



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248036
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 493/08

(22) Přihlášeno 14 12 82

(21) (PV 9132-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 12 81
(331095) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 15 08 88

(72)

Autor vynálezu

PAYNE GEORGE BERNSON, MODESTO, KALIFORNIE (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

SHELL INTERNATIONALE RESEARCH, MAATSCHAPPIJ B. V. HAAG
(Nizozemsko)

(54) Způsob výroby 2-exo-hydroxy-7-oxabicyklo-(2,2,1)heptanu

1

2

Způsob výroby 2-exo-hydroxy-7-oxabicyklo-[2,2,1]heptanu obecného vzorce I

kde

R₁ znamená vodík, fenyl, C₁—C₄ alkyl, popřípadě substituovaný chlorem, kyano-skupinou, hydroxylem, C₁—C₄ alkoxykem, C₁—C₄ alkylsulfonylem, fenylsulfonylem nebo C₁—C₄ alkoxykarbonylem,

R₂ představuje C₁—C₄ alkyl,

R₃ a R₅ znamenají vždy vodík nebo C₁—C₄ alkyl,

spočívá v tom, že se derivát cis 3,4-epoxy-cyklohexanolu cyklizuje s 0,02 až 0,04 molárního dílu kyseliny o pK_a 1 nebo méně, vztaženo na 1 díl molární, v přítomnosti inertního rozpouštědla za teploty 5 až 40 stupňů Celsia.

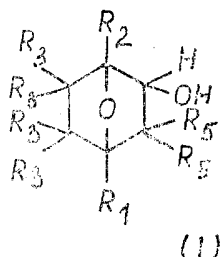
Připravované sloučeniny jsou meziprodukty pro výrobu etherů projevujících herbicidní účinky.

Vynález se týká způsobu výroby bicykloheptanových derivátů, které vesměs jsou nové sloučeniny.

Již dříve popsané *exo*-isomery derivátů 2-hydroxy-7-oxabicyklo-[2,2,1]heptanu jsou použitelné jako herbicidy. Takovéto ethery se mohou vyrábět z příslušných hydroxysloučenin.

V J. Chem. Soc. [c] 1969, str. 716 až 721 je popsán způsob výroby 2-*endo*-hydroxy-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyklo-[2,2,1]-heptanu. Pro výrobu odpovídající *exo*-sloučeniny a sloučenin jí příbuzných však není známa žádná metoda.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby 2-*exo*-hydroxy-7-oxabicyklo-[2,2,1]-heptanu obecného vzorce I

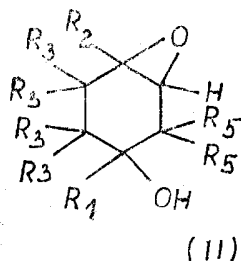


kde

R_1 znamená atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou atomem chloru, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylsulfonylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

R_2 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R_3 a R_5 znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, spočívající v tom, že se *cis* 3,4-epoxycyklohexanol obecného vzorce II



kde

R_1 , R_2 , R_3 a R_5 mají výše uvedený význam cyklizuje stykem s 0,02 až 0,04 dílu molárního kyseliny, vztaženo na 1 díl molární cyk-

lohexanolu, která má hodnotu pK_a 1 nebo méně, v přítomnosti inertního rozpouštědla za teploty od 5 do 40 °C.

Při výhodném provedení vynálezu R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem chloru nebo hydroxyskupinou, kyanoskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylsulfonylovou skupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

R_1 zvláště výhodně znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem chloru, například skupinu methylovou, ethylovou, *n*-propylovou, isopropylovou nebo skupinu 1-chlor-1-methylethylovou.

R_2 s výhodou znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která má přímý řetězec, zvláště methylovou nebo ethylovou skupinu.

Při způsobu podle tohoto vynálezu jsou zvláště výhodné sloučeniny, kde R_1 znamená isopropylovou skupinu a R_2 znamená methylovou skupinu, R_1 a R_2 znamenají vždy ethylovou skupinu nebo R_1 znamená 1-chlor-1-methylethylovou skupinu a R_2 znamená methylovou skupinu.

R_3 s výhodou značí vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, jako methylovou nebo ethylovou skupinu. Nejvýhodněji R_3 znamená vždy atom vodíku.

R_5 výhodně znamená vždy methylovou nebo ethylovou skupinu nebo zvláště atom vodíku.

Většina ze sloučenin obecného vzorce I nebo II jsou nové sloučeniny. Mezi takové nové sloučeniny náleží sloučeniny obecného vzorce I nebo II, kde R_1 , R_2 , R_3 a R_5 mají význam uvedený výše s podmínkou, že když R_2 představuje methylovou skupinu a R_3 a R_5 představují atom vodíku, potom R_1 má jiný význam, než je isopropylová skupina.

