

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 49/633 (2006.01)

C07C 49/753 (2006.01)

C07C 45/28 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03109514.3

[45] 授权公告日 2006 年 1 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1235855C

[22] 申请日 2003.4.8 [21] 申请号 03109514.3

[30] 优先权

[32] 2002.4.9 [33] CH [31] 0597/02

[71] 专利权人 辛根塔参与股份公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 H·施奈德 C·吕希

审查员 宗 绮

[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

代理人 龙传红

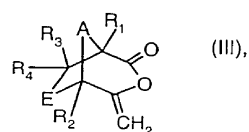
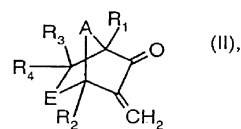
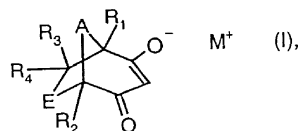
权利要求书 2 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

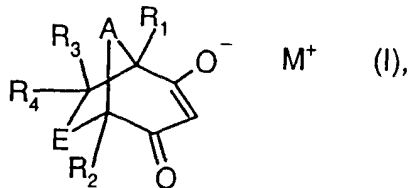
制备双环二酮盐的方法

[57] 摘要

本发明涉及通式 I 的双环 1,3-二酮盐的制备方法, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 分别独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基; A 和 E 分别独立地为 C_1 - C_2 亚烷基, 并且所述亚烷基可以被 C_1 - C_4 烷基一次或至多四次取代, 并且 M^+ 为碱金属离子、碱土金属离子或铵离子, 所述方法通过通式 II 的化合物的氧化生成通式 III 的化合物, 并且随后在碱和催化量的氰化物存在时, 或在羟氧基碱金属或羟氧基碱土金属存在时转化为通式 I 的化合物, 并且涉及新的通式 III 的双环烯醇内酯中间体在该方法中的应用。

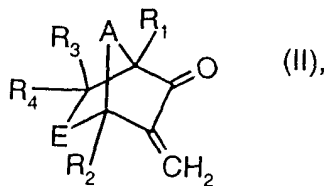


1. 一种制备通式 I 化合物的方法

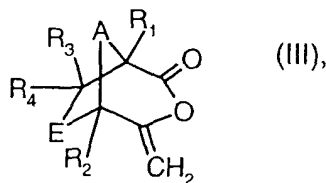


其中 R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 分别独立地为氢、C₁-C₄ 烷基、卤素、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、羟基羰基或氰基；A 和 E 分别独立地为 C₁-C₂ 亚烷基，并且所述亚烷基可以被 C₁-C₄ 烷基或卤素、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷氧基羰基或氰基一次或至多四次取代，并且 M⁺ 为碱金属离子、碱土金属离子或铵离子，所述方法包括：

a) 在氧化剂存在时，使通式 II 的化合物进行反应形成通式 III 的化合物：



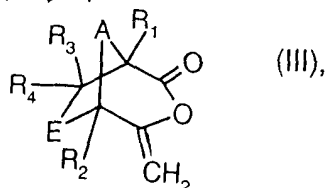
其中 R₁、R₂、R₃、R₄、A 和 E 如通式 I 所定义，



其中 R₁、R₂、R₃、R₄、A 和 E 如通式 I 所定义，和

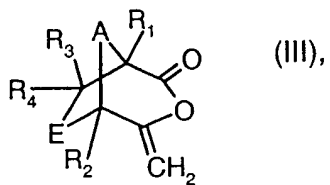
b) 然后在碱和催化量的氰化物存在时，或在炔氧基碱金属或炔氧基碱土金属或氢氧化物存在时将该化合物转化为通式 I 的盐。

2. 通式 III 的化合物



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A 和 E 如权利要求 1 中针对通式 I 所定义。

3. 通式 III 的化合物在制备权利要求 1 的通式 I 的化合物中的用途



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A 和 E 如权利要求 1 中针对通式 I 所定义。

制备双环二酮盐的方法

本发明涉及一种制备双环 1,3-二酮盐的方法以及用于该方法的新的双环烯醇内酯中间体。

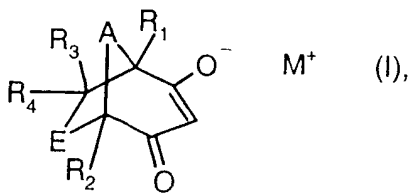
双环 1,3-二酮，例如双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮，是在制备除草剂时有用的中间体，例如在 WO 00/15615、WO 00/37437、WO 01/66522 和 WO 01/94339 中所描述的。

