



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107635982 A

(43)申请公布日 2018.01.26

(21)申请号 201680026450.5

S·纳拉亚南

(22)申请日 2016.04.28

C·里希纳拉达曼加拉姆

(30)优先权数据

15174602.1 2015.06.30 EP

1292/DEL/2015 2015.05.08 IN

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 王丹丹 刘金辉

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.07

(51)Int.Cl.

C07D 301/12(2006.01)

C07C 29/56(2006.01)

C07C 29/17(2006.01)

C07C 35/18(2006.01)

C07D 493/08(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/059464 2016.04.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/180642 EN 2016.11.17

(71)申请人 巴斯夫农业公司

地址 荷兰阿纳姆

(72)发明人 B·沃尔夫 M·拉克 S·班森

H·克劳斯 R·格策

权利要求书1页 说明书8页

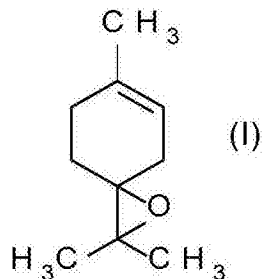
(54)发明名称

制备萜品油烯环氧化物的方法

(57)摘要

本发明涉及通过萜品油烯的环氧化制备萜品油烯环氧化物的方法。

1. 制备式 (I) 萜品油烯环氧化物的方法：



其中使萜品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自卤化二-(C₁-C₆) 烷基酮和卤化 (C₁-C₆) 烷基苯基酮的卤化酮作为催化剂存在下反应, 且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

2. 根据权利要求1的方法, 其中卤化酮选自六氟丙酮、六氯丙酮、全氟甲基异丙基酮、全氟甲基乙基酮、2,2,2-三氟苯乙酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其任何混合物。

3. 根据权利要求1或2的方法, 其中卤化酮为六氯丙酮。

4. 根据权利要求1-3中任一项的方法, 其中反应在非卤化惰性有机溶剂中进行。

5. 根据权利要求1-4中任一项的方法, 其中非卤化惰性有机溶剂选自非卤化脂族烃、非卤化芳族烃及其任何混合物。

6. 根据权利要求1-3中任一项的方法, 其中反应不用溶剂而进行。

7. 根据权利要求1-6中任一项的方法, 其中环氧化在有机碱存在下进行。

8. 根据权利要求7的方法, 其中碱选自叔胺、吡啶、取代吡啶、二环胺及其任何混合物。

9. 根据权利要求7或8的方法, 其中碱为吡啶或取代吡啶。

10. 根据权利要求7-9中任一项的方法, 其中反应混合物的pH为3-6。

11. 根据权利要求1-10中任一项的方法, 其中卤化酮与萜品油烯的摩尔比为0.05:1-1:1。

12. 根据权利要求1-11中任一项的方法, 其中过氧化氢与萜品油烯的摩尔比为1:1-2:1。

13. 根据权利要求1-12中任一项的方法, 其中环氧化在5-40℃下进行。

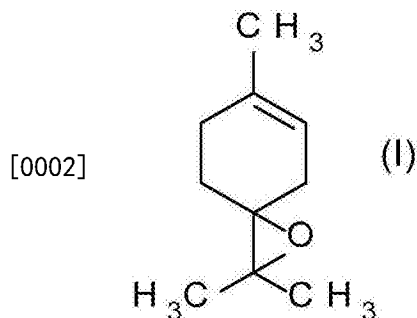
14. 根据权利要求1-13中任一项的方法, 其中使式 (I) 萜品油烯环氧化物进一步经受环氧化物开环异构化, 导致柠檬烯-4-醇。

15. 根据权利要求14的方法, 其中将柠檬烯-4-醇进一步还原以得到萜品烯-4-醇。

16. 根据权利要求1-15中任一项的方法, 其中将式 (I) 萜品油烯环氧化物、柠檬烯-4-醇或萜品烯-4-醇进一步转化成(±)-2-外-(2-甲基苄氧基)-1-甲基-4-异丙基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷、其任何单独对映体或其任何非外消旋混合物。

制备萆品油烯环氧化物的方法

[0001] 本发明涉及通过萆品油烯的环氧化制备萆品油烯环氧化物(I)的方法:



