在水和叔丁基甲基醚上,分相,水相用叔丁基甲基醚萃取,合并的有机层用浓Na₂CO₃水溶液和水洗涤,在MgSO₄上干燥,过滤和减压蒸发。a)比率R=H/Me 56:30b)分离的,粗制。

[0107] 实施例5. (7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-基甲酸酯

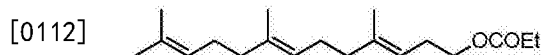


[0109] 按照实施例4表1批次1制备自(E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三烯-2-基)环丙烷 β -1a(0.5g,2.1mmol)和甲酸(1.2g,13mmol)。在12小时之后在10℃后处理,提供(7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-基甲酸酯(0.32g,57%),是粗制油状物。

[0110] 分析数据:¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):8.05(1H,HC=O),5.1(3H,HC=),4.15(2H,

CH₂O), 2.4 (2H), 1.95–2.15 (8H), 1.72, 1.68, 1.63, 1.6 (4s, 12H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 400MHz) 数据是一致的。GC/MS: r_T 9.41 (2,3-Z-异构体), 9.53 (3,4-E-异构体) min. E/Z = 72:28。MS (E-异构体): 264 (1%, M⁺), 175 (2%), 149 (4%), 137 (8%), 136 (24%), 123 (10%), 121 (11%), 107 (13%), 95 (10%), 94 (10%), 93 (13%), 81 (56%), 79 (11%), 69 (100%), 68 (10%), 67 (16%), 55 (9%), 53 (11%), 41 (43%)。Z-异构体的MS-数据是几乎相同的。

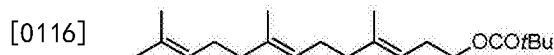
[0111] 实施例6. (7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-基丙酸酯



[0113] 按实施例4 (表1, 批次5) 的描述制备自 (E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三烯-2-基) 环丙烷β-1a (1g, 4.6mmol) 和丙酸 (1.7g, 23mmol)。在150℃ 20小时之后后处理, 提供 (7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-基丙酸酯 (1.2g, 88%), 是粗制黄色油状物。

[0114] 分析数据: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 5.1 (3H, HC=), 4.05 (2H, CH₂O), 2.3 (4H), 1.9–2.1 (8H), 1.72, 1.68, 1.65, 1.6 (4s, 12H), 1.15 (3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 400MHz) 数据是一致的。GC/MS: r_T 10.2 (2,3-Z-异构体), 10.3 (3,4-E-异构体) min. E/Z = 73:27。MS (E-异构体): 292 (1%, M⁺), 203 (1%), 175 (3%), 149 (6%), 137 (8%), 136 (28%), 123 (7%), 121 (13%), 107 (19%), 95 (12%), 94 (12%), 93 (21%), 82 (15%), 81 (74%), 79 (13%), 69 (100%), 68 (12%), 67 (21%), 57 (33%), 41 (33%)。Z-异构体的MS-数据是几乎相同的。IR (膜): 2967 (m), 2919 (m), 1737 (s), 1450 (m), 1380 (m), 1348 (m), 1273 (w), 1179 (s), 1082 (m), 1015 (m), 836 (w), 807 (w)。

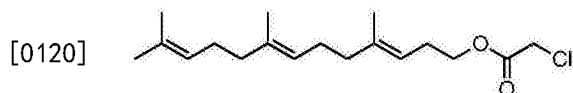
[0115] 实施例7. (7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-基特戊酸酯



[0117] 按实施例4 (表1, 批次6) 的描述制备自 (E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三烯-2-基) 环丙烷β-1a (1g, 4.8mmol) 和新戊酸 (2.3g, 23mmol)。在180℃ 经过43小时之后后处理, 提供 (7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-基特戊酸酯 (1.46g, 96%), 是淡黄色油状物。

