



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105658604 B

(45)授权公告日 2019.10.25

(21)申请号 201480058480.5

(22)申请日 2014.10.24

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105658604 A

(43)申请公布日 2016.06.08

(30)优先权数据
1318886.7 2013.10.25 GB(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.04.25(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/072882 2014.10.24(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/059290 EN 2015.04.30(73)专利权人 奇华顿股份有限公司
地址 瑞士韦尔涅
专利权人 阿迈瑞斯公司

(72)发明人 F·施罗德 F·吕特

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 徐达

(51)Int.Cl.

C07B 37/02(2006.01)

C07C 2/86(2006.01)

C07C 13/04(2006.01)

C07C 45/69(2006.01)

C07C 49/543(2006.01)

C07C 67/347(2006.01)

C07C 69/608(2006.01)

(56)对比文件

US 5854405 A, 1998.12.29, 说明书第1栏第
20-25行、权利要求19.Bill Morandi et al..Iron-Catalyzed
Cyclopropanation in 6M KOH with in Situ
Generation of Diazomethane.《SCIENCE》
.2012,第335卷(第6075期),1471-1474.W.M.JOKES et al..The
Cyclapropylidene: Generation and
Reactions.《Journal of American Chemical
Association》.1963,第85卷2754-2759.

审查员 周付科

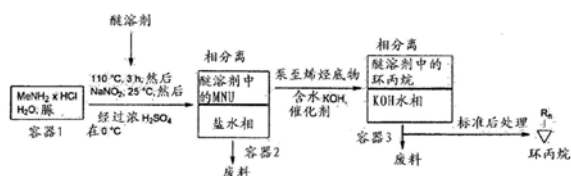
权利要求书2页 说明书15页 附图1页

(54)发明名称

有机化合物之中或涉及有机化合物的改进

(57)摘要

将碳-碳重键转化为环丙烷环的方法,包括将N-烷基-N-亚硝基化合物加至烯烃前体、含水碱和Pd(II)-催化剂的混合物,其中所述N-烷基-N-亚硝基化合物,经由从水相将N-烷基-N-亚硝基化合物相分离,直接获得自烷基胺衍生物、NaNO₂和酸。



1. 跨碳-碳重键成环的方法, 所述方法包括下述步骤: 将N-烷基-N-亚硝基化合物与携带碳-碳重键的底物反应, 其中所述N-烷基-N-亚硝基化合物是原位产生的, 并且将所述N-烷基-N-亚硝基化合物加至底物而并不首先分离, 其中用N-烷基-N-亚硝基化合物在有机层中形成两相混合物, 其中N-烷基-N-亚硝基化合物在含水碱和催化剂存在下与携带碳-碳重键的底物反应。

2. 根据权利要求1的方法, 其中所述N-烷基-N-亚硝基化合物是N-烷基-N-亚硝基脒的有机溶液, 和其中将所述N-烷基-N-亚硝基脒加至所述底物而并不首先以固体形式分离。

3. 根据权利要求1的方法, 其中所述N-烷基-N-亚硝基化合物是N-甲基-N-亚硝基化合物(MNC)。

4. 根据权利要求1的方法, 其中所述N-烷基-N-亚硝基化合物选自N-甲基-N-亚硝基-脒(MNU), N-甲基-N-亚硝基-对-甲苯磺酰胺(DiazaldTM), N-亚硝基-二甲基氨基甲酸乙酯, 亚硝基-EMU和N-亚硝基-β-甲基氨基异丁基甲基酮(NMK)。

5. 根据权利要求1的方法, 其中在分配入有机溶剂以形成N-烷基-N-亚硝基化合物的有机溶液之前, 所述N-烷基-N-亚硝基化合物原位产生自HNRR'化合物、水、NaNO₂和酸的混合物。

6. 根据权利要求5的方法, 其中所述N-烷基-N-亚硝基化合物原位形成自N-烷基胺。

7. 根据权利要求1至6中任一项的方法, 其中在加至携带碳-碳重键的底物之前, 液相中的N-烷基-N-亚硝基化合物在相分离步骤中从水相分离。

8. 根据权利要求1至6中任一项的方法, 其将碳-碳双键转化为环丙烷环。

9. 将碳-碳双键转化为环丙烷环的方法, 包括下述步骤:

I) 在液相中合成N-烷基-N-亚硝基化合物,

II) 从水相分离含N-烷基-N-亚硝基化合物的有机液相, 和

III) 将有机液相中的N-烷基-N-亚硝基化合物转移至包含烯烃底物的混合物中, 由此将烯烃底物环丙烷化。

10. 根据权利要求6的方法, 其中N-烷基胺是甲基、乙基、丙基或更高级的烷基胺, 其可以是取代或未取代的和线性或支化的。

11. 根据权利要求3的方法, 其中液相包含用于MNC的有机溶剂, 其选自醚和甲苯。

12. 根据权利要求11的方法, 其中所述醚选自四氢呋喃, 二甲氧基乙烷, 二噁烷和二甲基异山梨糖醇。

13. 根据权利要求7的方法, 其中含水碱选自碱金属氢氧化物。

14. 根据权利要求7的方法, 其中催化剂是过渡金属催化剂。

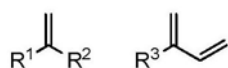
15. 根据权利要求7的方法, 其中催化剂是钯催化剂。

16. 根据权利要求7的方法, 其中催化剂是Pd(acac)₂、Pd(OAc)₂或PdCl₂。

17. 根据权利要求1至6中任一项的方法, 其以流模式进行。

18. 根据权利要求1至6中任一项的方法, 其中携带碳-碳重键的底物是末端单取代的烯烃。

19. 根据权利要求1至6中任一项的方法, 其中携带碳-碳重键的底物是下式化合物



其中 R^1 和 R^2 可以相互独立地是氢、烷基、亚烷基或芳基,其可以是支化或未支化的和取代或未取代的;

和 R^3 可以是烷基、亚烷基或芳基,其可以是支化或未支化的和取代或未取代的。

20. 根据权利要求18的方法,其中所述底物是类异戊二烯。

21. 根据权利要求1至6中任一项的方法,所述方法产生月桂烯、罗勒烯、法呢烯或更高级的类聚戊二烯衍生物,其在末端异戊二烯单元处以>70%选择性被一或二环丙烷化。

22. 根据权利要求1至6中任一项的方法,所述方法产生月桂烯、罗勒烯、法呢烯或更高级的类聚戊二烯衍生物,其在末端异戊二烯单元处以>80%选择性被一或二环丙烷化。

23. 根据权利要求1至6中任一项的方法,所述方法产生月桂烯、罗勒烯、法呢烯或更高级的类聚戊二烯衍生物,其在末端异戊二烯单元处以>90%选择性被一或二环丙烷化。

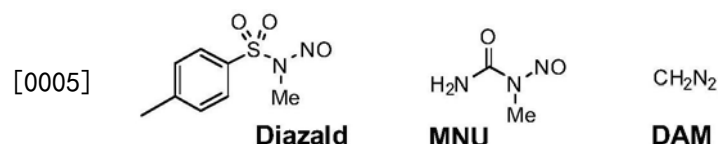
有机化合物之中或涉及有机化合物的改进

[0001] 本公开涉及跨碳碳重键成环的新方法,和尤其是烯烃的环丙烷化。本发明也涉及通过该方法形成的化合物和它们作为制备有用成分比如香料和芳香剂成分的中间体的用途。

[0002] 环丙烷化即碳-碳双键向环丙烷环的转化是普遍用于有机化合物合成中的化学转化,尤其是药物、农化以及香料和芳香剂工业中。实验室规模的环丙烷化一般进行如下:借助用于亚甲基化反应的重氮基化合物例如重氮甲烷 (DAM),和一般包含铜或钯复合物的过渡金属催化剂。在与商业显著量环丙烷化化合物的生产有关的更大制备规模上,需避免重氮基化合物,原因在于与其爆炸不稳定性以及其致癌性有关的安全问题。又一问题是,重氮基化合物制备自通式 $R(N(NO)Me)_x$ 的N-甲基-N-亚硝基化合物(MNC's)比如N-甲基-N-亚硝基-脲(MNU),其本身具有或多或少的毒性。理想地,这些化合物的制备和处理的进行不应将生产所牵涉的任何人暴露。由于必需的方法操作,这目前是难以实现的。

