



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118804908 A

(43) 申请公布日 2024.10.18

(21) 申请号 202380024605.1

(22) 申请日 2023.03.01

(30) 优先权数据

22159463.3 2022.03.01 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/055069 2023.03.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/166004 EN 2023.09.07

(71) 申请人 弗门尼舍有限公司

地址 瑞士萨蒂尼

(72) 发明人 O·克诺普夫 J·J·雷德豪泽

N·波伊利尔 L·马力诺尼

(74) 专利代理机构 北京三幸商标专利事务所

(普通合伙) 11216

专利代理师 刘卓然

(51) Int.Cl.

C07C 45/59 (2006.01)

C07C 47/232 (2006.01)

C07C 67/293 (2006.01)

C07C 69/157 (2006.01)

C07D 317/12 (2006.01)

C07D 317/24 (2006.01)

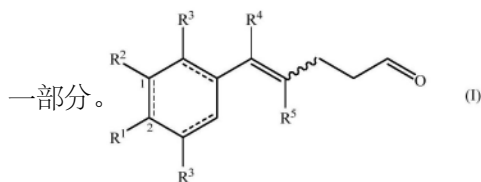
权利要求书4页 说明书22页

(54) 发明名称

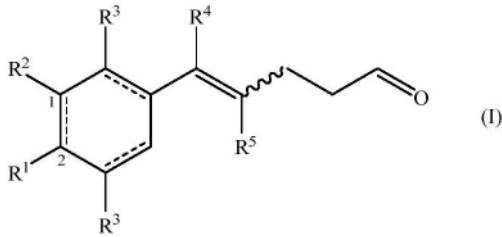
制备 γ, δ -不饱和醛衍生物的方法

(57) 摘要

本发明涉及有机合成领域,更具体而言,涉及一种制备式(I)化合物的方法。式(III)化合物、式(IV)化合物和式(V)化合物也是本发明的

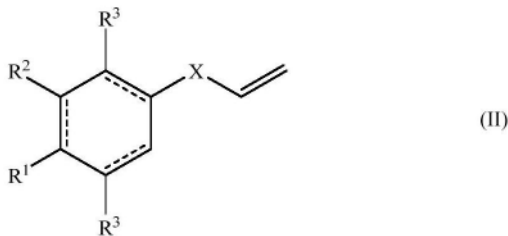


1. 一种制备式 (I) 化合物的方法,



该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,其上各自可选地取代有羟基或 C_{1-3} 烷氧基;或者 R^1 和 R^2 合在一起形成 C_{3-8} 环烷基或 C_{5-8} 环烯基;或者两个 R^3 合在一起为 C_{1-3} 烷二基; R^4 和 R^5 彼此独立地为氢原子、甲基或乙基;

该方法包括从式 (II) 化合物开始的加氢甲酰化和消除步骤,



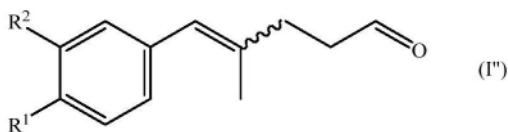
该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中虚线、 R^1 、 R^2 和 R^3 具有与式 (I) 化合物中定义相同的含义,并且 X 代表 $CR^4(OC(=O)R^6)CHR^5$ 或 $CHR^4C(OC(=O)R^6)(R^5)$ 基团,其中 R^4 和 R^5 具有与式 (I) 化合物中定义相同的含义,并且 R^6 为氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、苯基或可选地取代有一至三个卤素原子的 C_{1-3} 烷基。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中 R^5 为甲基。

3. 根据权利要求1至2中任一项所述的方法,其中 R^4 为氢原子。

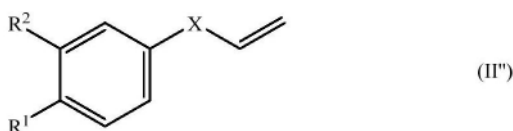
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢原子或 C_{1-3} 烷基。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中式 (I) 化合物符合式 (I''),



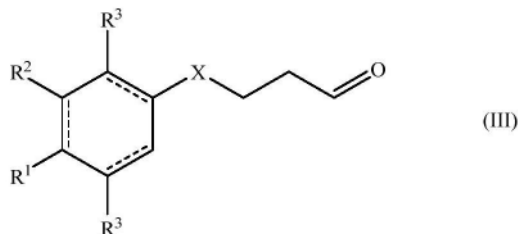
该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中每个 R^1 和 R^2 具有与权利要求1中定义相同的含义;

并且所述式 (II) 化合物符合式 (II''),



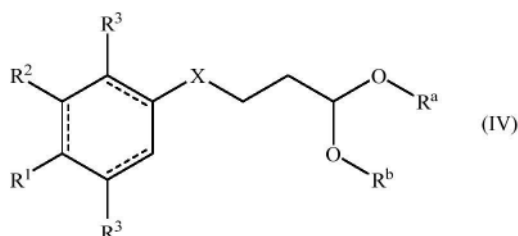
该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中每个 R^1 和 R^2 具有与权利要求1中定义相同的含义,并且 X 代表 $CH(OC(=O)R^6)CHMe$ 或 $CH_2C(OC(=O)R^6)(Me)$,其中 R^6 为氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、苯基或可选地取代有一至三个卤素原子的 C_{1-3} 烷基。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中R⁶为甲基。
 7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中R²为氢原子。
 8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中R¹为甲基或乙基。
 9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中该方法包括以下步骤:
 a) 将式(II)化合物加氢甲酰化,得到式(III)化合物,



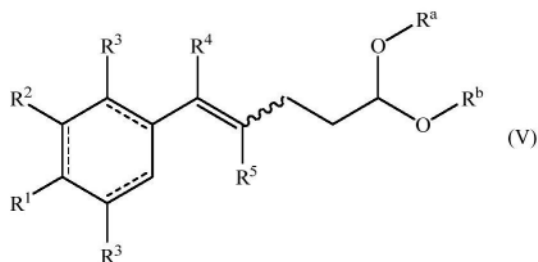
该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中虚线、X、R¹、R²和R³具有与权利要求1至8中定义相同的含义;

- b) 将步骤a)中获得的化合物式(III)的醛基保护为式(IV)的缩醛形式,



该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中虚线、X、R¹、R²和R³具有权利要求1至8中定义相同的含义,并且R^a和R^b彼此独立地代表C₁₋₄烷基,或者R^a和R^b合在一起代表C₂₋₆烷二基,优选R^a和R^b合在一起代表(CH₂)_n基团,其中n为2或3;

- c) 消除式(IV)化合物的OC(=O)R⁶基团,可选地随后进行异构化,以形成式(V)化合物,

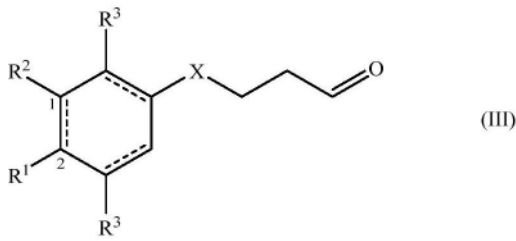


该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中虚线、R¹、R²、R³、R⁴和R⁵具有与权利要求1至8中定义相同的含义,且R^a和R^b具有与上文定义相同的含义;以及

- d) 使缩醛基脱保护,得到式(I)化合物。

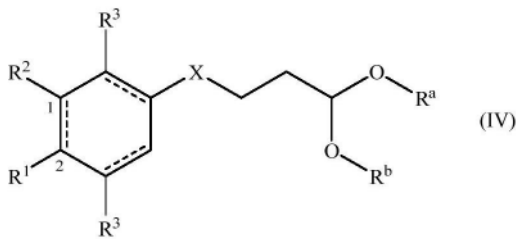
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述加氢甲酰化是在铑催化剂存在下进行的。

11. 式(III)化合物,



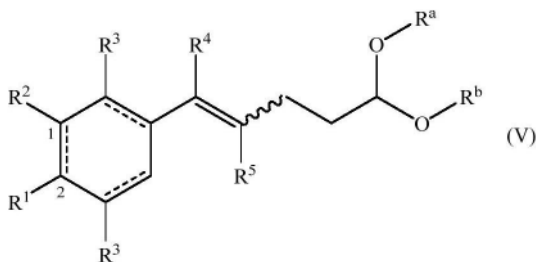
该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,其上各自可选地取代有羟基或 C_{1-3} 烷氧基;或者 R^1 和 R^2 合在一起形成 C_{3-8} 环烷基或 C_{5-8} 环烯基;或者两个 R^3 合在一起为 C_{1-3} 烷二基; X 代表 $CR^4(OC(=O)R^6)CHR^5$ 或 $CHR^4C(OC(=O)R^6)(R^5)$,其中 R^4 和 R^5 彼此独立地为氢原子、甲基或乙基,且 R^6 为氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、苯基或可选地取代有一至三个卤素原子的 C_{1-3} 烷基,条件是排除乙酸5-氧代-1-苯基戊酯。

12. 式 (IV) 化合物,



该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,其上各自可选地取代有羟基或 C_{1-3} 烷氧基;或者 R^1 和 R^2 合在一起形成 C_{3-8} 环烷基或 C_{5-8} 环烯基;或者两个 R^3 合在一起为 C_{1-3} 烷二基; X 代表 $CR^4(OC(=O)R^6)CHR^5$ 或 $CHR^4C(OC(=O)R^6)(R^5)$,其中 R^4 和 R^5 彼此独立地为氢原子、甲基或乙基,且 R^6 为氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、苯基或可选地取代有一至三个卤素原子的 C_{1-3} 烷基; R^a 和 R^b 彼此独立地代表 C_{1-4} 烷基,或者 R^a 和 R^b 合在一起代表 C_{2-6} 烷二基,优选地 R^a 和 R^b 合在一起代表 $(CH_2)_n$ 基团,其中 n 为2或3。

13. 式 (V) 化合物,



该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,其上各自可选地取代有羟基或 C_{1-3} 烷氧基;或者 R^1 和 R^2 合在一起形成 C_{3-8} 环烷基或 C_{5-8} 环烯基;或者两个 R^3 合在一起为 C_{1-3} 烷二基; R^4 和 R^5 彼此独立地代表氢原子、甲基或乙基; R^a 和 R^b 彼此独立地代表 C_{1-4} 烷基,或者 R^a 和

R^b 合在一起为 C_{2-6} 烷二基,优选地 R^a 和 R^b 合在一起为 $(CH_2)_n$ 基团,其中 n 为2或3;条件是排除2-(4-环己基丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷、2-(4-苯基丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷和2-(4-苯基戊-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷。

制备 γ, δ -不饱和醛衍生物的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成领域,更具体而言,涉及一种制备式 (I) 化合物的方法。式 (III) 化合物、式 (IV) 化合物和式 (V) 化合物也是本发明的一部分。

背景技术

[0002] 在香料 (perfumery, 日化香精) 行业,一直需要提供能赋予新感官香调 (note) 的化合物。特别是,人们对醛香香调很感兴趣,醛香香调代表山谷百合 (lily of the valley) 气味的关键感官细微香调 (facet) 之一。因此,特别需要赋予所述香调的化合物来重现铃兰 (muguet) 的微妙花香,这种花香即使是用于产生精油的最温和的提取方法也无法存留。式 (I) 的 γ, δ -不饱和醛代表能赋予铃兰-醛香嗅觉家族香调的化合物,例如 W02010052635、W02013117433 或 W02015000821 中报道的化合物。然而,获得这些化合物的过程非常繁琐,导致所需化合物的收率和/或选择性较低。

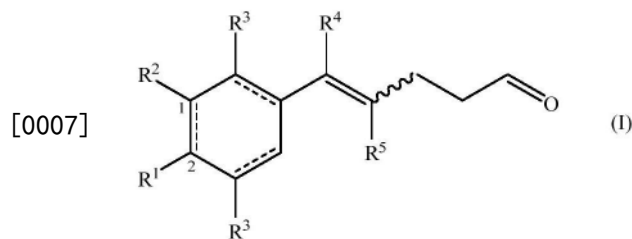
[0003] 作为具有工业价值的产品,我们始终需要能够提高选择性、收率或生产率的新工艺。

