(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118878395 A
(43)申请公布日 2024.11.01

(21)申请号 202410539199.9

(22)申请日 2024.04.30

(30)优先权数据
2023-075366 2023.05.01 JP

(71)申请人 信越化学工业株式会社
地址 日本东京都

(72)发明人 三宅裕树 菅原有真 渡边武 金生刚

(74)专利代理机构 北京市隆安律师事务所 11323
专利代理师 权鲜枝 赵喆

(51)Int.Cl.
C07C 19/01(2006.01)
C07C 17/16(2006.01)
C07F 3/02(2006.01)
C07C 2/86(2006.01)
C07C 9/22(2006.01)
C07C 29/36(2006.01)
C07C 29/40(2006.01)
C07C 31/125(2006.01)
C07C 45/51(2006.01)
C07C 47/02(2006.01)
C07C 41/48(2006.01)
C07C 43/303(2006.01)

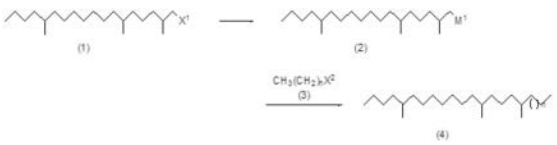
权利要求书2页 说明书26页

(54)发明名称

1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物和从其制备5,13,17-三甲基烷烃化合物的方法

(57)摘要

本发明涉及一种如下通式(1)的1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物,其中X^1表示卤素原子。本发明还涉及制备如下通式(4)的5,13,17-三甲基烷烃化合物的方法,其中n表示14至18的整数,该方法包括将上述1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)转化为如下通式(2)的亲核试剂2,6,14-三甲基十八烷基化合物,其中M^1表示Li或MgZ^1,且Z^1表示卤素原子或2,6,14-三甲基十八烷基基团,随后使所述亲核试剂2,6,14-三甲基十八烷基化合物(2)与如下通式(3)的亲电烷基试剂进行偶联反应,其中X^2表示卤素原子或对甲苯磺酰氧基基团,且n如上文所定义,以形成上述5,13,17-三甲基烷烃化合物(4)。



CN 118878395 A

1.一种如下通式(1)的1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物：



(1)

其中X^1表示卤素原子。

2.一种制备如下通式(4)的5,13,17-三甲基烷烃化合物的方法：



(4)

其中n表示14至18的整数，

所述方法包括

将如下通式(1)的1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物



(1)

其中X^1表示卤素原子，

转化为如下通式(2)的亲核试剂2,6,14-三甲基十八烷基化合物：



(2)

其中M^1表示Li或MgZ^1，且Z^1表示卤素原子或2,6,14-三甲基十八烷基基团，

随后使所述亲核试剂2,6,14-三甲基十八烷基化合物(2)与如下通式(3)的亲电烷基试剂：

$CH_3(CH_2)_nX^2$ (3)

其中X^2表示卤素原子或对甲苯磺酰氧基基团，且n如上所定义，

进行偶联反应，以获得上述5,13,17-三甲基烷烃化合物(4)。

3.一种制备如下通式(1)的1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物的方法：



(1)，

其中X^1表示卤素原子，

所述方法包括

使如下通式(5)的1-卤代-3,11-二甲基十五烷化合物：



(5)

其中X^3表示卤素原子，

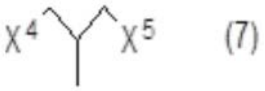
转化成为如下通式(6)的亲核试剂3,11-二甲基十五烷基化合物：



(6)

其中M^2表示Li或MgZ^1，且Z^1表示卤素原子或3,11-二甲基十五烷基基团，

随后使所述亲核试剂3,11-二甲基十五烷基化合物(6)与如下通式(7)的1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物：



其中X^4和X^5彼此独立地表示卤素原子,

进行偶联反应,以获得上述1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)。

4.根据权利要求3所述的制备1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)的方法,所述方法还包括

卤化如下通式(8)的3,11-二甲基十五醇:



以获得上述1-卤代-3,11-二甲基十五烷化合物(5)。

5.根据权利要求4所述的制备1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)的方法,所述方法还包括

使如下通式(9)的2-卤代-10-甲基十四烷化合物:



其中X^6表示卤素原子,

转化成为如下通式(10)的亲核试剂1,9-二甲基十三烷基化合物:



其中M^3表示Li或MgZ^1,且Z^1表示卤素原子或1,9-二甲基十三烷基基团,

随后使所述亲核试剂1,9-二甲基十三烷基化合物(10)与环氧乙烷进行加成反应以获得上述3,11-二甲基十五醇(8)。

6.根据权利要求5所述的制备1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)的方法,所述方法还包括

卤化如下通式(11)的10-甲基-2-十四醇



以获得上述2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9)。

1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物和从其制备5,13,17-三甲基烷烃化合物的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物和从其制备阿根廷蚂蚁(Linepithema humile)的巢伴侣识别信息素5,13,17-三甲基烷烃化合物的方法。

背景技术

[0002] 作为世界上最严重的100种入侵外来物种的阿根廷蚂蚁(Linepithema humile)入侵世界各国,通过形成超级群落来取代本地蚂蚁,对生态系统产生重大影响。阿根廷蚂蚁还形成共生关系,保护蚜虫和介壳虫免受天敌的侵害,以换取这些农业害虫的蜜露,这往往使阿根廷蚂蚁密度高的地区利用天敌进行生物控制无效。此外,阿根廷蚂蚁是卫生害虫,通过微小的缝隙侵入家庭。已使用杀虫剂喷洒用于控制阿根廷蚂蚁,但这种传统的杀虫剂喷洒不是很有效,而且从环境角度来看是不可取的。因此,正在研究最大限度地减少杀虫剂使用的生物控制方法,有前景的害虫控制方法包括使用巢伴侣识别信息素(下文的非专利文献1和2)。

[0003] 阿根廷蚂蚁(Linepithema humile)的已知巢伴侣识别信息素包括15-甲基三十五烷;17-甲基三十五烷;17-甲基三十七烷;和5,13,17-三甲基烷烃化合物如5,13,17-三甲基三十三烷、5,13,17-三甲基三十五烷和5,13,17-三甲基三十七烷。在这些化合物中,5,13,17-三甲基烷烃化合物如5,13,17-三甲基三十三烷、5,13,17-三甲基三十五烷和5,13,17-三甲基三十七烷;以及17-甲基烷烃化合物如17-甲基三十五烷和17-甲基三十七烷显示出特别的活性(下文的非专利文献1、2和3)。

[0004] 已经报道了合成上述5,13,17-三甲基烷烃化合物的方法(下文的非专利文献2),其中在以下十一个步骤中获得0.84至3.17％的收率。例如,将两当量的甲基锂与8-溴辛酸反应以合成9-溴-2-壬酮。在酸性催化剂对甲苯磺酸的存在下,将由此获得的9-溴-2-壬酮的羰基用乙二醇缩醛化,合成2-(7-溴庚基)-2-甲基-1,3-二氧戊环。然后,由此获得的2-(7-溴庚基)-2-甲基-1,3-二氧戊环通过在四氢呋喃中与镁反应转化为[7-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)庚基]溴化镁,然后使由此获得的[7-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)庚基]溴化镁与2-己酮进行亲核加成反应合成α-丁基-α,2-二甲基-1,3-二氧戊环-2-辛醇。然后将由此获得的α-丁基-α,2-二甲基-1,3-二氧戊环-2-辛醇在苯中在酸性催化剂对甲苯磺酸存在下进行脱水反应,然后在酸性催化剂对甲苯磺酸存在下用水和丙酮消除乙缩醛,以合成10-甲基-9-十四烯-2-酮。然后使单独合成的[3-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)丙基]氯化镁与10-甲基-9-十四烯-2-酮进行亲核加成反应以合成α,2-二甲基-α-(8-甲基-7-十二烯-1-基)-1,3-二氧戊环-2-丁醇。由此获得的α,2-二甲基-α-(8-甲基-7-十二烯-1-基)-1,3-二氧戊环-2-丁醇在苯中在酸性催化剂对甲苯磺酸存在下进行脱水反应,然后在酸性催化剂对甲苯磺酸存在下用水和丙酮消除乙缩醛,以合成6,14-二甲基-5,13-十八碳二烯-2-酮。另外,然后用正丁基锂使一种烷基三苯基溴化鏻化合物进行去质子化反应以制备三苯基鏻烷基叶立德化合物。上述三苯基鏻烷基叶立德化合物和上述6,14-二甲基-5,13-十八

碳二烯-2-酮进行维蒂希反应,以合成5,13,17-三甲基烷三烯化合物。然后,由此获得的5,13,17-三甲基烷三烯化合物在钯-碳催化剂的存在下进行氢化反应,以获得上述5,13,17-三甲基烷烃化合物。

[0005] 现有技术

[0006] [非专利文献]

[0007] [非专利文献1]Neil D Tsutsui et al.,BMC Biology,2009,7,71.

[0008] [非专利文献2]Neil D Tsutsui et al.,J.Chem.Ecol.,2010,36,751-758.

[0009] [非专利文献3]E.Sunamura et al.,Insectes Sociaux,2009,56,143-147.

[0010] [非专利文献4]Dennis H.Burns et al.,J.Am.Chem.Soc.,1997,119,2125-2133.

[0011] 发明目的

[0012] 然而,非专利文献2的5,13,17-三甲基烷烃化合物的制备过程由于使用了对人体毒性极大的苯作为溶剂而在工业上不实用。工业化也因使用可燃的正丁基锂和钯碳而变得困难。此外,这些步骤的收率通常较低,对于格氏试剂的添加和维蒂希反应,收率特别低,为22-45%。

[0013] 本发明是鉴于上述情况而作出的,并且旨在提供一种新颖化合物,这是一种高效制备5,13,17-三甲基烷烃化合物的合成中间体。本发明还旨在提供一种制备上述新颖化合物的方法。

发明内容

[0014] 经过为了克服现有技术的上述问题的深入研究,本发明人发现,根据本发明的1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物是一种新颖化合物,并且该1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物是制备5,13,17-三甲基烷烃化合物的有用中间体。另外,本发明人还发现,可以用较少步骤用1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物高效地制备阿根廷蚂蚁(Linepithema humile)的巢伴侣识别信息素5,13,17-三甲基烷烃化合物的制备方法,因此完成了本发明。还发现该制备方法用于制备5,13,17-三甲基烷烃化合物也是经济的且工业上可行的。

[0015] 根据本发明的第一方面,提供了一种如下通式(1)的1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物:

[0016]  (1)

[0017] 其中X^1表示卤素原子。

[0018] 根据本发明第二方面,提供了一种制备如下通式(4)的5,13,17-三甲基烷烃化合物的方法:

[0019]  (4)

[0020] 其中n表示14至18的整数,

[0021] 所述方法包括

[0022] 将上述1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)转化为如下通式(2)的亲核试剂2,6,14-三甲基十八烷基化合物:

[0023]  (2)

[0024] 其中M^1表示Li或MgZ^1,且Z^1表示卤素原子或2,6,14-三甲基十八烷基基团,

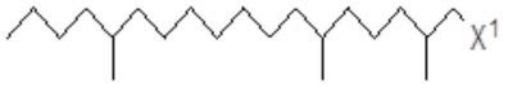
[0025] 随后使所述亲核试剂2,6,14-三甲基十八烷基化合物(2)与如下通式(3)的亲电烷基试剂:

[0026] $CH_3(CH_2)_nX^2$ (3)

[0027] 其中X^2表示卤素原子或对甲苯磺酰氧基基团(CH_3-C_6H_6-SO_2-O(TsO)基团),且n如上文所定义,

[0028] 进行偶联反应,以获得上述5,13,17-三甲基烷烃化合物(4)。

[0029] 根据本发明第三方面,提供一种制备上述如下通式(1)的1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物的方法:

[0030]  (1)

[0031] 其中X^1表示卤素原子,

[0032] 所述方法包括:

[0033] 将如下通式(5)的1-卤代-3,11-二甲基十五烷化合物:

[0034]  (5)

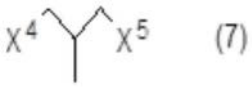
[0035] 其中X^3表示卤素原子,

[0036] 转换为如下通式(6)的亲核试剂3,11-二甲基十五烷基化合物:

[0037]  (6)