制备这种 1,3-二酮有许多方法是已知的。例如按照已知方法可以从相应盐的形式得到这种双环 1,3-二酮。

这种从相应的盐来制备双环 1,3-二酮的方法，例如在 JP-10-265441 中有描述。应用由 3-亚甲基-双环[2.2.1]庚-2-酮得到的 3-乙酰基-环戊烷羧酸烷基酯作初始原料通过相应的钠盐用来工业制备双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮使得该方法太不经济，这是因为在酸和醇存在时的氧化性开环，例如在甲醇存在时应用含硫的过氧化酸，不仅会形成所需的烷基酯，而且会形成自由 3-乙酰基环戊烷羧酸，而后者需要在环化前、在附加反应步骤中转化回到相应的烷基酯。

因此本发明的目的是提供一种制备双环 1,3-二酮盐的新方法，从而使这些盐能够经济地以高产量且高质量地制备。

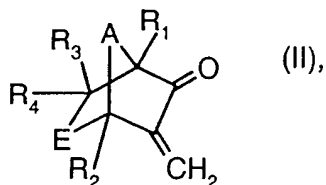
相应地本发明涉及一种制备通式 I 化合物的方法



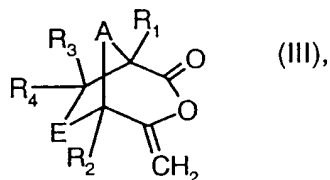
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 分别独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基、卤素、羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基、羟基羰基或氰基；A 和 E 分别独立地为 C_1 - C_2 亚烷基，并且所述亚烷基可以被 C_1 - C_4 烷基或卤素、羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基或氰基一次或至多四次取代，并且

M^+ 为碱金属离子、碱土金属离子或铵离子, 所述方法包括:

a) 在氧化剂存在时, 使通式 II 的化合物进行反应形成通式 III 的化合物:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A 和 E 如通式 I 所定义,



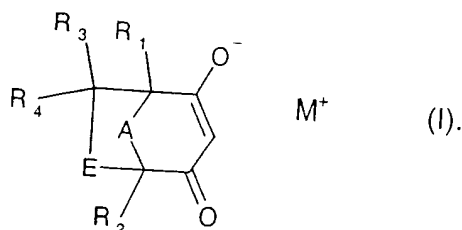
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A 和 E 如通式 I 所定义, 和

b) 随后在碱和催化量的氰化物存在时, 或在烷氧基碱金属或烷氧基碱土金属或氢氧化物存在时将该化合物转化为通式 I 的盐。

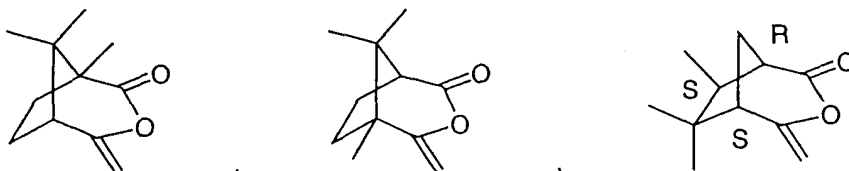
在上述取代基定义中烷基可以是直链的或支链的, 例如为甲基、乙基、*n*-丙基、异丙基、*n*-丁基、仲-丁基、异丁基或叔丁基。烷氧基如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、*n*-丁氧基、异丁氧基、仲-丁氧基或叔-丁氧基。烷氧基羰基如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、*n*-丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲-丁氧基羰基和叔-丁氧基羰基; 优选为甲氧基羰基或乙氧基羰基。

M^+ 为碱金属离子、碱土金属离子或铵离子, 例如钠、钾、钙、镁、三乙基铵或二异丙基乙基铵阳离子。

为了更好地说明双环化合物的连接位, 通式 I 的化合物也可以描述如下:

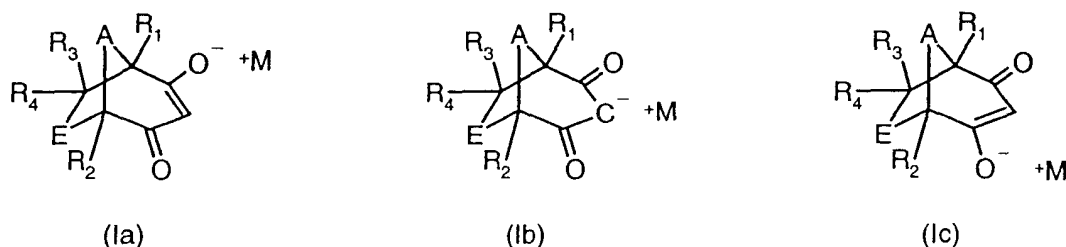


因为在可由通式 II 的手性化合物制备的通式 III 的化合物中，也可以形成手性形式，例如



本发明还包括所有这些手性形式，其制备方法及其在通式 I 的手性化合物的制备中的应用。

通式 I 的盐也可以以其互变异构形式存在，如下图所示：



通式 II 的化合物是已知的或可按照已知方法得到。例如在 JP-10-265415 中描述了通式 II 的化合物的制备，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 为氢，A 为亚甲基，E 为亚甲基。