[0004] 作为本发明目的的式 (III)、式 (IV) 和式 (V) 化合物在制备式 (I) 化合物的背景下从未被报道或暗示过。

发明内容

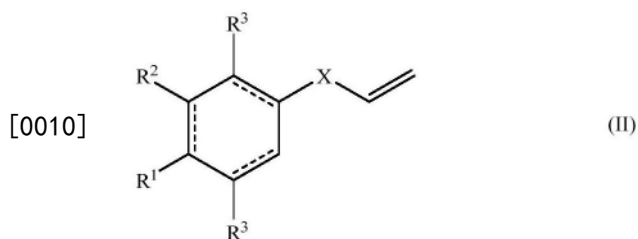
[0005] 本发明涉及一种以式 (II) 化合物为原料,以高收率和高选择性制备式 (I) 化合物的新方法。本发明方法代表了一种制备式 (I) 化合物的新的有效的途径。

[0006] 因此,本发明的第一个目的是制备式 (I) 化合物的方法,



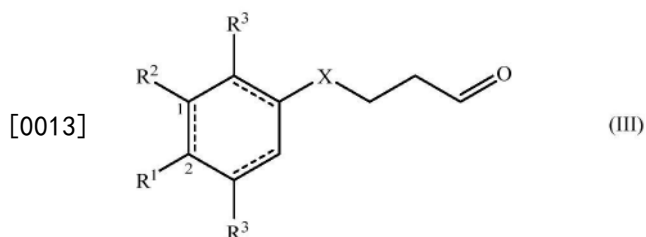
[0008] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,其上各自可选地取代有羟基或 C_{1-3} 烷氧基;或者 R^1 和 R^2 合在一起形成 C_{3-8} 环烷基或 C_{5-8} 环烯基;或者两个 R^3 合在一起为 C_{1-3} 烷二基; R^4 和 R^5 彼此独立地为氢原子、甲基或乙基;

[0009] 该方法包括从式 (II) 化合物开始的加氢甲酰化和消除步骤,



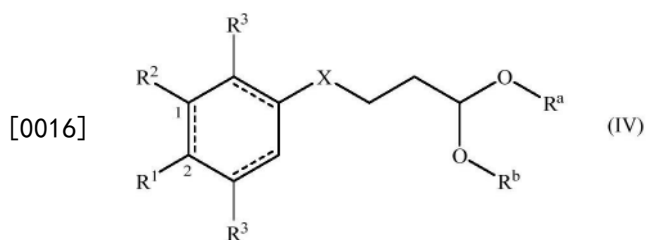
[0011] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中虚线、 R^1 、 R^2 和 R^3 具有与式(I)化合物中定义相同的含义,并且X代表 $CR^4(OC(=O)R^6)CHR^5$ 或 $CHR^4C(OC(=O)R^6)(R^5)$ 基团,其中 R^4 和 R^5 具有与式(I)化合物中定义相同的含义,并且 R^6 为氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、苯基或可选地取代有一至三个卤素原子的 C_{1-3} 烷基。

[0012] 本发明的第二个目的是提供一种式(III)化合物,



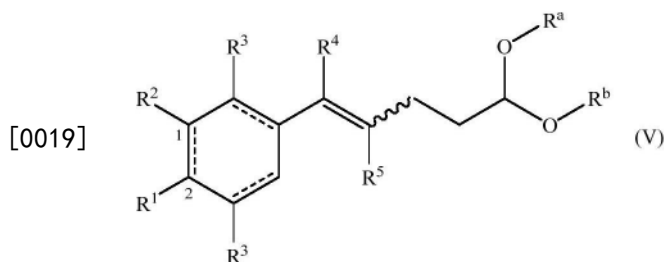
[0014] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,其上各自可选地取代有羟基或 C_{1-3} 烷氧基;或者 R^1 和 R^2 合在一起形成 C_{3-8} 环烷基或 C_{5-8} 环烯基;或者两个 R^3 合在一起为 C_{1-3} 烷二基;X代表 $CR^4(OC(=O)R^6)CHR^5$ 或 $CHR^4C(OC(=O)R^6)(R^5)$,其中 R^4 和 R^5 彼此独立地为氢原子、甲基或乙基,且 R^6 为氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、苯基或可选地取代有一至三个卤素原子的 C_{1-3} 烷基,条件是排除乙酸5-氧代-1-苯基戊酯。

[0015] 本发明的另一个目的是提供一种式(IV)化合物,



[0017] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,其上各自可选地取代有羟基或 C_{1-3} 烷氧基;或者 R^1 和 R^2 合在一起形成 C_{3-8} 环烷基或 C_{5-8} 环烯基;或者两个 R^3 合在一起为 C_{1-3} 烷二基;X代表 $CR^4(OC(=O)R^6)CHR^5$ 或 $CHR^4C(OC(=O)R^6)(R^5)$,其中 R^4 和 R^5 彼此独立地为氢原子、甲基或乙基,且 R^6 为氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、苯基或可选地取代有一至三个卤素原子的 C_{1-3} 烷基; R^a 和 R^b 彼此独立地代表 C_{1-4} 烷基,或者 R^a 和 R^b 合在一起代表 C_{2-6} 烷二基,优选地 R^a 和 R^b 合在一起代表 $(CH_2)_n$ 基团,其中n为2或3。

[0018] 本发明的另一个目的是提供一种式(V)化合物,

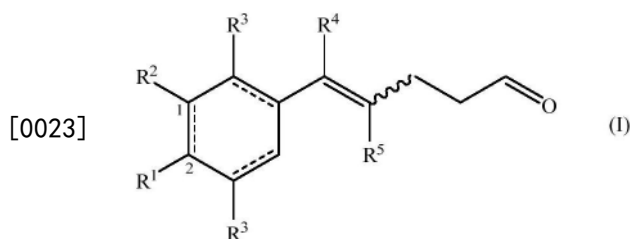


[0020] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,其上各自可选地取代有羟基或 C_{1-3} 烷氧基;或者 R^1 和 R^2 合在一起形成 C_{3-8} 环烷基或 C_{5-8} 环烯基;或者两个 R^3 合在一起为 C_{1-3} 烷二基; R^4 和 R^5 彼此独立地代表氢原子、甲基或乙基; R^a 和 R^b 彼此独立地代表 C_{1-4} 烷基,或者 R^a 和 R^b 合在一起为 C_{2-6} 烷二基,优选地 R^a 和 R^b 合在一起为 $(CH_2)_n$ 基团,其中 n 为2或3;条件是排除2-(4-环己基丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷、2-(4-苯基丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷和2-(4-苯基戊-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷。

具体实施方式

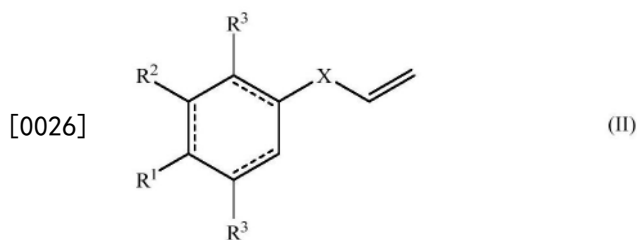
[0021] 现已令人惊奇地发现,有价值的式(I)化合物可由如下式(III)、式(IV)和式(V)所定义的新的化学中间体获得。与现有技术中已知的方法相比,本发明的方法代表了一种总体更高的收率获得式(I)化合物的新途径。

[0022] 因此,本发明的第一个目的是制备式(I)化合物的方法,



[0024] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,其上各自可选地取代有羟基或 C_{1-3} 烷氧基;或者 R^1 和 R^2 合在一起形成 C_{3-8} 环烷基或 C_{5-8} 环烯基;或者两个 R^3 合在一起为 C_{1-3} 烷二基; R^4 和 R^5 彼此独立地为氢原子、甲基或乙基;

[0025] 该方法包括从式(II)化合物开始的加氢甲酰化和消除步骤,



[0027] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中虚线、 R^1 、 R^2 和 R^3 具有与式(I)化合物中定义相同的含义,并且 X 代表 $-C(R^4)(OC(=O)R^6)-CH(R^5)-$ 或 $-CH(R^4)-$

C(OC(=O)R⁶)(R⁵)-基团,其中R⁴和R⁵具有与式(I)化合物中定义相同的含义,并且R⁶为氢原子、C₁₋₃烷氧基、苯基或可选地取代有一至三个卤素原子的C₁₋₃烷基。

[0028] 为了清楚起见,通过表述“其任何一种立体异构体或它们的混合物”或类似表述,是指本领域技术人员理解的通常含义,即式(I)和式(II)化合物可以是纯的对映异构体,或多种对映异构体的混合物。换句话说,式(I)和式(II)化合物可以具有至少一个立体中心,其可以具有两种不同的立体化学(例如R或S)。式(I)和式(II)化合物甚至可以是纯的对映异构体的形式,或者是多种对映异构体的混合物的形式。当式(I)和式(II)化合物具有多于一个立体中心时,式(I)和式(II)化合物甚至可以是纯的非对映异构体的形式,或者是多种非对映异构体的混合物的形式。式(I)和式(II)化合物可以是外消旋形式或非外消旋(scalemic)形式。因此,式(I)和式(II)化合物可以是一种立体异构体,或者是包含各种立体异构体或由各种立体异构体组成的物质组合物的形式。

[0029] 为了清楚起见,通过式(I)化合物或类似化合物中的波浪键,是指本领域技术人员所理解的通常含义,即双键可以具有对应于Z异构体的顺式构型、对应于E异构体的反式构型或它们的混合物的形式。换句话说,式(I)化合物可以是其E或Z异构体的形式或它们的混合物的形式,例如,本发明方法导致由一种或多种具有相同化学结构但双键构型不同的式(I)化合物组成的物质组合物。具体而言,化合物(I)可以是异构体E和Z组成的混合物的形式,其中所述异构体E占总混合物的至少25%、至少35%、至少50%或甚至至少75%(即混合物E/Z介于75/25和100/0之间)。

[0030] 为了清楚起见,通过表述“所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其它虚线为碳碳单键”或类似表述,是指本领域技术人员所理解的通常含义,即所述虚线所连接的碳原子,例如碳1和碳2之间的整个键(实线和虚线)为碳碳单键或双键。

[0031] 术语“可选地/任选地/视情况(optionally)”被理解为将被可选地取代的某个基团可以或不可以取代有某个官能团。

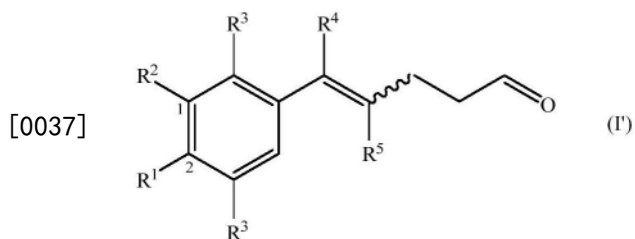
[0032] 为了清楚起见,通过表述“包括加氢甲酰化和消除步骤”,是指加氢甲酰化反应和消除反应可以以任何顺序进行。换句话说,本发明的方法可以包括加氢甲酰化步骤,然后是消除步骤,或者本发明的方法可以包括消除步骤,然后是加氢甲酰化步骤。

[0033] 术语“烷基”和“烯基”应理解为包括支链和直链的烷基和烯基。术语“烯基”和“环烯基”应理解为包含1个、2个或3个烯属双键,优选1个或2个烯属双键。术语“环烷基”和“环烯基”应理解为包括单环或稠合、螺合和/或桥接的双环或三环的环烷基和环烯基基团,优选单环的环烷基和环烯基。