[0003] 已进行尝试来避免MNC's以及DAM分离,或至少使得其处理和使用更方便。

[0004] 用较低急性毒性的N-亚硝基化合物比如N-甲基-N-亚硝基-对-甲苯磺酰胺(Diazald™)来代替MNU是化学家熟知的(T.H.Black, *Aldrichimica Acta* 16,3-9,1983及其参考文献)。在膜流反应器中从Diazald™产生重氮甲烷,并用于烯烃的环丙烷化(O.Kappe等人, *Org. Lett.* 15,5590,2013);然而Diazald™的合成和使用需要运输该固体化合物。尽管Diazald™危险性低于MNU,其仍然是致癌和皮肤敏化的(A.Stark等人OPRD 13,1014,2009)并且是通过冲击、摩擦、加热和其它点火来源能够发生爆炸的自反应性固体(P.Woehl, M.Maggini,OPRD 16,1146,2012)。固体Diazald™的运输和溶解也是经济上不希望的,原因在于其高分子量。



[0006] Nefedov等人(Mendelev Communications 1,13-15,1992)已于10-20℃将固体MNU加入二氯甲烷或二乙醚溶液中的烯烃底物和含钯催化剂的浓缩KOH水溶液的两相混合物中。这具有的优势是,重氮甲烷(沸点-23℃)在反应混合物中原位产生并且在其蒸发之前与反应性烯烃底物反应。然而缺点是,固体MNU的分离、贮藏和处理具有上文所述的问题。另外,将危险固体加入反应混合物需要采用特别的加料装置,这增加了处理复杂性和成本。

[0007] Aerojet (US 5,854,405) 要求保护一种方法,其包括在有机溶剂(a,b)中产生MNU,从第一水相分离该有机相(c),将分开的有机相与含水无机碱接触(d,e)和从第二水相分离如此获得的含DAM的有机相(f)。尽管该过程避免MNU以固体形式分离,仍然不得不将含DAM相进行分离(f)和运输入反应器中,其中DAM转化为更无害的产物。在该阶段,运输含DAM相的操作者暴露于该化合物的已知危险之下。

[0008] Loebbecke等人(IchemE Symposium Series No.153,1-6,2007)应对了该问题:将叔丁基甲基醚、二乙醚或THF中的MNU、烯烃底物和Pd(acac)₂催化剂加入在微型反应器中的KOH水溶液。苯乙烯用该程序定量地环丙烷化。然而,这些作者并未提及在溶剂中分离、处理

和溶解MNU的问题。另外,MNU相当地不溶于叔丁基甲基醚或二乙醚(就我们所测低至3%w/w)。相应地,通过微型反应器处理少量MNU会需要大量的这些溶剂;这使得该方法实质上不适用于大制备规模。

[0009] Woehl和Maggini (OPRD 16,1146,2012)描述了流反应,其中将MNU的0.5M二乙醚/二甘醇(DEG) 1:1溶液(进料a)与KOH水溶液(进料b)混合。然后,将由此产生的重氮甲烷(DAM)与过量苯甲酸/乙醇(进料c)混合以将重氮甲烷定量转化为苯甲酸甲酯。这是有意义的途径,但是固体MNU必须加以分离、运输和溶于溶剂以提供进料a。

[0010] 现有技术并未描述这样的方法,其包括在有机液体中合成N-甲基-N-亚硝基化合物(MNC's),和它们随后在不饱和底物存在下与含水碱反应,经由原位-产生的重氮甲烷产生环丙烷。本领域技术人员会预期上述过程的困难,因为MNC作为未纯化的粗制品使用并且重氮甲烷完全并未加以分离,其结果是未反应的原料和副产物比如胺被带入环丙烷化容器中,其中它们能降低或阻断催化剂或者降低其在环丙烷化反应中的活性。令人惊讶地,申请人已发现正是这种依次安排的步骤获得高度有效的不饱和底物、特别是末端烯烃的环丙烷化。

[0011] 在MNU的情况下,例如,其原位合成或在液相中合成和其向重氮甲烷的转化是对随后的环丙烷化反应有吸引力的,特别是在工业条件下。如果制备自大量可获得的脒、甲胺和 NaNO_2 ,MNU能简单地在暴露于碱、不饱和底物和催化剂之后转化为氯化铵、氰酸盐、氮和所希望的环丙烷化化合物。上述过程应产生相对低量的废料,条件是MNU能够合成、后处理和安全地引入环丙烷化反应器。

[0012] 然而,现有技术并不包含虑及合成和后处理程序的组合的任何教导,所述组合涉及液相产生和安全转移MNU入反应器以介导烯烃的环丙烷化。相反地,现有技术教导在含水性混合物中制备MNU,其沉淀出来并通过过滤收集(描述于例如Organikum,VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften,Berlin 1986,page 540)。

[0013] 区别于Nefedov et al(参见下文),申请人出人意料地发现烯烃和尤其是末端烯烃的环丙烷化容易地进行,其不含用于烯烃底物的有机溶剂或仅可忽视量的有机溶剂。“可忽视量”意指小于100重量当量的溶剂/催化剂,更特别是小于50重量当量的溶剂/催化剂,还更特别是小于25重量当量的溶剂/催化剂或无溶剂/催化剂。

[0014] 尤其是,申请人发现在5°C将固体MNU分批加入搅拌的催化剂、末端烯烃(不含有机溶剂)和含水KOH的混合物的情况下,末端烯烃的环丙烷化有效地发生。

[0015] 该出人意料的发现使得可能将MNU-介导的引起跨碳-碳重键成环的化学反应工业化,和尤其是环丙烷化烯烃,和更特别地环丙烷化末端烯烃。发现将烯烃底物溶于有机溶剂并非发生有效环丙烷化的关键,使得申请人可以运用溶剂(否则会用来溶解烯烃底物)作为溶解MNU的介质并将其清洁和安全地转移至含烯烃底物的反应烧瓶。以该方式,可能避免处理固体毒性的固体物质。

[0016] 在本发明的第一方面中提供跨碳-碳重键成环的方法,该方法包括下述步骤:将液相中的N-烷基-N-亚硝基化合物与携带碳-碳重键的底物反应,其中所述N-烷基-N-亚硝基化合物以液体形式或在有机相中产生,其已从水相分开,并且将有机相加至不饱和底物。

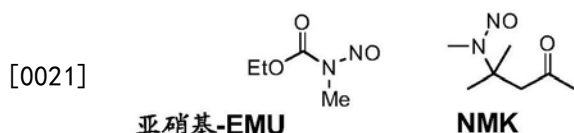
[0017] 本发明方法用来分别将烯烃或炔转化为环丙烷环或环丙烯环。除了N-甲基-N-亚硝基化合物(MNC's)之外,能够采用其它N-烷基-N-亚硝基化合物,其中烷基是乙基或更高

级的烷基比如丙基、丁基或更高级的烷基,其可以是线性或支化的和可以是取代或未取代的,比如N-乙基-N-亚硝基脲,N-丁基-N-亚硝基脲,4-(乙基亚硝基氨基)-4-甲基-2戊酮(CAS 5569-45-9)或N-亚硝基-N-2-丙炔-1-基-乙酰胺(CAS 90927-84-7)。然而为了举例说明本发明,在说明书的其余部分主要提及MNC's以及涉及烯烃的亚甲基化的反应。

[0018] 通常,N-烷基-N-亚硝基化合物原位或在液相中产生自HNRR'化合物,水,NaNO₂和酸的混合物。MNC's在液相中产生自包含甲胺或甲胺衍生物,NaNO₂和酸的含水混合物。一旦其形成,则能够将有机溶剂加入MNC以促进分相。尤其是,MNU可以以液相形式产生于包含甲基脲,NaNO₂和酸的含水混合物。另选地,代替使用甲基脲,其能够用甲胺或其盐和尿素产生。

[0019] 一旦MNC形成,则将其分配入出于该意图提供的有机溶剂。两相混合物形成,和有机相能够在相分离步骤中从水相分离。此后,将含有MNC的有机相加至烯烃底物,而不用首先分离纯形式的MNC。因为MNC位于有机溶剂中,其能够清洁且简单地转移至含有烯烃底物的反应容器中。

[0020] 有机液相中适宜的N-甲基-N-亚硝基化合物(MNC's)是本身能够容易制备的那些,其来自低成本组分和优选包含但不限于MNC's比如N-甲基-N-亚硝基脲(MNU),乙基N-甲基-N-亚硝基乌拉坦(亚硝基-EMU)或N-亚硝基-β-甲基氨基异丁基甲基酮(NMK)。



[0022] 术语“有机液相中产生的N-甲基-N-亚硝基化合物”包括作为有机液相产生N-烷基-N-亚硝基化合物,比如亚硝基-EMU或NMK。另选地,能够以固体形式存在的N-烷基-N-亚硝基化合物能够溶于有机液相。