本发明的方法特别适合于制备通式 I 的化合物，其中

a) R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 分别独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基，A 和 E 分别独立地为 C_1 - C_2 亚烷基，并且所述亚烷基可以被 C_1 - C_4 烷基一次或至多四次取代，并且 M^+ 为碱金属离子、碱土金属离子或铵离子；

b) R_1 和 R_2 分别独立地为氢或甲基；

c) R_3 和 R_4 分别独立地为氢或甲基；

d) A 为可以被甲基一次或两次取代的亚甲基或亚乙基；

e) E 为可以被甲基一次或两次取代的亚甲基；和/或

f) M^+ 为钠、三乙基铵或二异丙基乙基铵阳离子。

本发明的方法特别适合于制备通式 I 的化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 为氢，A 为亚甲基，E 为亚甲基， M^+ 为钠、三乙基铵或二异丙基

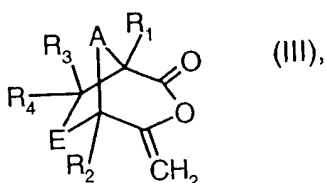
乙基铵阳离子。

反应步骤 a):

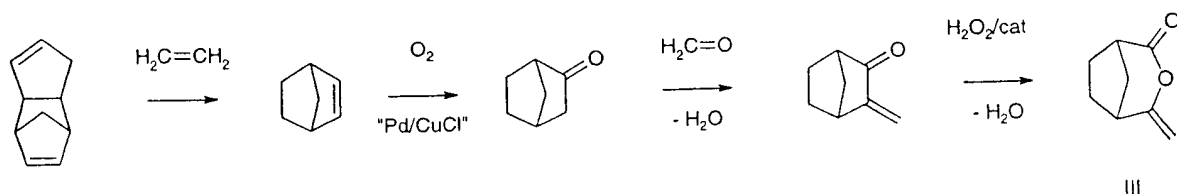
在氧化剂存在时酮可以被氧化为烷基酯，所述氧化剂如过酸，例如过乙酸、*m*-氯代过苯甲酸或三氟过乙酸、过氧化氢或在催化量二氧化硒存在时的过氧化氢，碳原子迁移到新插入的氧基团上。这种反应通常称为 **Beayer-Villiger** 重排反应。同时从专门的化学文献中亦可知，各种位阻效应、构象效应和电子效应以及由环应变所引起的效应决定了氧的插入位置邻近羰基。因此，令人惊讶的是，在本发明的通式 II 的双环外亚甲基酮的应变环中，



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A 和 E 如通式 I 所定义，对氧基团来说很有可能以高选择性定位于羰基和外亚甲基之间，从而可以得到通式 III 的双环烯醇内酯，该物质是可分离的、稳定的并且是可精馏的，这对工业方法来说有很大的优势。



对通式 III 的某些化合物来说，例如双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮，这种方法具有特别的经济和生态学优点，这是因为所用的初始原料是石油化工原料，该原料应用过氧化氢做氧化剂，通过加成反应、脱水缩合反应，原则上可以有效生成通式 III 的产物而不产生有害的流出物。



在反应步骤 a) 中，用于通式 II 的化合物转化为通式 III 的化合物

的优选氧化剂为有机过酸，例如过乙酸、三氟过乙酸、过甲酸、过丙酸、过苯甲酸、*m*-氯代过苯甲酸或单过氧苯二甲酸、过氧化氢或在催化量二氧化硒存在时的过氧化氢，其中在附加量的碱存在时是合适的。

反应步骤 a) 的反应优选在碱存在时，在惰性溶剂中，在温度为 -20 °C 到 50 °C，优选为 -15 °C 到 +15 °C 下进行。合适的溶剂包括如二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸、乙酸酐及其混合物，如二氯甲烷和乙酸或乙酸和乙酸酐。合适的碱包括如乙酸钠、乙酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸钙、氧化钡、磷酸氢钾和磷酸二氢钾，特别是当应用乙酸中的过氧化氢时的乙酸钠三水合物。碱的用量为 0.1 到约 6 当量，优选为 1-3 当量。当应用催化量的二氧化硒时，优选二氧化硒仅应用很少的量，约为 0.0001-1%。