[0034] 为了清楚起见,通过表述“R¹和R²合在一起形成C₃₋₈环烷基或C₅₋₈环烯基”,是指与两个基团键合的碳原子包括在C₅₋₈环烷基或C₅₋₈环烯基中。

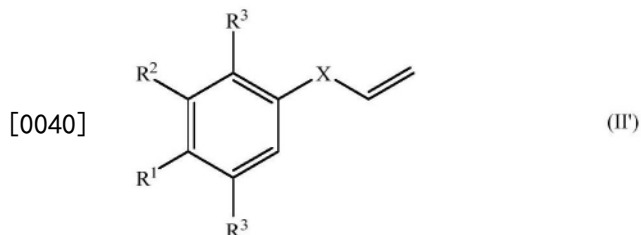
[0035] 术语“烷二基”应理解为包括支链和直链的烷二基。

[0036] 根据本发明的任何实施方案,所有虚线都可以是双键。换句话说,式(I)化合物符合式(I'),



[0038] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有与定义相同的含义;并且

[0039] 式(II)化合物符合式(II''),



[0041] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和X具有如上所定义相同的含义。

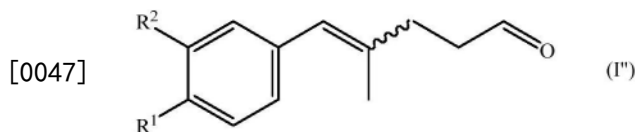
[0042] 根据本发明的任何实施方案, R^4 可为氢原子或甲基。更特别地, R^4 可为氢原子。

[0043] 根据本发明的任何实施方案, R^5 可为甲基或乙基。更特别地, R^5 可为甲基。

[0044] 根据本发明的任何实施方案, R^3 可以彼此独立地为氢原子、甲氧基、乙氧基、 C_{1-4} 烷基或 C_{2-4} 烯基,其上各自可选地取代有羟基、甲氧基或乙氧基。特别地, R^3 可以彼此独立地为氢原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{2-3} 烯基,其上各自可选地取代有羟基或甲氧基。特别地, R^3 可以彼此独立地为氢原子或 C_{1-3} 烷基。特别地, R^3 可以彼此独立地为氢原子或甲基或乙基。甚至更特别地, R^3 可以为氢原子。

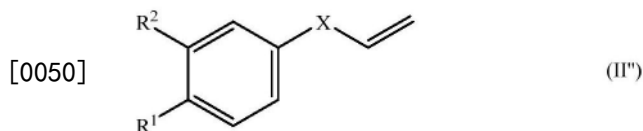
[0045] 根据本发明的任何实施方案,当碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键时,则两个 R^3 合在一起可为 C_{1-3} 烷二基。特别地,两个 R^3 合在一起可为 CH_2 、 $CHMe$ 或 $C(Me)_2$ 基团。甚至更特别地, R^3 合在一起可为 CH_2 基团。

[0046] 根据本发明的任何实施方案,式(I)化合物符合式(I''),



[0048] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中每个 R^1 和 R^2 具有与如上定义相同的含义;

[0049] 并且所述式(II)化合物符合式(II''),



[0051] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中,每个 R^1 和 R^2 具有与如上定义相同的含义,并且X可以是 $CH(OC(=O)R^6)CHMe$ 或 $CH_2C(OC(=O)R^6)(Me)$,其中, R^6 是 C_{1-3} 烷氧基、苯基或可选地取代有一至三个卤素原子的 C_{1-3} 烷基。

[0052] 根据本发明的任何实施方案, R^6 可为氢原子、苯基或可选地取代有一至三个卤素原子的 C_{1-3} 烷基。特别地, R^6 可为氢原子或可选地取代有一至三个卤素原子的 C_{1-3} 烷基。特别地, R^6 可为甲基、三氟甲基或乙基。甚至更特别地, R^6 可为甲基。

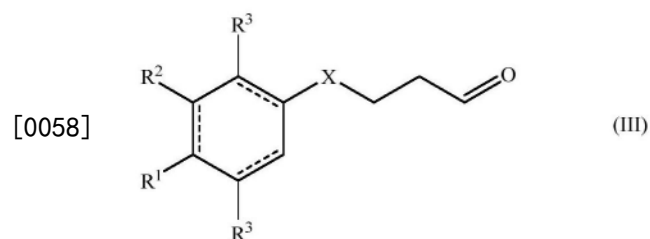
[0053] 根据本发明的任何实施方案, X 可以为 $CHR^4C(OC(=O)R^5)$ (R^5) 基团, 其中 R^4 、 R^5 和 R^6 具有与上述定义相同的含义。

[0054] 根据本发明的任何实施方案, R^1 可以彼此独立地为氢原子、甲氧基、乙氧基、 C_{1-4} 烷基或 C_{2-4} 烯基, 其上各自可选地取代有羟基、甲氧基或乙氧基。特别地, R^1 可以彼此独立地为氢原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{2-3} 烯基, 其上各自可选地取代有羟基或甲氧基。特别地, R^1 可以彼此独立地为氢原子或甲基或乙基。甚至更特别地, R^1 可以为甲基。

[0055] 根据本发明的任何实施方案, R^2 可以彼此独立地为氢原子、甲氧基、乙氧基、 C_{1-4} 烷基或 C_{2-4} 烯基, 其上各自可选地取代有羟基、甲氧基或乙氧基。特别地, R^2 可以彼此独立地为氢原子、 C_{1-3} 烷基或 C_{2-3} 烯基, 其上各自可选地取代有羟基或甲氧基。特别地, R^2 可以彼此独立地为氢原子或甲基或乙基。甚至更特别地, R^2 可以为氢原子。

[0056] 根据本发明的任何实施方案, 式 (II) 化合物可以根据本领域已知的方法制备。

[0057] 根据本发明的一种特定的实施方案, 本发明的方法包括从式 (II) 化合物开始的加氢甲酰化, 随后是消除步骤。式 (II) 化合物的加氢甲酰化提供式 (III) 化合物,



[0059] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式, 其中虚线、X、 R^1 、 R^2 和 R^3 具有与上述定义相同的含义。

[0060] 为了清楚起见, 通过表述“加氢甲酰化”或类似表述, 是指本领域技术人员所理解的通常含义, 即, 该反应在金属催化剂如铑、钴或铂络合物, 优选铑络合物, 一氧化碳, 氢气和视情况含磷配体的存在下进行。

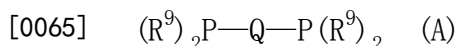
[0061] 根据本发明的任何实施方案, 所述加氢甲酰化反应是在铑络合物存在下进行的。本发明中可以使用的铑络合物包括但不限于 $Rh(acac)(CO)_2$ 、 $RhCl_3$ 、 Rh_2AcO_4 、 $[Rh(OAc)(COD)]_2$ 、 $Rh_4(CO)_{12}$ 、 $Rh_6(CO)_{16}$ 、 $RhCl(CO)(PPh_3)_2$ 、 $Rh(C_2H_4)_2(acac)$ 、 $[Rh(Cl)(COD)]_2$ 、 $[Rh(Cl)(COE)]_2$ 、 $[Rh(OAc)(CO)]_2$ 、 $Rh(acac)(COD)$ 、 $HRh(CO)(PPh_3)_3$ 、 $RhCl(PPh_3)_3$ 、 $[Rh(NBD)]_2$ 、 BF_4 、 $[Rh(OMe)(COD)]_2$ 和 $[Rh(OH)(COD)]_2$, 其中, *acac* 代表乙酰丙酮基团, *Ac* 代表乙酰基, *COD* 代表 1,5-环辛二烯基团, *COE* 代表环辛烯基团, *Ph* 代表苯基。特别地, 铑络合物可以从由如下构成的群组中选出: $Rh(acac)(CO)_2$ 、 $[Rh(OAc)(COD)]_2$ 、 $RhCl(CO)(PPh_3)_2$ 、 $Rh(C_2H_4)_2(acac)$ 、 $[Rh(Cl)(COD)]_2$ 、 $[Rh(Cl)(COE)]_2$ 、 $[Rh(OAc)(CO)]_2$ 、 $Rh(acac)(COD)$ 、 $HRh(CO)(PPh_3)_3$ 、 $RhCl(PPh_3)_3$ 、 $[Rh(NBD)]_2$ 、 BF_4 、 $[Rh(OMe)(COD)]_2$ 和 $[Rh(OH)(COD)]_2$ 。甚至更特别地, 铑络合物可以从由如下构成的群组中选出: $Rh(acac)(CO)_2$ 、 $Rh(acac)(COD)$ 、 $HRh(CO)(PPh_3)_3$ 、 $[Rh(OMe)(COD)]_2$ 和 $[Rh(OH)(COD)]_2$ 。所述络合物可以以大范围的浓度加入到本发明方法的反应介质中。作为非限制性例子, 作为络合物浓度值, 可以列举相对于底物的量, 范围为约 0.0005mol% 至约 5mol% 的值, 优选相对于底物的量为约 0.001mol% 至约 5mol%。优选地,

络合物浓度介于0.0025mol%至2mol%之间。不言而喻,如本领域技术人员所知,络合物的最佳浓度取决于底物的性质、底物的性质、配体的性质、反应温度以及反应所需的时间。

[0062] 根据本发明的任何实施方案,所述加氢甲酰化反应在单齿或双齿磷配体存在下进行,特别地,所述磷配体可以为双齿磷配体。

[0063] 根据本发明的任何实施方案,所述加氢甲酰化反应可以在式 PR^8_3 的单齿磷配体存在下进行,其中 R^8 为 C_1 - C_{12} 基团,例如可选地取代的直链、支链或环状的烷基、烷氧基或芳氧基,取代或未取代的苯基、联苯基、2-呋喃基、萘基或二萘基,或者两个 R^8 基团合在一起形成磷杂三氧杂金刚烷,另一个 R^8 基团具有与如上相同的含义。更特别地, R^8 可以代表取代或未取代的苯基、联苯基、萘基或二萘基。可能的取代基是下面为基团 R^9 列举的那些。优选地,单齿磷配体是三苯基膦。

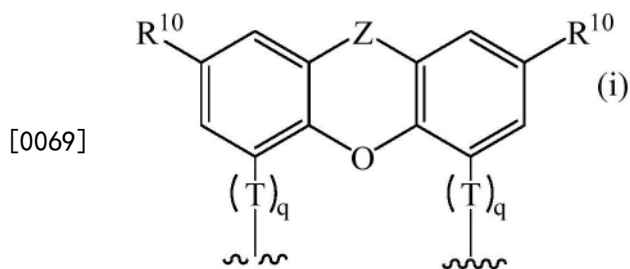
[0064] 根据上述任何实施方案,加氢甲酰化可在下式的双齿磷配体的存在下进行,



[0066] 其中每个 R^9 单独表示 C_4 杂芳基、可选地取代的 C_{6-10} 芳族基团或可选地取代的环己基,或者键合到同一P原子的两个 R^9 合在一起代表1,1'-联苯基-2,2'-二氧基、1,1'-联苯基-2,2'-二甲基或1,1'-联苯基]-2,2'-二基,各自可选地被取代;并且

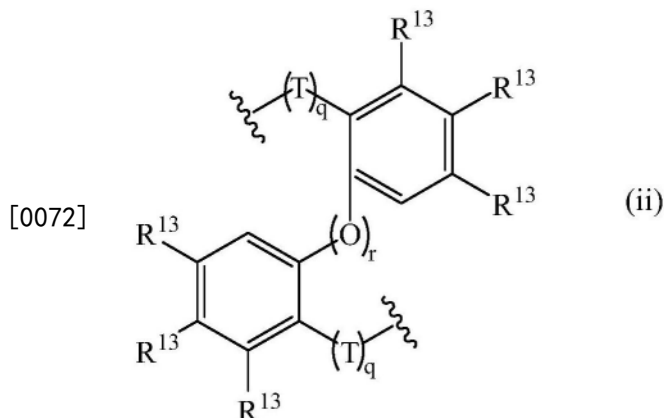
[0067] Q代表下式的基团:

[0068] -a)