[0038] 其中M^2表示Li或MgZ^1,且Z^1表示卤素原子或3,11-二甲基十五烷基基团,

[0039] 并随后使所述亲核试剂3,11-二甲基十五烷基化合物(6)与如下通式(7)的1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物,

[0040]  (7)

[0041] 其中X^4和X^5彼此独立地表示卤素原子,

[0042] 进行偶联反应,以获得上述1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)。

[0043] 根据本发明的第四方面,提供了上述制备1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)的方法,

[0044] 所述方法还包括

[0045] 卤化如下通式(8)的3,11-二甲基十五醇:

[0046]  (8)

[0047] 以获得上述1-卤代-3,11-二甲基十五烷化合物(5)。

[0048] 根据本发明的第五方面,提供了上述制备1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物

(1)的方法，

[0049] 所述方法还包括

[0050] 将如下通式(9)的2-卤代-10-甲基十四烷化合物：

[0051]  (9)

[0052] 其中X^6表示卤素原子，

[0053] 转化为如下通式(10)的亲核试剂1,9-二甲基十三烷基化合物

[0054]  (10)

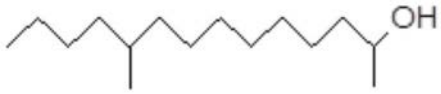
[0055] 其中M^3表示Li或MgZ^1，且Z^1表示卤素原子或1,9-二甲基十三烷基基团，

[0056] 并随后使所述亲核试剂1,9-二甲基十三烷基化合物(10)与环氧乙烷进行加成反应以获得上述3,11-二甲基十五醇(8)。

[0057] 根据本发明的第六方面，提供了上述制备1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)的方法，

[0058] 所述方法还包括

[0059] 卤化如下通式(11)的10-甲基-2-十四醇：

[0060]  (11)

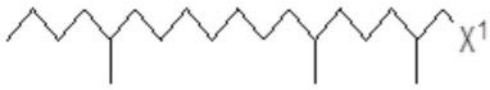
[0061] 以获得上述2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9)。

[0062] 根据本发明，可以不使用昂贵起始材料、用较少步骤且以良好收率制备5,13,17-三甲基烷烃化合物。根据本发明，还可以提供用于制备5,13,17-三甲基烷烃化合物的新颖合成中间体。

具体实施方式

[0063] 下文将在部分A解释一种新颖化合物1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物。

[0064] A.如下通式(1)的1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物

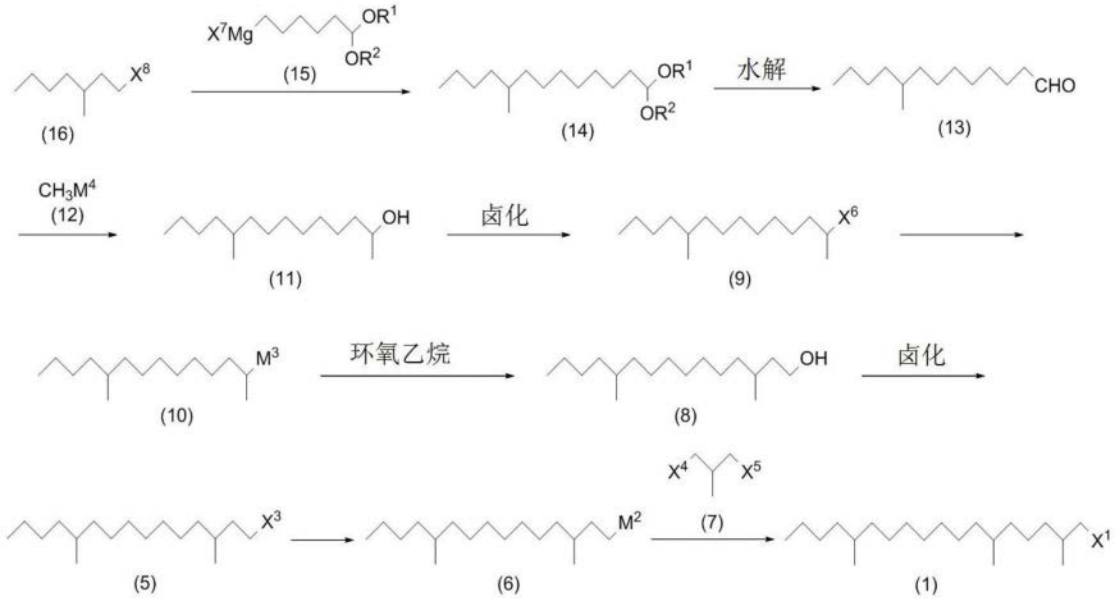
[0065]  (1)

[0066] 其中X^1表示卤素原子。

[0067] 卤素原子X^1的具体实例包括氯原子、溴原子和碘原子。卤素原子X^1优选为氯原子和溴原子，并更优选为氯原子。通过使用所述氯原子和溴原子，可以确保优选可用性。通过使用所述氯原子，可以确保更优选的可用性。

[0068] 1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)的具体实例包括1-氯-2,6,14-三甲基十八烷、1-溴-2,6,14-三甲基十八烷和1-碘-2,6,14-三甲基十八烷。

[0069] 1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)可以例如根据以下化学反应式来制备。

[0070] 

[0071] 首先,使1-卤代-3-甲基庚烷化合物(16)与6,6-二烷氧己基卤化镁化合物(15)进行偶联反应来制备1,1-二烷氧-9-甲基十三烷化合物(14)。然后对由此获得的1,1-二烷氧-9-甲基十三烷化合物(14)进行水解反应来制备9-甲基十三醛(13)。然后使由此获得的9-甲基十三醛(13)与亲核试剂甲基化合物(12)进行加成反应来制备10-甲基-2-十四醇(11)。卤化由此获得的10-甲基-2-十四醇(11)来制备2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9)。然后将由此获得的2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9)转化为亲核试剂1,9-二甲基十三烷基化合物(10),之后使由此获得的亲核试剂1,9-二甲基十三烷基化合物(10)与环氧乙烷反应来制备3,11-二甲基十五醇(8)。然后卤化由此获得的3,11-二甲基十五醇(8)来制备1-卤代-3,11-二甲基十五烷化合物(5)。将由此获得的1-卤代-3,11-二甲基十五烷化合物(5)转化为亲核试剂3,11-二甲基十五烷基化合物(6),之后使由此获得的亲核试剂3,11-二甲基十五烷基化合物与1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物进行偶联反应来制备所述1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)。

[0072] 下文将在部分B解释用于制备1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)的中间体1,1-二烷氧-9-甲基十三烷化合物(14)的制备。

[0073] B-1.1,1-二烷氧-9-甲基十三烷化合物(14)

[0074] 

(14)

[0075] 在通式(14)中,R^1和R^2彼此独立地表示具有1至15个碳原子、优选1至10个碳原子、并且更优选1至5个碳原子的一价烃基;或者R^1和R^2彼此键合并且表示具有2至10个碳原子、优选2至5个碳原子的R^1-R^2的二价烃基。

[0076] 具有1至15个碳原子的一价烃基的实例包括直链饱和烃基如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基和正十二烷基;支链饱和烃基如异丙基、2-甲基丙基和2-甲基丁基;直链不饱和烃基如2-丙烯基;支链不饱和烃基如2-甲基-2-丙烯基;环状饱和烃基如环丙基;及其异构体。烃基中的一部分氢原子可以被甲基或乙基取代。

[0077] 一价烃基优选为甲基、乙基、正丙基和正丁基。通过使用所述甲基、乙基、正丙基和正丁基,可以确保优选的处理。

[0078] 当R^1和R^2彼此键合以形成具有2至10个碳原子的二价烃基R^1-R^2时,实例包括直链饱和烃基如亚乙基、1,3-亚丙基和1,4-亚丁基;支链饱和烃基如1,2-亚丙基、2,2-二甲基-1,3-亚丙基、1,2-亚丁基、1,3-亚丁基、2,3-亚丁基和2,3-二甲基-2,3-亚丁基;直链不饱和烃基如1-乙烯基乙烯;支链不饱和烃基如2-亚甲基-1,3-丙烯基;环状烃基如1,2-环丙烯基和1,2-环丁烯基;及其异构体。烃基中的一部分氢原子可以被甲基或乙基取代。

[0079] 二价烃基优选为低级烃基,优选具有2-4个碳原子,具有高反应性,并且脱保护副产物可通过洗涤或浓缩容易去除。通过使用所述二价烃基,可以确保脱保护的反应性、纯化的容易性和/或可用性。

[0080] 鉴于上述考虑,二价烃基的特别优选的实例包括亚乙基、1,2-亚丙基、1,3-亚丙基、1,2-亚丁基、1,3-亚丁基和2,3-二甲基-2,3-亚丁基。

[0081] 1,1-二烷氧-9-甲基十三烷化合物(14)的具体实例包括以下化合物:1,1-二甲氧基-9-甲基十三烷、1,1-二乙氧基-9-甲基十三烷、1,1-二丙氧基-9-甲基十三烷、1,1-二丁氧基-9-甲基十三烷、1,1-二戊氧基-9-甲基十三烷、1,1-二己氧基-9-甲基十三烷、1,1-二庚氧基-9-甲基十三烷、1,1-二辛氧基-9-甲基十三烷、1,1-二壬氧基-9-甲基十三烷、1,1-二癸氧基-9-甲基十三烷、2-(8-甲基十二烷基)-1,3-二氧戊环和2-(8-甲基十二烷基)-1,3-二恶烷。

[0082] B-2.通过1-卤代-3-甲基庚烷化合物(16)与6,6-二烷氧己基卤化镁化合物(15)的偶联反应制备1,1-二烷氧-9-甲基十三烷化合物(14)的方法

[0083] B-2-1.1-卤代-3-甲基庚烷化合物(16)

[0084]  (16)

[0085] 在通式(16)中,X^8表示卤素原子。

[0086] 卤素原子X^8的具体实例包括氯原子、溴原子、和碘原子。卤素原子X^8优选为溴原子和碘原子。通过使用所述溴原子和碘原子,可以确保优选的反应性。

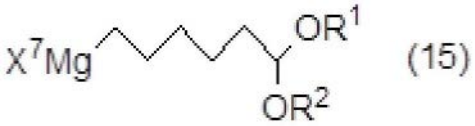
[0087] 1-卤代-3-甲基庚烷化合物(16)的具体实例包括1-氯-3-甲基庚烷、1-溴-3-甲基庚烷和1-碘-3-甲基庚烷。

[0088] 所述1-卤代-3-甲基庚烷化合物(16)优选为1-溴-3-甲基庚烷和1-碘-3-甲基庚烷。通过使用所述1-溴-3-甲基庚烷和1-碘-3-甲基庚烷,可以确保优选的反应性。

[0089] 如果需要,可以单独或组合使用1-卤代-3-甲基庚烷化合物(16)。

[0090] 所述1-卤代-3-甲基庚烷化合物(16)可以是市售的,或者可以自行合成。

[0091] B-2-2.6,6-二烷氧己基卤化镁化合物(15)

[0092]  (15)

[0093] 通式(15)的R^1和R^2如针对通式(14)所限定的。

[0094] 在通式(15)中,X^7表示卤素原子。卤素原子X^7的具体实例包括氯原子、溴原子和碘

原子。卤素原子X^7优选为氯原子和溴原子。通过使用所述氯原子和溴原子,可以确保优选的处理。卤素原子X^7更优选为氯原子。通过使用所述氯原子,可以确保更优选的固化预防。

[0095] 6,6-二烷氧己基卤化镁化合物(15)的具体实例包括如下化合物:

[0096] 6,6-二烷氧己基氯化镁化合物(15:X^7=氯原子)如6,6-二甲氧基己基氯化镁、6,6-二乙氧基己基氯化镁、6,6-二丙氧基己基氯化镁、6,6-二丁氧基己基氯化镁、6,6-二戊氧基己基氯化镁、6,6-二己氧基己基氯化镁、6,6-二庚氧基己基氯化镁、6,6-二辛氧基己基氯化镁、6,6-二壬氧基己基氯化镁、6,6-二癸氧基己基氯化镁、[5-(1,3-二氧戊环-2-基)戊基]氯化镁和[5-(1,3-二恶烷-2-基)戊基]氯化镁;