[0118] 分析数据: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 5.1 (3H, HC=), 4.03 (2H, CH₂O), 2.3 (2H), 1.9–2.1 (8H), 1.72, 1.68, 1.65, 1.6 (4s, 12H), 1.24和1.2 (s, 9H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 400MHz) 数据是一致的。GC/MS: r_T 10.45 (2,3-Z-异构体), 10.63 (3,4-E-异构体) min. E/Z = 74:26。MS (E-异构体): 320 (0.5%, M⁺), 218 (0.5%), 203 (1%), 175 (3%), 149 (8%), 137 (11%), 136 (27%), 123 (8%), 121 (13%), 107 (17%), 95 (12%), 94 (13%), 93 (21%), 82 (15%), 81 (76%), 69 (100%), 68 (12%), 67 (20%), 57 (40%), 41 (38%)。Z-异构体的MS-数据是几乎相同的。IR (膜): 2967 (m), 2928 (m), 1729 (s), 1480 (m), 1451 (m), 1380 (m), 1397 (m), 1377 (m), 1284 (m), 1150 (s), 1036 (w), 975 (w), 939 (w), 838 (w), 770 (w)。

[0119] 实施例8. (7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-基2-氯乙酸酯

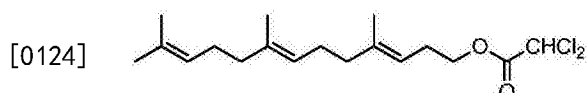


[0121] 按实施例4 (表1, 批次7) 的描述制备自 (E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三烯-2-基) 环丙烷β-1a (1g, 4.6mmol) 和2-氯乙酸 (2.2g, 23mmol)。在 80℃ 经过1.5小时之后后处理, 提供 (7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-基2-氯乙酸酯 (1.4g, 97%), 是淡黄色油状

物。

[0122] 分析数据： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 5.1 (3H, HC=), 4.15 (2H, CH_2O), 4.1 (2H, CH_2Cl), 2.4 (2H), 1.9–2.1 (8H), 1.72, 1.68, 1.63, 1.6 (4s, 12H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 数据是一致的。GC/MS: r_T 10.85 (2,3-Z-异构体), 10.99 (3,4-E-异构体) min. E/Z=73:27。MS (E-异构体): 312 (0.2%, M^+), 175 (1%), 149 (4%), 137 (7%), 136 (19%), 123 (10%), 121 (11%), 107 (12%), 95 (10%), 93 (13%), 82 (10%), 81 (60%), 79 (19%), 77 (15%), 69 (100%), 68 (10%), 67 (16%), 53 (10%), 41 (34%)。Z-异构体的MS-数据是几乎相同的。IR (膜): 2963 (m), 2916 (m), 1737 (s), 1448 (m), 1414 (m), 1379 (m), 1308 (m), 1289 (m), 1257 (m), 1167 (s), 989 (m), 929 (w), 836 (w), 788 (w), 697 (w)。

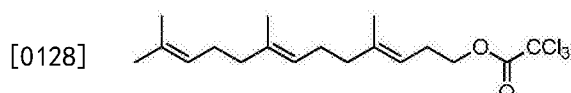
[0123] 实施例9. (7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-基2,2-二氯乙酸酯



[0125] 按实施例4 (表1, 批次9) 的描述制备自 (E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三烯-2-基) 环丙烷 β -1a (1g, 4.6mmol) 和2,2-二氯乙酸 (0.71g, 5.5mmol)。在25℃经过6小时之后后处理, 提供 (7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-基2,2-二氯乙酸酯 (1.6g, 定量), 是淡黄色油状物。

[0126] 分析数据： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 5.9 (1H, CHCl_2), 5.1 (3H, HC=), 4.2 (2H, CH_2O), 2.4 (2H), 1.9–2.1 (8H), 1.7–1.6 (4s, 12H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 数据是一致的。GC/MS: r_T 11.18 (2,3-Z-异构体), 11.33 (3,4-E-异构体) min. E/Z=75:25。MS (E-异构体): 346 (0.5%, M^+), 303 (0.5%), 175 (1%), 149 (4%), 137 (14%), 136 (32%), 123 (17%), 121 (18%), 107 (18%), 95 (15%), 93 (19%), 82 (12%), 81 (80%), 79 (15%), 77 (15%), 69 (100%), 68 (13%), 67 (24%), 53 (12%), 41 (42%)。Z-异构体的MS-数据是几乎相同的。