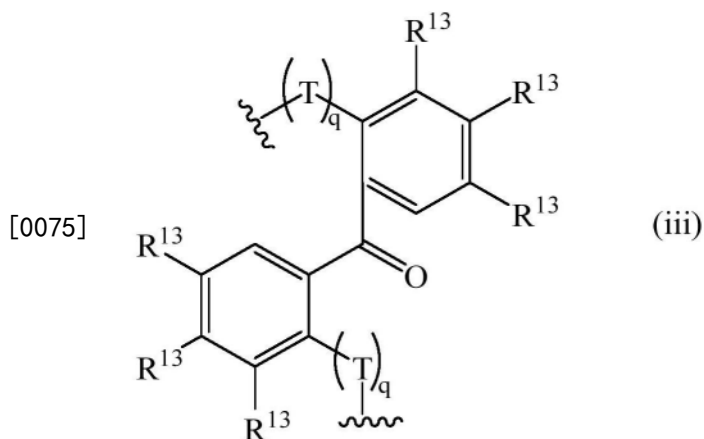
[0070] 其中q为0或1,每个T彼此独立地代表氧原子或 CH_2 基团,每个 R^{10} 彼此独立地代表氢原子或 C_{1-8} 烷基,而Z代表氧或硫原子或 $C(R^{11})_2$ 、 $Si(R^{12})_2$ 或 NR^{11} 基团,其中 R^{11} 为氢原子或 R^{12} 基团, R^{12} 代表 C_{1-4} 直链或支链的烷基,优选甲基;或者

[0071] -b)



[0073] 为其任何一种对映异构体的形式,其中q为0或1,r为0或1,每个T彼此独立地代表氧原子或 CH_2 基团, R^{13} 彼此独立地代表氢原子、甲氧基或可选地取代有一至三个卤素原子或烷氧基的 C_{1-4} 烷基;或者两个相邻的 R^{13} 可以合在一起代表 $(CH)_4$ 基团;

[0074] -c)

[0076] 为其任何一种对映异构体的形式,其中T、q和R¹³具有与如上相同的含义;

[0077] 波浪线指示所述Q基团与化合物(A)其余部分之间的键的位置。

[0078] 根据上述任何实施方案,Q可为式(i)或式(ii)的基团。

[0079] 根据上述任何实施方案,每个R⁹可以是咪喃-2-基、1H-吡咯-1-基、可选地取代的C₆₋₁₀芳族基团或可选地取代的环己基。

[0080] 根据上述任何实施方案,“芳族基团或环”是指苯基或萘基,特别是苯基。

[0081] 根据上述任何实施方案,每个R⁹可以是苯基、环己基、3,5-二甲基-苯基、3,5-二(CF₃)-苯基、3,5-二甲基-4-甲氧基-苯基。[0082] 根据上述任何实施方案,R¹⁰可以是氢原子。[0083] 根据上述任何实施方案,Z可以为CMe₂、SiMe₂、NH或NMe基团,特别地,Z可以为CMe₂基团。[0084] 根据上述任何实施方案,R⁹的可能取代基的非限制性例子是一个、两个、三个或四个选自卤素原子或C₁₋₁₀的烷氧基、烷基、烯基、吡啶基或全卤代烃基团的基团。两个取代基可以合在一起形成C₄₋₈环烷基。术语“全卤代烃”在此具有本领域中的通常含义,例如CF₃基团。具体而言,所述取代基是一或两个卤素原子,例如F或Cl,或C₁₋₄烷氧基或烷基,或CF₃基团。[0085] 根据上述任何实施方案,所述R⁹可为未取代的。

[0086] 根据上述任何实施方案,式(A)的配体可以是外消旋形式或光学活性形式。

[0087] 双齿磷配体的非限制性例子可包括2,2'-双((二(1H-吡咯-1-基)膦基)氧基)-1,1'-联萘、1,1'-((萘-2-基氧基)膦二基)双(1H-吡咯)、2,2'-双((二(1H-吡咯-1-基)膦基)氧基)-1,1'-联苯、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)、2,2'-双((二(1H-吡咯-1-基)膦基)氧基)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘、1,1',1'',1'''-(((2,7-二叔丁基-9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(氧基))双(膦三基))四(1H-吡咯)、6,6'-[(3,3'-二叔丁基-5,5'-二甲氧基-1,1'-联苯基-2,2'-二基)双(氧基)]双(二苯并[d,f][1,3,2]二氧杂磷杂环庚烷(dioxaphosphepin))、(氧基二-2,1-亚苯基)双(二苯基膦)、2,2'-双(二苯基膦甲基)-1,1'-联苯、4,6-双(二苯基膦基)-10H-吩恶嗪、2-((3,3'-二叔丁基-2'-((4,8-二叔丁基-2,10-二甲氧基二苯并[d,f][1,3,2]二氧杂磷杂环庚烷-6-基)氧基)-5,5'-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-2-基)氧基)-4H-萘并[2,3-d][1,3,2]二氧杂磷杂环己烷-4-酮

(dioxaphosphinin-4-one)、2-((3,3'-二叔丁基-2'-((4,8-二叔丁基-2,10-二甲氧基二苯并[d,f][1,3,2]二氧杂磷杂环庚烷-6-基)氧基)-5,5'-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-2-基)氧基)-8-甲基-4H-苯并[d][1,3,2]二氧杂磷杂环己烷-4-酮、(1S,1'S)-(-)-(2,7-二叔丁基-9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双((1-萘基)(苯基)膦)、(1S,1'S)-(-)-(2,7-二叔丁基-9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双((4-甲基苯基)(苯基)膦)、8-甲基-2-((3,3',5,5'-四叔丁基-2'-((2,4,8,10-四叔丁基二苯并[d,f][1,3,2]二氧杂磷杂环庚烷-6-基)氧基)-[1,1'-联苯基]-2-基)氧基)-4H-苯并[d][1,3,2]二氧杂磷杂环己烷-4-酮、2-((3,3'-二叔丁基-2'-((4,8-二叔丁基-2,10-二甲氧基二苯并[d,f][1,3,2]二氧杂磷杂环庚烷-6-基)氧基)-5,5'-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-2-基)氧基)-8-异丙基-5-甲基-4H-苯并[d][1,3,2]二氧杂磷杂环己烷-4-酮、(1S,1'S)-(+)-(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双((2-甲氧基苯基)(苯基)膦)、(1S,1'S)-(+)-(2,7-二叔丁基-9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双((2-甲氧基苯基)(苯基)膦)、(1S,1'S)-(+)-(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双((2-甲基苯基)(苯基)膦)、(1S,1'S)-(-)-(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(萘-2-基(苯基)膦)、(1S,1'S)-(-)-(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双((4-甲氧基苯基)(苯基)膦)、(1S,1'S)-(-)-(2,7-二叔丁基-9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双((2-萘基)(苯基)膦)、(1S,1'S)-(-)-(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(萘-1-基(苯基)膦)、(1S,1'S)-(+)-(2,7-二叔丁基-9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双((2-异丙氧基苯基)(苯基)膦)、(1S,1'S)-(+)-(2,7-二叔丁基-9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双((2-异丙基苯基)(苯基)膦)或(1S,1'S)-(-)-(2,7-二叔丁基-9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双((二苯并[b,d]-呋喃-4-基)(苯基)膦)、(2,7-二叔丁基-9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双((4-甲氧基苯基)(苯基)膦)、(4,4',6,6'-四甲氧基联苯基-2,2'-二基)双{双[3,5-双(三氟甲基)苯基]膦}。

[0088] 特别地,配体是双齿磷配体,其可以选自:(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)、1,1',1",1"'-((2,7-二叔丁基-9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(氧基))双(膦三基)四(1H-吡咯)、6,6'-[(3,3'-二叔丁基-5,5'-二甲氧基-1,1'-联苯基-2,2'-二基)双(氧基)]双(二苯并[d,f][1,3,2]二氧杂磷杂环庚烷)、(氧基二-2,1-亚苯基)双(二苯基膦)、2,2'-双(二苯基膦甲基)-1,1'-联苯、4,6-双(二苯基膦基)-10H-吩恶嗪、2-((3,3'-二叔丁基-2'-((4,8-二叔丁基-2,10-二甲氧基二苯并[d,f][1,3,2]二氧杂磷杂环庚烷-6-基)氧基)-5,5'-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-2-基)氧基)-4H-萘并[2,3-d][1,3,2]二氧杂磷杂环己烷-4-酮、2-((3,3'-二叔丁基-2'-((4,8-二叔丁基-2,10-二甲氧基二苯并[d,f][1,3,2]二氧杂磷杂环庚烷-6-基)氧基)-5,5'-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-2-基)氧基)-8-甲基-4H-苯并[d][1,3,2]二氧杂磷杂环己烷-4-酮、(1S,1'S)-(-)-(2,7-二叔丁基-9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双((1-萘基)(苯基)膦)或(1S,1'S)-(-)-(2,7-二叔丁基-9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双((4-甲基苯基)(苯基)膦)。

[0089] 磷配体可以大范围的浓度添加到本发明方法的反应介质中。作为非限制性例子,作为磷配体浓度值,可以列举相对于底物的量,范围为约0.001mol%至约50mol%的值,优选相对于底物的量为0.005mol%至约50mol%。优选相对于底物的量为约0.005mol%至约15mol%。如本领域技术人员所知,磷配体的最佳浓度将取决于后者的性质、底物的性质、金属络合物的性质、反应温度以及反应所需的时间。

[0090] 根据上述任何实施方案,一氧化碳和氢气可通过本领域技术人员已知的方法,例

如从甲酸甲酯、甲酸或甲醛原位产生。 CO/H_2 气体体积比为2/1至1/5,优选1/1至1/5,或优选2/1至1/2,优选1.5/1至1/1.5,更优选的比是1/1。

[0091] 反应可在溶剂存在或不存在下进行。当出于实际需要或使用溶剂时,此类反应类型中的任何溶剂流都可用于本发明的目的。非限制性例子包括 C_{6-12} 芳族溶剂如甲苯、1,3-二异丙基苯、枯烯或假枯烯或它们的混合物,醇类溶剂如甲醇、乙醇、2-甲基丁-2-醇或它们的混合物,烃类溶剂如环己烷、庚烷或它们的混合物,酯类溶剂如乙酸正丁酯、乙酸异丙酯、乙酸乙酯,或醚类溶剂如甲基四氢呋喃、四氢呋喃或它们的混合物。溶剂的选择取决于底物和/或催化剂的性质,并且本领域技术人员能够很好地选择在每种情况下最适合的溶剂以优化反应。

[0092] 加氢甲酰化反应可以在 50°C 至 150°C 范围内,更优选在 80°C 至 130°C ,或甚至在 90°C 至 110°C 范围内的温度下进行。当然,本领域技术人员也可以根据起始产物和最终产物的熔点和沸点以及反应或转化所需的时间来选择优选的温度。

[0093] 加氢甲酰化可以在1巴至50巴、优选10巴至50巴、更优选10巴至25巴的 CO/H_2 压力下进行。当然,本领域技术人员能够根据催化剂负载和底物在溶剂中的稀释度来调节压力。

[0094] 根据本发明的任何实施方案,可以在消除步骤之前保护式(III)化合物的醛基,或者直接对式(III)化合物进行消除步骤,得到式(I)化合物。当对式(III)化合物进行消除步骤时,消除在酸性条件下或在热解下进行,特别是在热解下进行。酸可以选自 pTsOH 、 MsOH 、 TfOH 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 、 KHSO_4 、 NaHSO_4 、草酸、甲酸、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{AcOH}$ 、Alox酸(Axsorb A2-5、 Al_2O_3 504C)、Amberlyst 15、 SiO_2 、TFA、Wayphos、多聚磷酸、沸石(Zeolist出售的CBV 21A、Zeolist出售的CBV 780、Zeolist出售的CP814E)、硼酸、 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 、CSA、对甲苯磺酸吡啶鎓、 ZnBr_2 、Clariant出售的K10-S300(膨润土)、EP minerals出售的F24 X(粘土)、Sasol出售的Siral® 40HPV、 HCl 、 HBr 、 $\text{Zn}(\text{SO}_4)_2$ 、 ZnCl_2 、 MgI_2 以及它们的混合物。热解可以在 300°C 至 600°C 范围内的温度下进行。