在反应步骤 a) 中氧化剂可以以少于化学计量量应用，或以等摩尔量应用，或至多稍微过量到至多 1.4 当量来应用。优选以少于化学计量量应用氧化剂。为了避免由通式 III 化合物进一步氧化所造成的选择性的损失，优选使氧化转化率为 40%-85%，特别是 50%-70%，而循环未反应的初始原料。损耗掉过量氧化剂并按常规方法进行提取操作后，通式 II 的初始原料可以有利地以低沸点馏出物的形式回收。这种过程对工业规模制备通式 I 的化合物来说是特别优选的，它们在制备双环 1,3-二酮时的进一步应用，由于所得到的产品具有很高的纯度，而基本没有残余物，并且因为它们为液体形式，而具有很好的输送性能(例如可以通过管道进行输送)。精馏残余物可以直接用于制备通式 I 的盐，或者如果需要，通过精馏浓缩至含量为 90-99%，例如用于与通式 I 的盐直接反应制备纯的双环 1,3-二酮衍生物。

处理步骤 b):

已知有些 6-亚甲基四氢吡喃-2-酮可以在碱如甲氧基(methanolate)钠存在时，通过在水苯中加热，直接转化为 1,3-环己烷二酮。该过程在 J. Gen. Chem. USSR, 1964, 34, 3509 中针对制备 4, 4-二甲基环己烷-1,3-二酮和 4-苯基环己烷-1,3-二酮进行了描述。

现在已经发现该方法可以特别有利地按处理步骤 b) 用于通式 III

的烯醇内酯转化为通式 I 的应变环双环 1,3-二酮盐。

针对此目的，通式 III 的化合物在至少催化量的烃氧基金属或烃氧基金属土金属离子存在时在溶剂中反应。在该反应中烃氧基金属和碱土金属可以以催化量或化学计量量应用。当应用催化量时，必须加入另外的碱。另外的碱可以以化学计量量加入或过量加入。以化学计量量到至多稍微过量应用是更有利的。至于可以应用的另外的碱有无机碱，例如碳酸盐如碳酸钾，氢氧化物如氢氧化钠和氢氧化钾，氧化物如氧化钡，以及氢化物如氢化钠。催化量的烃氧基金属和碱土金属可以理解为从 0.0001%-25%，优选为 1%-10%。

在本发明方法的优选实施方案中，烃氧基金属和碱土金属，特别是锂、钠和钾的烃氧基金属，在不另加碱的情况下以化学计量量或过量使用，但特别优选以化学计量量应用。

优选的烃氧基金属和碱土金属为锂、钠和钾的烃氧基金属，特别是甲氧基金属和乙氧基金属。特别优选的烃氧基金属和碱土金属为甲氧基钠、乙氧基钠、异丙氧基钠、n-丁氧基钠、叔-丁氧基钾、戊氧基钠、叔-戊氧基钠、戊氧基 (amylate) 钠和 2-甲氧基乙氧基钠；甲氧基钠是特别优选的。使用无水氢氧化物如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾同样也是合适的。

适用于转化的溶剂有甲苯、二甲苯、氯苯、甲基萘或醇如甲醇、乙醇、异丙醇、戊醇或四氢呋喃或二噁烷，或非质子溶剂如丙腈、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮或二甲基亚砷、或 2-甲基-5-乙基吡啶等，或这些溶剂的混合物，例如甲苯和二甲基甲酰胺或甲苯和 N-甲基吡咯烷酮。

在反应步骤 b) 中，特别优选的是应用甲苯和其它溶剂二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮，这是因为然后通式 I 的化合物可以特别有利地从反应混合物中沉淀出来，并基本上可以避免随后进一步的碱催化的二次反应。

在反应步骤 b) 中，溶剂的用量应使盐，优选为钠盐，很容易从反应介质中以可结晶形式沉淀出来，尽管反应混合物仍然保持容易被搅

拌的状态。当 M^+ 为碱金属离子，优选为钠离子时，在通式 III 的化合物转化为通式 I 的化合物的过程中，甲苯与约 1-15% 的二甲基甲酰胺或约 1-15% 的 N-甲基吡咯烷酮的溶剂混合物是特别有利的，更优选的是约 3-8% 的二甲基甲酰胺在甲苯中的混合物。

根据溶剂，转化在约 0℃ 至沸点的温度下进行，更有利的是在无水条件下进行。在一个特别有利的变体中，应用甲醇中的甲氧基钠作为碱在甲苯中，在从 80℃ 至沸点的温度下进行转化，在该过程中连续精馏出所释放出的甲醇以避免二次反应。