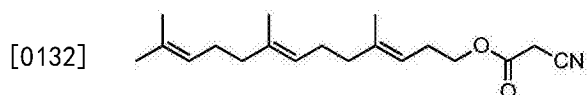
[0127] 实施例10. (7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-基2,2,2-三氯乙酸酯



[0129] 按实施例4 (表1, 批次10) 的描述制备自 (E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三烯-2-基) 环丙烷 β -1a (1g, 4.6mmol) 和2,2,2-三氯乙酸 (0.9g, 5.5mmol)。在25℃经过4小时之后后处理, 提供 (7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-基2,2,2-三氯乙酸酯 (1.6g, 定量), 是淡黄色油状物。

[0130] 分析数据： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 5.1 (3H, HC=), 4.3 (2H, CH_2O), 2.45 (2H), 1.9–2.1 (8H), 1.85–1.55 (4s, 12H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 数据是一致的。GC/MS: r_T 11.49 (2,3-Z-异构体), 11.66 (3,4-E-异构体) min. E/Z=75:25。MS (E-异构体): 380 (0.3%, M^+), 337 (0.2%), 149 (4%), 137 (10%), 136 (20%), 123 (10%), 121 (11%), 107 (10%), 95 (10%), 93 (10%), 82 (9%), 81 (59%), 69 (100%), 68 (13%), 67 (17%), 41 (31%)。Z-异构体的MS-数据是几乎相同的。

[0131] 实施例11. (7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-基2-氰基乙酸酯



[0133] 按实施例4(表1,批次11)的描述制备自(E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三烯-2-基)环丙烷 β -1a(1g,4.6mmol)和2-氰基乙酸(0.8g,9.2mmol)。在65℃经过5小时之后后处理,提供(7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-基2-氰基乙酸酯(1.37g,98%),是褐色树脂。

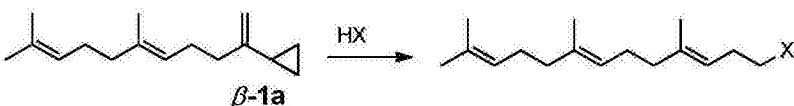
[0134] 分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,400MHz):5.1(3H,HC=),4.15(2H, CH_2O),3.45(2H),2.4(2H),1.9-2.1(8H),1.75-1.6(4s,12H)ppm。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ,400MHz)数据是一致的。GC/MS: r_T 11.3(2,3-Z-异构体),11.43(3,4-E-异构体)min.E/Z=73:27。MS(E-异构体):303(0.5%, M^+),260(1%),149(4%),137(8%),136(17%),123(14%),121(10%),107(12%),95(10%),93(13%),81(59%),79(10%),69(100%),68(21%),67(18%),53(10%),41(26%)。Z-异构体的MS-数据是几乎相同的。

[0135] 实施例12.(7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-醇

[0136] 

[0137] 在压力管中,将(E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三烯-2-基)环丙烷 β -1a(1g,4.6mmol),十二烷(0.2g,1.15mmol,内标)和L-(+)-酒石酸(1g,6.9mmol)的混合物在搅拌下在150℃加热。在18小时且完全转化(根据GC)之后,将混合物倾倒至水(50ml)和甲苯(50ml)。分相,水相用甲苯(50ml)萃取。经合并的有机层用浓 Na_2CO_3 水溶液(50ml)和浓NaCl(2x50ml)溶液洗涤,在 MgSO_4 上干燥,过滤和减压蒸发,提供褐色树脂(1.35g),将其与30% KOH水溶液(4.3ml)混合,在25℃搅拌2小时。GC分析根据内标揭示形成96%(7E)-4,8,12-三甲基十三碳-3,7,11-三烯-1-醇。E/Z比率68:22。E-异构体的分析数据与文献中的相符,参见例如P.Kocienski,S.Wadman J.Org.Chem.54,1215(1989)。

[0138] 实施例13.用氢卤酸重排(E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三烯-2-基)环丙烷 β -1a