Cyklizační reakce překvapuje svým relativně vysokým výtěžkem *exo*-hydroxylové konfigurace výsledného 2-hydroxy-7-oxabicyklo-[2,2,1]heptanu. Tuto reakci katalyzuje řada kyselin, avšak relativně silné kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyseliny sulfonové nebo kyselí iontoměničové pryskyřice, jako je Amberlit (chráněné označení) jsou zvláště významné. Kyselina výhodně má pK_a 1 nebo méně. Nejvýhodnější kyseliny jsou organické kyseliny sulfonové, například kyseliny alkylsulfonové, alkarylsulfonové nebo arylsulfonové, jako je kyselina methansulfonová, ethansulfonová, *p*-toluensulfonová, *m*-nitrobenzensulfonová, 2,4-dimethylbenzensulfonová nebo benzensulfonová. Z těchto kyselin je výhodná kyselina *p*-toluensulfonová.

Množství kyseliny není rozhodující. Účel-

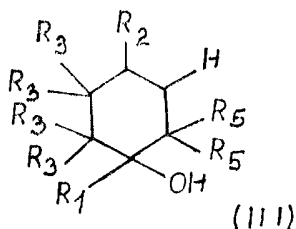
né množství činí od 0,02 až do 0,04 molárních dílů kyseliny na 1 díl molární cis-epoxy-cyklohexanolu.

Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti inertního rozpouštědla. Vhodná rozpouštědla zahrnují například chlorované uhlovodíky, ethery, uhlovodíky, a ketony. Typické chlorované uhlovodíky obsahují od 1 do 4 atomů chloru v kombinaci s alkanovým řetězcem obsahujícím od 1 do 4 atomů uhlíku nebo benzenovým kruhem, jako je například chlorid uhlíčitý, chloroform, dichlormethan, chlorbenzen a 1,2- nebo 1,3-dichlorbenzen. Výhodné ethery obvykle obsahují od 4 do 6 atomů uhlíku, jako například diethylether, methyl-terc.-butylether a diisopropylether. Tetrahydrofuran a dioxan se také mohou použít. Vhodné alkalany obsahují do 5 do 10 atomů uhlíku. Ropné frakce obohacené alkany jsou výhodné, stejně jako petrolether. Příklady použitelných cykloalkanových rozpouštědel obsahujících od 6 do 8 atomů uhlíku jsou cyklohexan a methylcyklohexan. Vhodná aromatická uhlovodíková rozpouštědla s výhodou obsahují od 6 do 10 atomů uhlíku. Jde například o benzen, toluen, o-, m- a p-xylene, trimethylbenzeny a p-ethyltoluen. Vhodné ketony zahrnují aceton a methylethylketon. Když je 3,4-epoxycyklohexanol přítomen v přebytku, může posloužit jako rozpouštědlo, takže není zapotřebí přidávat jiné další rozpouštědlo. Reakce se s výhodou provádí v podstatě za nepřítomnosti vody.

Reakční teplota je v rozmezí od 5 do 40 stupňů Celsia, účelně od 10 do 30 °C.

Výsledné deriváty 2-exo-hydroxy-7-oxabicyklo-[2,2,1]heptanu se mohou čistit běžnou technikou nebo se mohou převést bez izolace na vhodné etherové deriváty.

cis-3,4-epoxycyklohexanol, používaný při způsobu podle tohoto vynálezu jako výchozí látka, se může vyrobit epoxidací odpovídajícího cyklohexanolu za použití vhodného oxidačního prostředku. Výhodné cyklohexanoly mají obecný vzorec III



kde

R_1, R_2, R_3 a R_5 mají výše uvedený význam.

Může se použít libovolný oxidační prostředek, který tvoří epoxyalkohol. Výhodné oxidační prostředky zahrnují peroxykyseliny, peroxid vodíku a organické peroxidy, jako je kyselina m-chlorperbenzoová, kyselina peroctová, kyseliny peroxyftalová, ku-

menhydroperoxid, kyselina peroxyjantarová, kyselina peroxy-nonanová, alkylhydroperoxydy, jako je terc.-butylhydroperoxid, kyselina persírová a peroxid vodíku.

Oxidace se s výhodou provádí za použití alkylhydroperoxidu nebo peroxidu vodíku a provádí se v přítomnosti vhodného katalyzátoru na bázi přechodného kovu. Takový katalyzátor je s výhodou přítomen v množství od 0,0005 do 0,10 dílu molárního katalyzátoru na 1 díl molární peroxidu, s výhodou v množství od 0,01 do 0,03 dílu molárního katalyzátoru na díl molární peroxidu. Vhodné katalyzátory na bázi přechodných kovů jsou komplexy kovů o atomovém čísle 22 až 31, 40 až 49 a 72 až 81. Výhodným komplexem je organický komplex, například s β -diketony, o-hydroxybenzaldehydy nebo o-hydroxybenzofenony a zvláště acetylacetonem. Katalyzátory obsahující molybden nebo zvláště vanad jsou výhodné. Zvláště vhodný je komplex tvořený oxidem čtyřmocného vanadu a bis[2,4-pentadionátem], tedy vanad (IV) bis[2,4-pentadionát]-oxid.

Oxidační prostředek se může s výhodou použít v množství od 0,5 do 3 dílů molárních, účelně v množství od 1,0 do 1,2 dílu molárního na díl molární cyklohexanolu, přičemž nejvýhodnější množství je od 1,0 od 1,1 dílu molárního na díl molární cyklohexanolu.

Zpracování s oxidačním prostředkem se s výhodou provádí v rozpouštědle. Ideální jsou typy také použitelné při následující cykлизaci, jaká je popsána výše.