[0023] 在本发明的特别实施方式中提供将碳-碳双键转化为环丙烷环的方法,包括下述步骤:

[0024] I) 在两相混合物中产生MNC,

[0025] II) 从水相分离含MNC的有机液相,和

[0026] III) 将含MNC的有机液相转移入包含烯烃底物、含水碱和催化剂的混合物,由此将烯烃底物环丙烷化。

[0027] 在本发明的特别实施方式中,有机液相中的MNC具有比水相更低的密度,从而其将飘浮水相上方并且允许下方的水相在重力下以相分离步骤有效地除去。加入溶剂或溶剂混合物能够增强该效果。

[0028] 用于相分离的适宜的溶剂是极性醚比如四氢呋喃(THF),2-甲基-四氢呋喃(MeTHF),二甲氧基乙烷(DME),二甲基异山梨糖醇(DMIS),二噁烷,或这些醚与其它共溶剂的混合物,其将仍允许在水相与有机相之间发生相分离。

[0029] 尽管醚是特别适宜的相分离有机溶剂,也能够使用其它溶剂,特别是在亚硝基-EMU情况下的甲苯或在MNU情况下的酰胺-类型溶剂比如N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)。然而,MNU在N-烷基吡咯烷酮或相似酰胺溶剂中的溶液是固有不稳定的,原因在于这些溶剂的碱性特性。确实,MNU将在碱性溶剂中分解为重氮甲烷。如果要使用这些溶剂,则它们最佳地用于在溶剂不产生高静态存量MNU的反应中。例如,酰胺溶剂能够特别有效地用于流化学中,

其中仅很少量的MNU在溶剂中形成,随后其立即被与烯烃底物的反应所消耗。

[0030] 本文描述的在流反应器中、在流条件下进行的方法代表本发明的又一方面。

[0031] 然而本领域中尤其已知从 NaNO_2 、甲胺、尿素和酸(例如在浓硫酸存在下)产生MNU,该反应清楚地进行以形成固体MNU和将其从液相过滤分离。与之相反,本发明分离MNU的手段是通过相分离进入适宜的有机溶剂中。在将适宜的有机溶剂加至水相时引起相分离。有机溶剂可以在加酸(例如硫酸)之前或在加酸(例如硫酸)之后引入,但是在酸化之前加入有机溶剂避免了必须随后溶解的固体MNU任何沉淀的可能性。

[0032] 考虑到有机溶剂必须是极性的以促进MNU进入有机相的分配,出人意料的是在有机层与水层之间的良好分离能被实现。如果要有效进行相分离步骤并且保证显著量的MNU不余留在作为废液收集的水相中,那么良好的分离是重要的。相应地,在优选的实施方式中进行相分离之前向两相混合物加盐。可以加入无机和有机盐或盐混合物以增强相分离和将MNU萃取入有机相中。另外,可以加入水、有机溶剂和离子液体以避免反应组分在处理期间不希望的沉淀。

[0033] MNU容易地得自化学计量的甲胺盐酸盐,尿素, NaNO_2 和硫酸或任何其它有机或无机酸和酸的混合物。这些化合物可以以不同比率混合但是理想为1:1:1:<1至3:3:1:<1。出于简化随后相分离和环丙烷化的意图,比率可以更特别地是2:2:1:<1。

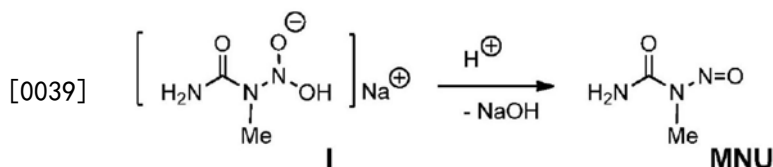
[0034] 在备择实施方式中,在直接使用甲基脲而不是甲胺盐酸盐和尿素的情况下,烷基脲、 NaNO_2 和硫酸的比率可以是1:1:<1至3:3:<1。出于简化随后相分离和环丙烷化的意图,比率可以更特别地是2:2:<1。

[0035] 各种过渡金属催化剂能够用于本发明方法中,但钯催化剂是特别有用的。适宜催化剂的实例描述于Nefedov等人的Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya 8,1861-1869(1989)。钯催化剂例如 $\text{Pd}(\text{acac})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 PdCl_2 在欲环丙烷化乙烯和一-或二取代的烯烃底物时是特别有用的。一-或二-取代的烯烃底物可以用任何希望的取代基取代,包括但不限于烷基或芳基(这两者可以被取代、支化或扭曲的(strained)和包括杂原子比如氮、氧、硫或硼)或羰基(比如在酯、酮或醛中)。

[0036] 本发明方法中所用的催化剂量可以是小于0.5%,0.1mol%,小于0.05mol%和优选0.02mol%或更低。从而,在本发明的特别实施方式中, Pd -催化剂以低于现有技术的量使用,其描述最低量的0.06mol% $\text{Pd}(\text{P}(\text{OMe})_3)_4$ 用于张力烯烃的原位环丙烷化(Nefedov,如上文所述,1992)。

[0037] 申请人能够进行高度有效的过渡金属催化的环丙烷化的事实是出人意外的。用从水层相分离的MNC's的潜在问题是杂质比如胺或无机盐可以被带入有机相中和带入含有烯烃底物和过渡金属催化剂的环丙烷化容器中。然而,虽然熟知、例如Nefedov所指(上文所述,1989)所述杂质能够损害过渡金属催化的反应的效率,申请人并未遭遇任何损害。

[0038] 图1是特定实施方式的示意图,其举例说明本发明的方法。在第一反应容器中,在含水介质中从 NaNO_2 、甲基胺和尿素的混合物形成MNU-前体I。将有机溶剂加至该水相,将全部泵送至第二容器中的浓酸上,其中在消除水之后形成MNU。另选地,有机溶剂能够在该阶段加入。相分离在相同容器(2)中进行。将下方的盐水溶液相排干废弃,将含有产生的MNU的上层有机层泵送至含有烯烃底物、含水碱性相和催化剂的第三容器。环丙烷化反应随两相激烈搅拌混合而进行,和在反应完成之后,回收含有环丙烷化的烯烃的有机相。



[0040] 由于MNU前体I在容器2中的酸猝灭是高度放热的,并且容器3中的环丙烷化也是温度敏感的,冷却优选用于这两个步骤。在第一方面,需要避免MNU的不受控分解,其可能发生在高于20℃和产生异氰酸甲酯(MIC)。另外,环丙烷化优选在较低温度进行,以避免低沸点重氮甲烷(bp=-23℃)释放入气氛中和/或该试剂二聚体化为乙烯和氮,这降低环丙烷化步骤的效率。因此两个步骤都优选在冷却下进行,例如在-20至+10℃,更优选约0℃。这些温度仍然通过MNU前体I向酸(步骤1)的加入速率或MNU向烯烃底物的加入速率来容易地保持和控制。在流反应器中,应可能采用较高的反应温度。

[0041] 该设置相对不复杂并且具有显著优势:其避免固体MNU的分离和处理和将人类暴露于MNU和重氮甲烷降到最小,原因在于MNU仅产生在容器2中并在容器3中(通过环丙烷化)破坏。另外,反应程序的某些步骤能够在流反应器中进行,例如MNU产生步骤(容器2),而相分离步骤能够被自动化。

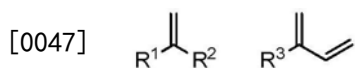
[0042] 在用MNU的环丙烷化反应的情况下,任何未反应的重氮甲烷(DAM)能够在反应完成之后猝灭:加入高反应性的牺牲烯烃(比如乙烯,苯乙烯,柠檬烯,月桂烯或法呢烯)或另选地或额外地乙酸或其它羧酸,其在强碱存在下将通过酸的甲基化而分解任何重氮甲烷。

[0043] 优选的是,MNC立即和完全反应生成DAM,而DAM立即和完全与反应混合物中的不饱和底物反应,并且这些化合物(MNC和/或DAM)在加入MNC期间和在完全加入MNC之后是不可检测的(在容器3中)。因此优选的是,两者化合物(MNC和/或DAM)的静态浓度保持在反应混合物中相对烯烃底物和环丙烷化产物<10%,<5%,<1%,<0.1%和理想地于0%。上述低或接近0的MNC或DAM浓度(在容器3中)防止MNC在反应器破损的情况下释放入环境中和从而防止毒性反应物的溢出。其也防止DAM从反应混合物释放入容器3的顶部空间从而越过反应器的限制。尤其是,在MNU的情况下,低或接近0浓度的DAM也防止形成其它危险产物,例如废弃物异氰酸钾甲基化产生高毒性的异氰酸甲酯(MIC)。