[0139] 

[0140]

批次	氢卤酸	当量 酸	添加剂, 溶剂	温度 [°C]	时间 [h]	产物 X =	α -1a (GC) _a	%2 (GC) ^a	E/Z
1	HCl 32%	1	MeCN	25°C	3 小 时	Cl	/	100%	79:2 1
2	HCl 32%	1.2	HOAc	25°C	3 小 时	Cl		100%	77:2 3
3	HCl 32%	2	NMP	100°C	2 小 时	Cl		97%	78:2 2
4	HCl 32%	1	10% SDS _b	25°C	24 小 时	Cl	5%	89%	82:1 8
5	HBr 48%	1	MeCN	0°C	2 小 时	Br	2%	97%	78:2 2
6	HBr 48%	1	HOAc	25°C	1 小 时	Br		100%	77:2 3
7	HBr 48%	1	10% SDS _b	25°C	2 小 时	Br		100%	81:1 9
8	HI 67%	1.1	MeCN	0°C	2 小 时	I		100%	77:2 3

[0141] 表2:用氢卤酸重排 Δ -法呢烯 β -1a。定量转化。a) 根据粗制产物NMR,纯度好。b) 十二烷基硫酸钠(SDS)。

[0142] 实施例14. (10E)-13-氯-2,6,10-三甲基十三碳-2,6,10-三烯

[0143] 

[0144] 在0°C将32%HCl水溶液(2.6g, 23mmol)滴加至(E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三烯-2-基)环丙烷 β -1a(5g, 23mmol)/乙腈(75ml)。在该温度1小时之后,将均质混合物在25°C搅拌3小时,然后倾倒入浓Na₂SO₃(50ml)上。在加入乙酸乙酯(100ml)和分相之后,水相用乙酸乙酯(50ml)萃取。经合并的有机相用浓NaCl水溶液洗涤,在MgSO₄上干燥,过滤和减压蒸发,提供5.75g(98%)粗制淡黄色油状物。

[0145] 分析数据:¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 5.1(3H, HC=), 3.45(2H, CH₂Cl), 2.45(2H), 1.95-2.15(8H), 1.75-1.6(4s, 12H) ppm. ¹³C-NMR(CDCl₃, 400MHz): 138.3和138.2(2s), 135.5和135.3(2s), 131.3和131.2(2s), 124.35和124.3(2d), 123.9和123.7(2d) 120.6和119.8(2d), 44.5和44.3(2t), 39.7(2t), 39.6(2t), 32.0, 31.5和31.4(4t), 26.7和26.4(2t), 25.6(2q), 23.4(q), 17.6和16.2(2q), 16.0和15.95(3q) ppm. GC/MS: r_T 9.17(2,3-Z-异构体), 9.29(3,4-E-异构体) min. E/Z=79:21. MS(E-异构体): 254(0.5%, M⁺), 211(1%), 185(1%), 136(14%), 123(11%), 95(13%), 81(51%), 69(100%), 68(10%), 67(17%), 55(19%), 53(12%), 41(41%)。Z-异构体的MS-数据是几乎相同的。IR(膜): 2964(m), 2916(s), 2854(m), 1719(w), 1667(w), 1443(s), 1377(m), 1315(w), 1293(w), 1239(w), 1151(w), 1107(m), 1047(w), 983(w), 888(w), 832(m), 718(m), 657(m)。

[0146] 实施例15. (10E)-13-溴-2,6,10-三甲基十三碳-2,6,10-三烯

[0147] 

[0148] 在0°C,将48%HBr水溶液(3.9g, 28mmol)滴加至(E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三

烯-2-基)环丙烷 β -1a (5g, 23mmol) 和十二烷基硫酸钠 (0.25g, 0.9mmol) 的混合物。在该温度 30 分钟之后, 在 25℃ 将均质混合物搅拌 3 小时, 然后倾倒至水 (50ml) 和叔丁基甲基醚 (100ml) 上。在分相之后, 水相用叔丁基甲基醚 (100ml) 萃取。经合并的有机相用 10% Na_2CO_3 水溶液 (2x 50ml) 和水 (2x 50ml) 洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤和减压蒸发, 提供 5.89g (86%) 粗制淡黄色油状物, 提供在 140℃/0.07 毫巴瓶对瓶蒸馏将其进一步纯化, 提供 4.9g (72%) 的 (10E)-13-溴-2,6,10-三甲基十三碳-2,6,10-三烯, 是淡黄色油状物。主要级分的纯度: 89.1% (NMR, 用标准茴香醛)。