[0097] 6,6-二烷氧己基溴化镁化合物(15:X^7=溴原子)如6,6-二甲氧基己基溴化镁、6,6-二乙氧基己基溴化镁、6,6-二丙氧基己基溴化镁、6,6-二丁氧基己基溴化镁、6,6-二戊氧基己基溴化镁、6,6-二己氧基己基溴化镁、6,6-二庚氧基己基溴化镁、6,6-二辛氧基己基溴化镁、6,6-二壬氧基己基溴化镁、6,6-二癸氧基己基溴化镁、[5-(1,3-二氧戊环-2-基)戊基]溴化镁和[5-(1,3-二恶烷-2-基)戊基]溴化镁;和

[0098] 6,6-二烷氧己基碘化镁化合物(15:X^7=碘原子)如6,6-二甲氧基己基碘化镁、6,6-二乙氧基己基碘化镁、6,6-二丙氧基己基碘化镁、6,6-二丁氧基己基碘化镁、6,6-二戊氧基己基碘化镁、6,6-二己氧基己基碘化镁、6,6-二庚氧基己基碘化镁、6,6-二辛氧基己基碘化镁、6,6-二壬氧基己基碘化镁、6,6-二癸氧基己基碘化镁、[5-(1,3-二氧戊环-2-基)戊基]碘化镁和[5-(1,3-二恶烷-2-基)戊基]碘化镁。

[0099] 相对于每mol的1-卤代-3-甲基庚烷化合物(16),偶联反应中的6,6-二烷氧己基卤化镁化合物(15)用量优选为0.6至2.0mol,更优选0.8至1.4mol。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0100] 如果需要,可以单独或组合使用6,6-二烷氧己基卤化镁化合物(15)。

[0101] 所述6,6-二烷氧己基卤化镁化合物(15)可以是市售的,或者可以自行合成。

[0102] 如果需要,可以在偶联反应中掺入溶剂。溶剂的实例包括一般溶剂,例如醚溶剂如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙醚、丁醚、4-甲基四氢吡喃(MTHP)、环戊基甲基醚和1,4-二恶烷;烃溶剂如己烷、庚烷、苯、甲苯、二甲苯和异丙苯;和极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲亚砜(DMSO)、γ-丁内酯(GBL)、乙腈、N,N'-二甲基丙烯脲(DMPU)、六甲基磷酸三酰胺(HMPA)、二氯甲烷和氯仿。溶剂优选为烃溶剂如甲苯和二甲苯;醚溶剂如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和4-甲基四氢吡喃;和乙腈。通过使用所述烃溶剂如甲苯和二甲苯;醚溶剂如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和4-甲基四氢吡喃;和乙腈,可以确保优选的反应性。溶剂更优选为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯和二甲苯。通过使用所述四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯和二甲苯,可以确保更优选的反应性。

[0103] 如果需要,可以单独或组合使用溶剂。所述溶剂可以是市售的溶剂。

[0104] 相对于每mol的1-卤代-3-甲基庚烷化合物(16),溶剂的用量优选为30至8000g,更优选50至5000g。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0105] 如果需要,6,6-二烷氧己基卤化镁化合物(15)可在催化剂存在下与1-卤代-3-甲基庚烷化合物(16)进行偶联反应。

[0106] 催化剂的实例包括铜化合物如卤化亚铜如氯化亚铜、溴化亚铜和碘化亚铜,和卤化铜如氯化铜、溴化铜和碘化铜;铁化合物如氯化亚铁(II)、氯化铁(III)、溴化亚铁(II)、溴化铁(III)、碘化亚铁(II)、碘化铁(III)、和乙酰丙酮铁(III);银化合物如氯化银、硝酸银和乙酸银;钛化合物如四氯化钛、四溴化钛、甲醇钛(IV)、乙醇钛(IV)、异丙醇钛(IV)和二氧化钛(IV);钯(II)化合物如双(三苯基膦)二氯化钯和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯;和镍化合物如氯化镍、[1,2-双(二苯基膦基)乙烷]二氯化镍(II)和双(三苯基膦)二氯化镍(II)。催化剂优选为铜化合物。通过使用所述铜化合物,可以确保优选的反应性和/或经济性。催化剂更优选卤化亚铜如氯化亚铜、溴化亚铜和碘化亚铜。通过使用所述卤化亚铜如氯化亚铜、溴化亚铜和碘化亚铜,可以确保更优选的反应性和/或经济性。

[0107] 如果需要,可以单独或组合使用催化剂。所述催化剂可以是市售的催化剂。

[0108] 相对于每mol的1-卤代-3-甲基庚烷化合物(16),催化剂的用量优选为0.0001至1.00mol,更优选0.001至0.300mol。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应速度和/或后处理以及更优选的反应速度和/或后处理。

[0109] 当在催化剂存在下进行偶联反应时,如果需要,可以使用助催化剂。助催化剂的实例包括具有3至9个碳原子的亚磷酸三烷基酯化合物如亚磷酸三乙酯;和具有18至44个碳原子的芳基膦化合物如三苯基膦、三甲苯基膦和2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(BINAP)。助催化剂优选为亚磷酸三烷基酯化合物。通过使用所述亚磷酸三烷基酯化合物,可以确保优选的反应性。通过使用所述亚磷酸三乙酯,可以确保更优选的反应性。

[0110] 如果需要,可以单独或组合使用助催化剂。所述助催化剂可以是市售的助催化剂。

[0111] 相对于每mol的1-卤代-3-甲基庚烷化合物(16),助催化剂的用量优选为0.0001至1.00mol,更优选0.001至0.300mol。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0112] 当在催化剂存在下进行偶联反应时,如果需要,可以添加锂盐。锂盐的实例包括卤化锂如氯化锂、溴化锂和碘化锂;硝酸锂;和碳酸锂。锂盐优选为卤化锂如氯化锂;和硝酸锂。通过使用所述卤化锂如氯化锂;和硝酸锂,可以确保优选的反应性。

[0113] 如果需要,可以单独或组合使用锂盐。所述锂盐可以是市售的锂盐。

[0114] 相对于每mol的1-卤代-3-甲基庚烷化合物(16),偶联反应中的锂盐用量优选为0.0001至1.00mol,更优选0.001至0.300mol。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0115] 偶联反应的反应温度根据所使用的6,6-二烷氧己基卤化镁化合物(15)而变化,优选-78至100℃、更优选-20至60℃。通过使用所述优选的反应温度和所述更优选的反应温度,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0116] 偶联反应的反应时间根据所使用的溶剂和/或生产规模而变化,优选为0.5至100小时。通过使用所述反应时间,可以确保优选的反应性。

[0117] 下文将在部分C解释9-甲基十三醛(13)的制备。

[0118] C.通过使1,1-二烷氧-9-甲基十三烷化合物(14)进行水解反应来制备9-甲基十三醛(13)的方法

[0119] 

[0120] C-1.水解反应

[0121] 在上述水解反应中,如果需要,可以单独或组合使用1,1-二烷氧-9-甲基十三烷化合物(14)。

[0122] 水解反应可以例如用酸和水进行。

[0123] 酸的实例包括无机酸如盐酸和氢溴酸;和对甲苯磺酸、苯磺酸、三氟乙酸、乙酸、甲酸、草酸、碘代三甲基硅烷和四氯化钛。所述酸优选为乙酸、甲酸和草酸。通过使用所述乙酸、甲酸和草酸,可以确保优选的反应性。

[0124] 如果需要,可以单独或组合使用酸。所述酸可以是市售的酸。

[0125] 相对于每mol的1,1-二烷氧-9-甲基十三烷化合物(14),酸的用量优选为0.01至10.0mol。

[0126] 相对于每mol的1,1-二烷氧-9-甲基十三烷化合物(14),水的用量优选为18至7000g,更优选18至3000g。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0127] 在水解反应中,如果需要,除了酸或水外,可以进一步掺入溶剂。

[0128] 溶剂的实例包括醚溶剂如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙醚、丁醚、4-甲基四氢吡喃(MTHP)、环戊基甲基醚和1,4-二恶烷;烃溶剂如已烷、庚烷、苯、甲苯、二甲苯和异丙苯;和极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲亚砜(DMSO)、γ-丁内酯(GBL)、乙腈、丙酮、N,N'-二甲基丙烯脲(DMPU)、六甲基磷酸三酰胺(HMPA)、二氯甲烷和氯仿;酯溶剂,如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯和乙酸正丁酯;以及醇溶剂如甲醇和乙醇。

[0129] 如果需要,可以单独或组合使用溶剂。所述溶剂可以是市售的溶剂。

[0130] 最佳溶剂根据要使用的酸而变化,并且当例如使用草酸作为酸时,所述溶剂优选为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、丙酮和γ-丁内酯。通过使用所述四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、丙酮和γ-丁内酯,可以确保优选的反应性。

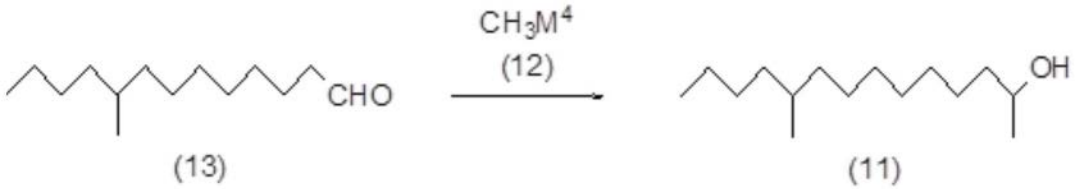
[0131] 相对于每mol的1,1-二烷氧-9-甲基十三烷化合物(14),溶剂的用量优选为0至7000g,更优选18至3000g。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0132] 水解反应的反应温度根据所使用的酸和/或溶剂而变化,优选为-15至180℃,更优选5至120℃。通过使用所述优选的反应温度和所述更优选的反应温度,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0133] 水解反应的反应时间根据所使用的酸、所使用的溶剂和/或制备规模而变化,优选为0.5至100小时。

[0134] 下文将在部分D解释10-甲基-2-十四醇(11)的制备

[0135] D.通过使9-甲基十三醛(13)与亲核试剂甲基化合物(12)进行加成反应来制备10-甲基-2-十四醇(11)的反应

[0136] 

[0137] D-1.亲核试剂甲基化合物(12)

[0138] 在通式(12)中,M^4表示Li和MgZ^4,Z^4表示卤素原子或甲基。卤素原子Z^4的实例包括氯原子、溴原子、和碘原子。

[0139] 亲核试剂甲基化合物(12)的具体实例包括甲基锂;和甲基卤化镁试剂(格氏试剂)如甲基氯化镁、甲基溴化镁和甲基碘化镁。所述亲核试剂优选为甲基卤化镁试剂。通过使用所述甲基卤化镁试剂,可以确保优选的制备容易性(可用性)。

[0140] 如果需要,可以单独或组合使用亲核试剂甲基化合物(12)。所述亲核试剂甲基化合物(12)可以是市售的,或者可以自行合成。

[0141] D-2

[0142] 将在下文详细描述亲核试剂甲基化合物(12)与9-甲基十三烷醛(13)的加成反应。

[0143] 相对于每mol的9-甲基十三烷醛(13),加成反应中亲核试剂甲基化合物(12)的用量优选为0.8至1.2摩尔。通过使用所述优选的量,可以确保优选的经济性。

[0144] 如果需要,可以在加成反应中掺入溶剂。溶剂的实例包括醚溶剂如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙醚、丁醚、4-甲基四氢吡喃(MTHP)、环戊基甲基醚和1,4-二恶烷;烃溶剂如己烷、庚烷、苯、甲苯、二甲苯和异丙苯;和极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲亚砜(DMSO)、γ-丁内酯(GBL)、乙腈、N,N'-二甲基丙烯脲(DMPU)、六甲基磷酸三酰胺(HMPA)、二氯甲烷和氯仿。溶剂优选为烃溶剂如甲苯和二甲苯;醚溶剂如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和4-甲基四氢吡喃;和乙腈。通过使用所述烃溶剂如甲苯和二甲苯;醚溶剂如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和4-甲基四氢吡喃;和乙腈,可以确保优选的反应性。溶剂更优选为四氢呋喃和2-甲基四氢呋喃。通过使用所述四氢呋喃和2-甲基四氢呋喃,可以确保更优选的反应性。