Reakční teplota je obvykle v rozmezí asi -10 až 75 °C, zvláště -10 do 50 °C. Obvykle je výhodná teplota od -5 do 40 °C, účelně od 10 do 30 °C.

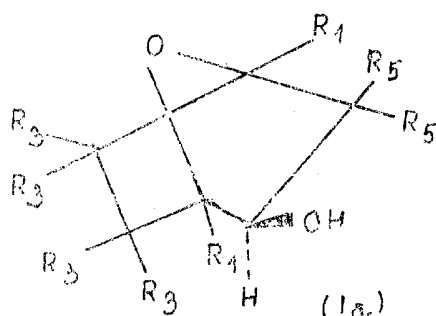
Výsledný epoxyalkohol se může čistit běžným postupem nebo převést cykлизací, aniž by se izoloval na 2-exo-hydroxy-7-oxabicyklo[2,2,1]heptan.

Pro získání 2-exo-hydroxy-7-oxabicyklo[2,2,1]heptanu je zvláště vhodné zpracovat příslušný cyklohexenol buď s terc.-butylhydroperoxidem, nebo vanad (IV) bis[2,4-pentadionát]oxidem, jako katalyzátorem, v rozpouštědle, například methylenchloridu nebo s peroxidem vodíku a vanadovým katalyzátorem v rozpouštědle, například acetonu a potom epoxid jako meziprodukt zpracovat, s výhodou in situ se sulfonovou kyselinou, zvláště s kyselinou p-toluensulfonovou. V některých případech se kyselina tvoří během epoxidačního stupně z peroxykyseliny, například kyseliny m-chlorperbenzoové a produkuje se přímo požadovaný cykлизovaný produkt.

Stupeň epoxidace a uzavření kruhu se může provádět postupně, popřípadě se 3-cyklohexen-1-ol může běžným způsobem zpracovat s oxidačním prostředkem a kyselinou, aby se dosáhlo cykлизace epoxidu in situ.

Většina sloučenin obecného vzorce III jsou nové látky. Mezi ně náleží sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R_1 , R_2 , R_3 a R_5 mají výše uvedený význam s podmínkou, že R_1 a R_2 oba neznamenají atomy vodíku a s podmínkou, že když R_2 představuje methylovou skupinu a R_3 a R_5 představují vždy atom vodíku, potom R_1 má jiný význam, než je isopropyllová skupina.

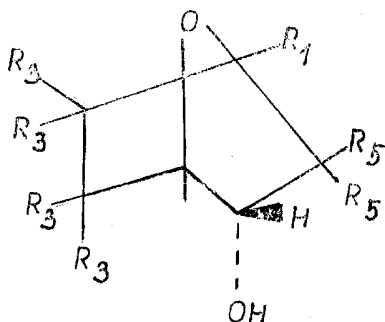
2-exo-hydroxy-7-oxabicyklo[2,2,1]heptany jsou geometricky a opticky isomerní sloučeniny. Z různých optických a geometrických forem látek podle vynálezu a jejich různých kombinací se mohou vyrobit ethery, které obvykle mají rozdílné herbicidní účinky. Látky obecného vzorce I, které obsahují exo-hydroxyskupinu, tedy sloučeniny obecného vzorce Ia



(1S-exo-forma sloučeniny obecného vzorce Ia)

kde

R_1 , R_2 , R_3 a R_5 mají výše uvedený význam, s ohledem na výsledný můstek obsahující kyslík v exoetherech mají obvykle větší herbicidní účinek než ethery endo-hydroxylové formy, tedy sloučeniny obecného vzorce Ib



(1S-endo-forma sloučeniny obecného vzorce Ib)

kde

R_1 , R_2 , R_3 a R_5 mají výše uvedený význam, nebo směs exo- a endo-formy. Když R_2 zna-

mená vodík, potom sloučeniny obecného vzorce Ia a Ib mají absolutní konfiguraci uvedenou výše. Sloučeniny podle tohoto vynálezu, které odpovídají konfiguraci sloučeniny obecného vzorce Ia jsou výhodné. V situaci, kdy je žádoucí endo-forma, může se získat oxidací 2-exo-hydroxylové sloučeniny odpovídající keton a ten potom redukovat natriumborhydridem.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné meziprodukty pro výrobu odpovídajících nových etherů s herbicidními vlastnostmi, ve kterých vodík hydroxyskupiny je nahrazen skupinou vzorce WCO_2L , ve kterém W znamená popřípadě substituovanou nenasycenou skupinu až se 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou aromatickou nebo heterocyklickou skupinu až se 14 atomy uhlíku, cykloalifatickou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo sekundární alkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku a oba symboly Q znamenají atom vodíku nebo atom fluoru. Tyto ethery, stejně jako jejich použití, jsou známé. Přitom takovéto ethery se mohou vyrobit zpracováním 2-exo-hydroxy-7-oxabicyklo-[2,2,1]heptanu vzorce I se sloučeninou obecného vzorce



kde

W a Q mají výše uvedený význam a

L znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu, například atom halogenu, jako bromu, chloru nebo jódu nebo organickou sulfenyls skupinu, například mesyloxyskupinu nebo tosyloxyskupinu.

Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti silné báze a inertního ředidla a účelně v přítomnosti katalyzátoru. Silné báze jsou účelně hydrid, amid, hydroxid nebo uhličitán alkalického kovu, mezi které se zahrnuje například natriumhydrid, natriumamid, hydroxid sodný a uhličitán draselný. Inertní ředidla jsou vhodná organická rozpouštědla, jako ethery, sulfoxidy, aromatické uhlovodíky a chlorované uhlovodíky, mezi které se zahrnuje například diethylether, tetrahydrofuran, toluen, methylenchlorid a podobně. Vhodné katalyzátory jsou organické báze, jako terciární aminy a amoniové sloučeniny, například triethylamin nebo benzyltriethylamoniumchlorid. Reakce se nejběžněji provádí za tlaku 100 kPa a teploty místnosti. Vhodné teploty pro reakci jsou od 0 do 120 °C, s výhodou od 20 do 100 °C.

3-Cyklohexen-1-oly se mohou syntetizovat jak je popsáno dále nebo získat z přírodních zdrojů.

a)

Když R_2 znamená methyl a R_1 znamená

isopropyl a R_3 a R_5 znamenají vodík, sloučeninou je terpinen-4-ol, který se vyskytuje v přírodě v opticky aktivní nebo racemické formě nebo se může vyrobit epoxidací terpinolenu a potom redukcí epoxidu.

b)

Substituované 1-oxaspiro-[2,5]-okt-5-eny jsou vhodné pro výrobu 3-cyklohexen-1-olů, kde R_1 je substituována skupinou OH, OR, SR, NR_2 , N_3 nebo $P(O)(OR)_2$.

Zpracováním 1-oxaspiro-[2,5]-okt-5-enu s vodou nebo alkoholem v přítomnosti silné kyseliny se dostane odpovídající 3-cyklohexen-1-ol substituovaný v poloze 1 hydroxymethylovou nebo alkoxy-methylovou skupinou. Zpracováním 1-oxaspiro-[2,5]-okt-5-enu s thifenolem nebo alkylmerkaptanem, arylmerkaptanem se 6 až 11 atomy uhlíku nebo aralkylmerkaptanem se 7 až 11 atomy uhlíku v přítomnosti katalyzátoru, jako natriumhydridu a vhodného rozpouštědla se vyrobí substituovaný 3-cyklohexen-1-ol obsahující thioskupinu, který se může převést na odpovídající sulfonylový derivát oxidačním postupem popsaným výše. Když R_1 je substituován halogenem, 3-cyklohexen-1-ol substituovaný halogenalkylem se může vyrobit zpracováním spiro-sloučeniny vymezené výše s etherickým roztokem kyseliny halogenovodíkové, například kyseliny chlorovodíkové. Z takto získaných sloučenin substituovaných halogenalkylem se mohou vyrobit ethery substituované halogenalkylem, které se potom mohou dehydrochlorovat na odpovídající ethery substituované v poloze 4-alkenylem (kde R_1 znamená alkenylovou skupinu) za použití báze. Sloučeniny, kde R_1 znamená alkenyl, se mohou vyrábět také přesmykem spiro-sloučenin při zpracování s protickými nebo Lewisovými kyselinami. Když R_1 je substituován skupinou aminoxidu, spiro-sloučenina vymezená výše se může zpracovat vhodným dialkylaminem v přítomnosti katalyzátoru, jako triethylhliníku, a následujícím epoxidačním stupněm se vyrobí aminoxid. Když R_1 značí dialkoxyfosforylovou skupinu, sloučeniny se mohou vyrobit zpracováním 1-oxaspiro(2,5-okt-5-enu s vhodným fosfit-esterem.

c)

Výroba 3-cyklohexen-1-olů může probíhat z vhodně substituovaných fenolů redukcí Birchova typu (viz například Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 2. vyd., sv. II., část B, str. 1 až 4 /1968/).

d)

Když R_1 značí CO_2R_6 , $CON(R_6)_2$, CN nebo alkyl, 3-cyklohexen-1-oly se mohou vyrobit za použití vhodných Diels-Alderových aduktů jako výchozích látek a potom se provede příslušná modifikace substituentu R_1 .

Příklad 1 až 10

Tyto příklady popisují výroby sloučenin obecného vzorce III.