[0044] 为了避免MNC和/或DAM的静态浓度,熟练的化学家将调节如上所述的反应参数即催化剂浓度、温度和MNC/烯烃底物/环丙烷化产物的比率。可以有利的是添加反应性比靶标烯烃稍低的牺牲烯烃。该牺牲烯烃能够共价连接至靶标烯烃(如在任何多烯烃中)。另选地,可以使用相对烯烃底物亚化学计量的MNC。从而,在靶标烯烃完全环丙烷化之前MNC会被完全消耗并且DAM形成会停止。反应参数和催化剂与反应物比例的有技巧的组合保证了在MNC加入期间和在MNC完全加入之后接近0的MNC和/或DAM静态浓度。

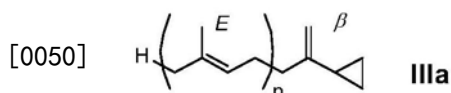
[0045] 本发明的方法能够用来环丙烷化全部一-和二取代的烯烃底物以及乙烯。然而,优选的是末端(单取代的)烯烃,也即其中R²是H的那些烯烃。R¹可以是烷基,亚烷基或芳基,其可以是支化或未支化的和取代或未取代的。其它优选的烯烃是外型-亚甲基化合物(也即那些其中R¹和R²=烷基、亚烷基或芳基,其可以是支化或未支化的和取代或未取代的)。

[0046] 在末端非活化的异戊二烯中,其中R³是烷基,亚烷基或芳基,其可以是支化或未支化的和取代或未取代的,末端双键首先反应,然后是外型-亚甲基双键。



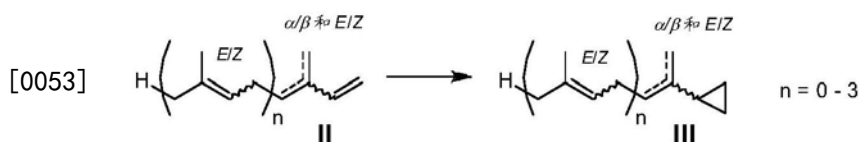
[0048] 取代基 R^3 中具有一个或多个三取代双键的末端类异戊二烯化合物,在单取代的双键处以高选择性环丙烷化,或者在末端异戊二烯单元处双-环丙烷化,取决于反应条件。这提供对一-或二-环丙烷化的月桂烯,法呢烯或更高级类聚戊二烯衍生物的选择性获得。特别是,乙烯基环丙烷(单环丙烷化)是有价值中间体,其用于进一步转化例如为香料&芳香剂化合物或其前体,例如假-Georgywood。

[0049] 在本发明的又一方面中,提供根据式IIIa的环丙烷化异戊二烯

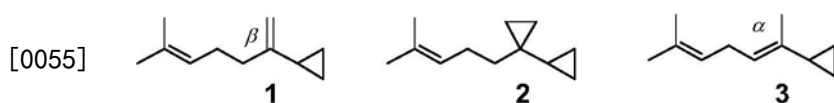


[0051] 其中 $n=0,1,2$ 或 3 。

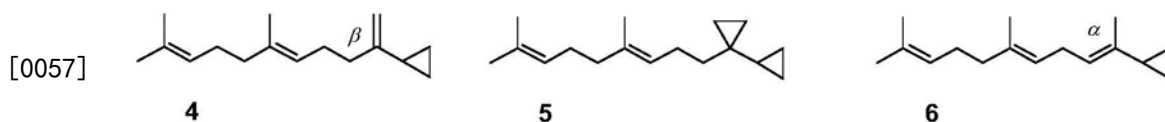
[0052] 在本发明的特别实施方式中,提供环丙烷化的异戊二烯,月桂烯或法呢烯。取决于聚戊二烯的E/Z-和 α, β -纯度,不同双键异构体或异构体混合物II能够用作原料,其随后提供环丙烷化III。



[0054] 在本发明的特别实施方式中,提供式1或2的一-或二-环丙烷化的月桂烯,或式3的一-环丙烷化的罗勒烯。



[0056] 在本发明的又一特别实施方式中,提供式4或5的一-或二-环丙烷化的 β -法呢烯,或者式6的一-环丙烷化的 α -法呢烯。

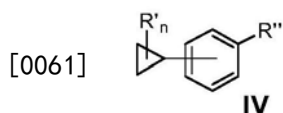


[0058] 由文献已知的是,单取代烯烃的环丙烷化一般借助下述进行:用于亚甲基化的重氮基化合物比如重氮甲烷(DAM),和一般包含钯配合物的过渡金属催化剂。然而,虑及多烯比如II中单取代双键的过渡金属催化的选择性亚甲基化生成单环丙烷化多烯比如III的有用信息是稀少的和仅限于前体异戊二烯($n=0$,在II和III中)。

[0059] 尽管对III($n=0$)的选择性是相对良好的,并未提供启示如何进一步改善选择性和反应条件,例如用更少的催化剂和/或在反应容器中产生DAM。反应也并未对更高级的多烯II($n \geq 1$)测试,可能是因为在更高不饱和度的情况下期望更复杂的混合物。多烯II($n \geq 1$)的选择性亚甲基化也迄今未有报告。 $n \geq 1$ 的化合物III因此是未知或已通过更复杂的途径合成。简便地获得所述化合物(III, $n \geq 1$)仍是强烈希望的,原因在于这些产品在进一步反应生成有用芳香剂化合物中的价值。

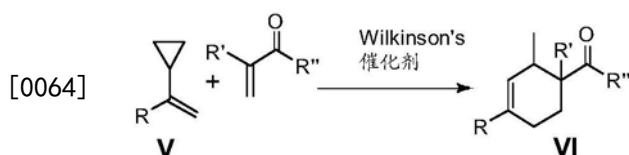
[0060] 在本发明的又一特别实施方式中,提供通式IV的取代的间-或对-取代的环丙基苯,其中 R' 是位于环丙烷1-和/或2-位的支化或未支化的 C_1-C_5 烷基残基, $n=0,1$ 或 2 ,和 R'' 是

C₃-C₁₀残基,其是任选经取代的,不饱和的,任选地含有一个或多个杂原子、羰基、亚胺、醇、缩醛。

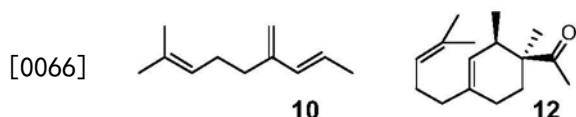


[0062] 取代的环丙基苯IV能够在如熟练化学家已知的适当化学转化和纯化之后提供花香韵和优选Lilly of the Valley家族香韵的芳香剂化合物。

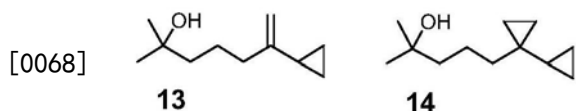
[0063] 通式V的乙烯基环丙烷能够通过本领域化学家已知的乙烯基环丙烷重排转化为已知芳香剂化合物的有用前体,例如采用Rh(I)-催化的乙烯基环丙烷环加成,如P.Kraft in Synthesis,695,1999及其参考文献的描述。环加成产品VI在进一步转化之后提供有价值的木质琥珀(woody-amber)家族的芳香剂产品。



[0065] 例如,将该方法用于单环丙烷化的月桂烯1取决于精确反应条件提供高月桂烯10和假-Georgywood 12,其都是Georgywood™的有价值前体。



[0067] 本发明方法产生的环丙烷能够也直接用作芳香剂化合物,例如不用进一步衍生化,比如Δ-月桂烯醇13和Δ₂-月桂烯醇14:

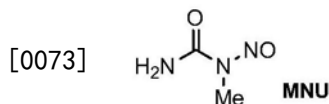


[0069] 下文提供一系列实施例来进一步举例说明本发明。

[0070] 一般分析条件:

[0071] 非极性GC/MS:50℃/2分钟,20℃/min 200℃,35℃/min 270℃。GC/MS Agilent 5975C MSD,配有HP 7890A系列GC系统。非极性柱:SGE的BPX5,5%苯基,95%二甲基聚硅氧烷,0.22mm x0.25mm x12m。载气:氮。注射器温度:230℃。分裂1:50。流速:1.0ml/min。传输管线:250℃。MS-四极:106℃。MS-源:230℃。