[0145] 如果需要,可以单独或组合使用溶剂。所述溶剂可以是市售的溶剂。

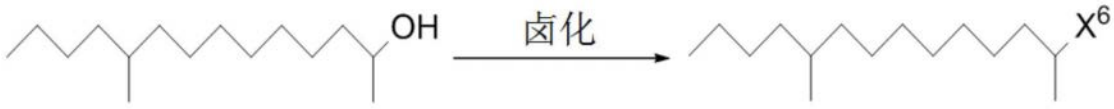
[0146] 相对于每mol的9-甲基十三醛(13),溶剂的用量优选为30至5000g,更优选50至3000g。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0147] 加成反应的反应温度根据所使用的亲核试剂甲基化合物(12)而变化,优选为-5至120℃,更优选20至100℃,甚至更优选40至80℃。通过使用所述优选的反应温度、所述更优选的反应温度、所述甚至更优选的反应温度,可以确保优选的反应收率、更优选的反应收率、甚至更优选的反应收率。

[0148] 加成反应的反应时间根据所使用的溶剂和/或生产规模而变化,优选为0.5至100小时。通过使用所述优选的反应时间,可以确保优选的反应性。

[0149] 下文将在部分E解释2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9)的制备

[0150] E.通过卤化10-甲基-2-十四醇(11)来制备2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9)的方法

[0151] 

(11) (9)

[0152] E-1.卤化反应

[0153] 卤化反应可以通过例如用对甲苯磺酰卤化物化合物对羟基进行甲苯磺酰基化,然后用金属盐卤化锂化合物卤化的方法;或者用卤化剂直接卤化羟基的方法,来进行。

[0154] 卤化剂的实例包括卤素如氯、溴和碘;卤化氢化合物如氯化氢、溴化氢和碘化氢;甲磺酰卤化物化合物如甲磺酰氯、甲磺酰溴和甲磺酰碘;苯磺酰卤化物化合物如苯磺酰氯、苯磺酰溴和苯磺酰碘;对甲苯磺酰卤化物化合物如对甲苯磺酰氯、对甲苯磺酰溴和对甲苯磺酰碘;亚硫酰基卤化物化合物如亚硫酰氯、亚硫酰溴和亚硫酰碘;卤化磷化合物如三氯化磷、五氯化磷和三溴化磷;四卤化碳化合物如四氯化碳、四溴化碳和四碘化碳;烷基硅卤化物化合物如三甲基氯硅烷、三甲基溴硅烷、三甲基碘硅烷、三乙基氯硅烷、三乙基溴硅烷、三乙基碘硅烷、三异丙基氯硅烷、三异丙基溴硅烷、三异丙基碘硅烷、叔丁基二甲基氯硅烷、叔丁基二甲基溴硅烷和叔丁基二甲基碘硅烷;草酰卤化物化合物如草酰氯、草酰溴和草酰碘;和N-卤代琥珀酰亚胺化合物如N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代琥珀酰亚胺和N-碘代琥珀酰亚胺。卤化剂优选为甲磺酰卤化物化合物、苯磺酰卤化物化合物、对甲苯磺酰卤化物化合物和亚硫酰卤化物化合物。通过使用所述甲磺酰卤化物化合物、苯磺酰卤化物化合物、对甲苯磺酰卤化物化合物和亚硫酰卤化物化合物,可以确保优选的副反应抑制。卤化剂更优选为甲磺酰卤化物化合物、苯磺酰卤化物化合物和亚硫酰卤化物化合物。通过使用所述甲磺酰卤化物化合物、苯磺酰卤化物化合物和亚硫酰卤化物化合物,可以确保更优选的副反应抑制。

[0155] 如果需要,可以单独或组合使用卤化剂。所述卤化剂可以是市售的卤化剂。

[0156] 相对于每mol的10-甲基-2-十四醇(11),卤化剂的用量优选为0.8至5.0摩尔,更优选为1.0至2.5摩尔。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0157] 如果需要,可以在卤化反应中掺入碱。

[0158] 碱的实例包括氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙和氢氧化镁;碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙和碳酸镁;和胺如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、哌啶、吡咯烷、吡啶、鲁替啶、4-二甲氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺和1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一烯(DBU)。

[0159] 当卤化剂是甲磺酰卤化物化合物、苯磺酰卤化物化合物和对甲苯磺酰卤化物化合物时,碱优选是胺,更优选吡啶、鲁替啶和4-二甲氨基吡啶。

[0160] 当卤化剂是亚硫酰卤化物化合物时,碱优选为胺,更优选三烷基胺如三乙胺。

[0161] 如果需要,可以单独或组合使用碱。所述碱可以是市售的碱。

[0162] 相对于每mol的10-甲基-2-十四醇(11),碱的用量优选为0至8.0mol,更优选为0至3.0mol。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的收率和/或经济性以及更优选的收率和/或经济性。

[0163] 如果需要,可以在卤化反应中加入金属盐。

[0164] 金属盐的实例包括锂盐如氯化锂、溴化锂和碘化锂;钠盐如氯化钠、溴化钠和碘化

钠;钾盐如氯化钾、溴化钾和碘化钾;钙盐如氯化钙、溴化钙和碘化钙;和镁盐如氯化镁、溴化镁和碘化镁。

[0165] 例如,当在甲苯磺酰化之后用金属盐卤化锂化合物进行卤化时,用锂盐如氯化锂、溴化锂和碘化锂进行反应。

[0166] 如果需要,可以单独或组合使用金属盐。所述金属盐可以是市售的金属盐。

[0167] 相对于每mol的10-甲基-2-十四醇(11),金属盐的用量优选为0至30.0mol,更优选为0至5.0mol。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0168] 尽管金属盐增加了反应体系中卤化物离子的浓度,从而提高了反应性,但优选不掺入金属盐。通过不掺入金属盐,可以确保优选的经济性和/或环境保护。

[0169] 如果需要,可以在卤化反应中掺入溶剂。

[0170] 溶剂的实例包括醚溶剂如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙醚、丁醚、4-甲基四氢吡喃(MTHP)、环戊基甲基醚和1,4-二恶烷;烃溶剂如己烷、庚烷、苯、甲苯、二甲苯和异丙苯;和极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲亚砜(DMSO)、γ-丁内酯(GBL)、乙腈、丙酮、N,N'-二甲基丙烯脲(DMPU)、六甲基磷酸三酰胺(HMPA)、二氯甲烷和氯仿;和酯溶剂如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯和乙酸正丁酯。所述溶剂优选为2-甲基四氢呋喃、4-甲基四氢吡喃、二氯甲烷、氯仿、γ-丁内酯、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺和乙腈。通过使用所述2-甲基四氢呋喃、4-甲基四氢吡喃、二氯甲烷、氯仿、γ-丁内酯、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺和乙腈,可以确保优选的反应性。所述溶剂更优选为2-甲基四氢呋喃、γ-丁内酯和乙腈。通过使用所述2-甲基四氢呋喃、γ-丁内酯和乙腈,可以确保更优选的安全性。

[0171] 如果需要,可以单独或组合使用溶剂。所述溶剂可以是市售的溶剂。

[0172] 相对于每mol的10-甲基-2-十四醇(11),卤化反应中溶剂的用量优选为0至3000g,更优选0至800g。

[0173] 溶剂可能占据反应器空间的一部分,这减少了用于起始材料的空间,并降低了生产率。因此,该反应可以在没有溶剂的情况下进行,或者用碱作为溶剂进行。

[0174] 卤化反应的反应温度根据所使用的卤化剂而变化,优选为5至180℃,更优选20至120℃。通过使用所述优选的反应温度和所述更优选的反应温度,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0175] 卤化反应的反应时间根据所使用的卤化剂和/或生产规模而变化,优选为0.5至100小时。通过使用所述优选的反应时间,可以确保优选的反应性。

[0176] E-2.2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9)

[0177] 

(9)

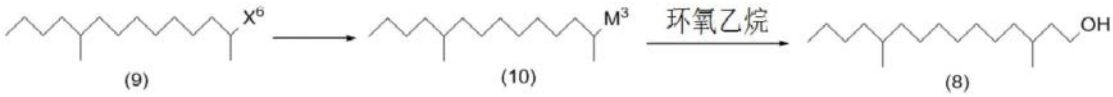
[0178] 其中X^6表示卤素原子。卤素原子X^6的实例包括氯原子、溴原子、和碘原子。

[0179] 2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9)的具体实例包括2-氯-10-甲基十四烷、2-溴-

10-甲基十四烷和2-碘-10-甲基十四烷。

[0180] 下文将在部分F中解释3,11-二甲基十五醇(8)的制备

[0181] F.通过将2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9)转化为亲核试剂1,9-二甲基十三烷基化合物(10),然后使亲核试剂1,9-二甲基十三烷基化合物(10)与环氧乙烷进行的同系化(homologation)反应,来制备3,11-二甲基十五醇(8)的方法

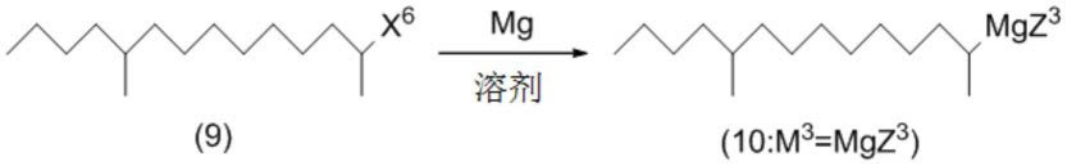
[0182] 

[0183] F-1.亲核试剂1,9-二甲基十三烷基化合物(10)

[0184] 亲核试剂1,9-二甲基十三烷基化合物(10)可以用常规方法或下述工艺制备。

[0185] F-2

[0186] 下文将以亲核试剂1,9-二甲基十三烷基化合物(10)为例详细描述制备1,9-二甲基十三烷基卤化镁试剂(10:M^3=MgZ^3)的方法。可通过例如使上述2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9)与溶剂中的镁反应来制备1,9-二甲基十三烷基卤化镁试剂(10:M^3=MgZ^3),如以下化学反应式所示。

[0187] 

[0188] 1,9-二甲基十三烷基卤化镁试剂(10:M^3=MgZ^3)是格氏试剂,其中Z^3与X^6相同,并且表示卤素原子。卤素原子X^6的实例包括氯原子、溴原子、和碘原子。

[0189] 如果需要,可以单独或组合使用2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9)。

[0190] 相对于每mol的2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9),镁的用量优选为1.0至2.0克原子。通过使用所述优选的量,可以确保优选的反应完成。

[0191] 溶剂的实例包括一般溶剂,例如醚溶剂如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙醚、丁醚、4-甲基四氢吡喃(MTHP)、环戊基甲基醚和1,4-二恶烷;烃溶剂如己烷、庚烷、苯、甲苯、二甲苯和异丙苯;和极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲亚砜(DMSO)、γ-丁内酯(GBL)、乙腈、N,N'-二甲基丙烯脲(DMPU)、六甲基磷酸三酰胺(HMPA)、二氯甲烷和氯仿。溶剂优选为醚溶剂如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚和4-甲基四氢吡喃。通过使用所述醚溶剂如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚和4-甲基四氢吡喃,可以确保优选的格氏试剂形成的反应速度。溶剂更优选为四氢呋喃和2-甲基四氢呋喃。通过使用所述四氢呋喃和2-甲基四氢呋喃,可以确保更优选的格氏试剂形成的反应速度。

[0192] 如果需要,可以单独或组合使用溶剂。所述溶剂可以是市售的溶剂。

[0193] 相对于每mol的2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9),溶剂的用量优选为30至5000g,更优选50至3000g。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0194] 上述与镁反应的反应温度根据所使用的溶剂而变化,优选为30至120℃。通过使用所述优选的反应温度,可以确保优选的反应性。

[0195] 上述与镁反应的反应时间根据所使用的溶剂和/或生产规模而变化,优选为0.5至

100小时。通过使用所述优选的反应时间,可以确保优选的反应性。

[0196] F-2.通过使亲核试剂1,9-二甲基十三烷基化合物(10)与环氧乙烷进行同素化反应来制备3,11-二甲基十五醇(8)的方法

[0197] 相对于每mol的2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9),环氧乙烷的用量优选为1.0至10.0mol,更优选1.0至5.0mol。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0198] 如果需要,可以在上述同素化反应中掺入溶剂。溶剂的实例包括一般溶剂,例如醚溶剂如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙醚、丁醚、4-甲基四氢吡喃(MTHP)、环戊基甲基醚和1,4-二恶烷;烃溶剂如己烷、庚烷、苯、甲苯、二甲苯和异丙苯;和极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲亚砜(DMSO)、γ-丁内酯(GBL)、乙腈、N,N'-二甲基丙烯脲(DMPU)、六甲基磷酸三酰胺(HMPA)、二氯甲烷和氯仿。溶剂优选为醚溶剂如乙醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和4-甲基四氢吡喃;和烃溶剂如甲苯和二甲苯。通过使用所述醚溶剂如乙醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和4-甲基四氢吡喃;和烃溶剂如甲苯和二甲苯,可以确保优选的反应性。