Příklad 1

Způsob výroby 1,4-diethyl-3-cyklohexen-1-olu

K míchané refluxované směsi 600 ml suchého diethyletheru a 1.600 ml kapalného amoniaku se přidá 136 g p-ethylanisolu. Po 15 minutách se za teploty -35 až -32 °C po částech během jedné hodiny přidá 26,4 g lithia ve formě pásků. Po dalších 15 minutách se za teploty -35 až -32 °C přikape 193 g suchého ethanolu. V míchání se pokračuje dokud nezmizí modré zbarvení, amoniak se nechá odpařit stáním přes noc. Odparek se vylije na 1 litr ledové vody a dvakrát extrahuje diethyletherem. Spojené etherové extrakty odpařené na objem asi 300 ml se míchají s 250 ml vody obsahující 46 g kyseliny oxalové přes noc za teploty místnosti. Směs se zředí 1 litrem vody a dvakrát extrahuje diethyletherem. Spojené etherové extrakty se promyjí 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom vodou. Po usušení se etherový roztok odpaří ve vakuu na odparek 104,4 g 4-ethyl-3-cyklohexen-1-onu, který má čistotu 94 % podle chromatografické analýzy na rozhraní plyn-kapalina. 10,0 g tohoto produktu se rozpustí v 25 ml diethyletheru a přikape k míchanému roztoku 35 ml 3,2 mol/l etherového roztoku ethylmagnesiumbromidu v 75 ml suchého diethyletheru při opatrném refluxu. Po jedné další hodině refluxu se směs ochladí a přikape 80 ml vody. Vodná vrstva se extrahuje diethyletherem a spojené etherové vrstvy se suší, odpaří a podrobí Claisenově destilaci. Získá se 7,3 g požadovaného produktu o teplotě varu 82 až 86 °C/665 Pa.

Příklad 2

Způsob výroby 4-methyl-1-[1-methyl-1-(fenylthio)ethyl]-3-cyklohexen-1-olu

K míchanému roztoku 76 g 2,2,6-trimethyl-1-oxaspiro-(2,5)okt-5-enu se 300 ml n-pentanolu se přidají 2,0 g 60 % natriumhydridu a 60 g thiofenolu. Po 18hodinovém refluxu se směs odpaří ve vakuu za teploty 90 až 95 °C. Odparek se rozpustí v methylenchloridu a dvakrát promyje 2 N roztokem hydroxidu sodného. Suchý roztok se podrobí Claisenově destilaci a získá se 106 g surového produktu o teplotě varu 120 až 125 stupňů Celsia. Rekrystalizací z 250 ml hexanu se dostane 69,1 g požadovaného produktu o teplotě tání 73 až 74 °C.

Příklad 3

Způsob výroby $(\pm)$ -4-methyl-1-[1-(1-chlor-1-methylethyl)]-3-cyklohexen-1-olu

K míchanému roztoku 15,2 g 2,2,6-trimethyl-1-oxaspiro[2,5]okt-5-enu ve 200 ml diethyletheru udržovanému za teploty -10°C se přikape 32 ml 3,8 N etherového roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po jedné hodině za teploty 0 až 5°C se směs třikrát promyje 50 ml podíly vody, suší a destiluje. Získá se 14,5 g požadovaného produktu o teplotě varu 70 až $75^{\circ}\text{C}/53$ Pa.

Příklad 4

Způsob výroby $(\pm)$ -1-hydroxy- α,α ,4-trimethyl-3-cyklohexen-1-acetonitrilu

K míchané směsi 7,0 g zinkového prachu, 0,45 g chloridu rtuťnatého a 4 ml tetrahydrofuranu se během 45 minut přikape za teploty 20 až 25°C směs 9,7 g 4-methyl-3-cyklohexen-1-onu, 13,7 g α -bromisobutyronitrilu a 25 ml tetrahydrofuranu. Po další jedné hodině za teploty 25°C se reakční směs ochladí na teplotu 5 až 10°C a přikape 50 mililitrů studené 10% kyseliny sírové. Ke směsi se přidá 10 ml methylenchloridu a provede filtrace. Filtrát se zředí 100 ml vody a dvakrát extrahuje 100 ml podíly methylenchloridu. Spojené methylenchloridové extrakty se promyjí vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, suší a podrobí Claisenově destilaci. Získá se 11,3 g požadovaného produktu o teplotě varu 92 až 102 stupňů Celsia/ 33 Pa.

Příklad 5

Způsob výroby $(\pm)$ -1-(1-hydroxy-1-methylethyl)-4-methyl-3-cyklohexen-1-olu

Směs 26,0 g 2,2,6-trimethyl-1-oxaspiro[2,5]okt-5-enu a 250 ml 1% kyseliny sírové se magneticky míchá 20 hodin a potom čtyřikrát extrahuje 100 ml podíly methylenchloridu. Spojené methylenchloridové extrakty se promyjí, suší, odpaří a podrobí Claisenově destilaci. Získá se 22,4 g požadovaného produktu o teplotě varu 78 až $81^{\circ}\text{C}/20$ Pa.

Příklad 6

Způsob výroby $(\pm)$ -4-methyl-1-(1-methoxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-olu

K míchanému roztoku 0,8 g kyseliny p-toluensulfonové ve 125 ml methanolu udržovanému, za teploty 3 až 5°C se během 0,5 hodiny přikape roztok 15,2 g 2,2,6-trimethyl-1-oxaspiro[2,5]okt-5-enu v 25 ml methanolu. Po dalších 2 hodinách za teploty 5°C a 2 hodinách za teploty 5 až 20°C se na směs působí 2 ml 15% hydroxidu sodného a odpaří za teploty pod 60°C při vakuu vodní

vývěvy. Odparek se rozpustí v methylenchloridu, promyje, suší a podrobí Claisenově destilaci. Dostane se 15,6 g požadovaného produktu o teplotě varu $70^{\circ}\text{C}/27$ Pa.