特别地，在甲苯和约 1-15% 二甲基甲酰胺的混合物中为约 30% 甲醇溶液形式的甲氧基钠可以用作初始进料，其结果为加热时，甲醇首先在塔顶温度为约 105-110℃ 时被精馏出来，只有此时，将溶解于少量甲苯中的通式 III 的化合物逐滴加入，从而通过进一步精馏从反应混合物中连续除去所释放出来的甲醇，因此通式 I 的盐能够以纯的可搅拌的结晶物形式从反应混合物中沉淀出来。

有利的是，当用烃氧基金属阴离子作催化剂进行转化时，相应的烃氧基金属形式的阳离子也用作碱用于通式 I 的烯醇化物的沉淀。烃氧基金属的适合用量为 1.0-2.5 当量，具体为 1.0 至约 1.5 当量。特别优选的是将 1.0001-1.1 当量的甲氧基钠用作碱。

通式 I 的化合物可以直接用于反应混合物中进行进一步转化，也可以被分离开来。可以按照常规方法通过过滤使通式 I 的化合物与反应混合物分离。另一种可能是将通式 I 的化合物进一步转化为相应的中性双环 1,3-二酮，正如上面已经提到的，中性双环二酮可用作制备除草剂的中间体。

针对此目的，当应用在甲苯和少量二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮混合物中的甲氧基钠时，通式 I 的化合物，特别是其钠盐可以被过滤出来，然后用酸例如盐酸、硫酸或乙酸在水溶液中中和，并随后利用提取剂如乙酸乙酯、叔-丁基甲基醚、二氯甲烷、二氯乙烷或氯苯进行分离，或者含钠盐的反应混合物可以在搅拌条件下通过引入酸的水溶液例如 2N-10N 的盐酸直接中和，然后通过适当加入额外的稀释剂

如乙酸乙酯进行提取，从而得到中性的双环 1,3-二酮。中和有利地在控制 pH 条件下进行，并且所得到的 1,3-二酮在约 2-7 的 pH 范围内，特别为约 4-6 时进行提取。

在本发明方法的另一种实施方案中，在反应步骤 b) 中在另外的碱存在时使用催化量的氰化物离子。适合的碱具体为叔胺，如三烷基胺，例如三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺(Hünig's 碱)、三-n-丁胺、N,N-二甲基苯胺和 N-甲基吗啉。碱如无水氢氧化钠、碳酸氢钠和碳酸钾也是合适的。作为氰化物离子源，优选应用碱金属氰化物，如氰化钠或氰化钾或氰化铜(I)，或有机羧腈如丙酮合氰化氢、或三烷基甲硅烷基氰，例如三甲基甲硅烷基氰，或叔铵碱如氰化四乙铵。在本发明方法的变体中，碱金属氰化物的用量范围为少量至稍微过量。在另外的碱存在时，氰化物的用量为 0.1% 至约 25%，优选为 1% 至约 15%，所述的另外的碱特别如三乙胺或 Hünig's 碱，碱的用量为 1-6 当量，特别为 1.1 至约 2.5 当量。

本发明方法的实施方案优选在一种惰性溶剂中在温度为 -5℃ 至约 +80℃ 下进行，所述惰性溶剂例如 n-庚烷、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷、二甲氧基甲烷、四氢呋喃、二噁烷、叔丁基甲基醚、乙酸乙酯、丙酮、2-丁酮、乙腈、丙腈、二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮。特别优选的是在乙腈或二氯甲烷中在温度为约 10℃ 至约 60℃ 下进行。

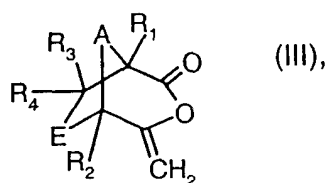
根据所采用的溶剂，在反应步骤 b) 中为了转化任选可以应用添加剂，例如氯化锂或溴化锂，或相转移催化剂，例如溴化四丁基铵或特别是氰化四乙基铵，或干燥剂，例如硫酸镁或适合的分子筛，但是这些添加剂通常并不需要。

在制备通式 I 的化合物的方法的实施方案中，也有可能通式 I 的化合物被分离出来，或直接用于反应混合物中进行进一步反应，例如形成除草活性化合物，如上文所述。这样得到的通式 I 的铵盐可以被分离出来，例如当氰化钾用作催化剂时，在过滤掉少量固体后，通式 I 的钾盐通过蒸发简单地浓缩反应混合物而被分离出来。

也有可能通式 I 的化合物进一步反应从而形成相应的中性双环

1,3-二酮, 如上文所述该双环 1,3-二酮在除草剂的生产过程中作为中间体。为了这一目的, 也有可能通过加入水和酸如盐酸或硫酸作为中和剂, 使中性的双环 1,3-二酮游离出来, 然后在控制 pH 范围约为 2-7, 特别是约为 4-6 的条件下, 应用提取剂例如乙酸乙酯、叔丁基甲基醚、二氯甲烷、二氯乙烷或氯苯而将它们分离出来。