[0199] 如果需要,可以单独或组合使用溶剂。所述溶剂可以是市售的溶剂。

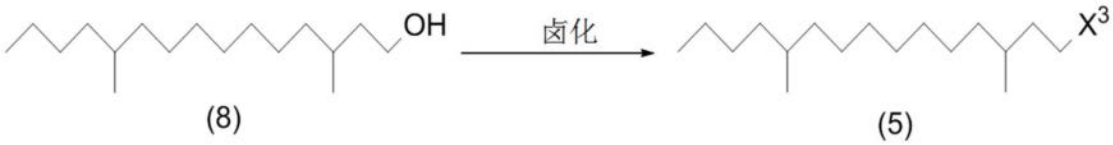
[0200] 相对于每mol的2-卤代-10-甲基十四烷化合物(9),溶剂的用量优选为20至7000g,更优选50至3000g。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0201] 同素化反应的反应温度根据所用的亲核试剂1,9-二甲基十三烷基化合物(10)和/或所用溶剂而变化,优选为-40至180℃,更优选-25至100℃,甚至更优选-10至70℃。通过使用所述优选的反应温度、所述更优选的反应温度和所述甚至更优选的反应温度,可以确保优选的反应性、更优选的反应性和甚至更优选的反应性。

[0202] 同素化反应的反应时间根据所用的亲核试剂、所用的溶剂和/或生产规模而变化,优选为0.5至100小时。通过使用所述优选的反应时间,可以确保优选的反应性。

[0203] 下文将在部分G中解释1-卤代-3,11-二甲基十五烷化合物(5)的制备。

[0204] G.通过卤化3,11-二甲基十五醇(8)来制备1-卤代-3,11-二甲基十五烷化合物(5)的方法

[0205] 

(8) (5)

[0206] G-1.卤化反应

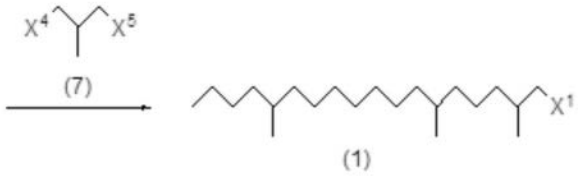
[0207] 3,11-二甲基十五醇(8)的卤化反应与上文E-1类似。在部分G中,卤化剂、碱、金属盐和所用溶剂的量是每mol的3,11-二甲基十五醇(8)的量。

[0208] 下文将在部分H中解释1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)的制备。

[0209] H.通过将1-卤代-3,11-二甲基十五烷化合物(5)转化为亲核试剂3,11-二甲基十五烷基化合物(6),然后使亲核试剂3,11-二甲基十五烷基化合物与1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7)进行偶联反应,来制备1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)的方法



[0210]



[0211] H-1.亲核试剂3,11-二甲基十五烷基化合物(6)

[0212] 亲核试剂3,11-二甲基十五烷基化合物(6)可以用常规方法或下述工艺制备。

[0213] 下文将以亲核试剂3,11-二甲基十五烷基化合物(6)为例详细描述制备3,11-二甲基十五烷基卤化镁试剂(6:M^2=MgZ^2)的方法。可通过例如使如下通式(5)的上述1-卤代-3,11-二甲基十五烷化合物与溶剂中的镁反应来制备3,11-二甲基十五烷基卤化镁试剂(6:M^2=MgZ^2),如以下化学反应式所示。

[0214]



[0215] 3,11-二甲基十五烷基卤化镁试剂(6:M^2=MgZ^2)是格氏试剂,其中Z^2与X^3相同,并且表示卤素原子。卤素原子X^6的实例包括氯原子、溴原子、和碘原子。

[0216] 如果需要,可以单独或组合使用1-卤代-3,11-二甲基十五烷化合物(5)。1-卤代-3,11-二甲基十五烷化合物(5)可以是市售的,或者可以自行合成。

[0217] 相对于每mol的1-卤代-3,11-二甲基十五烷化合物(5),镁的用量优选为1.0至2.0克原子。通过使用所述优选的量,可以确保优选的反应完成。

[0218] 溶剂以及溶剂的用量、反应温度和反应时间类似于根据F-1的溶剂和溶剂的用量、反应温度和反应时间。

[0219] H-2.1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7)

[0220] 通式(7)的X^4和X^5彼此独立地表示卤素原子。卤素原子X^4和X^5的实例包括氯原子、溴原子、和碘原子。

[0221] X^4和X^5的组合的实例包括氯原子和氯原子、溴原子和氯原子、氯原子和碘原子、溴原子和溴原子、溴原子和碘原子、和碘原子和碘原子。

[0222] 1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7)的具体实例包括1,3-二氯-2-甲基丙烷、1,3-二溴-2-甲基丙烷、1,3-二碘-2-甲基丙烷、1-溴-3-氯-2-甲基丙烷、1-氯-3-碘-2-甲基丙烷和1-溴-3-碘-2-甲基丙烷。

[0223] 1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7)更优选1-溴-3-氯-2-甲基丙烷、1-氯-3-碘-2-甲基丙烷和1-溴-3-碘-2-甲基丙烷。通过使用所述1-溴-3-氯-2-甲基丙烷、1-氯-3-碘-2-甲基丙烷和1-溴-3-碘-2-甲基丙烷,可以确保更优选的收率。

[0224] 如果需要,可以单独或组合使用1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7)。所述1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7)可以是市售的,或者可以自行合成。

[0225] 可以例如通过卤化2-甲基-1,3-丙二醇来合成1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7)。

[0226] H-3.亲核试剂3,11-二甲基十五烷基化合物(6)与1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7)的偶联反应

[0227] 相对于每mol的1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7),偶联反应中的亲核试剂3,11-二甲基十五烷基化合物(6)的用量优选为0.8至1.4mol。通过使用所述优选的量,可以确保优选的经济性。

[0228] 如果需要,可以在偶联反应中掺入溶剂。溶剂的实例包括一般溶剂,例如醚溶剂如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙醚、丁醚、4-甲基四氢吡喃(MTHP)、环戊基甲基醚和1,4-二恶烷;烃溶剂如已烷、庚烷、苯、甲苯、二甲苯和异丙苯;和极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲亚砜(DMSO)、γ-丁内酯(GBL)、乙腈、丙酮、N,N'-二甲基丙烯脲(DMPU)、六甲基磷酸三酰胺(HMPA)、二氯甲烷和氯仿。溶剂优选为甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、4-甲基四氢吡喃和乙腈。通过使用所述甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、4-甲基四氢吡喃和乙腈,可以确保优选的反应性。溶剂更优选为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和4-甲基四氢吡喃。通过使用所述四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和4-甲基四氢吡喃,可以确保更优选的反应性。

[0229] 如果需要,可以单独或组合使用溶剂。所述溶剂可以是市售的溶剂。

[0230] 相对于每mol的1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7),溶剂的用量优选为30至5000g,更优选50至3000g。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0231] 如果需要,可以在催化剂存在下进行偶联反应。催化剂的实例包括铜化合物如卤化亚铜如氯化亚铜、溴化亚铜和碘化亚铜,和卤化铜如氯化铜、溴化铜和碘化铜;铁化合物如氯化亚铁(II)、氯化铁(III)、溴化亚铁(II)、溴化铁(III)、碘化亚铁(II)、碘化铁(III)、和乙酰丙酮铁(III);银化合物如氯化银、硝酸银和乙酸银;钛化合物如四氯化钛、四溴化钛、甲醇钛(IV)、乙醇钛(IV)、异丙醇钛(IV)和二氧化钛(IV);钯(II)化合物如双(三苯基膦)二氯化钯和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯;和镍化合物如氯化镍、[1,2-双(二苯基膦基)乙烷]二氯化镍(II)和双(三苯基膦)二氯化镍(II)。催化剂优选为铜化合物。通过使用所述铜化合物,可以确保优选的反应性和/或经济性。催化剂更优选卤化亚铜如氯化亚铜、溴化亚铜和碘化亚铜。通过使用所述卤化亚铜如氯化亚铜、溴化亚铜和碘化亚铜,可以确保更优选的反应性和/或经济性。催化剂最优选碘化亚铜。通过使用所述碘化亚铜,可以确保最优选的反应性和/或经济性。

[0232] 如果需要,可以单独或组合使用催化剂。所述催化剂可以是市售的催化剂。

[0233] 相对于每mol的1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7),催化剂的用量优选为0.0001至1.00mol,更优选0.001至0.300mol。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应速率和/或后处理以及更优选的反应速度和/或后处理。

[0234] 当在催化剂存在下进行偶联反应时,如果需要,可以使用助催化剂。助催化剂的实例包括具有3至9个碳原子的亚磷酸三烷基酯化合物如亚磷酸三乙酯;和具有18至44个碳原子的芳基膦化合物如三苯基膦、三甲苯基膦和2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(BINAP)。助催化剂优选为亚磷酸三烷基酯。通过使用所述亚磷酸三烷基酯,可以确保优选的反应性。助催化剂更优选亚磷酸三乙酯,通过使用所述亚磷酸三乙酯,可以确保更优选的反应性。

[0235] 如果需要,可以单独或组合使用助催化剂。所述助催化剂可以是市售的助催化剂。

[0236] 相对于每mol的1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7),助催化剂的用量优选为0.0001至1.00mol,更优选0.001至0.300mol。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0237] 当在催化剂存在下进行偶联反应时,如果需要,可以添加锂盐。锂盐的实例包括卤化锂如氯化锂、溴化锂和碘化锂;硝酸锂;和碳酸锂。锂盐优选为卤化锂如氯化锂;和硝酸锂。通过使用所述卤化锂如氯化锂;和硝酸锂,可以确保优选的反应性。

[0238] 如果需要,可以单独或组合使用锂盐。所述锂盐可以是市售的锂盐。

[0239] 相对于每mol的1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7),偶联反应中的锂盐用量优选为0.005至0.250mol。通过使用所述优选的量,可以确保优选的反应性。

[0240] 偶联反应的反应温度根据所使用的亲核试剂3,11-二甲基十五烷基化合物(6)而变化,优选-78至70℃、更优选-20至35℃。通过使用所述优选的反应温度和所述更优选的反应温度,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0241] 偶联反应的反应时间根据所使用的溶剂和/或生产规模而变化,优选为0.5至100小时。通过使用所述优选的反应时间,可以确保优选的反应性。

[0242] 当通式(7)的X^4和X^5彼此不同时,合适地选择上述催化剂或反应温度允许更有反应性的卤素原子在偶联反应中反应。例如,当在1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7)中彼此不同的X^4和X^5的组合是氯原子和溴原子的组合或氯原子和碘原子的组合时,1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)中的X^1会是氯原子。当在1,3-二卤代-2-甲基丙烷化合物(7)中彼此不同的X^4和X^5的组合是溴原子和碘原子的组合时,1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)中的X^1会是溴原子。

[0243] 下文将在部分I中解释用1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)制备5,13,17-三甲基烷烃化合物(4)的方法。

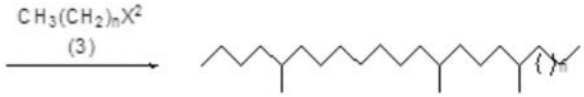
[0244] I-1

[0245] 可以通过将1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)转化为亲核试剂2,6,14-三甲基十八烷基化合物(2),然后使亲核试剂2,6,14-三甲基十八烷基化合物(2)与亲电烷基试剂(3)进行偶联反应,来制备5,13,17-三甲基烷烃化合物(4)。



(1) (2)

[0246]



(4)

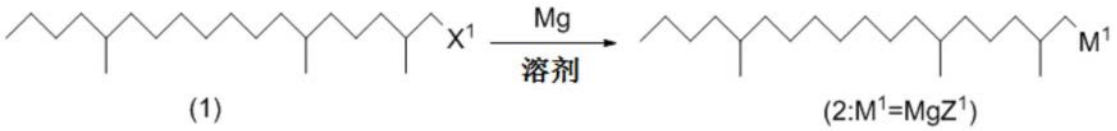
[0247] I-2.制备亲核试剂2,6,14-三甲基十八烷基化合物(2)的方法