Příklad 7

Způsob výroby 2,2,4-trimethyl-3-cyklohexen-1-olu

Směs 352 g p-methyldihydroanisolu (o 85% čistotě), 1350 ml diethyletheru, 38 g kyseliny oxalové a 900 ml vody se mechanicky míchá 21 hodinu za teploty 25°C . Vodná vrstva se oddělí a dvakrát extrahuje diethyltherem. Spojené etherové roztoky se promyjí roztokem hydrogenuhličitanu sodného, suší, odpaří a podrobí Claisenově destilaci. Získá se 250 g 4-methyl-3-cyklohexen-1-olu o teplotě varu 63 až $65^{\circ}\text{C}/1729$ Pa.

Do 500 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem se vnese 37,5 g tohoto produktu, 100 ml diethyletheru, 89,5 g methyljodidu a 0,3 g methyltrioktylamoniumchloridu. Tato směs se mechanicky míchá za teploty místnosti a zpracuje s 30 g granulovaného hydroxidu sodného. Po dvacetiminutovém opatrném refluxu se směs zahřívá tak, aby se dosáhlo refluxu po další 2 hodiny. Ochlazená směs se zředí diethyletherem a zpracuje s vodou k rozpuštění suspendovaných solí. Ether se oddělí a vodná vrstva extrahuje diethyletherem. Spojené etherové extrakty se promyjí, suší, odpaří a podrobí Claisenově destilaci. Získá se 36,5 g 2,2,4-trimethyl-3-cyklohexen-1-onu, o teplotě varu $60^{\circ}\text{C}/1330$ Pa.

K míchanému roztoku 27,6 g tohoto produktu ve 250 ml ethanolu se po částech přidá 7,6 g natriumborhydridu. Pro udržení teploty 25 až 30°C se použije chladicí lázně. Po 2 hodinách se směs vylije do vody a třikrát extrahuje methylenchloridem. Spojené methylenchloridové extrakty se promyjí, suší, odpaří a destilují. Získá se 27,7 g požadovaného produktu.

Příklad 8

Způsob výroby 1,2,2,4-tetramethyl-3-cyklohexen-1-olu

K míchanému roztoku 80 ml 2,9 mol/l methylmagnesiumchloridu (v tetrahydrofuranu) ve 200 ml suchého tetrahydrofuranu se přikape za teploty 25 až 30°C roztok 27,6 g 2,2,4-trimethyl-3-cyklohexen-1-onu v 30 ml tetrahydrofuranu. Po další 1 hodině za teploty 25°C a 1 hodině za teploty 45 až 50°C se směs ochladí a opatrně zpracuje s 50 ml nasyceného roztoku síranu amonného. Směs se dvakrát extrahuje diethyletherem a spojené etherové extrakty se suší, odpaří a destilují. Získá se 12,5 g látky A o teplotě varu 115 až $125^{\circ}\text{C}/1330$ Pa, co je zejména nezměněný keton použitý jako výchozí mate-

riál, 11,1 g látky B o teplotě varu 125 až 115 °C/13 300 až 6 650 Pa, co představuje požadovaný produkt o čistotě 81 %. Finální řez látky C o hmotnosti 2,0 g, o teplotě varu 115 až 120 °C/6 650 až 2 660 Pa je požadovaný produkt o čistotě 87 %.

Příklad 9

Způsob výroby 1-ethoxykarbonylmethyl-4-methyl-3-cyklohexen-1-olu

K míchané směsi 26,0 g zinkového prachu, 2,0 g jódu a 40 ml benzenu se rychle přidá za teploty 65 až 75 °C roztok 22,0 g 4-methyl-3-cyklohexen-1-onu a 62,6 g ethylbromacetátu ve 400 ml benzenu. Po pěti hodinách refluxu se směs ochladí na teplotu nižší než 10 °C a přikape 300 ml 10% kyseliny octové. Po dalších 15 minutách se vrstvy oddělí a vodná vrstva dvakrát extrahuje 150 ml benzenu. Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou, roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a opět vodou. Po usušení, odpaření a Claisenově destilaci se získá 33,0 gramu požadovaného produktu o teplotě varu 82 až 84 °C/67 Pa.

Příklad 10

Způsob výroby 1,2,2,4,6,6-hexamethyl-3-cyklohexen-1-olu

K míchanému roztoku 27,6 g 2,2,4-trimethyl-3-cyklohexen-1-onu a 62,5 g methyljodidu v 350 ml tetrahydrofuranu se přidá po částech za chlazení na teplotu 25 až 35 °C 20,2 g 50 % natriumhydridu. Reakce se ukončí refluxem trvajícím 1 hodinu.

Ochlazená směs se filtruje a filtrační koláč se promyje tetrahydrofuranem. Filtrát se odpaří na malý objem a vylije do vody. Provede se trojnásobná extrakce methylenchloridem, potom promytí, sušení, odpaření a Claisenová destilace. Získá se 25,6 g 2,2,4,6,6-pentamethyl-3-cyklohexen-1-onu, který se nechá reagovat s methylmagnesiumbromidem a redukuje, jak je popsáno v příkladu 7, na požadovaný produkt.

Příklady 11 až 13

Tyto příklady popisují výrobu sloučenin obecného vzorce II.