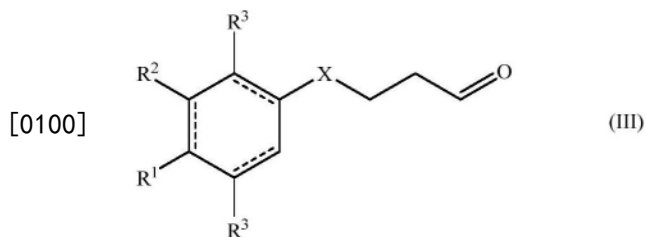
[0095] 醛底物的消除反应可以在存在或不存在溶剂的情况下进行。当出于实际需要或使用溶剂时,此类反应类型中的任何溶剂流都可用于本发明的目的。非限制性例子包括 C_{6-12} 芳族溶剂如甲苯、二甲苯、1,3-二异丙基苯、枯烯或假枯烯或它们的混合物,氯化溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷或它们的混合物,烃类溶剂如环己烷或庚烷。溶剂的选择取决于底物和/或催化剂的性质,并且本领域技术人员能够很好地选择在每种情况下最适合的溶剂以优化反应。

[0096] 在酸性条件下,醛底物的消除步骤可以在 20°C 至 110°C 范围内的温度下进行。当然,本领域技术人员也可以根据起始产物和最终产物的熔点和沸点以及反应或转化所需的时间来选择优选的温度。

[0097] 根据一种特定的实施方案,醛底物上的消除可导致形成包含不同区域异构体的混合物,这些异构体可通过以缩醛形式保护醛官能团,然后进行异构化和脱保护而异构化为所需的区域异构体,即式(I)化合物。保护、异构化和脱保护可如下所述进行。

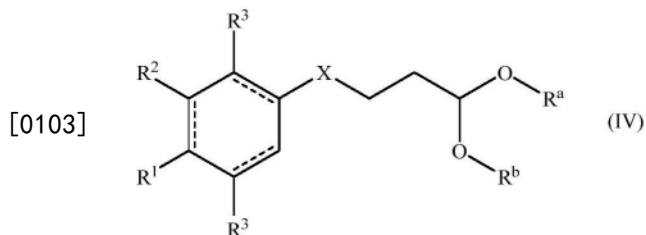
[0098] 根据本发明的任何实施方案,该方法包括以下步骤:

[0099] a) 将式(II)化合物加氢甲酰化,得到式(II)化合物,



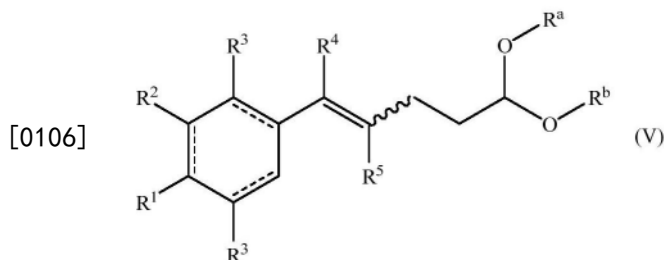
[0101] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中虚线、X、R¹、R²和R³具有与上述定义相同的含义;

[0102] b) 将步骤a) 中获得的化合物式 (III) 的醛基保护为式 (IV) 的缩醛形式,



[0104] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中虚线、X、R¹、R²和R³具有与上述定义相同的含义,并且R^a和R^b彼此独立地代表C₁₋₄烷基,或者R^a和R^b合在一起代表C₂₋₆烷二基,优选R^a和R^b合在一起代表(CH₂)_n基团,其中n为2或3;

[0105] c) 消除式 (IV) 化合物的OC(=O)R⁶基团,可选地随后进行异构化,以形成式 (V) 化合物,



[0107] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中虚线、R¹、R²、R³、R⁴和R⁵具有与上述定义相同的含义,且R^a和R^b具有与上述定义相同的含义;以及

[0108] d) 使缩醛基脱保护,得到式 (I) 化合物。

[0109] 根据本发明的任何实施方案,R^a和R^b可以合在一起代表C₂₋₆烷二基。特别地,R^a和R^b可以合在一起代表C₂₋₄烷二基。甚至更特别地,R^a和R^b合在一起代表(CH₂)_n基团,其中n可以是2或3;优选地,n可以是2。

[0110] 根据本发明的任何实施方案,步骤a) 中获得的式 (III) 化合物的醛基以式 (IV) 缩醛形式的保护可在本领域技术人员已知的正常条件下进行,即用原甲酸C₁₋₄三烷基酯、C₁₋₄醇和C₂₋₆二醇并在酸存在下进行。酸的具体和非限制性例子可选自H₂SO₄、KHSO₄、NaHSO₄、H₃PO₄、NaHSO₄、Amberlyst 15、pTsOH、MsOH、TfOH、CSA、草酸、甲酸、TFA、BF₃·Et₂O、BF₃·AcOH、HBF₄、wayphos、SiO₂、对甲苯磺酸吡啶鎓、沸石和Al₂(SO₄)₃、F24 X(粘土)、硼酸以及它们的混合物。

[0111] 原甲酸C₁₋₄三烷基酯、C₁₋₄醇和C₂₋₆二醇的具体和非限制性例子可选自原甲酸三甲酯、原甲酸三乙酯、甲醇、乙醇、乙二醇、1,2-丁二醇、2,3-丁二醇、2,3-二甲基-3-羟基-2-丁

醇、双甘油、反式-1,2-环己二醇、新戊二醇、1,3-丙二醇、2-甲基-2-丙基-1,3-丙二醇、1,2-丙二醇、2-甲基-1,2-丙二醇、2,2-二甲基-1,3-丙二醇。特别地,可以用 C_{2-6} 二醇,特别是乙二醇进行缩醛的形成。

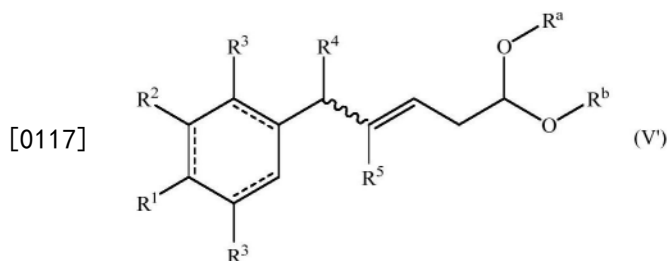
[0112] 原甲酸 C_{1-4} 三烷基酯、 C_{1-4} 醇或 C_{2-6} 二醇可以大范围的浓度添加到本发明方法的反应介质中。作为非限制性例子,作为原甲酸 C_{1-4} 三烷基酯或 C_{2-5} 二醇浓度值,可以列举相对于底物的量,范围为约1至约2当量的值。作为非限制性例子,作为 C_{1-4} 醇浓度值,可以列举相对于底物的量,范围为约2至约4当量的值。如本领域技术人员所知,原甲酸 C_{1-4} 三烷基酯、 C_{1-4} 醇或 C_{2-6} 二醇的最佳浓度将取决于后者的性质、底物的性质、反应温度以及反应所需的时间。

[0113] 用于保护式(III)醛基(以缩醛形式存在)的步骤中的酸可以以大范围的浓度添加到本发明方法的反应介质中。作为非限制性例子,作为酸浓度值,可以列举相对于底物的量,范围为约0.1至约5mol%的值。如本领域技术人员所知,所述酸的最佳浓度将取决于后者的性质、底物的性质、反应温度以及反应所需的时间。

[0114] 根据本发明的任何实施方案,本发明形成式(IV)化合物的方法在 25°C 至 120°C 的温度下进行。特别地,温度在 50°C 至 110°C 的范围内。当然,本领域技术人员也能够根据起始产物和最终产物的熔点和沸点以及反应或转化所需的时间来选择优选的温度。

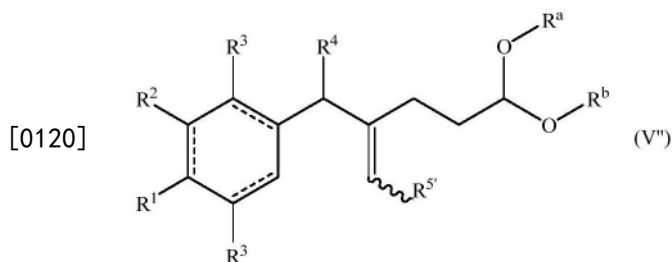
[0115] 缩醛的形成可以在存在或不存在溶剂的情况下进行。当出于实际原因需要或使用溶剂时,此类反应类型中的任何溶剂流都可用于本发明的目的。非限制性例子包括 C_{6-12} 芳族溶剂如二甲苯、甲苯、1,3-二异丙基苯、枯烯或假枯烯或它们的混合物,烃类溶剂如环己烷、庚烷或它们的混合物。溶剂的选择取决于底物和/或催化剂的性质,并且本领域技术人员能够很好地选择在每种情况下最适合的溶剂以优化反应。

[0116] 根据本发明的任何实施方案,式(IV)化合物的 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 基团的消除,视情况随后异构化以形成式(V)化合物,可在本领域技术人员已知的正常条件下进行,即例如热解,随后在酸性条件下或在元素形式或负载的金属催化剂(例如铯、钇、铈、铂或钨复合物)存在下进行异构化。消除可形成式(V)化合物和式(V')异构体,



[0118] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中虚线、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 和 R^b 具有与上述定义相同的含义;

[0119] 和/或,当 R^5 不是氢原子时,式(V')的异构体,



[0121] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中虚线、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 具有与上述定义相同的含义并且 $R^{5'}$ 可以为氢原子或甲基。

[0122] 异构化可以将式(V')的异构体和式(V'')的异构体转化为式(V)的化合物。特别地,消除和异构化可以是在酸存在下进行的一锅法。酸可以是路易斯酸或布朗斯特(Bronsted)酸。酸的具体和非限制性例子可选自p-TsOH、MsOH、TfOH、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 、 $KHSO_4$ 、 $NaHSO_4$ 、草酸、甲酸、 $BF_3 \cdot Et_2O$ 、 $BF_3 \cdot AcOH$ 、酸性Alox(Axsorb A2-5、 Al_2O_3 504C)、Amberlyst 15、 SiO_2 、TFA、Wayphos、多聚磷酸、沸石(Zeolist出售的CBV 21A、Zeolist出售的CBV 780、Zeolist出售的CP814E)、硼酸、 $Al_2(SO_4)_3$ 、CSA、对甲苯磺酸吡啶鎓、 $ZnBr_2$ 、Clariant出售的K10-S300(膨润土)、F24 X(膨润土)、Sasol出售的Siral® 40HPV、HCl、HBr、 $Zn(SO_4)_2$ 、 $ZnCl_2$ 、 MgI_2 以及它们的混合物。

[0123] 一锅法消除/异构化反应中使用的酸可以大范围的浓度添加到本发明方法的反应介质中。作为非限制性例子,作为酸浓度值,可以列举相对于底物的量,范围为约1mol%至约20mol%的值,优选相对于底物的量为2mol%至约10mol%,优选相对于底物的量为约3mol%至约6mol%。如本领域技术人员所知,酸的最佳浓度将取决于后者的性质、底物的性质、反应温度以及反应所需的时间。

[0124] 根据本发明的任何实施方案,本发明形成式(V)化合物的方法在室温至160°C的温度下进行的。特别地,温度在90°C至140°C的范围内。当然,本领域技术人员也能够根据起始产物和最终产物的熔点和沸点以及反应或转化所需的时间来选择优选的温度。

[0125] 一锅法消除/异构化反应可以在存在或不存在溶剂的情况下进行。当出于实际原因需要或使用溶剂时,当下此类反应类型中的任何溶剂都可用于本发明的目的。非限制性例子包括 C_{6-12} 芳族溶剂如二甲苯、甲苯、1,3-二异丙基苯、枯烯或假枯烯或它们的混合物,烃类溶剂如环己烷、庚烷或它们的混合物,酯类或醚类溶剂如乙酸丁酯、二异丙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷或它们的混合物。溶剂的选择取决于底物和/或催化剂的性质,并且本领域技术人员能够很好地选择在每种情况下最适合的溶剂以优化反应。