[0248] 亲核试剂2,6,14-三甲基十八烷基化合物(2)可以用常规方法或下述工艺制备。

[0249] I-3

[0250] 下文将以亲核试剂2,6,14-三甲基十八烷基化合物(2)为例详细描述制备2,6,14-三甲基十八烯基卤化镁试剂(2:M^1=MgZ^1)的方法。

[0251] 可通过例如使上述1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)与溶剂中的镁反应来制备2,6,14-三甲基十八烯基卤化镁试剂(2:M^1=MgZ^1),如以下化学反应式所示。

[0252] 

[0253] 2,6,14-三甲基十八烯基卤化镁试剂(2:M^1=MgZ^1)是格氏试剂,其中Z^1与X^1相同,并且表示卤素原子。卤素原子X^1的实例包括如上所述的氯原子、溴原子、和碘原子。

[0254] 如果需要,可以单独或组合使用1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)。可以例如通过部分B至H的上述方法来制备1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)。

[0255] 相对于每mol的1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1),镁的用量优选为1.0至2.0克原子。通过使用所述优选的量,可以确保优选的反应完成。

[0256] 溶剂的实例包括醚溶剂如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙醚、丁醚、4-甲基四氢吡喃(MTHP)、环戊基甲基醚和1,4-二恶烷;烃溶剂如己烷、庚烷、苯、甲苯、二甲苯和异丙苯;和极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲亚砜(DMSO)、γ-丁内酯(GBL)、乙腈、N,N'-二甲基丙烯脲(DMPU)、六甲基磷酸三酰胺(HMPA)、二氯甲烷和氯仿。溶剂优选为醚溶剂如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚和4-甲基四氢吡喃。通过使用所述醚溶剂如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚和4-甲基四氢吡喃,可以确保优选的格氏试剂形成的反应速度。溶剂更优选为四氢呋喃和2-甲基四氢呋喃。通过使用所述四氢呋喃和2-甲基四氢呋喃,可以确保更优选的格氏试剂形成的反应速度。

[0257] 如果需要,可以单独或组合使用溶剂。所述溶剂可以是市售的溶剂。

[0258] 相对于每mol的1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1),溶剂的用量优选为30至5000g,更优选50至3000g。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0259] 上述与镁反应的反应温度根据所使用的溶剂而变化,优选为30至120℃。通过使用所述优选的反应温度,可以确保优选的反应性。

[0260] 上述与镁反应的反应时间根据所使用的溶剂和/或生产规模而变化,优选为0.5至100小时。通过使用所述优选的反应时间,可以确保优选的反应性。

[0261] I-4.亲电烷基试剂(3)

[0262] 在通式(3)中,X^2表示卤素原子或对甲苯磺酰氧基(CH_3-C_6H_6-SO_2-O(TsO)基团),并且n表示14至18的整数。卤素原子X^2的实例包括氯原子、溴原子和碘原子。特别优选为溴原子和碘原子。

[0263] 亲电烷基试剂(3)的具体实例包括如下化合物:

[0264] 1-卤代十五烷化合物如1-氯十五烷、1-溴十五烷和1-碘十五烷;

[0265] 对甲苯磺酸十五烷基酯化合物如对甲苯磺酸十五烷基酯;

[0266] 1-卤代十六烷化合物如1-氯十六烷、1-溴十六烷和1-碘十六烷;

[0267] 对甲苯磺酸十六烷基酯化合物如对甲苯磺酸十六烷基酯;

[0268] 1-卤代十七烷化合物如1-氯十七烷、1-溴十七烷和1-碘十七烷;

[0269] 对甲苯磺酸十七烷基酯化合物如对甲苯磺酸十七烷基酯;

[0270] 1-卤代十八烷化合物如1-氯十八烷、1-溴十八烷和1-碘十八烷;

[0271] 对甲苯磺酸十八烷基酯化合物如对甲苯磺酸十八烷基酯;

[0272] 1-卤代十九烷化合物如1-氯十九烷、1-溴十九烷和1-碘十九烷;

[0273] 对甲苯磺酸十九烷基酯化合物如对甲苯磺酸十九烷基酯。

[0274] 亲电烷基试剂(3)优选为1-卤代十五烷化合物、1-卤代十七烷化合物和1-卤代十九烷化合物。通过使用所述1-卤代十五烷化合物、1-卤代十七烷化合物和1-卤代十九烷化合物,可以确保阿根廷蚂蚁的巢伴侣识别信息素的优选合成。

[0275] 如果需要,可以单独或组合使用亲电烷基试剂(3)。所述亲电烷基试剂(3)可以是市售的试剂,或者可以自行合成。

[0276] 亲电烷基试剂(3)可以通过例如卤化1-烷醇或通过在碱存在下用对甲苯磺酰氯对1-烷醇进行甲苯磺酰基化来合成。

[0277] I-5.亲核试剂2,6,14-三甲基十八烷基化合物(2)与亲电烷基试剂(3)的偶联反应

[0278] 类似于其中X^2是卤素原子的亲电烷基试剂(3),其中X^2是对甲苯磺酰氧基的亲电烷基试剂(3)可以掺入上述偶联反应。这是因为,与溴原子等卤素原子类似,对甲苯磺酰氧基是良好的离去基(例如,参见上文非专利文献4,第2127页,“表1”和相关描述)。

[0279] 相对于每mol的亲电烷基试剂(3),偶联反应中亲核试剂2,6,14-三甲基十八烷基化合物(2)的用量优选为0.8至1.4mol。通过使用所述优选的量,可以确保优选的经济性。

[0280] 如果需要,可以在偶联反应中掺入溶剂。溶剂的实例包括醚溶剂如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙醚、丁醚、4-甲基四氢吡喃(MTHP)、环戊基甲基醚和1,4-二恶烷;烃溶剂如己烷、庚烷、苯、甲苯、二甲苯和异丙苯;和极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲亚砜(DMSO)、γ-丁内酯(GBL)、乙腈、N,N'-二甲基丙烯脲(DMPU)、六甲基磷酸三酰胺(HMPA)、二氯甲烷和氯仿。溶剂优选为甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、4-甲基四氢吡喃和乙腈。通过使用所述甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、4-甲基四氢吡喃和乙腈,可以确保优选的反应性。溶剂更优选为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃4-甲基四氢吡喃。通过使用所述四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃4-甲基四氢吡喃,可以确保更优选的反应性。

[0281] 如果需要,可以单独或组合使用溶剂。所述溶剂可以是市售的溶剂。

[0282] 相对于每mol的亲电烷基试剂(3),溶剂的用量优选为30至5000g,更优选50至3000g。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0283] 如果需要,可在催化剂存在下进行偶联反应。催化剂的实例包括铜化合物如卤化亚铜如氯化亚铜、溴化亚铜和碘化亚铜,和卤化铜如氯化铜、溴化铜和碘化铜;铁化合物如氯化亚铁(II)、氯化铁(III)、溴化亚铁(II)、溴化铁(III)、碘化亚铁(II)、碘化铁(III)、和乙酰丙酮铁(III);银化合物如氯化银、硝酸银和乙酸银;钛化合物如四氯化钛、四溴化钛、甲醇钛(IV)、乙醇钛(IV)、异丙醇钛(IV)和二氧化钛(IV);钯(II)化合物如双(三苯基膦)二氯化钯和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯;和镍化合物如氯化镍、

[0284] [1,2-双(二苯基膦基)乙烷]二氯化镍(II)和双(三苯基膦)二氯化镍(II)。催化剂优选为铜化合物。通过使用所述铜化合物,可以确保优选的反应性和/或经济性。催化剂更优选卤化亚铜如氯化亚铜、溴化亚铜和碘化亚铜。通过使用所述卤化亚铜如氯化亚铜、溴化亚铜和碘化亚铜,可以确保更优选的反应性和/或经济性。催化剂最优选氯化亚铜。通过使用所述氯化亚铜,可以确保最优选的反应性和/或经济性。

[0285] 如果需要,可以单独或组合使用催化剂。所述催化剂可以是市售的催化剂。

[0286] 相对于每mol的亲电烷基试剂(3),催化剂的用量优选为0.0001至1.00mol,更优选0.001至0.300mol。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应速度和/或后处理以及更优选的反应速度和/或后处理。

[0287] 当在催化剂存在下进行偶联反应时,如果需要,可以使用助催化剂。助催化剂的实例包括具有3至9个碳原子的亚磷酸三烷基酯化合物如亚磷酸三乙酯;和具有18至44个碳原子的芳基膦化合物如三苯基膦、三甲苯基膦和2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(BINAP)。助催化剂优选为亚磷酸三烷基酯。通过使用所述亚磷酸三烷基酯,可以确保优选的反应性。助催化剂更优选为亚磷酸三乙酯。通过使用所述亚磷酸三乙酯,可以确保更优选的反应性。

[0288] 如果需要,可以单独或组合使用助催化剂。所述助催化剂可以是市售的助催化剂。

[0289] 相对于每mol的亲电烷基试剂(3),助催化剂的用量优选为0.0001至1.00mol,更优选0.001至0.300mol。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0290] 当在催化剂存在下进行偶联反应时,如果需要,可以添加锂盐。锂盐的实例包括卤化锂如氯化锂、溴化锂和碘化锂;硝酸锂;和碳酸锂。锂盐优选为卤化锂如氯化锂;和硝酸锂。通过使用所述卤化锂如氯化锂;和硝酸锂,可以确保优选的反应性。

[0291] 如果需要,可以单独或组合使用锂盐。所述锂盐可以是市售的锂盐。

[0292] 相对于每mol的亲电烷基试剂(3),偶联反应中的锂盐用量优选为0.0001至1.00mol,更优选0.001至0.300mol。通过使用所述优选的量和所述更优选的量,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。

[0293] 偶联反应的反应温度根据所使用的亲核试剂2,6,14-三甲基十八烷基化合物(2)而变化,优选-78至100℃、更优选-20至70℃。通过使用所述优选的反应温度和所述更优选的反应温度,可以确保优选的反应性和更优选的反应性。考虑到产物5,13,17-三甲基烷烃化合物(4)的熔点,15至50℃的反应温度是甚至更优选的。

[0294] 偶联反应的反应时间根据所使用的溶剂和/或生产规模而变化,优选为0.5至100小时。通过使用所述优选的反应时间,可以确保优选的反应性。

[0295] 5,13,17-三甲基烷烃化合物(4)的具体实例包括5,13,17-三甲基三十三烷(n=14)、5,13,17-三甲基三十四烷(n=15)、5,13,17-三甲基三十五烷(n=16)、5,13,17-三甲基三十六烷(n=17)和5,13,17-三甲基三十七烷(n=18)。

[0296] 除了上文I的制备方法,可以通过使亲核试剂具有15至19个碳原子的直链烷基,特别是烷基锂化合物如十五烷锂(pentadecalithium)、十七烷锂(heptadecalithium)和十九烷锂(nonadecalithium);烷基氯化镁化合物如十五烷氯化镁、十七烷氯化镁和十九烷氯化镁;烷基溴化镁化合物如十五烷溴化镁、十七烷溴化镁和十九烷溴化镁;和烷基碘化镁化合物如十五烷碘化镁、十七烷碘化镁和十九烷碘化镁与1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)进行偶联反应来制备5,13,17-三甲基烷烃化合物(4)。

[0297] 因此,阿根廷蚂蚁的巢伴侣识别信息素5,13,17-三甲基烷烃化合物(4)可以用较少步骤从合成的中间体1-卤代-2,6,14-三甲基十八烷化合物(1)高效制备。

[0298] 实施例

[0299] 参照以下实施例描述本发明。应注意本发明不限于这些实施例或受这些实施例的

限制。

[0300] 除非另有说明,否则本文所用的术语“纯度”是指气相色谱法(GC)中的面积百分比。术语“产物比”是指GC的面积百分比的比率。术语“收率”由通过GC确定的面积百分比计算得出。

[0301] 实施例中监测反应并计算收率是在以下GC条件下进行的:

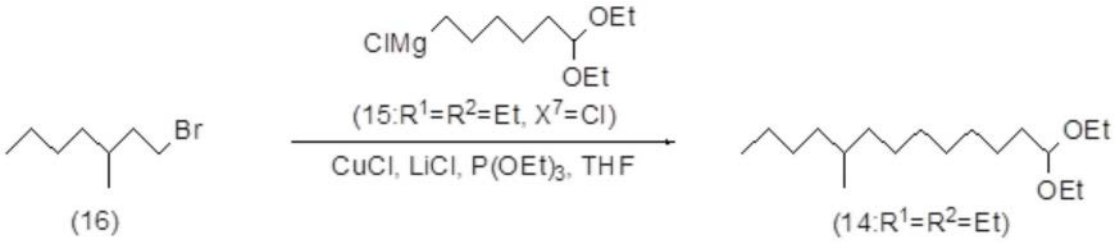
[0302] GC条件:GC:毛细管气相色谱仪GC-2014(岛津制作所);柱:DB-5或DB-WAX,0.25μm×0.25mmφ×30m;载气:He(1.55mL/min),检测器:FID;柱温:150℃,以5℃/min的速度升高,最高达到230℃。

[0303] 考虑到起始材料和产物的纯度(%GC),通过以下方程式计算收率。

[0304] 收率(%)=｛[(反应所得产物的重量×%GC)/产物的分子量]÷[(反应中起始材料的重量×%GC)/起始材料的分子量]｝×100。

[0305] THF表示四氢呋喃,GBL表示γ-丁内酯,Ms表示甲磺酰基(CH_3SO_2),而Et表示乙基基团。

[0306] 实施例1:制备1,1-二乙氧-9-甲基十三烷(14:R^1=R^2=Et)

[0307] 

[0308] 将氯化亚铜(3.04g,0.031mol)、亚磷酸三乙酯($P(OEt)_3$)(30.46g,0.18mol)、氯化锂(2.11g,0.050mol)、四氢呋喃(271.60g)和1-溴-3-甲基丙烷(16:X^8=Br)(492.02g,2.47mol)在室温置于反应器中,并在-5至10℃滴加6,6-二乙氧己基氯化镁(15:R^1=R^2=Et,X^7=Cl)的四氢呋喃溶液(1447.76g)(含2.72mol的6,6-二乙氧己基氯化镁)。滴加完成后,将反应混合物在10至20℃搅拌了1.5小时。然后将乙酸水溶液(由乙酸(339.50g)和水(1018.50g)制备)加入到反应混合物中,然后进行相分离。将由此获得的有机层原样减压蒸馏以获得1,1-二乙氧-9-甲基十三烷(14:R^1=R^2=Et)(622.23g,2.08mol,纯度95.63%,b.p.=143.2至151.9℃/0.4kPa(3.0mmHg)),收率84.03%。

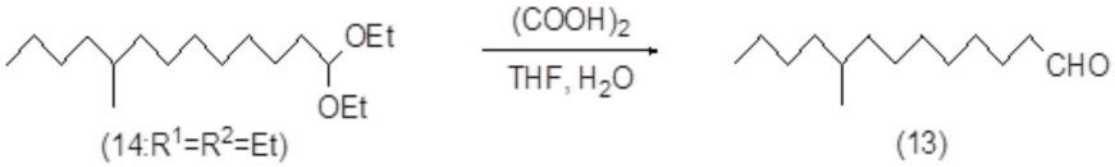
[0309] 以下是如此制备的1,1-二乙氧-9-甲基十三烷(14:R^1=R^2=Et)的谱数据。

[0310] 核磁共振谱:^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$):0.83(3H,J=6.9Hz),0.88(3H,t,J=6.9Hz),1.01-1.13(2H,m),1.20(6H,t,J=6.9Hz),1.18-1.37(17H,m),1.60(2H,dt,J=9.0Hz,6.1Hz),3.48(2H,dq,J=9.4Hz,6.9Hz),3.63(2H,dq,J=9.4Hz,6.9Hz),4.50(1H,t,J=5.80Hz);^{13}C-NMR(125MHz,$CDCl_3$):δ=14.15,15.34,19.69,23.03,24.76,27.03,29.32,29.49,29.60,29.91,32.70,33.58,36.76,37.05,60.77,102.95.

[0311] 质谱:EI-质谱(70eV):m/z 241(M^+-45),194,155,103,85,71,57,43,29.

[0312] 红外吸收谱:(D-ATR):νmax=2954,2926,2856,1485,1376,1126,1063,1001.

[0313] 实施例2:制备9-甲基十三醛(13)

[0314] 

[0315] 将实施例1中制备的1,1-二乙氧-9-甲基十三烷(14:R^1=R^2=Et)(622.23g,2.08mol,纯度95.63%)、草酸二水合物($(COOH)_2$)(785.54g,6.23mol)、四氢呋喃(2077.00g)和水(2077.00g)在室温置于反应器中,并在60至65℃搅拌了1.5小时。然后加入己烷(610.85g),并将反应混合物搅拌30分钟。搅拌完成后,将反应混合物静置进行相分离,然后除去水层以获得有机层。将由此获得的有机层减压浓缩,并将得到的浓缩物减压蒸馏以获得9-甲基十三醛(13)(451.53g,2.03mol,纯度95.51%),收率97.77%。

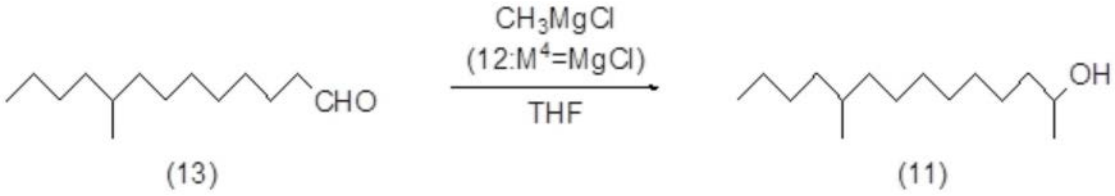
[0316] 以下是如此制备的9-甲基十三醛(13)的谱数据。

[0317] 核磁共振谱:^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ=0.83(3H,J=6.5Hz),0.88(3H,t,J=6.9Hz),1.01-1.13(2H,m),1.16-1.39(15H,m),1.62(2H,quin-like,J=7.3Hz),2.41(2H,dt,J=1.9Hz,7.3Hz),9.76(1H,t,J=1.9Hz);^{13}C-NMR(125MHz,$CDCl_3$):δ=14.14,19.67,22.07,23.02,26.96,29.16,29.31,29.38,29.75,32.68,36.74,37.01,43.90,202.93.

[0318] 质谱:EI-质谱(70eV):m/z 212(M^+),197,184,155,137,124,109,95,81,69,55,43,29.

[0319] 红外吸收谱:(D-ATR):νmax=2955,2926,2856,2713,1728,1465,1378,727.

[0320] 实施例3:制备10-甲基-2-十四醇(11)

[0321] 

[0322] 将甲基氯化镁(12:M^4=MgCl)的四氢呋喃溶液(765.82g)(含1.98mol的甲基氯化镁)在室温置于反应器中,并在60至65℃滴加在实施例2中制备的9-甲基十三醛(13)(372.89g,1.68mol,纯度95.51%)。滴加完成后,将反应混合物在60至65℃搅拌了2小时。然后将四氢呋喃的水溶液(由四氢呋喃(23.63g)和水(2.36g)制备)加入到反应混合物中,然后加入乙酸水溶液(由乙酸(95.92g)和水(489.62g)制备),然后进行相分离。除去水层以获得有机层。将由此获得的有机层减压浓缩,并将得到的浓缩物减压蒸馏以获得10-甲基-2-十四醇(11)(391.02g,1.64mol,纯度95.74%,b.p.=145.1至150.0℃/0.4kPa(3.0mmHg)),收率97.74%。

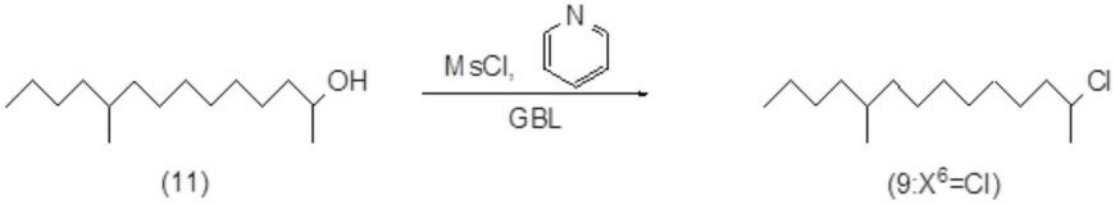
[0323] 以下是如此制备的10-甲基-2-十四醇(11)的谱数据。

[0324] 核磁共振谱:^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ=0.83(3H,J=6.5Hz),0.88(3H,t,J=6.9Hz),1.02-1.13(2H,m),1.18(3H,J=6.5Hz),1.20-1.32(19H,m),1.56(1H,br.s),3.78(1H,sext-like,J=6.1Hz);^{13}C-NMR(125MHz,$CDCl_3$):δ=14.15,19.69,23.03,23.44,25.77,27.04,29.32,29.65,29.93,32.70,36.76,37.05,39.35,68.17.

[0325] 质谱:EI-质谱(70eV):m/z 227(M^+-1),213,182,168,153,140,125,111,97,83,69,57,45,29.

[0326] 红外吸收谱:(D-ATR):νmax=3350,2958,2926,2855,1465,1376,1119,940,725.

[0327] 实施例4:制备2-氯-10-甲基十四烷(9:X^6=Cl)

[0328] 

(11) (9:X^6=Cl)

[0329] 将在实施例3中制备的10-甲基-2-十四醇(11)(391.02g,1.64mol,纯度95.74%)、吡啶(194.47g,2.46mol)和GBL(245.85g)在室温置于反应器中,并在40℃搅拌了11分钟。

[0330] 然后在40至60℃滴加甲磺酰氯(CH_3SO_2Cl)(225.30g,1.67mol)。滴加完成后,将反应混合物加热至60至65℃,然后搅拌了9小时。搅拌完成后,加入水(409.75g)和己烷(245.85g),然后进行相分离。除去水层以获得有机层。用乙酸水溶液(由乙酸(18.63g)和水(232.81g)制备),然后用碳酸氢钠水溶液(由碳酸氢钠(9.31g)和水(232.81g)制备)洗涤由此获得的有机层。将由此获得的有机层减压浓缩,并将得到的浓缩物减压蒸馏以获得2-氯-10-甲基十四烷(9:X^6=Cl)(359.37g,1.30mol,纯度89.52%,b.p.=118.8至120.0℃/0.4kPa(3.0mmHg)),收率79.54%。

[0331] 以下是如此制备的2-氯-10-甲基十四烷(9:X^6=Cl)的谱数据。

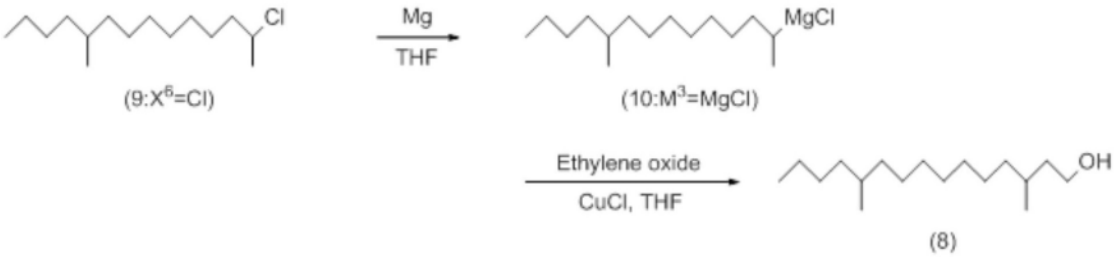
[0332] 核磁共振谱:^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ=0.84(3H,J=6.5Hz),0.89(3H,t-like,J=6.9Hz),1.04-1.14(2H,m),1.18-1.32(17H,m),1.50(3H,J=6.5Hz),1.63-1.76(2H,m),4.02(1H,tq,J=6.5Hz,6.5Hz);^{13}C-NMR(125MHz,$CDCl_3$):δ=14.16,19.70,23.04,25.34,26.68,27.03,29.14,29.33,29.54,29.91,32.71,36.77,37.05,40.38,58.93.

[0333] 质谱:EI-质谱(70eV):m/z 231(M^+-15),210,188,153,139,111,97,83,69,55,41,29.