Příklad 11

Způsob výroby 3,4-cis-epoxy-1-isopropyl-4-methylcyklohexanolu

K roztoku 30,8 g (+)-terpinen-4-olu ve 250 ml toluenu, který obsahuje 1,0 g vanad (IV) bis(2,4-pentandioát)oxidu, udržovanému za teploty 45 °C se přidá 22,0 g 90 % terc.-butylhydroperoxidu. Reakční teplota 45 až 50 °C se udržuje chlazením několik minut. Po dalších 2 hodinách za stejné tempo-

ty se směs ochladí, promyje 1 N hydroxidem sodným, suší a podrobí Claisenově destilaci. Získá se 30,6 g požadovaného produktu, o teplotě varu 75 °C/266 Pa.

Příklad 12

Způsob výroby cis-3,4-epoxy-2,2,4-trimethylcyklohexanolu

Roztok 27,7 g alkoholu z příkladu 7 uvedeného výše, ve 250 ml methylenchloridu se zpracuje s 1,0 g vanad(IV) bis(2,4-pentandioát)oxidu a 22,0 g (90% terc.-butylhydroperoxidu. Po celonočním míchání za teploty 25 °C se směs promyje 1 N hydroxidem sodným, suší a podrobí Claisenově destilaci. Získá se 23,7 g požadovaného produktu o teplotě varu 58 až 61 °C/133 Pa.

Příklad 13

Způsob výroby 3,4-cis-epoxy-1-isopropyl-4-methylcyklohexanolu

K míchané refluxované směsi 15,4 g terpinen-4-olu, 150 ml propylenoxidu a 0,3 g vanad (IV) bis(2,4-pentandioát)oxidu se přikape během 15 minut 5,4 g 70% peroxidu vodíku. Po dalších 45 minutách se směs odpaří ve vakuu za teploty 60 °C. Odparek se vytřepe se směsí pentanu a vody. Vysušená pentanová vrstva se odpaří ve vakuu na látku o hmotnosti 11,2 g. Tento produkt je identifikován jako 3,4-cis-epoxy-1-isopropyl-4-methylcyklohexanol chromatografií na rozhraní kapalina — plyn a IČ analýzou.

Příklady 14 až 17

Tyto příklady popisují výrobu sloučenin obecného vzorce I.

Příklad 14

Způsob výroby (+)-2-exo-hydroxy-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyklo(2,2,1)heptanu

K roztoku 30,8 g (+)-terpinen-4-olu a 0,8 gramu vanad-(IV) bis(2,4-pentandioát)oxidu ve 300 ml methylenchloridu se přidá 22,0 g 90 % terc.-butylhydroperoxidu. Výsledná reakční směs se udržuje při refluxu 2 hodiny, potom se přidá 8,8 g kyseliny p-toluen-sulfonové v 10 ml ethylenglykoldimethyl-etheru (glymu). Výsledná reakční směs se refluxuje další 1,5 hodiny, ochladí a za míchání přidá 0,8 g bezvodého octanu sodného. Po filtraci se filtrát odpaří a podrobí Claisenově destilaci. Dostane se 28,4 g požadovaného produktu o teplotě varu 80 až 95 °C/267 Pa.

Příklad 15

Způsob výroby (—)-2-exo-hydroxy-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyklo(2,2,1)heptanu

Postup z příkladu 14 se opakuje za použití (–)-terpinen-4-olu (α)_D = –28° (CHCl₃). Destilovaný produkt se rekrystaluje z hexanu. Získá se požadovaný produkt o teplotě tání 83 až 85 °C a úhlu optické otáčivosti (α)_D = +0,4° (CHCl₃).

Příklad 16

Způsob výroby (+)-2-exo-hydroxy-1-methyl-4-[1-methyl-1-(fenylsulfonyl)ethyl]-7-oxabicyklo(2,2,1)heptanu

K míchanému refluxovanému roztoku 43,1 gramu (+)-4-methyl-1-[1-methyl-1-(fenylthio)ethyl]-3-cyklohexen-1-olu a 0,27 g vanad-(IV) bis(2,4-pentandioát) oxidu ve 130 mililitrech methylenchloridu se během 10 minut přikape 10,0 g 90% terc.-butylhydroperoxidu. Směs se refluxuje další 1 hodinu a po ochlazení se promyje, suší a odpaří za vakua při teplotě 50 až 55 °C. K výslednému odparku o hmotnosti asi 18 g se přidá 15 ml ethylenglykoldimethyletheru obsahujícího 0,4 gramu kyseliny p-toluensulfonové. Směs se míchá přes noc za teploty 5 až 25 °C. Protože se vytvoří nerozpustný olej, přidá se 100 ml chloroformu a ether a pentan se odpaří ve vakuu. Výsledný chloroformový roztok se promyje uhličitánem draselným, suší a odpaří na odparek o hmotnosti 14,9 g. Tento odparek se čistí suchou sloupcovou chromatografií za použití směsi tetrahydrofura-

nu, ethylacetátu a hexanu v poměru 30 : 220 : 500, jako eluentu. Sloupec se rozdělí na 12 stejných dílů. Frakce 10 poskytne 5 g produktu. Rekrystalizací frakce 10 z diethyletheru se získají 3,0 g požadovaného produktu o teplotě tání 108 až 110 °C.