[0003] 萆品油烯环氧化物为合成萆品烯-4-醇—大量精油中天然存在的不饱和叔萆烯醇中的有价值中间体。发现萆品烯-4-醇用作化合用作芳香剂或香料的合成精油中的组分。由于高成本和天然产品供应的不确定性,开发了萆品烯-4-醇的合成路线,例如借助起始于萆品油烯环氧化的环氧化路线。然而,关于环氧化物开环步骤,仍存在改进空间。

[0004] US 3,676,504描述了使用有机过酸,例如过乙酸、过丙酸或间-氯过苯甲酸作为氧化剂通过萆品油烯的环氧化制备萆品油烯环氧化物的方法。所用溶剂为二氯甲烷。然而,与过酸的反应通常是非常放热的并且要求适当的冷却和稀释以防止爆炸。这导致低空时收率并且使得这类反应不是非常适于工业规模制备。

[0005] US 4,257,948描述了使用六氯丙酮和过氧化氢将具有至少一个双键的不饱和有机化合物环氧化的方法。待环氧化的化合物可以为无环、环状或多环的。萆烯衍生物作为单环化合物的一个实例提到。反应在氯化有机溶剂如二氯甲烷或氯仿中进行,并且要求在加入过氧化氢以前冷却。然而,在工业方法中,想要避免冷却以节约资源和能量。

[0006] 因此,本发明的目的是提供以良好收率制备萆品油烯环氧化物的工业上简单的方法。另外,方法应当是环境友好的以降低不理想的环境影响。

[0007] 我们惊讶地发现,这些和其它目的通过本发明方法部分或全部实现,其中使萆品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自卤化二-(C₁-C₆)烷基酮和卤化(C₁-C₆)烷基苯基酮的卤化酮存在下反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0008] 因此,所述制备萆品油烯环氧化物的方法是本发明的主题。

[0009] 本发明方法必然引起一系列优点并克服现有技术方法的缺点。它可在室温下进行并且不要求精细的冷却设备。反应时间是短的。该方法不使用通常对人和环境健康有害且要求采取特殊安全措施的氯化有机溶剂。任何和所有这些优点节约资源和能量。萆品油烯环氧化物以良好的收率得到且方法提供环外双键非常好的化学选择性环氧化。使导致不想要的副产物的不想要的副反应最小化。有时,产物可不经提纯而用于下一反应步骤中。这些优点使得方法在工业上是简单且环境友好的。

[0010] 本发明的其它实施方案从权利要求书、说明书和实施例中获悉。应当理解本文所述本发明主题的单一特征不仅适用于各特定情况下给出的组合,而且适用于其它组合而不离开本发明的范围。

[0011] 本发明萆品油烯的环氧化在过氧化氢和卤化酮作为催化剂存在下进行。

[0012] 如本文所用术语“卤化”指氟化、氯化、溴化或碘化基团。卤化基团可以为部分或完全卤化的,即给定基团的1、2、3、4或5个或所有氢原子可被卤原子替代。部分或完全卤化基团也可称为“卤代基团”。例如,部分或完全卤化烷基称为“卤代”烷基。

[0013] 优选,本发明的卤化酮选自氟化或氯化酮,更优选选自氯化酮。

[0014] 本发明的卤化酮选自卤化二-(C₁-C₆)烷基酮和卤化(C₁-C₆)烷基苯基酮,优选选自卤化二-(C₁-C₄)烷基酮和卤化(C₁-C₄)烷基苯基酮。

[0015] 在本发明另一优选实施方案中,卤化酮选自卤化二-(C₁-C₆)烷基酮,优选选自卤化二-(C₁-C₄)烷基酮。烷基的烷基链可以为直链或支链。前缀C_n-C_m每种情况下表示基团中可能的碳原子数目。

[0016] 这类基团的实例为:

[0017] -C₁-C₄烷基:例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-丁基(仲丁基)、异丁基、叔丁基;

[0018] -C₁-C₆烷基:如上文提到的C₁-C₄烷基以及例如正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-乙基丙基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基或1-乙基-2-甲基丙基;优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基等;

[0019] -C₁-C₄卤代烷基:如上文提到的C₁-C₄烷基,其被氟、氯、溴和/或碘部分或完全取代,例如氯甲基、二-氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯-氟甲基、二氯氟甲基、氯二氟甲基、溴甲基、碘甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基、2-氟丙基、3-氟丙基、2,2-二氟丙基、2,3-二氟丙基、2-氯丙基、3-氯丙基、2,3-二氯丙基、2-溴丙基、3-溴丙基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氯丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、七氟丙基、1-(氟甲基)-2-氟乙基、1-(氯甲基)-2-氯乙基、1-(溴甲基)-2-溴乙基、4-氟丁基、4-氯丁基、4-溴丁基、九氟丁基、1,1,2,2,-四氟乙基、1-三氟甲基-1,2,2,2-四氟乙基等;