[0072] 实施例1.在THF中制备MNU



[0074] 在搅拌下将尿素(175g,2.9mol)和甲胺盐酸盐(198g,2.9mol)的水(400ml)溶液在回流下(105℃)加热3.5小时。在40℃加入溶于水(200ml)的NaNO₂(101g,1.45mol)。在15分钟之后,加入THF(1000ml),引起透明的2-相混合物。在0-5℃,加入浓H₂SO₄(110g,1.1mol),在1.5小时内搅拌。在0-5℃再过0.5小时之后,在25℃分离两个透明相。有机相(A,1065ml,理论上1.35M)于0-5℃储存数天或立即输送至环丙烷化反应器。

[0075] 水相用THF (2x11) 萃取两次。这提供1100ml相B和1075相C。而相A提供在随后环丙烷化反应中末端烯烃向环丙烷的51%转化率,相B提供<0.5%环丙烷和相C提供不可检测的转化。我们作出的结论是>99%MNU在第一相分离之后被提取。因此,在用浓KOH水溶液和乙酸处理之后,通常在第一相分离之后弃去水相(从有机相A)。

[0076] 实施例2. 在甲苯中制备N-亚硝基-二甲基氨基甲酸乙酯



N-亚硝基-二甲基氨基甲酸乙酯

[0078] 于10-20℃在搅拌下,将H₃PO₄ 50%水溶液(9.2g,48mmol)加至二甲基氨基甲酸酯(4.9g,55mmol)。于10-15℃在1-1.5小时内,向无色2-相混合物加入NaNO₂ 30%水溶液(20.1g,67mmol)。在加入末尾形成亚硝酸气体,在25℃搅拌橙色溶液17小时。将氮鼓泡通过反应混合物以排出剩余的亚硝酸气体。停止搅拌,从橙色有机层取样品进行分析,根据GCMS和NMR其显示88-92%的转化率。反应混合物用甲苯萃取两次(15ml,10ml),提供30ml透明浅橙色溶液,其原样用于环丙烷化步骤。

[0079] 在加甲苯之前的有机层分析数据:¹H-NMR (CDCl₃,400MHz):4.1 (s,3H),3.2 (s,3H) ppm。¹³C-NMR (CDCl₃,400MHz):154.2 (s),54.9 (q),28.0 (q) ppm。GC/MS:118 (20%,M⁺),87 (10%),59 (100%),56 (20%),43 (77%),42 (26%),30 (74%),28 (21%)。

[0080] 实施例3. 制备亚硝基-EMU

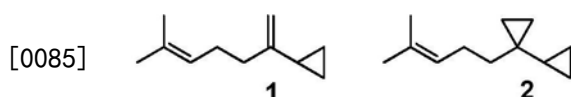


亚硝基-EMU

[0082] 于10-20℃在搅拌下(300rpm),将H₃PO₄ 50%水溶液(683g,3.44mol)加至甲基氨基甲酸乙酯(412g,4mol)。于10-15℃,在6小时内向无色2-相混合物加入NaNO₂ 30%水溶液(1123g,4.9mol)。在50%加入之后形成亚硝酸气体,其被吸收在两个含有10% (NH₄)₂SO₄水溶液的洗涤瓶中。橙色溶液在25℃搅拌17小时,用氮吹扫直至除去剩余的亚硝酸气体。停止搅拌,从橙色有机层取样品进行分析,其根据GCMS和NMR显示76-82%转化率。反应混合物用甲苯萃取两次(2x11),提供2.5l透明浅橙色溶液,其原样用于环丙烷化步骤。

[0083] 在甲苯加入之前的有机层分析数据:¹H-NMR (CDCl₃,400MHz):4.55 (q,2H),3.2 (s,3H),1.5 (t,3H) ppm。¹³C-NMR (CDCl₃,400MHz):153.8 (s),64.5 (t),28.0 (q),14.25 (q) ppm。GC/MS:132 (6%,M⁺),87 (10%),60 (48%),58 (20%),56 (14%),43 (83%),30 (56%),29 (100%)。

[0084] 实施例4. 制备 Δ-月桂烯1和 Δ₂-月桂烯2。



[0086] 在强烈搅拌下,在0℃将N-甲基-N-亚硝基脒的1.35M THF溶液(810ml,1.1mol,来自实施例1)加入月桂烯94%浓溶液(100g,0.69mol)和40%KOH水溶液(300ml)。在THF中加入20ml MNU之后,加入预先溶于二氯甲烷(20ml)的乙酰丙酮化钡(0.45g,0.2%)。在0℃,在

5.5小时内加入剩余的790ml MNU/THF。在0℃再过1.5小时之后,通过GC检测到完全转化,其显示85% Δ -月桂烯和11% Δ_2 -月桂烯(rpa)。

[0087] 在0-5℃,在3小时内加入乙酸(300ml),然后在25℃加入2M HCl(500ml)。在相分离之后,水相用2x400ml叔丁基甲基醚萃取。经合并的有机相用2x500ml水,500ml 10%NaOH和500ml NaCl洗涤,在MgSO₄上干燥,过滤,减压浓缩。向剩余的黄色液体(109g)加入石蜡油(20g)和K₂CO₃(0.5g)。在30cm钢螺圈柱上于40-50毫巴蒸馏,提供在75℃的1g月桂烯(1%,校正),于93-98℃的81.2g Δ -月桂烯1(78%,校正)和于95-105℃的9.3g Δ_2 -月桂烯2(8%,校正)。汇集级分,提供70.5g 100%纯的 Δ -月桂烯和5.3g 87%纯的 Δ_2 -月桂烯。

[0088] Δ -月桂烯1的分析数据:¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):5.1(m,1H),4.6(2H),2.15(2H),2.0(1H),1.7(s,3H),1.6(s,3H),1.3(1H),0.6(2H),0.4(2H)ppm。¹³C-NMR(CDCl₃,400MHz):150.9(s),135.5(s),124.2(d),106.0(t),35.9(t),26.8(t),25.6(q),17.7(q),16.1(d),6.95(t)ppm。GC/MS:150(1%,M⁺),135(6%,[M-15]⁺),121(3%),107(88%),93(11%),91(18%),79(62%),77(11%),69(82%),67(26%),53(18%),41(100%)。IR(膜):3081(m),3003(w),2968(m),2915(m),2856(m),1642(m),1440(m),1376(m),1239(w),1211(w),1172(w),1102(m),1047(m),1018(m),984(w),958(w),937(w),875(s),820(m),627(m)。C₁₁H₁₈的分析计算值:C,87.93;H,12.07。实测值:C,87.22;H,12.00。

[0089] Δ_2 -月桂烯2的分析数据:¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):5.1(m,1H),2.15(m,2H),1.7(s,3H),1.6(s,3H),1.35(m,2H),1.15(m,1H),0.3(2H),0.1(4H),-0.1(m,2H)ppm。¹³C-NMR(CDCl₃,400MHz):130.9(s),125.1(d),40.0(t),25.7(q),25.6(t),20.3(s),17.5(q),14.3(d),9.2(2C,t),1.9(2C,t)ppm。GC/MS:149(12%,[M-15]⁺),136(11%),121(38%),107(17%),95(13%),93(46%),91(15%),81(17%),79(47%),77(15%),69(100%),67(47%),65(10%),55(30%),53(23%),41(100%),39(26%)。IR(膜):3075(m),3002(m),2968(m),2914(m),2854(m),2730(w),2053(w),1642(w),1450(m),1376(m),1244(w),1107(m),1097(m),1045(m),1011(s),984(w),952(m),884(m),858(w),819(m),742(w),665(w),631(w)。

[0090] 实施例5.在各种溶剂中用MNU使月桂烯环丙烷化

[0091]

运行	规模	当量 MN U	溶剂	催化剂	时间	% β -E-法 呢烯	%单环-丙烷 1	%二环-丙烷 2
1 ^a	20 g	1.7	NMP ^b	Pd(OAc) ₂	1 小时	4%	82%	10%
3	5 g	1.3	DME	Pd(acac) ₂	2 小时	7%	85%	7%
4	2 g	1.5	DMIS	Pd(acac) ₂	2 小时	7%	80%	6%
5	5 g	1.5	THF	Pd(acac) ₂	2 小时	8%	84%	7%

[0092] 条件:于0-5℃,在搅拌下将不同溶剂中的MNU加入月桂烯,0.2%Pd(II)-催化剂和40%含水KOH,直至达到月桂烯向单环丙烷1的最大转化。a) 0.5当量的内标十四烷。b) 在MNU/NMP滴液漏斗中的气体鼓泡。

[0093] 实施例6:用N-亚硝基-二甲基氨基甲酸乙酯来环丙烷化月桂烯1

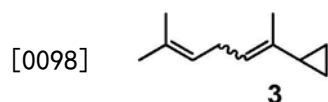
[0094] 在0-5℃,将Pd(acac)₂(5.6mg,0.05%)的甲苯溶液(1ml)加入搅拌的月桂烯85%