通式 III 的化合物在通式 I 化合物的制备过程中是有用的中间体, 并且是特别为本发明的方法所开发的,



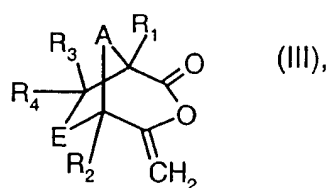
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A 和 E 如通式 I 中所定义。相应地, 本发明也涉及这些化合物。

对于通式 I 的化合物的制备来说, 特别有用的通式 III 的化合物为, 其中

- a) R_1 和 R_2 分别独立地为氢或甲基;
- b) R_3 和 R_4 分别独立地为氢或甲基;
- c) A 为可以被甲基一次或两次取代的亚甲基或亚乙基; 和/或
- d) E 为可以被甲基一次或两次取代的亚甲基。

对于在通式 I 化合物制备中的中间体, 特别适合的是通式 III 的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 为氢, A 为亚甲基, 并且 E 为亚甲基。优选的通式 III 的化合物列于下表:

表 1: 通式 III 的化合物



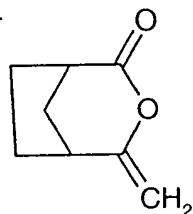
化合物 No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A	E
1.001	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.002	CH ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.003	C ₂ H ₅	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.004	正-C ₃ H ₇	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.005	异-C ₃ H ₇	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.006	正-C ₄ H ₉	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.007	异-C ₄ H ₉	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.008	仲-C ₄ H ₉	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.009	叔-C ₄ H ₉	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.010	H	CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂
1.011	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂
1.012	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂
1.013	正-C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂
1.014	异-C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂
1.015	正-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂
1.016	异-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂
1.017	仲-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂
1.018	叔-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂
1.019	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂	CH ₂
1.020	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂	CH ₂
1.021	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂	CH ₂
1.022	正-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂	CH ₂
1.023	异-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂	CH ₂
1.024	正-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂	CH ₂
1.025	异-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂	CH ₂
1.026	仲-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂	CH ₂

化合物 No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A	E
1.027	叔-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂	CH ₂
1.028	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂
1.029	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂
1.030	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂
1.031	正-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂
1.032	异-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂
1.033	正-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂
1.034	异-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂
1.035	仲-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂
1.036	叔-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂
1.037	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂
1.038	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂
1.039	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂
1.040	正-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂
1.041	异-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂
1.042	正-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂
1.043	异-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂
1.044	仲-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂
1.045	叔-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂
1.046	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.047	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.048	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.049	正-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.050	异-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.051	正-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.052	异-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.053	仲-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.054	叔-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.055	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.056	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.057	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.058	正-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.059	异-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.060	正-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂

化合物 No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A	E
1.061	异-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.062	仲-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.063	叔-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.064	H	H	H	H	CHCH ₃	CH ₂
1.065	CH ₃	H	H	H	CHCH ₃	CH ₂
1.066	CH ₃	H	H	H	C(CH ₃) ₂	CH ₂
1.067	H	CH ₃	H	H	C(CH ₃) ₂	CH ₂
1.068	H	H	H	H	C(CH ₃) ₂	CH ₂
1.069	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH(CH ₃)
1.070	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂
1.071	H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂
1.072	H	H	H	H	CH ₂	CH(CH ₃)
1.073	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃)
1.074	H	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂
1.075	CH ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂ C(CH ₃) ₂
1.076	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂
1.077	H	H	CH ₃	H	CH ₂	C(CH ₃) ₂
1.078	Cl	H	H	H	C(CH ₃) ₂	CH ₂
1.079	CN	H	H	H	C(CH ₃) ₂	CH ₂
1.080	COOCH ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.081	COOH	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.082	OCH ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.083	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.084	H	H	H	H	CH(Cl)	CH ₂ CH ₂
1.085	H	H	H	H	CH ₂	CH(Cl)
1.086	H	H	H	Br	CH ₂	CH ₂
1.087	H	OCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂	CH(COO-CH ₃)
1.089	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH(COO-CH ₃)
1.090	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH(COO-CH ₃)
1.091	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C(CN)-(COOCH ₃)
1.092	H	H	OH	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH(COO-CH ₃)
1.093	H	OH	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.094	H	COOCH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.095	H	COOH	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.096	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH(COO-CH ₃)
1.097	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.098	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH(COO-CH ₃)