[0020] -C₁-C₆卤代烷基:C₁-C₄卤代烷基以及例如5-氟戊基、5-氯戊基、5-溴戊基、5-碘戊基、十一氟戊基、6-氟己基、6-氯己基、6-溴己基、6-碘己基、十二氟己基等;

[0021] 优选,本发明的卤化酮选自六氟丙酮、六氯丙酮、全氟甲基异丙基酮、全氟甲基乙基酮、2,2,2-三氟苯乙酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其任何混合物。

[0022] 甚至更优选,本发明的卤化酮选自六氟丙酮、六氯丙酮及其混合物。优选,本发明的卤化酮为六氯丙酮。

[0023] 同样优选,本发明的卤化酮选自全氟甲基异丙基酮、全氟甲基乙基酮及其混合物。优选,本发明的卤化酮为全氟甲基异丙基酮。

[0024] 又同样优选,本发明的卤化酮选自2,2,2-三氟苯乙酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其混合物。优选,本发明的卤化酮为2,2,2-三氯苯乙酮。在另一实施方案中,卤化酮选自六氯丙酮、全氟甲基异丙基酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其任何混合物。

[0025] 根据本发明的原料是市售的已知化合物或者可以以已知的方式制备。

[0026] 在一个实施方案中,根据本发明的环氧化反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0027] 在另一实施方案中,反应在不存在除卤化二-(C₁-C₆)烷基酮和卤化(C₁-C₆)烷基苯基酮(优选卤化二-(C₁-C₄)烷基酮和卤化(C₁-C₄)烷基苯基酮)外的卤化有机溶剂下进行。

[0028] 在另一实施方案中,反应在不存在除卤化二-(C₁-C₆)烷基酮(优选卤化二-(C₁-C₄)烷基酮)外的卤化有机溶剂下进行。

[0029] 在另一实施方案中,反应在不存在除六氟丙酮、六氯丙酮、全氟甲基异丙基酮、全氟甲基乙基酮、2,2,2-三氟苯乙酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其任何混合物外的卤化有机溶剂下进行。

[0030] 在另一实施方案中,反应在不存在除六氟丙酮、六氯丙酮及其混合物(优选六氯丙酮)外的卤化有机溶剂下进行。

[0031] 在另一实施方案中,反应在不存在除全氟甲基异丙基酮、全氟甲基乙基酮及其混合物(优选全氟甲基异丙基酮)外的卤化有机溶剂下进行。

[0032] 在另一实施方案中,反应在不存在除2,2,2-三氟苯乙酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其混合物(优选2,2,2-三氯苯乙酮)外的卤化有机溶剂下进行。在另一实施方案中,反应在不存在除六氯丙酮、全氟甲基异丙基酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其任何混合物外的卤化有机溶剂下进行。

[0033] 在另一实施方案中,萜品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自卤化二-(C₁-C₆)烷基酮和卤化(C₁-C₆)烷基苯基酮(优选选自卤化二-(C₁-C₄)烷基酮和卤化(C₁-C₄)烷基苯基酮)的卤化酮作为催化剂存在下反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0034] 在另一实施方案中,萜品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自卤化二-(C₁-C₆)烷基酮(优选选自卤化二-(C₁-C₄)烷基酮)的卤化酮作为催化剂存在下反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0035] 在另一实施方案中,萜品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自六氟丙酮、六氯丙酮、全氟甲基异丙基酮、全氟甲基乙基酮、2,2,2-三氟丙酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其任何混合物的卤化酮作为催化剂存在下反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0036] 在另一实施方案中,萜品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自六氟丙酮、六氯丙酮及其混合物的卤化酮作为催化剂存在下(优选在六氯丙酮存在下)反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0037] 在另一实施方案中,萜品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自全氟甲基异丙基酮、全氟甲基乙基酮及其混合物的卤化酮作为催化剂存在下(优选在全氟甲基异丙基酮存在下)反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0038] 在另一实施方案中,萜品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自2,2,2-三氟苯乙酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其混合物的卤化酮作为催化剂存在下(优选在2,2,2-三氯苯乙酮存在下)反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0039] 在另一实施方案中,萜品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自六氯丙酮、全氟甲基异丙基酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其任何混合物的卤化酮作为催化剂存在下反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0040] 在另一实施方案中,萜品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在催化量的选自卤化二-(C₁-C₆)烷基酮和卤化(C₁-C₆)烷基苯基酮(优选选自卤化二-(C₁-C₄)烷基酮和卤化(C₁-C₄)烷