[0149] 分析数据: ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): 5.1 (3H, HC=), 3.35 (2H, CH_2Br), 2.55 (2H), 1.95-2.15 (8H), 1.55-1.7 (4s, 12H) ppm. ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 400MHz): 138.7 和 138.6 (2s), 135.5 和 135.2 (2s), 131.3 (2s), 124.4 和 124.3 (2d), 123.9 和 123.7 (2d), 121.6 和 120.9 (2d), 39.7 和 39.6 (2t), 32.9 和 32.8 (2t), 32.0, 31.7 和 31.6 (4t), 26.8 和 26.7 (2t), 26.4 (2t), 25.7 (2q), 23.4 (q), 17.7 (q), 16.3 和 16.0 (4q) ppm. GC/MS: rt 9.62 (2,3-Z-异构体), 9.75 (3,4-E-异构体) min. E/Z = 81:19. MS (E-异构体): 298 和 300 (0.1%, M^+), 255 和 257 (0.2%), 229 和 231 (0.5%), 187 和 188 (2%), 137 (10%), 136 (32%), 123 (15%), 121 (10%), 95 (14%), 93 (10%), 81 (53%), 69 (100%), 68 (10%), 67 (20%), 55 (11%), 53 (10%), 41 (39%). Z-异构体的 MS-数据是几乎相同的。IR (膜): 2965 (m), 2915 (s), 2854 (m), 1666 (w), 1439 (s), 1377 (s), 1302 (m), 1267 (m), 1204 (m), 1151 (w), 1107 (w), 983 (w), 926 (w), 885 (w), 833 (m), 745 (w), 643 (m)。

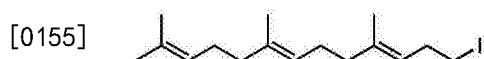
[0150] 实施例 16. 高法呢醇, 来自 (10E)-13-溴-2,6,10-三甲基十三碳-2,6,10-三烯



[0152] 在 Moiseenkov et al. (The New Journal for Organic Synthesis 22, 225-226, 1990) 描述的条件, 将 (10E)-13-溴-2,6,10-三甲基十三碳-2,6,10-三烯 (1.28g, 4.3mmol), KOAc (2.4g, 24.4mmol) 和 16-冠-6 (80mg, 0.3mmol, 7%) 的混合物在乙腈 (15ml) 中在搅拌下和氮下回流 3 小时。在 25℃ 加入水 (50ml) 和叔丁基甲基醚 (50ml), 分相, 水相用叔丁基甲基醚 (50ml) 萃取。经合并的有机相用浓 NaCl 水溶液 (50ml) 洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤和减压蒸发, 提供 1.12g (85%) 高法呢基乙酸酯, 是粗制油状物。该中间体的分析数据与实施例 2 制备的相同化合物等同。

[0153] 将这样获得的高法呢基乙酸酯加至 KOH (0.5g, 8.5mmol) / MeOH (4ml)。红色溶液在 25℃ 搅拌 2 小时。按第一步骤的描述后处理 (加入 HOAc), 提供 0.85g 高法呢醇 (84%, 基于溴化物), 是透明淡黄色液体和 E/Z 82:18。分析数据与实施例 12 中制备的相同化合物等同。

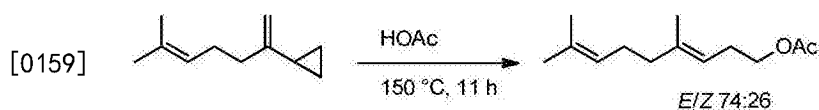
[0154] 实施例 17. (10E)-13-碘-2,6,10-三甲基十三碳-2,6,10-三烯