在以下制备实施例中将更为详细地描述本发明的方法：

实施例 P1：由 3-亚甲基-双环[2.2.1]庚-2-酮(化合物 No.1.001)制备 4-亚甲基-3-氧双环[3.2.1]辛-2-酮：

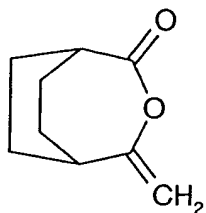


a) 将 400ml 二氯甲烷中的 98.7g(0.81 摩尔)3-亚甲基双环[2.2.1]庚-2-酮和 32.9g(0.24 摩尔)乙酸钠三水合物在反应容器中用作初始进料。在控制温度(CO₂/丙酮浴)的同时，在 2.5 小时内在搅拌条件下，在温度为 -8℃ 到 -10℃ 下逐滴加入 230g 在乙酸(0.97 摩尔)中的 32%过乙酸。随后将反应混合物在温度为 -8℃ 下再搅拌一小时。然后加入 200g 冰，接着加入在 100ml 水中的 20g(0.16 摩尔)亚硫酸钠。分离出有机相并用水洗涤，通过硫酸镁干燥，并进行浓缩以得到为液体残余物形式的 81.9g 4-亚甲基-3-氧双环[3.2.1]辛-2-酮，其含量为 93%，并且产率为 68.2%。

¹H-NMR (CDCl₃): 4.42 ppm, d, 1H; 4.18 ppm, d, 1H; 3.08 ppm, 2H; 1.95-2.08 ppm, 4H; 1.84 ppm, m, 1H; 1.67 ppm, m, 1H.

b) 在反应容器中，将 95.2g 3-亚甲基双环[2.2.1]庚-2-酮溶解于 400ml 二氯甲烷中；加入 32.6g 乙酸钠三水合物并使混合物冷却至温度为 -10℃。在 -8℃ 到 -10℃ 的温度范围内搅拌时，然后在 2.40 小时内加入 199ml 36-40%的过乙酸，并且将反应混合物在 -10℃ 下再搅拌 2 小时。随后将反应混合物加入到 400g 冰/水混合物中，并且分离出有机相，并用 100g 冰和 100ml 15%亚硫酸钠溶液的混合物进行处理。然后将有机相用 100ml 25%的碳酸钠溶液洗涤，并随后用 100ml 水洗涤。混合的水相用 200ml 二氯甲烷洗涤。随后将混合的有机相在浴温为 50℃ 下用旋转蒸发器浓缩。剩余液体在柱子中在 53Pa 下进行馏分精馏，在温度为 40-45℃ 下得到 27g 3-亚甲基双环[2.2.1]庚-2-酮(初始原料)，及在温度为 55-60℃ 下得到 60g 4-亚甲基-3-氧双环[3.2.1]辛-2-酮，以所应用的初始原料为基准，相应的产率为 55.7%，并且选择性为 77.8%(以反应的初始原料为基准)。

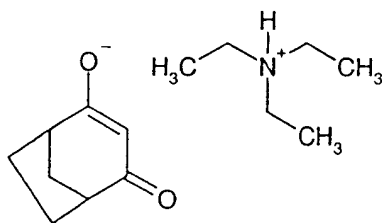
实施例 P2: 由 3-亚甲基-双环[2.2.2]辛-2-酮(化合物 No.1.070)制备 4-亚甲基-3-氧双环[3.2.2]壬-2-酮:



类似于实施例 P1 所给出的过程, 在 286mg(21mmol)乙酸钠三水合物存在时, 使 955mg(7mmol)3-亚甲基双环[2.2.2]辛-2-酮与 1.64g(8.4mmol) 32%的过乙酸反应。分离出 1g 4-亚甲基-3-氧双环[3.2.2]壬-2-酮。用己烷中的 10%乙酸乙酯通过色谱柱纯化后, 得到为油形式的纯 4-亚甲基-3-氧双环[3.2.2]壬-2-酮。

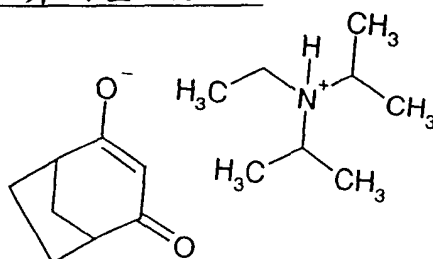
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4.62 ppm, "s", 1H; 4.25 ppm, "s", 1H; 2.9-3.0 ppm, 2H; 1.9-2.1 ppm, 2H; 1.7-1.9 ppm, 6H.