浓溶液 (5g, 31mmol) 在甲苯 (25ml) 和 40% 含水 KOH (15ml) 中的混合物。在 0-5℃, 在 1 小时内加入 N-亚硝基-二甲基氨基甲酸乙酯 1.8M 甲苯溶液 (30ml, 55mmol, 来自实施例 2)。根据 GC, 深黄色反应混合物显示在 0-5℃ 1 小时之后 87% 的转化和在室温下 18 小时之后 96% 的转化, 其生成 Δ -月桂烯 (77%) 和 Δ_2 -月桂烯 (7%)。分离有机相和水相用甲苯 (50ml) 萃取。两个有机相都用乙酸 (25ml), 水 (25ml), 10% NaOH (25ml) 和水 (3x25ml) 洗涤。合并有机相, 在 $MgSO_4$ 上干燥, 过滤和减压浓缩。于 100-120℃/20 毫巴瓶对瓶蒸馏剩余的黄色油状物 (4.2g), 提供 2.9g (61%) 的产品混合物, 其含有 2% 月桂烯, 84% Δ -月桂烯 1 和 8% Δ_2 -月桂烯 2。这些组分的分析数据与实施例 4 中所获得的相同。

[0095] 实施例 7: 用 N-亚硝基- β -甲基氨基异丁基甲基酮 (NMK) 来环丙烷化月桂烯 1

[0096] 在 0-5℃ 将 $Pd(acac)_2$ (21mg, 0.5%) 加入搅拌的新鲜蒸馏月桂烯 (2g, 15mmol) 和 40% 含水 KOH (5ml) 的混合物。于 0-5℃, 在 0.5 小时内滴加按 WO 2013110932 描述制备的 NMK (4.6g, 29mmol)。在 0-5℃ 再过 1 小时之后, 褐色悬浮液在 25℃ 再搅拌 2 小时 (87% 转化率, 根据 GC)。在 21 小时之后, 混合物用乙酸 (10ml) 淬灭, 两相混合物用叔丁基甲基醚 (2x50ml) 萃取。有机层用水 (25ml), 10% NaOH (25ml) 和水 (25ml) 洗涤。合并有机相, 在 $MgSO_4$ 上干燥, 过滤和减压浓缩。于 50-150℃/10 毫巴瓶对瓶蒸馏剩余的黄色油状物 (4.1g), 提供 1g 异亚丙基丙酮 (35%), 0.26g 月桂烯 (14%), 1.4g Δ -月桂烯 1 (69%) 和 0.07g Δ_2 -月桂烯 2 (3%)。主要组分的分析数据与实施例 4 中所获得的相同。

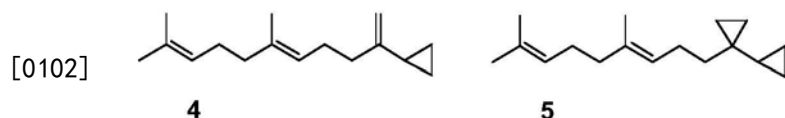
[0097] 实施例 8. 从罗勒烯制备 Δ -罗勒烯 3



[0099] 按实施例 5 的描述制备自 MNU 1.35M THF 溶液 (38ml, 51mmol), E/Z-罗勒烯 (3g, 22mmol), 40% 含水 KOH (10ml) 和预先溶于 THF (1.5ml) 的乙酸钡 (15mg, 0.3%)。在 0℃ 1 小时和在 25℃ 4 小时之后, GC 显示 94% Δ -罗勒烯和 6% 罗勒烯 (rpa)。后处理提供 3.1g 的粗制 Δ -罗勒烯 3 (E/Z 3:1), 是粗制淡黄色油状物。

[0100] 分析数据: 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 5.2 和 5.1 (2H), 2.85 和 2.7 (1H, CH_2), 1.7 (1H), 1.7 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.55 和 1.4 (2s, E/Z, 3H), 0.45 (2H) ppm. ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 400MHz, E-异构体和 Z-异构体的所选信号): 135.4 (s), 131.3 (s), 123.3 (d), 121.9 (d), 27.0 (t), 25.7 (q), 25.675 (q), 18.7 (d), 17.7 (q), 13.8 (q), 4.2 (t) ppm. 26.6 (t, Z), 18.9 (q, Z), 4.0 (t, Z)。GC/MS (E/Z 重叠): 150 (14%, M^+), 135 (43%, $[M-15]^+$), 121 (17%), 109 (16%), 107 (100%), 105 (39%), 94 (17%), 93 (57%), 91 (67%), 82 (36%), 81 (40%), 79 (75%), 77 (39%), 69 (22%), 67 (56%), 65 (15%), 55 (24%), 53 (27%), 41 (65%), 39 (43%)。

[0101] 实施例 9. 在 THF 中用 MNU 制备 E- Δ -法呢烯 4 和 E- Δ_2 -法呢烯 5



[0103] 在 0℃, 将 N-甲基-N-亚硝基脒 1.35M THF 溶液 (136ml, 184mmol) 滴加至快速搅拌的于 0-5℃ 的 β -E-法呢烯 (CAS 18794-84-8) (25g, 122mmol) 和含水 KOH (50ml, 40%) 的混合物。在加入 4ml MNU 溶液之后, 加入预先溶于 0.5ml 二氯甲烷的 $Pd(acac)_2$ (7.4mg, 0.024mmol, 0.02%)。于 0-5℃, 在 4 小时内加入剩余的 MNU 溶液。该阶段的 GC 显示 28% 未转化的 E- β -法呢

烯,65%单环丙烷4和3%二环丙烷5。在25℃16小时之后,于0-5℃加入乙酸(100ml),然后叔丁基甲基醚(250ml)。在相分离之后,有机相用2M HCl(250ml)洗涤,水相用叔丁基甲基醚(250ml)萃取。经合并的有机层用水(2x100ml),含水10%NaOH(2x100ml)和水(2x100ml)洗涤,在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩,提供26.9g的稍带黄色的液体,其含有9%E-β-法呢烯,82%单环丙烷4和6%二环丙烷5。

[0104] 实施例10.制备自MNU/NMP的E-Δ-法呢烯4和E-Δ₂-法呢烯5的蒸馏纯化:

[0105] 在如实施例9描述的相似条件下,E-β-法呢烯(193.4g,0.945mol)在下述存在下环丙烷化:预先溶于二氯甲烷(40ml)的Pd(acac)₂(0.58g,1.9mmol,0.2%)和40%KOH(400ml),采用MNU(1.3mol)/800ml NMP(在MNU/NMP滴液漏斗中有轻微但是恒定的气体发生)。后处理提供稍带黄色的液体(202g),其含有3%E-β-法呢烯,75%单环丙烷4和12%二环丙烷5。加入1g K₂CO₃(1g),在30cm钢螺圈柱上于40-60毫巴蒸馏,提供于125-135℃的6.3g E-β-法呢烯(3%,校正),于135-145℃的147g单环丙烷4(68%,校正),于145-155℃的20.3g 二环丙烷5(10%,校正)和18g的残余物。汇集级分,提供92g 100%纯的单环丙烷4和10g 93%纯的二环丙烷5,是无色液体。

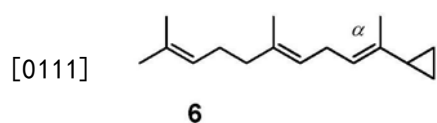
[0106] E-Δ-法呢烯4的分析数据:

[0107] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):5.1(2m,2H),4.6(2H),2.2(2H),2.1(4H),2.0(2H),1.7(s,3H),1.6(2s,6H),1.3(1H),0.6(2H),0.45(2H)ppm。¹³C-NMR(CDCl₃,400MHz):150.9(s),135.1(s),131.2(s),124.4(d),124.1(d),106.0(t),39.7(t),35.9(t),26.7(t),25.7(q),17.7(q),16.0(d),6.0(t)ppm。GC/MS:218(2%,M⁺),203(5%,[M-15]⁺),175(11%),147(31%),134(15%),133(20%),121(12%),107(55%),95(16%),93(30%),91(20%),82(11%),81(33%),79(42%),69(100%),67(22%),55(20%),53(21%),41(75%)。IR(膜):3081(w),2967(m),2915(m),2854(m),1642(m),1439(m),1377(m),1107(w),1047(w),1018(m),875(s),819(m),629(w)。C₁₆H₂₆的分析计算值:C,88.00;H,12.00。实测值:C,87.80;H,12.01。

[0108] E-Δ₂-法呢烯5的分析数据:

[0109] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):5.15(2m,2H),2.25(m,2H),2.05(m,2H),2.0(m,2H),1.7(s,3H),1.65(2s,6H),1.4(m,2H),1.05(m,1H),0.3(m,2H),0.15(4H),-0.05(m,2H)ppm。¹³C-NMR(CDCl₃,400MHz):134.5(s),131.2(s),124.9(d),124.4(d),40.0(t),39.7(t),26.7(t),25.7(q),25.5(t),20.3(s),17.6(q),15.9(q),14.3(d),9.2(2C,t),1.9(2C,t)ppm。GC/MS:232(0.2%,M⁺),217(3%,[M-15]⁺),204(4%),189(10%),161(8%),147(12%),121(22%),107(20%),95(27%),93(31%),91(13%),81(42%),79(30%),69(100%),67(33%),55(24%),53(16%),41(67%)。IR(膜):3075(w),3001(w),2967(m),2913(m),2849(m),1669(w),1448(m),1377(m),1107(m),1045(m),1011(s),984(w),952(w),884(w),819(m),740(w),664(w)。C₁₇H₂₈的分析计算值:C,87.86;H,12.14。实测值:C,87.59;H,12.09。

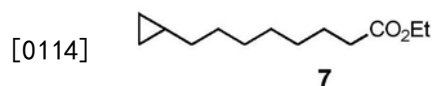
[0110] 实施例11.从E-α,β-法呢烯制备E-α-Δ-法呢烯6混合物



[0112] 按实施例9的描述制备自N-甲基-N-亚硝基脒1.35M THF溶液(10ml,13.5mmol),E-

α , β -法呢烯 (1g, 5mmol, 纯度 $Z\alpha/\beta/E\alpha$ 17:50:26, GC, rpa), 含水 KOH (2.5ml, 40%) 和预先溶于 0.75ml THF 的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.3mg, 0.015mmol, 0.3%)。后处理和瓶对瓶蒸馏提供 0.76g 的无色液体, 其含有 E- β -法呢烯 4 (46%), E- α - Δ -法呢烯 6 (39%) 和 10% 未转化的法呢烯。GC/MS: 218 (0.2%, M^+), 203 (3%, $[M-15]^+$), 175 (4%), 149 (8%), 147 (9%), 133 (13%), 123 (50%), 121 (22%), 119 (15%), 107 (70%), 105 (30%), 95 (35%), 93 (90%), 91 (57%), 81 (80%), 79 (55%), 77 (33%), 69 (95%), 67 (27%), 55 (36%), 53 (21%), 41 (75%)。

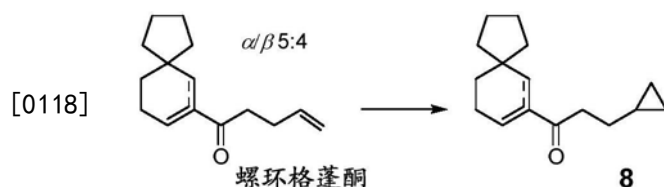
[0113] 实施例 12. 8-环丙基辛酸乙酯 7



[0115] 按实施例 4 的描述制备自 N-甲基-N-亚硝基脒 1.35M THF 溶液 (31ml, 42mmol), 癸烯酸乙酯 (5g, 25mmol), 40% 含水 KOH (10ml) 和预先溶于二氯甲烷 (1ml) 的乙酰丙酮化钡 (15mg, 0.2%)。后处理提供 4.5g (88%) 的粗制 8-环丙基辛酸乙酯 7, 是稍带黄色的液体。

[0116] 分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 4.15 (q, 2H), 2.3 (t, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3-1.5 (8H), 1.3 (t, 3H), 1.2 (dt, 2H), 0.65 (m, 1H), 0.4 (m, 2H), 0.0 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 134.5 (s), 131.2 (s), 124.9 (d), 124.4 (d), 40.0 (t), 39.7 (t), 26.7 (t), 25.7 (q), 25.5 (t), 20.3 (s), 17.6 (q), 15.9 (q), 14.3 (d), 9.2 (2C, t), 1.9 (2C, t) ppm. GC/MS: 212 (0.2%, M^+), 197 (0.2%, $[M-15]^+$), 169 (1%), 167 (2%), 166 (3%), 149 (3%), 138 (8%), 124 (15%), 123 (8%), 110 (7%), 101 (37%), 96 (30%), 73 (20%), 69 (30%), 67 (20%), 61 (15%), 60 (17%), 55 (100%), 41 (50%)。IR (膜): 3076 (w), 2997 (w), 2923 (m), 2857 (m), 1735 (s), 1463 (m), 1427 (w), 1372 (m), 1348 (w), 1301 (w), 1247 (w), 1175 (m), 1115 (m), 1097 (m), 1035 (m), 1014 (m), 946 (w), 856 (w), 820 (w), 723 (w), 629 (w)。

[0117] 实施例 13. 3-环丙基-1-(螺[4.5]癸-7-烯-7-基) 丙-1-酮和 3-环丙基-1-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基) 丙-1-酮 8:

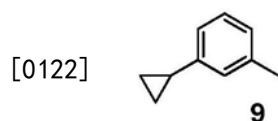


[0119] 按实施例 4 的描述制备自 N-甲基-N-亚硝基脒 1.35M THF 溶液 (18ml, 24mmol), 螺环格蓬酮 (3g, 25mmol, EP 913383, Givaudan 29.10.1997 的优先权), 40% 含水 KOH (10ml) 和预先溶于二氯甲烷 (0.5ml) 的乙酰丙酮化钡 (8.4mg, 0.2%)。后处理提供 3.2g (定量) 粗制环丙烷 8, 是稍带黄色的液体。纯度: 98%, α/β -异构体比率 58:42 (GC)。

[0120] 分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 6.9 和 6.6 (1H, α -和 β -异构体), 2.75 (t, 2H), 2.25, 2.15, 2.1 和 1.7 (4H), 1.3-1.7 (12H), 0.65 (1H), 0.35 (m, 2H), 0.0 (2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 201.9 和 201.7 (2s, CO), 148.3 和 139.2 (2d), 138.8 和 136.8 (2s), 44.2 和 40.6 (2s), 40.1, 38.13, 37.2, 37.1, 35.4, 34.4, 32.85, 30.2, 30.1, 24.8, 24.65, 24.4, 23.5, 20.1 (7x2t), 10.7 (2d), 4.55 和 4.5 (2t) ppm. GC/MS (β -异构体, t_R = 9.84 分钟): 232 (24%, M^+), 217 (2%, $[M-15]^+$), 204 (10%), 203 (13%), 189 (11%), 177 (15%), 176 (54%), 175 (28%), 149 (13%), 148 (21%), 147 (27%), 136 (10%), 135 (56%), 134 (24%), 133 (34%), 131 (12%), 121 (27%), 120 (15%), 119 (21%), 117 (14%), 107 (43%), 105 (39%), 93

(100%), 91 (98%), 81 (38%), 79 (78%), 77 (63%), 69 (18%), 67 (63%), 65 (24%), 55 (71%), 53 (30%), 43 (18%), 41 (77%), 39 (29%)。GC/MS (α -异构体, t_R =9.96分钟): 232 (38%, M^+), 217 (3%, $[M-15]^+$), 204 (16%), 203 (25%), 178 (8%), 175 (6%), 164 (12%), 163 (100%), 161 (9%), 147 (10%), 135 (27%), 133 (19%), 121 (22%), 119 (14%), 117 (13%), 109 (18%), 107 (58%), 105 (26%), 95 (37%), 93 (88%), 91 (73%), 81 (57%), 79 (79%), 77 (47%), 69 (27%), 67 (80%), 65 (21%), 57 (10%), 55 (78%), 53 (62%), 43 (17%), 41 (80%), 39 (30%), 29 (16%)。IR (膜): 3075 (w), 2998 (w), 2929 (m), 1664 (s), 1636 (w), 1446 (w), 1379 (w), 1340 (w), 1271 (w), 1212 (w), 1189 (m), 1103 (w), 1043 (w), 1013 (m), 942 (w), 819 (w), 753 (w), 697 (w)。

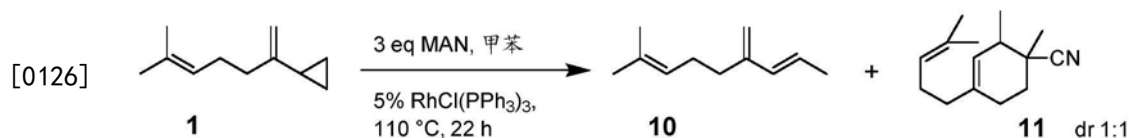
[0121] 实施例14. 1-环丙基-3-甲基苯9:



[0123] 按实施例4的描述制备自N-甲基-N-亚硝基脒1.35M THF溶液(19ml, 25.6mmol), 1-甲基-3-乙炔基苯(2g, 17mmol), 40%含水KOH(10ml)和预先溶于二氯甲烷(0.5ml)的乙酰丙酮化钾(10.3mg, 0.2%)。后处理提供2.2g(定量)粗制1-环丙基-3-甲基苯9, 是稍带黄色的液体。

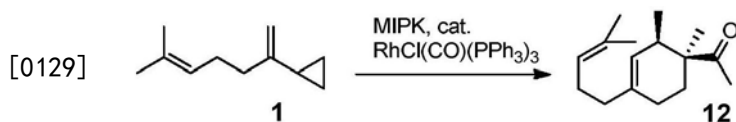
[0124] 分析数据: 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 7.15 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.85 (2H), 2.3 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 0.9 (m, 2H), 0.65 (m, 2H) ppm. ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 143.9 (s), 137.8 (s), 128.2 (d), 126.5 (d), 126.2 (d), 122.7 (d), 21.4 (q), 15.3 (d), 9.1 (2C, t) ppm. GC/MS: 132 (40%, M^+), 131 (17%), 118 (10%), 117 (100%), 116 (15%), 115 (44%), 105 (8%), 103 (6%), 91 (28%), 77 (12%), 65 (12%), 63 (10%), 51 (11%), 39 (16%)。IR (膜): 3081 (w), 3008 (m), 2919 (w), 1607 (m), 1589 (w), 1491 (m), 1462 (m), 1430 (w), 1378 (w), 1242 (w), 1170 (w), 1090 (w), 1044 (m), 1018 (m), 924 (m), 865 (w), 812 (m), 774 (s), 696 (s)。

[0125] 实施例15. (E)-2-甲基-6-亚甲基九-2,7-二烯10 (E-高月桂烯):



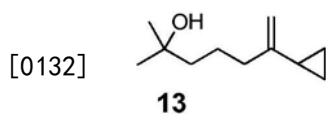
[0127] 在氮和搅拌下, 将甲基丙烯腈(1.3g, 19mmol)和Wilkinson催化剂 $RhCl(PPh_3)_3$ (0.3g, 0.3mmol)加入甲苯(15ml)中的 Δ -月桂烯1(1g, 6.7mmol)。混合物在回流下加热22小时, 冷却至25°C和在硅胶上过滤。在加水(50ml)和相分离之后, 水相用甲苯萃取。经合并的有机层在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩, 提供1.25g的透明液体。GCMS揭示63%E-高月桂烯10, 26%异构体(M 150)和11%Diels-Alder加合物11。在40°C/0.1毫巴瓶对瓶蒸馏提供0.22g(22%)E-高月桂烯10和0.55g残余物。E-高月桂烯10和Diels-Alder加合物11的分析数据与文献中(Tetrahedron 65, 10495, 2009及其参考文献)的描述相同。

[0128] 实施例15. 1-((1SR, 2RS)-1,2-二甲基-4-(4-甲基戊-3-烯-1-基)环己-3-烯-1-基)乙酮12(假-Georgywood):



[0130] 在氮和搅拌下,将3-甲基丁烷-2-酮(3.7g,13mmol)和Wilkinson催化剂RhCl(PPh₃)₃(0.6g,0.7mmol)加至甲苯(30ml)中的Δ-月桂烯1(2g,13.3mmol)。在回流下加热混合物41小时,冷却至25℃和在硅胶上过滤。在加水(50ml)和相分离之后,水相用甲苯萃取。经合并的有机层在NaSO₄上干燥,过滤和减压浓缩,提供2.7g的透明液体。于100-160℃/0.05毫巴瓶对瓶蒸馏提供1.31g(42%)的3:1异构体混合物,其含有Georgywood 12作为主要产品,其分析数据与文献中的描述相同,参见例如Tetrahedron:Asymmetry 15,3967(2004)。

[0131] 实施例16.制备Δ-月桂烯醇13

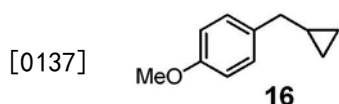


[0133] 按实施例4的描述制备自N-甲基-N-亚硝基脒1.35M THF溶液(72ml,97mmol),月桂烯醇(10g,65mmol,Chemistry Letters 15,157-160,1986及其参考文献),含水KOH(32ml,40%) and 预先溶于2.6ml THF的Pd(acac)₂(20mg,0.065mmol,0.2%)。在0℃1小时之后,GC检测到定量转化。后处理提供10.7g的粗制13,是淡黄色油状物,将其通过硅胶上的快速色谱法纯化,采用洗脱液己烷/叔丁基甲基醚1:1。蒸发溶剂,提供9.45g(87%)的13,是无色油状物。4.2g的该物质通过在60℃/0.03毫巴瓶对瓶蒸馏进一步纯化,提供4g的嗅觉纯Δ-月桂烯醇13。嗅觉特征:花香、玫瑰香、稍带醛香。纯度:96%。根据NMR和GC该物质含有4%的Δ₂-月桂烯醇14。

[0134] 13的分析数据:¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):4.6(m,2H),2.05(m,2H),1.6(m,2H),1.5(m,2H),1.3(m,2H),1.2(6H,s),0.65(m,2H),0.43(m,2H)ppm。¹³C-NMR(CDCl₃,400MHz):150.9(s),106.05(t),71.0(s),43.6(t),36.5(t),29.25(q),22.85(t),15.93(d),6.1(t)。GC/MS:150(8%,[M-18]⁺),135(15%,[M-18-15]⁺),122(2%),121(4%),109(11%),107(24%),95(25%),94(41%),93(19%),91(8%),82(18%),79(100%),77(10%),69(14%),67(41%),59(60%),43(28%),41(27%)。

[0135] Δ₂-月桂烯醇14的GCMS:149(16%,[M-18-15]⁺),135(10%),121(31%),109(22%),108(30%),107(24%),95(20%),94(15%),93(88%),91(18%),81(42%),80(58%),79(100%),77(10%),69(24%),67(44%),59(67%),43(34%),41(49%)。

[0136] 实施例17.制备Toscanol 16



[0138] 在0-5℃,将Pd(acac)₂(0.15g,0.5mmol,0.05mol%)加至搅拌(300rpm)的对甲氧基苯丙烯(148g,1mol)/甲苯(11)和40%含水KOH(0.51)的混合物。在0-5℃,在6小时内加入亚硝基-EMU 1.63M甲苯溶液(1.25l,2mol,按实施例3的描述制备)。亮黄色反应混合物在0-5℃再搅拌1小时,然后在室温下17小时。GC-分析显示定量转化为Toscanol。分离有机相和水相用甲苯(11)萃取。有机相用水(11),10%乙酸(11),水(11),10%NaOH(11)和水(2x11)

洗涤。合并有机相,在MgSO₄上干燥,过滤和减压浓缩。剩余的黄色油状物(173.7g)于70-150 °C/0.07毫巴短-路径-蒸馏,提供159g (98%,校正)的Toscanol 16,纯度为84-100% (全部级分)。NMR数据与文献中对该化合物的报告相同,例如S.-K.Tiana等人,Adv.Synth.& Cat.353,1980-1984 (2011)。

[0139] GCMS of Toscanol 16:162 (22%,M⁺),147 (8%),134 (23%),121 (100%),119 (11%),91 (18%),78 (8%),77 (10%),65 (7%)。

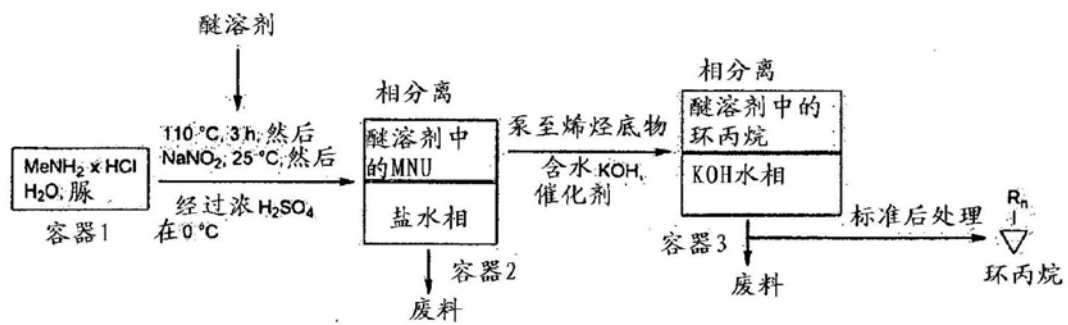


图1