[0156] 在 0℃, 在搅拌下将 67% HI 水溶液 (0.53g, 2.75mmol) 滴加至 (E)-(6,10-二甲基十一-1,5,9-三烯-2-基)环丙烷 β -1a (0.5g, 2.3mmol) / 乙腈 (10ml)。在该温度 2 小时之后, GC 检查完全转化, 将橙色混合物倾倒至浓 Na_2SO_3 水溶液 (20ml) 上。在加入乙酸乙酯 (50ml) 和分相之后, 水相用乙酸乙酯 (25ml) 萃取。经合并的有机相用浓 NaCl 水溶液 (25ml) 洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤和减压蒸发, 提供 0.72g (91%) 粗制淡黄色油状物。

[0157] 分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 5.1 (3H, HC=), 3.1 (2H, CH_2I), 2.55 (2H), 1.95–2.15 (8H), 1.6–1.7 (4s, 12H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 138.2和138.1 (2s), 135.5和135.2 (2s), 131.3和131.2 (2s), 124.4, 124.3, 123.9, 123.72, 121.7和123.0 (6d), 39.7和39.6 (2t), 32.4, 32.3和32.1 (4t), 26.75和26.7 (2t), 26.4 (2t), 25.7 (2q), 17.7 (q), 16.3和16.0 (3q), 6.0和5.9 (2t) ppm. GC/MS: r_{T} 10.14 (2, 3-Z-异构体), 10.28 (3, 4-E-异构体) min. E/Z=77:23. MS (E-异构体): 346 (0.2%, M^+), 303 (0.4%), 149 (2%), 137 (8%), 136 (28%), 123 (12%), 121 (8%), 95 (18%), 81 (55%), 69 (100%), 67 (30%), 55 (16%), 53 (12%), 41 (43%). Z-异构体的MS-数据是几乎相同的. IR (膜): 2964 (m), 2914 (s), 2853 (m), 1741 (w), 1664 (w), 1441 (s), 1376 (m), 1245 (m), 1210 (w), 1164 (s), 1108 (w), 983 (w), 833 (m), 741 (w)。

[0158] 实施例18. 从 Δ -月桂烯制备E-高香叶醇乙酸酯

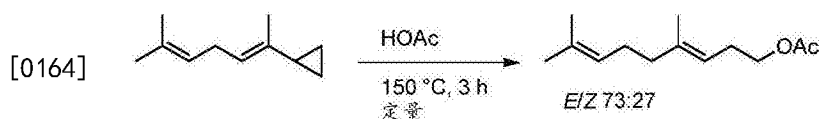


[0160] 对于制备底物 Δ -月桂烯参见专利文献 (Givaudan的优先权, 2013)。

[0161] Δ -月桂烯 (1g, 6.7mmol) 和乙酸 (2g, 33.3mmol) 在压力管中在150°C加热12小时。在完全转化 (GC) 之后, 将均质混合物倾倒入水 (100ml) 和叔丁基甲基醚 (50ml) 上。在分相之后, 水相用叔丁基甲基醚 (50ml) 萃取。经合并的有机相用10% Na_2CO_3 水溶液 (50ml) 和水 (2x 50ml) 洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 减压蒸发。粗制产物 (1.4g) 含有68% E-高香叶醇乙酸酯, 25% Z-高香叶醇乙酸酯和4% Δ -罗勒烯。

[0162] 高香叶醇乙酸酯的分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 5.1 (2H), 4.0 (2H), 2.3 (2H), 2.05 (s, 3H), 1.95–2.1 (2H), 1.72, 1.7, 1.61, 1.605, 1.6 (5s, 9H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 171.1 (2s, C=O), 138.3和138.2 (2s), 131.7和131.5 (2s), 124.1和124.0 (2d), 119.9 (Z, d), 119.0 (E, d), 64.3 (Z, t), 64.1 (E, t), 39.6 (t), 32.0 (t), 27.5和27.4 (2t), 27.0 (q), 25.6和25.5 (2t), 25.7, 23.4, 21.0, 17.7, 17.6和17.1 (6q) ppm. GC/MS: r_{T} 7.2 (2, 3-Z-异构体), 7.34 (3, 4-E-异构体) min. E/Z=74:26. MS (E-异构体): 210 (0.1%, M^+), 150 (20%), 135 (12%), 121 (8%), 107 (19%), 82 (18%), 81 (48%), 69 (100%), 67 (21%), 43 (48%), 41 (37%). Z-异构体的MS-数据是几乎相同的. IR (膜): 2966 (w), 2916 (w), 1739 (s), 1446 (w), 1364 (m), 1230 (s), 1108 (w), 1032 (m), 975 (w), 894 (w), 836 (w), 635 (w)。