实施例 P3: 由 4-亚甲基-3-氧双环[3.2.1]辛-2-酮制备 4-羟基双环[3.2.1]辛-3-烯-2-酮的三乙基铵盐:

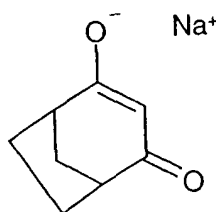


在 2.23g(20mmol) 三乙胺和 0.13g(2mmol) 氰化钾存在时, 将 2.76g(20mmol)4-亚甲基-3-氧双环[3.2.1]辛-2-酮加热到温度为 55℃ 并保持 2.5 小时。混浊的反应混合物通过 Hyflo[®] 过滤并蒸发至干燥。得到为树脂的吸湿产品形式的 4-羟基双环[3.2.1]辛-3-烯-2-酮的三乙基铵盐。

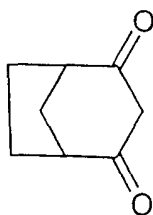
实施例 P4: 由 4-亚甲基-3-氧双环[3.2.1]辛-2-酮制备 4-羟基-双环[3.2.1]

辛-3-烯-2-酮的乙基二异丙基铵盐:

类似于实施例 P3, 在 1.29g(10mmol) Hünig's 碱和 0.13g 氰酸钾存在时, 将 1.38g(10mmol) 4-亚甲基-3-氧双环[3.2.1]辛-2-酮在 10ml 乙腈中搅拌 12 小时。过滤掉固体组分(钾盐)并将滤液蒸发至干燥, 从而得到为树脂形式的 4-羟基双环[3.2.1]辛-3-烯-2-酮的乙基二异丙基铵盐。

实施例 P5: 制备 4-羟基双环[3.2.1]辛-3-烯-2-酮的钠盐:

在温度为 110℃ 下, 将 12.1g(0.22 摩尔) 甲氧基钠在甲醇中的 30% 溶液逐滴加入到 190ml 甲苯和 10ml 二甲基甲酰胺的溶液中, 通过精馏连续除去甲醇。然后在通过精馏继续除去甲醇的条件下, 在 30 分钟内向所形成的悬浮液中逐滴加入溶解于 20ml 甲苯的 20.7g(0.15 摩尔) 4-亚甲基-3-氧双环[3.2.1]辛-2-酮。在沸点温度下再搅拌 2 小时后, 使反应混合物冷却并过滤掉沉淀产物, 并用甲苯洗涤。

实施例 P6: 将实施例 P5 的钠盐转化为双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮:

将上面得到的 4-羟基双环[3.2.1]辛-3-烯-2-酮的钠盐加入到 300ml 冰水中, 并用浓盐酸调节 pH 值为 3, 中性双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮以固体

形式沉淀，其用乙酸乙酯提取，用水洗涤，用硫酸钠干燥并通过蒸发浓缩到约 50ml。沉淀产物为 15.2g(73.3%)纯双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮，其熔点为 128-129℃。

实施例 P7: 在不分离 4-羟基双环[3.2.1]辛-3-烯-2-酮的钠盐的情况下直接转化为双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮:

在反应容器中将 40ml 二甲基亚砷中的 4.27g(79mmol)甲氧基钠用作初始进料。在温度为 25-35℃下，在 2.5 小时内，在搅拌条件下，向该溶液中加入 7.2g(52mmol) 4-亚甲基-3-氧双环[3.2.1]辛-2-酮在 20ml 二甲基亚砷中的溶液。再经过 0.5 小时后，将反应混合物用 200ml 水稀释并用 100ml 乙酸乙酯提取两次。混合有机相用 100ml 水洗涤。然后合并水相，用约 35ml 的 2N 盐酸调节 pH 值为 3，并每次用 400ml 乙酸乙酯提取四次。混合有机相用水洗涤，通过硫酸镁干燥，过滤并用旋转蒸发器浓缩。剩余的棕色固体通过硅胶过滤，得到 6.3g(46mmol)双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮，其含量为 93%，相应的产率为 81.4%，熔点为 129-130℃。

实施例 P8: 在不分离 4-羟基双环[3.2.1]辛-3-烯-2-酮的三乙基铵盐情况下直接转化为双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮:

类似于实施例 P3，在 2.23g(22mmol)三乙胺和 0.13g(2mmol)氰化钾存在时，在室温下将 2.76g(20mmol)4-亚甲基-3-氧双环[3.2.1]辛-2-酮在 10ml 乙腈中搅拌 15 小时。将混合物加热到温度为 55℃并保持另外 30 分钟，然后在水中吸收并用乙酸乙酯在 pH 值为 10 时除去中性组分。将水相酸化到 pH 值为 2，用乙酸乙酯提取，通过硫酸钠干燥并通过蒸发浓缩，从而得到 2.05g(74.3%)纯双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮，其熔点为 129-130℃。