基苯基酮)的卤化酮存在下反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0041] 在另一实施方案中,萘品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在催化量的选自卤化二-(C₁-C₆)烷基酮(优选选自卤化二-(C₁-C₄)烷基酮)的卤化酮存在下反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0042] 在另一实施方案中,萘品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在催化量的选自六氟丙酮、六氯丙酮、全氟甲基异丙基酮、全氟甲基乙基酮、2,2,2-三氟苯乙酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其任何混合物的卤化酮存在下反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0043] 在另一实施方案中,萘品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在催化量的选自六氟丙酮、六氯丙酮及其混合物的卤化酮存在下(优选在六氯丙酮存在下)反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0044] 在另一实施方案中,萘品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在催化量的选自全氟甲基异丙基酮、全氟甲基乙基酮及其混合物的卤化酮存在下(优选在全氟甲基异丙基酮存在下)反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0045] 在另一实施方案中,萘品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在催化量的选自2,2,2-三氟苯乙酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其混合物的卤化酮存在下(优选在2,2,2-三氯苯乙酮存在下)反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0046] 在另一实施方案中,萘品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在催化量的选自六氯丙酮、全氟甲基异丙基酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其任何混合物的卤化酮存在下反应,且反应在不存在卤化有机溶剂下进行。

[0047] 在另一实施方案中,萘品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自卤化二-(C₁-C₆)烷基酮和卤化(C₁-C₆)烷基苯基酮(优选选自卤化二-(C₁-C₄)烷基酮和卤化(C₁-C₄)烷基苯基酮)的卤化酮存在下反应,且反应在不存在除卤化二-(C₁-C₆)烷基酮和卤化(C₁-C₆)烷基苯基酮(优选卤化二-(C₁-C₄)烷基酮和卤化(C₁-C₄)烷基苯基酮)外的卤化有机溶剂下进行。

[0048] 在另一实施方案中,萘品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自卤化二-(C₁-C₆)烷基酮(优选选自卤化二-(C₁-C₄)烷基酮)的卤化酮存在下反应,且反应在不存在除卤化二-(C₁-C₆)烷基酮(优选卤化二-(C₁-C₄)烷基酮)外的卤化有机溶剂下进行。

[0049] 在另一实施方案中,萘品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自六氟丙酮、六氯丙酮、全氟甲基异丙基酮、全氟甲基乙基酮、2,2,2-三氟丙酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其任何混合物的卤化酮存在下反应,且反应在不存在除六氟丙酮、六氯丙酮、全氟甲基异丙基酮、全氟甲基乙基酮、2,2,2-三氟苯乙酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其任何混合物外的卤化有机溶剂下进行。

[0050] 在另一实施方案中,萘品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自六氟丙酮、六氯丙酮及其混合物的卤化酮存在下(优选在六氯丙酮存在下)反应,且反应在不存在除六氟丙酮、六氯丙酮及其混合物(优选六氯丙酮)外的卤化有机溶剂下进行。

[0051] 在另一实施方案中,萘品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自全氟甲基异丙基酮、全氟甲基乙基酮及其混合物的卤化酮存在下(优选在全氟甲基异丙基酮存在下)反应,且反应在不存在除全氟甲基异丙基酮、全氟甲基乙基酮及其混合物(优选全氟甲基异丙基酮)外的卤化有机溶剂下进行。

[0052] 在另一实施方案中,萘品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自2,2,2-三氟苯乙

酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其混合物的卤化酮存在下(优选在2,2,2-三氯苯乙酮存在下)反应,且反应在不存在除2,2,2-三氯苯乙酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其混合物(优选2,2,2-三氯苯乙酮)外的卤化有机溶剂下进行。

[0053] 在另一实施方案中,萜品油烯与包含过氧化氢的氧化剂在选自六氯丙酮、全氟甲基异丙基酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其任何混合物的卤化酮存在下反应,且反应在不存在除六氯丙酮、全氟甲基异丙基酮、2,2,2-三氯苯乙酮及其任何混合物外的卤化有机溶剂下进行。