[0334] 红外吸收谱:(D-ATR):νmax=2955,2926,2856,1465,1378,911,726,675,616.

[0335] 实施例5:制备3,11-二甲基十五醇(8)

[0336] 环氧乙烷

[0337] 

(9:X^6=Cl) (10:M^3=MgCl) (8)

[0338] 将镁(25.33g,1.04mol)和四氢呋喃(297.84g)在室温置于反应器中,并在60至65℃搅拌了14分钟。搅拌完成后,在60至75℃将在实施例4中制备的2-氯-10-甲基十四烷(9:X^6=Cl)(273.77g,0.99mol,纯度89.52%)滴加到反应器中。滴加完成后,将反应混合物在75至80℃搅拌了2.5小时以获得1,9-二甲基十三烷基氯化镁(10:M^3=MgCl)。

[0339] 然后将氯化亚铜(0.21g,0.002mol)在0至10℃加入到反应器中,然后在0至30℃滴加环氧乙烷(54.67g,1.24mol)。滴加完成后,将反应混合物在0至10℃搅拌了2小时。搅拌完成后,将乙酸水溶液(由乙酸((124.10g)和水(372.30g)制备)和己烷(88.25g)加入到反应混合物中,然后进行相分离。除去水层以获得有机层。将由此获得的有机层减压浓缩,并将得到的浓缩物减压蒸馏以获得3,11-二甲基十五醇(8)(213.50g,0.74mol,纯度88.76%,

b.p.＝135.0至142.0℃/0.4kPa(3.0mmHg)),收率74.43％。

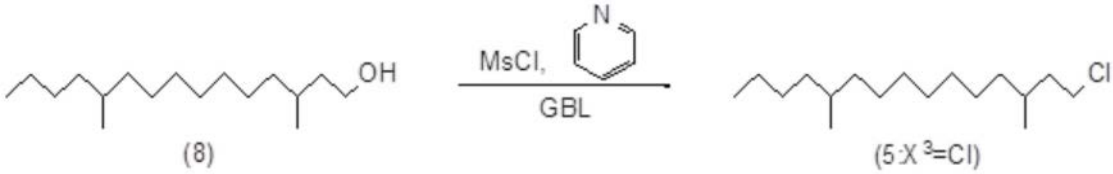
[0340] 以下是如此制备的3,11-二甲基十五醇(8)的谱数据。

[0341] 核磁共振谱:^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ＝0.83(3H,J＝6.9Hz),0.85-0.91(6H,m),1.03-1.15(3H,m),1.16-1.38(22H,m),3.62-3.73(2H,m);^{13}C-NMR(125MHz,$CDCl_3$):δ＝14.15,19.62,19.69,23.03,26.95,27.07,29.32,29.47,29.73,29.94,30.00,32.71,36.76,37.07,37.13,39.96,61.22.

[0342] 质谱:EI-质谱(70eV):m/z 238(M^+-18),224,210,196,182,168,153,125,111,97,83,69,55,41.

[0343] 红外吸收谱:(D-ATR):νmax＝3334,2956,2925,2855,1485,1377,1058,724.

[0344] 实施例6:制备1-氯-3,11-二甲基十五烷(5:X^3＝Cl)

[0345] 

(8) (5:X^3=Cl)

[0346] 将在实施例5中制备的3,11-二甲基十五醇(8)(65.00g,0.23mol,纯度88.76％)、吡啶(26.70g,0.34mol)和GBL(33.75g)在室温置于反应器中,并在40℃搅拌了26分钟。

[0347] 然后在40至60℃滴加甲磺酰氯(CH_3SO_2Cl)(30.93g,0.27mol)。滴加完成后,将反应混合物加热至60至65℃并搅拌了18小时。搅拌完成后,加入水(56.25g)和已烷(33.75g),然后进行相分离。除去水层以获得有机层。用乙酸水溶液(由乙酸(2.37g)和水(29.61g)制备),然后用碳酸氢钠水溶液(由碳酸氢钠(1.18g)和水(29.61g)制备)洗涤由此获得的有机层。然后将由此获得的有机层减压浓缩,并将得到的浓缩物减压蒸馏以获得1-氯-3,11-二甲基十五烷(5:X^3＝Cl)(54.64g,0.18mol,纯度90.06％,b.p.＝125.1至138.0℃/0.4kPa(3.0mmHg)),收率79.56％。

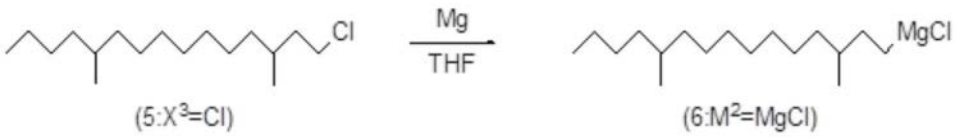
[0348] 以下是如此制备的1-氯-3,11-二甲基十五烷(5:X^3＝Cl)的谱数据。

[0349] 核磁共振谱:^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ＝0.84(3H,J＝6.5Hz),0.86-0.91(6H,m),1.12-1.17(3H,m),1.17-1.40(19H,m)1.53-1.62(1H,m),1.75-1.83(1H,m),3.50-3.62(1H,m),4.03(1H,dt,J＝6.5Hz,13.2Hz);^{13}C-NMR(125MHz,$CDCl_3$):δ＝14.17,19.08,19.71,23.05,26.83,27.08,29.34,29.70,29.87,30.00,30.37,32.72,36.60,36.78,37.08,39.78,43.37.

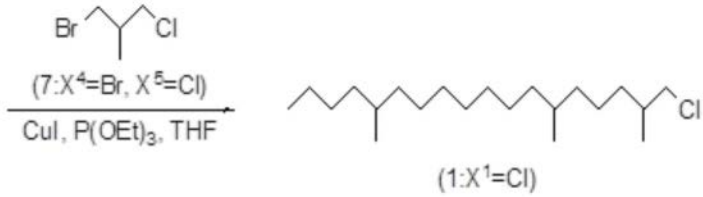
[0350] 质谱:EI-质谱(70eV):m/z 274(M^+),259,245,231,217,203,189,175,161,147,133,119,99,85,71,57,43,29.

[0351] 红外吸收谱:(D-ATR):νmax＝2957,2925,2855,1465,1378,1288,728,660.

[0352] 实施例7:制备1-氯-2,6,14-三甲基十八烷(1:X^1＝Cl)



[0353]



[0354] 将镁((4.22g,0.17克原子)和四氢呋喃(49.62g)在室温置于反应器中,并在60至65℃搅拌了22分钟。然后在60至75℃将在实施例6中制备的1-氯-3,11-二甲基十五烷(5:X^3=Cl)(50.49g,0.17mol,纯度90.06%)滴加到反应器中。滴加完成后,将反应混合物在75至80℃搅拌了2小时以获得3,11-二甲基十五烷基氯化镁(6:M^2=MgCl)。

[0355] 然后将碘化亚铜(0.31g,0.0017mol)、亚磷酸三乙酯(0.66g,0.0040mol)、四氢呋喃(49.62g)和1-溴-3-氯-2-甲基丙烷(7:X^4=Br,X^5=Cl)(28.36g,0.17mol)置于另一个反应器中,然后在5至15℃滴加上述所制备的3,11-二甲基十五烷基氯化镁(6:M^2=MgCl)。滴加完成后,将反应混合物在10至20℃搅拌了2小时。然后将氯化铵水溶液(由氯化铵(1.65g)和水(45.57g)制备),然后20质量%的盐酸(1.58g),最后25质量%的氢氧化钠水溶液(0.84g)加入到反应混合物中,然后进行相分离。将由此获得的有机层减压浓缩,并将得到的浓缩物减压蒸馏以获得1-氯-2,6,14-三甲基十八烷(1:X^1=Cl)(48.56g,0.14mol,纯度92.17%,b.p.=144.4至160.0℃/0.4kPa(3.0mmHg)),收率81.74%。

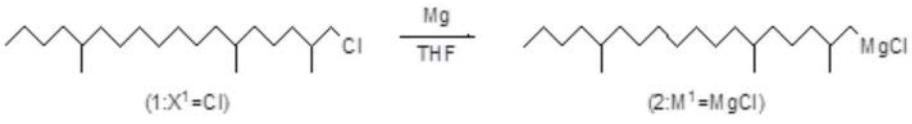
[0356] 以下是如此制备的1-氯-2,6,14-三甲基十八烷(1:X^1=Cl)的谱数据。

[0357] 核磁共振谱:^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ=0.82-0.86(6H,m),0.89(3H,t-like,J=6.9Hz),1.00(3H,dd,J=6.5Hz,1.2Hz),1.04-1.13(4H,m),1.16-1.47(24H,m),1.81(1H,oct-like,J=6.5Hz),3.38-3.43(1H,m),3.48(1H,qd,J=5.4Hz,1.9Hz);^{13}C-NMR(125MHz,$CDCl_3$):δ=14.17,17.75,17.82,19.64,19.67,19.71,23.05,24.24,24.26,27.08,27.09,29.34,29.77,30.02,30.04,32.67,32.68,32.73,34.27,34.29,35.53,36.78,37.02,37.08,37.10,37.12,51.28,51.32.

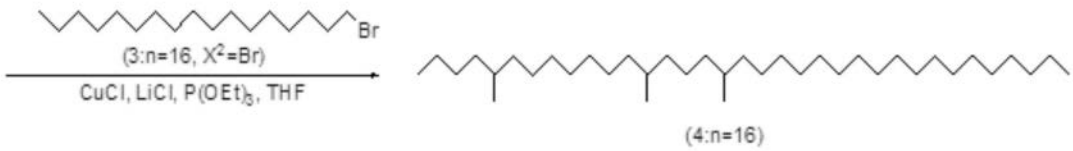
[0358] 质谱:EI-质谱(70eV):m/z 301(M^+-29)273,211,153,127,111,85,57,41.

[0359] 红外吸收谱:(D-ATR):νmax=2956,2925,2854,1463,1378,1261,730,688.

[0360] 实施例8:制备5,13,17-三甲基三十五烷(4:n=16)



[0361]



[0362] 将镁(3.31g,0.14克原子)和四氢呋喃(86.50g)在室温置于反应器中,并在60至65℃搅拌了25分钟。然后在60至75℃将在实施例7中制备的1-氯-2,6,14-三甲基十八烷(1:X^1=Cl)(46.64g,0.13mol,纯度92.17%)滴加到反应器中。滴加完成后,将反应混合物在75至

80℃搅拌了4小时以获得2,6,14-三甲基十八烷基氯化镁(2:M^1=MgCl)。

[0363] 然后将氯化亚铜(0.15g,0.0015mol)、亚磷酸三乙酯(1.46g,0.0088mol)、氯化锂(0.10g,0.0024mol)、四氢呋喃(100.00g)和1-溴十七烷(3:n=16,X^2=Br)(41.49g,0.13mol)置于另一个反应器中,然后在15至25℃滴加上述所制备的2,6,14-三甲基十八烷基氯化镁(2:M^1=MgCl)。滴加完成后,将反应混合物在20至30℃搅拌了2小时。然后将乙酸水溶液(由乙酸(1.30g)和水(35.79g)制备)、20质量%的盐酸(2.72g)和25质量%的氢氧化钠水溶液(2.72g)加入到反应混合物中,然后进行相分离。将由此获得的有机层减压浓缩,并将得到的浓缩物用硅胶柱色谱(已烷100%)纯化以获得5,13,17-三甲基三十五烷(4:n=16)(63.05g,0.11mol,纯度92.24%),收率83.68%。

[0364] 以下是如此制备的5,13,17-三甲基三十五烷(4:n=16)的谱数据。

[0365] 核磁共振谱:^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ=0.84(9H,J=6.9Hz),0.86-0.92(6H,m),1.01-1.14(6H,m),1.16-1.34(57H,m);^{13}C-NMR(125MHz,$CDCl_3$):δ=14.12,14.18,19.70,19.72,19.77,22.71,23.06,24.47,27.11,29.35,29.38,29.68,29.72,29.75,29.79,30.06,31.94,32.74,32.76,32.78,36.80,37.08,37.12,37.18,37.39,37.44.

[0366] 质谱:EI-质谱(70eV):m/z 519(M^+-15),477,351,281,252,211,169,141,113,85,57,29.

[0367] 红外吸收谱:(D-ATR):ν=2955,2923,2853,1465,1379,721。