[0126] 根据一种特定的实施方案,保护、消除和异构化反应可以在一锅中进行。

[0127] 根据本发明的任何实施方案,缩醛基团的脱保护以获得式(I)化合物可以在本领域技术人员已知的正常条件下进行,即在水中使用大量摩尔过量的羧酸。羧酸的具体和非限制性例子可从由乙酸、丙酸、柠檬酸、甲酸、TFA、草酸或它们的混合物组成的群组中选择。

[0128] 用于脱保护的羧酸可以大范围的浓度添加到本发明方法的反应介质中。作为非限制性例子,作为酸浓度值,可以列举相对于底物的量,范围为约5至约20当量的值,优选相对于底物的量为5至约10当量。如本领域技术人员所知,酸的浓度将取决于后者的性质、底物的性质、反应温度以及反应所需的时间。

[0129] 根据本发明的任何实施方案,脱保护以形成式(I)化合物可在40°C至120°C的温度

下进行。特别地,温度在70°C至90°C的范围内。当然,本领域技术人员也能够根据起始产物和最终产物的熔点和沸点以及反应或转化所需的时间来选择优选的温度。

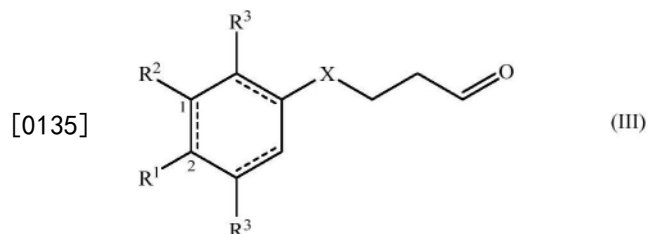
[0130] 根据本发明的任何实施方案,可在存在或不存在溶剂的情况下进行脱保护以形成式(I)化合物。当出于实际原因需要或使用溶剂时,当下此类反应类型中的任何溶剂都可用于本发明的目的。非限制性例子包括C₆₋₁₂芳族溶剂如甲苯、二甲苯、1,3-二异丙基苯、枯烯或假枯烯或它们的混合物,醇溶剂如甲醇、乙醇、2-甲基丁-2-醇或它们的混合物,烃类溶剂如环己烷、庚烷或它们的混合物,酯类溶剂如乙酸正丁酯、乙酸异丙酯、乙酸乙酯,或醚类溶剂如甲基四氢呋喃、四氢呋喃或它们的混合物。溶剂的选择取决于底物和羧酸衍生物的性质,并且本领域技术人员能够很好地选择在每种情况下最方便的溶剂以优化反应。

[0131] 根据一种特定的实施方案,保护、消除、异构化和脱保护反应可以在一锅中进行。

[0132] 本发明制备式(I)化合物的方法可以在间歇和/或连续条件下进行。特别地,消除步骤可以在连续条件下进行。

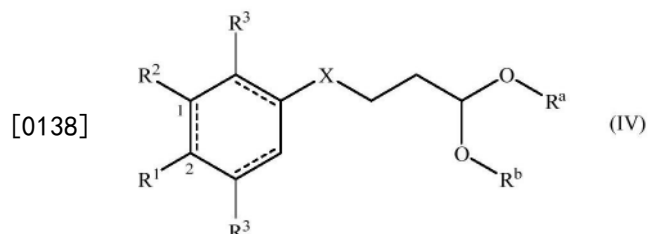
[0133] 式(III)、式(IV)和式(V)化合物概括而言是新的化合物并且具有如上所述和实施例中所示的许多优点。

[0134] 因此,本发明的另一个目的是一种式(III)化合物,



[0136] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个R¹、R²和R³彼此独立地代表氢原子、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₆烷基或C₂₋₆烯基,其上各自可选地取代有羟基或C₁₋₃烷氧基;或者R¹和R²合在一起形成C₃₋₈环烷基或C₅₋₈环烯基;或者两个R³合在一起为C₁₋₃烷二基;X表示CR⁴(OC(=O)R⁶)CHR⁵或CHR⁴C(OC(=O)R⁶)(R⁵),其中R⁴和R⁵彼此独立地为氢原子、甲基或乙基,且R⁶为C₁₋₃烷氧基、苯基或可选地取代有一至三个卤素原子的C₁₋₃烷基,条件是排除乙酸5-氧代-1-苯基戊酯。

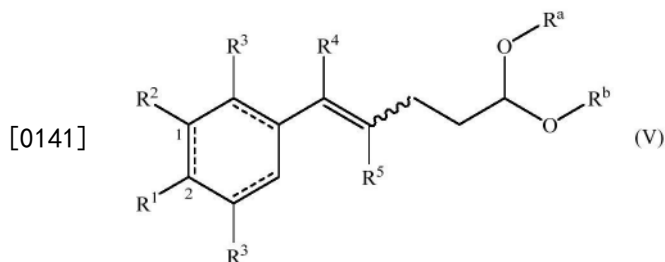
[0137] 本发明的另一个目的是一种式(IV)化合物,



[0139] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个R¹、R²和R³彼此独立地代表氢原子、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₆烷基或C₂₋₆烯基,其上各自可选地取代有羟基或C₁₋₃烷氧基;或者R¹和R²合在一起形成C₃₋₈环烷基或C₅₋₈环烯基;或者两个R³合在一起为C₁₋₃烷二基;X代表CR⁴(OC(=O)R⁶)CHR⁵或CHR⁴C(OC(=O)R⁶)(R⁵),其中R⁴和R⁵彼此独立地为氢原

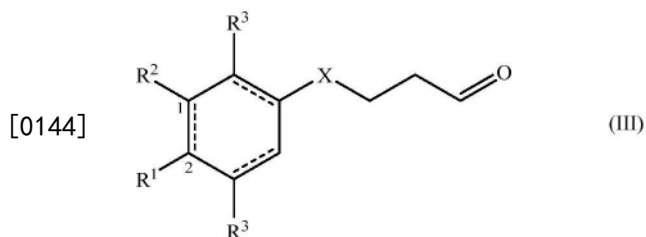
子、甲基或乙基,且 R^6 为 C_{1-3} 烷氧基、苯基或可选地取代有一至三个卤素原子的 C_{1-3} 烷基; R^a 和 R^b 彼此独立地代表 C_{1-4} 烷基,或者 R^a 和 R^b 合在一起代表 C_{2-6} 烷二基,优选地 R^a 和 R^b 合在一起代表 $(CH_2)_n$ 基团,其中 n 为2或3。

[0140] 本发明的另一个目的是一种式(V)化合物,



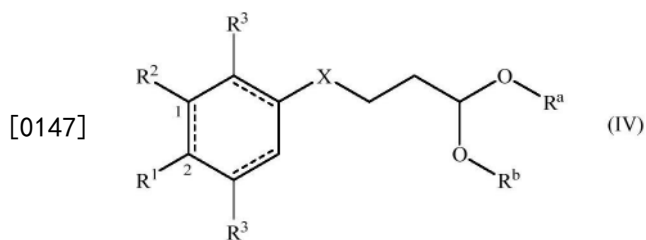
[0142] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键或碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个 R^1 , R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,每个任选地被羟基或 C_{1-3} 烷氧基取代;或者 R^1 和 R^2 合在一起形成 C_{3-8} 环烷基或 C_{5-8} 环烯基;或者两个 R^3 合在一起为 C_{1-3} 烷二基; R^4 和 R^5 彼此独立地代表氢原子、甲基或乙基; R^a 和 R^b 彼此独立地代表 C_{1-4} 烷基,或者 R^a 和 R^b 合在一起为 C_{2-6} 烷二基,优选地 R^a 和 R^b 合在一起为 $(CH_2)_n$ 基团,其中 n 为2或3;条件是排除2-(4-环己基丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷、2-(4-苯基丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷和2-(4-苯基戊-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷。

[0143] 本发明的另一个目的是式(III)化合物在制备式(I)化合物中的用途,



[0145] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个 R^1 , R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,其上各自可选地取代有羟基或 C_{1-3} 烷氧基;或者 R^1 和 R^2 合在一起形成 C_{3-8} 环烷基或 C_{5-8} 环烯基;或者两个 R^3 合在一起为 C_{1-3} 烷二基; X 代表 $CR^4(OC(=O)R^6)CHR^5$ 或 $CHR^4C(OC(=O)R^6)(R^5)$,其中 R^4 和 R^5 彼此独立地为氢原子、甲基或乙基,并且 R^6 为 C_{1-3} 烷氧基、苯基或可选地取代有一至三个卤素原子的 C_{1-3} 烷基。

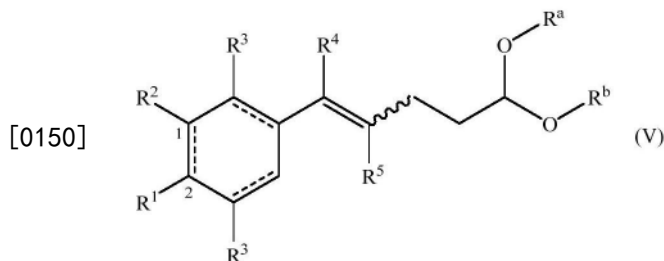
[0146] 本发明的另一个目的是式(IV)化合物在制备式(I)化合物中的用途,



[0148] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个 R^1 , R^2

和 R^3 彼此独立地代表氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,其上各自可选地取代有羟基或 C_{1-3} 烷氧基;或者 R^1 和 R^2 合在一起形成 C_{3-8} 环烷基或 C_{5-8} 环烯基;或者两个 R^3 合在一起为 C_{1-3} 烷二基; X 代表 $CR^4(OC(=O)R^6)CHR^5$ 或 $CHR^4C(OC(=O)R^6)(R^5)$,其中 R^4 和 R^5 彼此独立地为氢原子、甲基或乙基,并且 R^6 为 C_{1-3} 烷氧基、苯基或可选地取代有一至三个卤素原子的 C_{1-3} 烷基; R^a 和 R^b 彼此独立地代表 C_{1-4} 烷基,或者 R^a 和 R^b 合在一起代表 C_{2-6} 烷二基,优选地 R^a 和 R^b 合在一起代表 $(CH_2)_n$ 基团,其中 n 为2或3。

[0149] 本发明的另一个目的是式(V)化合物在制备式(I)化合物中的用途,



[0151] 该化合物为其任何一种立体异构体或它们的混合物的形式,其中所有虚线均代表双键,或者碳1和碳2之间的虚线为碳碳单键或碳碳双键而其余虚线为碳碳单键;每个 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢原子、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,其上各自可选地取代有羟基或 C_{1-3} 烷氧基;或者 R^1 和 R^2 合在一起形成 C_{3-8} 环烷基或 C_{5-8} 环烯基;或者两个 R^3 合在一起为 C_{1-3} 烷二基; R^4 和 R^5 彼此独立地代表氢原子、甲基或乙基; R^a 和 R^b 彼此独立地代表 C_{1-4} 烷基,或者 R^a 和 R^b 合在一起为 C_{2-6} 烷二基,优选地 R^a 和 R^b 合在一起为 $(CH_2)_n$ 基团,其中 n 为2或3。

[0152] 执行本发明方法的典型方式在下文的实施例中报道。

[0153] 实施例

[0154] 现在将通过以下实施例更详细地描述本发明,其中缩写具有本领域通常的含义,温度以摄氏度($^{\circ}C$)表示。预催化剂和配体溶液的制备是在惰性气氛(氩气)下使用标准Schlenk技术进行的。溶剂通过常规程序干燥并在氩气氛下蒸馏。NMR光谱是在 $20^{\circ}C$ 下在Bruker AV 300、AV 400或AV 500MHz光谱仪上记录的。化学位移相对于溶剂信号(氯仿, $\delta_H = 7.26\text{ppm}$, $\delta_C = 77.0\text{ppm}$)以ppm为单位报告。通过记录 1H 、 1H -COSY、-NOESY、 ^{13}C 、 1H -HSQC和-HMBC实验以确保信号分配。在配备HP5色谱柱(30m x 0.25mm ID,0.25 μm 膜)的Agilent 7890A系列上进行气相色谱分析,并使用十四烷作为内标。