Příklad 17

Způsob výroby 2-exo-hydroxy-1,3,3-trimethyl-7-oxabicyklo(2,2,1)heptanu

K míchanému roztoku 20,0 g epoxyalcoholu z příkladu 12 uvedeného výše, ve 200 mililitrech methylenchloridu, udržovanému za teploty 25 °C se přikape 20 ml ethylenglykoldimethyletheru. Po další 1 hodině se roztok promyje zředěným roztokem uhličitany draselného, suší, odpaří a podrobí Claisenově destilaci. Získá se 11,1 g látky o teplotě varu 55 až 77 °C/133 až 13 Pa. Tato látka redestilací poskytne 2,8 g požadovaného produktu o teplotě varu 77 až 80 °C/400 Pa.

Příklady 18 až 26

Metodami analogickými jako jsou popsány v příkladech 14 až 17 se vyrobí další sloučeniny obecného vzorce I. Detaily jsou uvedeny v tabulce I. Všechny sloučeniny jsou připraveny ve formě racemických směsí.

Tabulka I

V obecném vzorci I značí:

Příklad č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Teplota varu °C/Pa
18	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	72–74/200
19	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	H	84–105/266
20	CH ₃	CH ₃	H	H	H	80–87/665
21	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	H	95–100/200
22	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	H	H	74–76/133
23	fenyl	CH ₃	H	H	H	112–118/20
24	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	65–78/133
25	CH ₃	CH ₃	H	H	oba CH ₃	60–80/13
26	C ₂ H ₅ O–CO–CH ₂	CH ₃	H	H	H	nestanoveno

Příklady 27 až 34

Metodami analogickými jako jsou popsány v příkladech 14 až 17 se vyrobí další sloučeniny obecného vzorce I. Tyto sloučeniny se však místo izolace a charakterizace převedou v ethery in situ reakcí s benzylchloridem a výsledné benzylethery se charakterizují.

Obecná metoda je tato:

K roztoku 1,7 g (+)-2-exo-hydroxy-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyklo(2,2,1)heptanu v 15 ml dimethylformamidu se přidá za teploty místnosti 0,5 g 50% natriumhydridu.

Výsledná směs se míchá přes noc za teploty místnosti, zahřeje na 1 hodinu na teplotu 50 °C, ochladí na teplotu místnosti a poté najednou přidá 1,5 g benzylchloridu. Vše se míchá za teploty místnosti 3 hodiny, zahřeje na 1 hodinu na teplotu 50 °C, ochladí, vylíje na 50 ml vody a extrahuje jedním 50ml podílem a dvěma 25ml podíly methylenchloridu. Spojené methylenchloridové extrakty se promyjí 100 ml vody, suší a odpaří na oranžový olej. Claisenovou destilací se získá 1,5 g (+)-2-exo-benzyl-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyklo(2,2,1)heptanu o teplotě varu 103 °C/11 Pa.

Detailní údaje o sloučeninách obecného

vzorce I a jejich etherech jsou uvedeny v tabulce II. Ve všech případech se sloučeniny vyrábějí jako racemické směsi. Ve všech

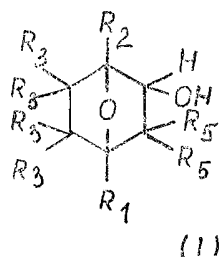
případech s výjimkou příkladu 34 znamená R^3 , R^4 a R^5 v obecném vzorci I atomy vodíku a R^2 značí methylovou skupinu.

Tabulka II

Příklad č.	Význam R^1 v obecném vzorci I	Teplota varu benzyletheru [°C/Pa] po etherifikaci
27	1-methyl-1-methylsulfonylethyl	nestanoveno
28	1-chlor-1-methylethyl	120—122/20
29	1-kyano-1-methylethyl	139—140/13
30	1-hydroxy-1-methylethyl	114—115/13
31	1-methoxy-1-methylethyl	110—115/13
32	1-ethoxy-1-methylethyl	120—125/27
33	1-isopropoxy-1-methylethyl	120—130/27
	Sloučenina:	
34	2-exo-hydroxy-1,3,3,4,5,5-hexamethyl-7-oxabicyklo(2,2,1)-heptan	110—115/13

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 2-exo-hydroxy-7-oxabicyklo-(2,2,1)heptanu obecného vzorce I

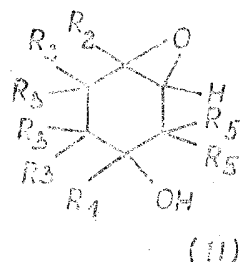


kde

R_1 znamená atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou atomem chloru, kyano skupinou, hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylsulfonylovou skupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

R_2 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R_3 a R_5 znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se cis 3,4-epoxycyklohexanol obecného vzorce II



kde

R_1 , R_2 , R_3 a R_5 mají výše uvedený význam, cyklizuje působením 0,02 až 0,04 molárního dílu kyseliny, vztaženo na 1 molární díl cyklohexanolu, která má hodnotu pK_a 1 nebo méně, v přítomnosti inertního rozpouštědla za teploty 5 až 40 °C.