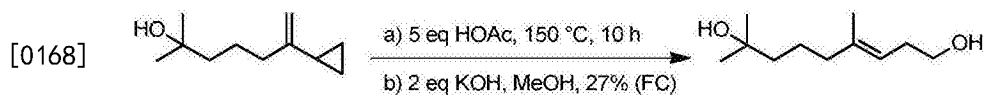
[0163] 实施例19. 从 Δ -罗勒烯制备E-高香叶醇乙酸酯



[0165] 对于制备底物 Δ -罗勒烯参见专利文献 (Givaudan的优先权, 2013)。

[0166] Δ -罗勒烯 (3g, 20.2mmol) 和乙酸 (5g, 0.1mol) 在压力管中在150°C加热3小时。按实施例17的描述后处理, 提供3.5g的深红色液体, 根据GCMS其含有73% E-高香叶醇乙酸酯和27% Z-高香叶醇乙酸酯。在100°C/0.05毫巴瓶对瓶蒸馏, 提供2.2g (52%) 高香叶醇乙酸酯, 是无色液体, 其分析数据与实施例18中制备的得自高香叶醇乙酸酯的化合物等同。

[0167] 实施例20. 从 Δ -月桂烯醇制备 (E)-4,8-二甲基非3-烯-1,8-二醇



[0169] 对于制备底物 Δ -羟基月桂烯醇参见专利文献 (Givaudan 的优先权, 2013)。

[0170] Δ -羟基月桂烯醇 (0.5g, 3mmol) 和乙酸 (0.9g, 15mmol) 在 150 °C 加热 10 小时。按实施例 17 的描述后处理, 提供 0.6g 的粗制乙酸酯 (E/Z 72:28), 根据 GC 其纯度为 75%。将甲醇 (6ml) 和 30% 含水 KOH (1.7ml) 加入残余物。在 25 °C 搅拌 1 小时之后, 加入浓 NaCl 水溶液 (50ml) 和叔丁基甲基醚 (50ml)。分相, 水相用叔丁基甲基醚 (50ml) 萃取。合并有机相, 用水洗涤 (50ml), 在 MgSO_4 上干燥, 过滤和减压蒸发, 提供 0.44g 的粗制二醇 (E/Z 72:28), 将其通过快速色谱法在硅胶上纯化, 用洗脱液己烷/叔丁基甲基醚 1:1, 提供 (E)-4,8-二甲基非-3-烯-1,8-二醇 (0.28g, 50%), 是无色油状物。

[0171] 分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 5.1 (1H), 3.65 (2H), 2.3 (2H), 2.1 (2H), 1.45 (4H), 1.23 (s, 6H), 1.21 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 138.3 (s), 120.05 (d), 71.0 (s, tBuOH), 62.5 (t), 43.4 (t), 40.1 (t), 31.5 (t), 29.3 (q), 22.6 (2t), 16.1 (q) ppm. GC/MS: rt 7.29 (2,3-Z-异构体), 7.38 (3,4-E-异构体) min. E/Z=94:6. MS (E-异构体): 168 (3%, M^+), 153 (4%), 135 (10%), 124 (15%), 112 (37%), 110 (13%), 97 (21%), 82 (18%), 81 (100%), 79 (33%), 69 (38%), 66 (25%), 67 (39%), 59 (53%), 55 (19%), 43 (38%), 41 (29%), 30 (24%)。Z-异构体的 MS-数据是几乎相同的。