[0155] 实施例1

[0156] 由4-甲基苯基丙酮制备2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-2-醇

[0157] 向139.9mL乙烯基氯化镁(1.6M THF溶液,254.4mmol,1.1当量)的冷却溶液($0^{\circ}C$)中缓慢加入1-(对甲苯基)丙-2-酮(37.7g,254.4mmol)在153mL THF中的溶液。在加入酮的过程中,内部温度不超过 $5^{\circ}C$ 。将混合物在 $0^{\circ}C$ 下进一步搅拌过夜(16小时)。将反应混合物缓慢加入到18.3g AcOH(305.2mmol)在200mL水中的冷却溶液中。分离各相,并用150mL TBME萃取水相。合并的有机相用饱和 NaHCO_3 水溶液和饱和NaCl水溶液洗涤。用 Na_2SO_4 干燥后,在减压下蒸发掉溶剂(500-20mbar, $50^{\circ}C$)。粗品(48.2g)通过在减压下通过Vigreux柱蒸馏纯化(油浴 $40^{\circ}C \sim 125^{\circ}C$,50-4mbar,沸点 $97^{\circ}C/4\text{mbar}$)。得到35.5g(201.4mmol,收率79%)2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-2-醇,为无色液体。

[0158] 2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-2-醇:

[0159] CDCl_3 中的 $^1\text{H-NMR}$ 分析与文献的数据一致:

[0160] Araki, S.; Ohmura, M.; Butsugan, Y. Bulletin of the Chemical Society of Japan (1986), 59(6), 2019-20.

[0161] $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 21.0, 27.4, 48.3, 73.0, 111.9, 128.8, 130.5, 133.7, 136.1, 144.8.

[0162] 实施例2

[0163] 由2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-2-醇制备乙酸2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-2-基酯

[0164] 在 N_2 下向2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-2-醇 (5g, 28.37mmol) 和乙酸酐 (5.8g, 56.7mmol) 在甲苯 (5mL) 中的搅拌溶液中加入DMAP (173mg, 1.42mmol, 5mol%) 和三乙胺 (2.87g, 28.37mmol)。将混合物在 80°C 下加热5小时。用冷水浴 (10°C) 冷却混合物并缓慢加入5mL水 (水解残留 Ac_2O)。缓慢加入6.97g 25%的NaOH水溶液 (1.5当量)。搅拌30分钟后, 加入20mL MTBE。分离各相, 有机相用水 (10mL) 洗涤两次, 然后用饱和 NaHCO_3 水溶液 (15mL) 洗涤一次。最后用盐水 (10mL) 洗涤后, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤并在减压 (45°C , 30mbar) 下蒸发。粗品 (6.1g) 通过快速色谱法 (120g柱芯, 洗脱剂从戊烷100%至戊烷95/MTBE 5) 纯化。分离出乙酸2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-2-基酯 (5.5g, 25.196mmol, 收率88.8), 为无色液体。

[0165] 乙酸2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-2-基酯

[0166] $^1\text{H-NMR}$ (500.15MHz): δ 1.51 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.99 (d, 1H, $J=13.6\text{Hz}$), 3.11 (d, 1H, $J=13.6\text{Hz}$), 5.11 (d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$), 5.13 (d, 1H, $J=3.9\text{Hz}$), 6.02 (dd, 1H, $J=17.5\text{Hz}$, $J=11.1\text{Hz}$), 7.05-7.11 (m, 4H)。

[0167] $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3): δ 21.1, 22.3, 23.3, 45.5, 82.6, 113.5, 128.6, 130.7, 133.3, 136.0, 141.7, 170.1。

[0168] 实施例3

[0169] 乙酸2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-2-基酯的加氢甲酰化。

[0170] 将乙酸2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-2-基酯 (5.01g, 22.951mmol)、 $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ (3.0mg, 0.0116mmol) 和BiPhePhos (27.3mg, 0.0347mmol) 装入高压釜中。用 H_2/CO (1:1, $4 \times 5\text{bar}$) 吹扫反应器, 在 90°C 和10bar合成气 (syngas) 压力下剧烈搅拌加热24小时。冷却并减压后, 对粗制黄色油进行GLC分析, 结果显示完全转化, 存在直链乙酸2-甲基-5-氧代-1-(对甲苯基)戊-2-基酯 (89%)、氢化起始原料乙酸2-甲基-1-(对甲苯基)丁-2-基酯 (8%) 和一些少量未鉴定的副产物。该粗制反应混合物 (5g) 将在下一阶段进一步处理。

[0171] 乙酸2-甲基-5-氧代-1-(对甲苯基)戊-2-基酯: $^1\text{H-NMR}$ (500.15MHz): δ 1.41 (s, 3H), 1.93-2.0 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 3.1 (q, 2H), 7.01-7.1 (m, 4H), 9.73 (t, 1H)。

[0172] $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3): δ 21.0 (q), 22.4 (q), 23.5 (q), 30.8 (t), 38.7 (t), 43.8 (t), 83.3 (s), 128.9 (d), 130.3 (d), 133.4 (s), 136.2 (s), 170.6 (s), 201.7 (d)。

[0173] 实施例4

[0174] 由乙酸2-甲基-5-氧代-1-(对甲苯基)戊-2-基酯制备乙酸4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-2-甲基-1-(对甲苯基)丁-2-基酯

[0175] 将先前实验的粗品 (GC 89%, 5g) (包含19.5mmol乙酸2-甲基-5-氧代-1-(对甲苯基)戊-2-基酯) 在1.8g (29.25mmol, 1.5当量) 乙二醇和133mg KHSO_4 (0.975mmol, 5mol%) 存在下在Dean-Stark条件下在5mL甲苯中在105~113°C下搅拌1小时 (内部温度, 水在1小时内消除)。将混合物冷却至室温并加入15mL TBME。用5mL水、5mL饱和 NaHCO_3 水溶液和5mL盐水洗涤后, 有机相经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发掉溶剂。将粗品 (GC 86%) 通过柱层析 (120g柱芯, 从环己烷/MTBE 97/3至环己烷/MTBE 7/3) 纯化。分离出5.13g (17.55mmol) 乙酸4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-2-甲基-1-(对甲苯基)丁-2-基酯, 为无色液体 (2步收率为76%)。

[0176] $^1\text{H-NMR}$ (500.15MHz) : δ 1.38 (s, 3H), 1.68-1.85 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.99 (d, 1H, $J=13.7\text{Hz}$), 3.17 (d, 1H, $J=13.7\text{Hz}$), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.92-4.00 (m, 2H), 4.84 (t, 1H, $J=4.5\text{Hz}$), 7.04-7.11 (m, 4H)

[0177] $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3) : δ 21.0, 22.4, 23.6, 28.4, 32.5, 43.7, 64.9, 83.8, 104.5, 128.7, 130.4, 133.8, 136.0, 170.6。

[0178] 实施例5

[0179] 由乙酸4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-2-甲基-1-(对甲苯基)丁-2-基酯制备 (E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷

[0180] a) 低温热解

[0181] 将20mL庚烷中的2g (6.84mmol) 乙酸4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-2-甲基-1-(对甲苯基)丁-2-基酯在 N_2 气流下从顶部缓慢 (12.5mL/h) 加入到加热的热解柱 (热解炉温度为500°C) 中, 该热解柱装有20g石英圆筒 (Raschig 4×3mm)。添加完成后, 将炉冷却并加入5mL庚烷洗涤石英圆筒。加入另外5mL庚烷后, 混合物用5mL水、5mL饱和 NaHCO_3 水溶液和5mL水洗涤。合并水相并用10mL环己烷萃取一次。合并的有机相用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。减压蒸发掉溶剂 (Rotavap 10mbar, 50°C)。经柱过滤后, 获得1.40g (6.03mmol, 收率88%) 不饱和二氧杂环戊烷混合物, 包含 (E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷、(Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷、(E/Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-2-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷、2-(3-(4-甲基苄基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷 (比例29.4/24.1/17.7/28.8)。

[0182] 通过在6mol%的pTsOH和甲苯的存在下, 将异构体 (E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷/(Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷/(E/Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-2-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷/2-(3-(4-甲基苄基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷的混合物 (6.03mmol, 比例29.4/24.1/17.7/28.8) 加热 (110°C), 可以富集 (E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷和 (Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷的含量。在110°C下加热4小时后, 观察到比例为45/32/20/3的 (E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷/(Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷/(E/Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-2-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷/2-(3-(4-甲基苄基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷。(E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷的量在4小时内从1.77mmol增加到2.71mmol (2步收率为40%)。(Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷的量在4小时内从1.45mmol增加到1.93mmol (两种异构体的2步收率为40+28%)。

[0183] (E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷:¹H-NMR (500.15MHz):1.86(s,3H),1.87-1.90(m,2H),2.26-2.30(m,2H),2.34(s,3H),3.83-3.90(m,2H),3.96-4.01(m,2H),4.92(t,1H,J=4.7Hz),6.27(s,1H),7.08-7.15(m,4H)。

[0184] ¹³C NMR (125MHz,CDCl₃):δ17.8,21.1,32.4,34.9,64.9,104.2,124.9,128.7,128.7,135.5,135.5,137.3。

[0185] GC 4.49分钟(柱DB-1 10m,80°C~320°C(30°C/分钟))

[0186] (Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷(来自混合物的信号):

[0187] ¹H-NMR (500.15MHz):1.88(s,3H),1.84-1.86(m,2H),2.32(s,3H),2.34-2.38(m,2H),3.80-3.86(m,2H),3.92-3.98(m,2H),4.87(t,1H,J=4.6Hz),6.26(s,1H),7.11-7.15(m,4H)。

[0188] ¹³C NMR (125MHz,CDCl₃):δ21.1,24.1,26.9,32.3,64.9,104.3,125.9,128.4,128.8,135.3,135.5,137.7。

[0189] GC 4.25分钟(柱DB-1 10m,80°C~320°C(30°C/分钟))

[0190] (E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-2-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷(特征信号):

[0191] ¹H-NMR (500.15MHz):2.31(s,3H),2.41-2.45(m,2H),3.28(s,2H)。

[0192] ¹³C NMR (125MHz,CDCl₃):δ104.3,119.28。

[0193] GC 4.23分钟(柱DB-1 10m,80°C~320°C(30°C/分钟))

[0194] (Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-2-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷(特征信号):

[0195] ¹H-NMR (500.15MHz):3.35(s,2H)。

[0196] ¹³C NMR (125MHz,CDCl₃):δ104.3,119.25。

[0197] GC 4.23分钟(柱DB-1 10m,80°C~320°C(30°C/分钟))

[0198] 2-(3-(4-甲基苄基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷(特征信号):

[0199] ¹H-NMR (500.15MHz):3.30(s,2H),4.75(s,1H),4.83(s,1H)。

[0200] ¹³C NMR (125MHz,CDCl₃):δ104.2,111.0,148.3。

[0201] GC 4.18分钟(柱DB-1 10m,80°C~320°C(30°C/分钟))

[0202] b) 酸性条件下

[0203] 将123mg (0.855mmol,5mol%) pTsOH·H₂O在15mL甲苯中在Dean-Stark条件(回流)下在110°C下加热30分钟。缓慢(15分钟)加入5.0g (17.1mmol) 乙酸4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-2-甲基-1-(对甲苯基)丁-2-基酯mL甲苯。将混合物在110°C下继续搅拌2.5小时。冷却至室温后,加入25mL环己烷。用25mL饱和NaHCO₃水溶液、25mL水和25mL盐水洗涤两次后,有机相经Na₂SO₄干燥,减压蒸发掉溶剂(50°C,粗品4.03g,GC比率40/27/27/6的(E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷/(Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷/(E/Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-2-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷/2-(3-(4-甲基苄基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷,不饱和二氧杂环戊烷所有异构体的收率为94%(16.0mmol),6.4mmol的(E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷,4.32mmol的(Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷,收率37+25%)。

[0204] 通过在6mol%的pTsOH和甲苯存在下,将异构体(E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-

3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷/(Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷/(E/Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-2-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷/2-(3-(4-甲基苄基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷的混合物加热(110°C),可以进一步富集(E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷和(Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷的含量:7.2mmol的(E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷,5.12mmol的(Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷,收率为42+30%。

[0205] 实施例6

[0206] 由4-甲基苯甲醛制备2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-1-醇

[0207] 向494.4mL的1-甲基-2-丙烯基氯化镁(0.5M THF溶液,247.2mmol,1.1当量)的冷却溶液(0°C)中缓慢加入4-甲基苯甲醛(27.0g,224.7mmol)在135mL THF中的溶液。在加入醛的过程中,内部温度不超过5°C。将混合物在0°C下进一步搅拌过夜(16小时)并通过GC分析。将反应混合物缓慢加入到16.2g AcOH(269.7mmol)在200mL水中的冷却溶液中。分离各相,并用150mL TBME萃取水相两次。合并的有机相用饱和NaHCO₃水溶液和饱和NaCl水溶液洗涤。用Na₂SO₄干燥后,在减压下蒸发掉溶剂(500-4mbar,50°C)。粗品(44.3g)通过在减压下通过Vigreux柱蒸馏纯化(油浴120°C,900-3mbar,沸点90°C/3mbar)。得到39.0g(221.3mmol,收率98.4%)2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-1-醇(顺式/反式混合物),为无色液体。

[0208] CDCl₃中的NMR分析与文献中关于顺式异构体的数据一致:Shibata, I.; Yoshimura^a, N.; Yabu, M. Baba, A. Eur. J. Org. Chem. 2001, 3207-3211. S. Hayashi, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima Org. Lett. 2005, 7, 16, 3577-3579.

[0209] 2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-1-醇(顺式异构体):¹³C NMR(125MHz, CDCl₃): δδ 14.2, 21.1, 44.6, 77.2, 115.4, 126.5, 128.8, 137.0, 139.6, 140.4.

[0210] 2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-1-醇(反式异构体):¹³C NMR(125MHz, CDCl₃): δδ 16.6, 21.1, 46.2, 77.7, 116.7, 126.8, 128.9, 137.3, 139.5, 140.8.

[0211] 实施例7

[0212] 由2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-1-醇制备乙酸2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基酯

[0213] 在N₂气氛下,向9.94g(56.397mmol)2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-1-醇中加入DMAP(172mg,1.41mmol,2.5mol%)和三乙胺(5.71g,56.4mmol,1当量)。然后缓慢(放热)加入乙酸酐(11.515g,112.79mmol,2当量)。将混合物在室温下搅拌1.5小时(完全转化)。用冰浴(0°C)冷却混合物并缓慢加入5mL水(使残留Ac₂O水解)。缓慢加入13.8g25% NaOH水溶液(1.5当量)。搅拌30分钟后,加入25mL MTBE。分离各相。水相用25mL MTBE萃取一次。合并的有机相用水(15mL)洗涤两次,然后用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)洗涤一次,再用水(15mL)洗涤一次。最后用盐水(10mL)洗涤后,有机相用硫酸钠干燥,过滤并在减压(50°C,50mbar)下蒸发。粗品(12.3g)通过快速色谱法(220g柱芯,洗脱剂从戊烷100%至戊烷95/MTBE 5)纯化。分离出乙酸2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-2-基酯(非对映异构体的1/1混合物)(11.93g,54.64mmol,收率97%),为无色液体。

[0214] 乙酸2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯-2-基酯(非对映异构体的1/1混合物)

[0215] $^1\text{H-NMR}$ (500.15MHz) : δ 0.87 (d, 1.5H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.05 (d, 1.5H, 6.9Hz), 2.02 (s, 1.5H), 2.07 (s, 1.5H), 2.32 (s, 1.5H), 2.33 (s, 1.5H), 2.61-2.70 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 0.5H), 4.96-5.05 (m, 1H), 5.01-5.08 (m, 0.5H), 5.57 (dd, 1H, $J=18.3\text{Hz}$, $J=8.1\text{Hz}$), 5.61-5.68 (m, 0.5H), 5.71-5.80 (m, 0.5H), 7.10-7.22 (m, 4H)。

[0216] $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3) : δ 16.4, 21.2, 21.2, 43.5, 78.9, 115.5, 127.2, 128.9, 136.1, 137.6, 140.0, 170.2。

[0217] $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3) : δ 15.4, 21.1, 21.1, 42.7, 78.9, 115.5, 127.1, 128.8, 136.0, 137.4, 139.2, 170.2。

[0218] 实施例8

[0219] 乙酸2-甲基-1-(对甲苯基)丁-3-烯基酯的加氢甲酰化,外消旋1:1非对映异构体混合物。

[0220] 将乙酸2-甲基-1-(对甲苯基)-丁-3-烯基酯 (5.04g, 23.0089mmol)、 $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ (3.1mg, 0.012mmol) 和 6,6'-((3,3'-二叔丁基-5,5'-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-2,2'-二基)双(氧基))二苯并[d,f][1,3,2]二氧杂磷杂环庚烷 (缩写为BiPhePhos) (27.9mg, 0.0355mmol) 的外消旋非对映异构体混合物装入高压釜中。用 H_2/CO (1:1, $4\times 5\text{bar}$) 吹扫反应器,在 90°C 和10bar合成气压力下剧烈搅拌加热24小时。冷却并减压后,对粗制无色油进行GLC分析,结果显示已完全转化,并且存在直链外消旋1:1非对映异构体乙酸2-甲基-5-氧代-1-(对甲苯基)戊基酯 (85%, 收率82%; 无基线分离)、氢化起始材料 (7.1%, 无基线分离) 和两种未鉴定产物 (1.4%/5.5%), 推测它们是异构化的起始材料。该粗制反应混合物 (5.5g) 在下一阶段进一步处理。

[0221] 乙酸2-甲基-5-氧代-1-(对甲苯基)戊基酯 ($\approx 1:1$ 的非对映异构体混合物):

[0222] $^1\text{H-NMR}$ (500.15MHz) : δ 0.78 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 1.38-1.41 (m, 1H), 1.42-1.51 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.85-2.03 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.36-2.56 (m, 3H), 5.51 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 7.1-7.2 (m, 8H), 9.69 (s, 1H), 9.76 (s, 1H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3) : δ 15.0 (q), 21.1 (q), 21.1 (q), 24.5 (t), 37.9 (d), 41.4 (t), 78.9 (d), 126.8 (d), 129.0 (d), 136.2 (s), 137.6 (s), 170.3 (s), 202.1 (d)。

[0223] 实施例9

[0224] 由乙酸2-甲基-5-氧代-1-(对甲苯基)戊基酯制备乙酸4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-2-甲基-1-(对甲苯基)丁基酯

[0225] 将4.5g先前实验的粗品 (GC 85%) (包含15.4mmol乙酸2-甲基-5-氧代-1-(对甲苯基)戊基酯,非对映异构体的1/1混合物) 在1.51g (23.1mmol, 1.5当量) 乙二醇和105mg KHSO_4 (0.770mmol, 5mol%) 存在下在Dean-Stark条件下在4.5mL甲苯中在 $105\sim 113^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时 (内部温度,水在1小时内消除)。将混合物冷却至室温并加入15mL TBME。用5mL水、5mL饱和 NaHCO_3 水溶液和5mL盐水洗涤后,有机相经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发掉溶剂。将粗品 (5.7g, GC 84.4%) 通过柱层析 (120g柱芯,从环己烷/MTBE 97/3至环己烷/MTBE 7/3) 纯化。分离出4.0g (13.681mmol) 乙酸4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-2-甲基-1-(对甲苯基)丁基酯 (非对映异构体的1/1混合物), 为无色液体 (收率89%, 2步收率为73%)。

[0226] 乙酸4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-2-甲基-1-(对甲苯基)丁基酯 (非对映异构体的1/1混合物)

[0227] $^1\text{H-NMR}$ (500.15MHz) : δ 0.77 (d, 1.5H, $J=6.8\text{Hz}$) , 0.93 (d, 1.5H, 6.8Hz) 1.12-1.28 (m, 1H) , 1.43-1.50 (m, 0.5H) , 1.54-1.80 (m, 1.5H) , 1.89-2.03 (1H) , 2.05 (s, 1.5H) , 2.07 (s, 1.5H) , 2.32 (s, 3H) , 3.78-3.86 (m, 2H) . 3.90-3.97 (m, 2H) , 4.76 (t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$) , 4.83 (t, 1H, $J=4.7\text{Hz}$) , 5.49 (d, 0.5H, $J=7.7\text{Hz}$) , 5.60 (d, 0.5H, $J=6.4\text{Hz}$) , 7.10-7.20 (m, 4H) 。

[0228] $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3) : δ 14.9, 21.1, 21.2, 27.0, 31.4, 38.0, 64.8, 64.8, 79.2, 104.7, 126.7, 128.9, 136.6, 137.4, 170.3。

[0229] $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3) : δ 15.4, 21.1, 21.3, 26.6, 31.3, 38.4, 64.8, 64.9, 79.9, 104.6, 127.1, 128.9, 136.4, 137.2, 170.3。

[0230] 实施例10

[0231] 由乙酸4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-2-甲基-1-(对甲苯基)丁-2-基酯制备(E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷和(Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷

[0232] 将570mg (1.95mmol) 乙酸4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-2-甲基-1-(对甲苯基)丁-2-基酯(非对映异构体的1/1混合物)与130mg庚烷的混合物在 N_2 气流下从顶部缓慢(12mL/h)加入到加热的热解柱(热解炉温度为 500°C)中,该热解柱装有20g石英圆筒(Raschig $4\times 3\text{mm}$)。添加完成后,将炉冷却并加入5mL庚烷洗涤石英圆筒。加入另外5mL庚烷后,混合物用5mL水、5mL饱和 NaHCO_3 水溶液和5mL水洗涤。合并水相并用10mL庚烷萃取一次。合并的有机相用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。减压蒸发掉溶剂(Rotavap 10mbar, 50°C)。

[0233] 可以分离出产物混合物(433mg),其包含88mg (0.300mmol, 收率15%) 乙酸4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-2-甲基-1-(对甲苯基)丁-2-基酯(非对映异构体的1/1混合物,起始原料再循环)、190mg (0.819mmol, 收率42%) (E)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷、155mg (0.667mmol, 收率34%) (Z)-2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷。

[0234] 实施例11

[0235] 由2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷制备4-甲基-5-(对甲苯基)戊-4-烯醛

[0236] 将9.6g (41.32mmol) 2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷、14.5mL庚烷、15g水和15g AcOH (5当量) 混合并在搅拌下在 80°C 下加热4小时(转化率为63%)。将混合物冷却至 $0^\circ\text{C}\sim 5^\circ\text{C}$ 并在1.5小时内加入26% NaOH 水溶液(9g NaOH 、25g水)(内部温度低于 10°C)。分离水相(pH 6)并用15mL庚烷重新萃取。合并的有机相用10mL水和15mL饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥并在减压下蒸发掉溶剂。得到4-甲基-5-(对甲苯基)戊-4-烯醛(GC 63%, 29.2mmol, 收率71%) 和2-(3-甲基-4-(对甲苯基)丁-3-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷(GC 32%, 12.0mmol, 收率29%)的8.73g混合物(转化率为99%)。

[0237] 4-甲基-5-(对甲苯基)戊-4-烯醛

[0238] CDCl_3 中的 ^1H 和 $^{13}\text{C NMR}$ 分析与文献(参见R. Moretti WO 2010052635A1)的数据一致。