[0054] 在本发明一个优选实施方案中,反应在非卤化惰性有机溶剂中进行。溶剂优选选自非卤化脂族烃、非卤化芳族烃及其任何混合物。特别优选非卤化芳族烃及其任何混合物。

[0055] 合适的非卤化脂族烃包含5-10个碳原子,例如正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、正壬烷、正癸烷及其异构体、石油醚、环己烷、甲基环己烷、其任何混合物等。

[0056] 合适的非卤化芳族烃的实例为苯、甲苯、乙苯、异丙基苯、二甲苯、均三甲基苯、其任何混合物等。优选甲苯和二甲苯。特别优选甲苯。

[0057] 溶剂与萜品油烯的体积比通常为20:1-1:2,优选8:1-1:2,更优选6:1-1:2,最优选4:1-1:2。

[0058] 在本发明另一优选实施方案中,反应不用溶剂而进行。

[0059] 作为选择,环氧化反应可在卤化芳族溶剂中进行。卤化芳族溶剂可选自卤化芳族烃。合适的卤化芳族烃的实例为氯苯、二氯苯、其任何混合物等。优选氯苯。上述卤化芳族溶剂不是本发明的一部分。

[0060] 在本发明的一个优选实施方案中,环氧化反应在有机碱存在下进行。

[0061] 碱优选选自叔胺、吡啶、取代吡啶、二环胺及其任何混合物。优选叔胺、吡啶、取代吡啶及其任何混合物。特别优选吡啶、取代吡啶及其任何混合物。尤其优选吡啶。

[0062] 合适的叔胺的实例为三-(C₁-C₆)烷基胺,例如三甲胺、三乙胺、三丁胺和N,N-二异丙基乙胺;二-(C₁-C₆)烷基-苯胺,例如N,N-二甲基苯胺和N,N-二乙基苯胺;N-甲基咪唑、N,N-二甲基氨基吡啶等。

[0063] 合适的取代吡啶的实例为可力丁、卢剔啶、皮考啉、N,N-二甲基氨基吡啶等。

[0064] 合适的二环胺的实例为1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷等。

[0065] 优选,本发明的碱选自三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、N-甲基咪唑、吡啶、可力丁、卢剔啶、皮考啉、N,N-二甲基氨基吡啶、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷及其任何混合物。

[0066] 更优选,本发明的碱选自三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基苯胺、吡啶、可力丁、卢剔啶、皮考啉、N,N-二甲基氨基吡啶及其任何混合物。

[0067] 最优选,本发明的碱选自吡啶、可力丁、卢剔啶、皮考啉、N,N-二甲基氨基吡啶及其任何混合物。

[0068] 特别优选的碱为吡啶。

[0069] 碱与萜品油烯的摩尔比可改变,且通常为0.01:1-0.4:1,优选0.02:1-0.3:1,更优选0.02:1-0.25:1,最优选0.02:1-0.2:1。

[0070] 在本发明一个优选实施方案中,将萆品油烯、卤化酮和任选溶剂预先装入反应容器中,然后优选在氮气气氛下搅拌混合物,然后加入碱和过氧化氢的预混料。

[0071] 在本发明另一优选实施方案中,将萆品油烯、碱和任选溶剂预先装入反应容器中,然后优选在氮气气氛下搅拌混合物,然后加入卤化酮和过氧化氢的预混料。

[0072] 在本发明另一优选实施方案中,将萆品油烯、卤化酮、碱和任选溶剂预先装入反应容器中,然后优选在氮气气氛下搅拌混合物,然后加入过氧化氢。

[0073] 在本发明另一优选实施方案中,将萆品油烯、卤化酮和任选溶剂混合在一起,形成第一预混料,并将碱、过氧化氢和任选溶剂混合在一起,形成第二预混料。然后将两种预混料优选在氮气气氛下供入反应容器中。

[0074] 本发明方法可在大气压力下或者在轻微升高或降低的压力下进行。通常使用大气压力。

[0075] 根据本发明的环氧化通常在室温下,例如在20-25℃下进行。它也可在轻微升高或降低的温度下,例如在5-40℃下,优选在10-35℃下,更优选在15-30℃下进行。

[0076] 反应混合物的pH可改变,且通常为3-6,优选4-5。

[0077] 卤化酮与萆品油烯的摩尔比可改变,且通常为0.05:1-1:1,优选0.05:1-0.8:1,更优选0.05:1-0.5:1,甚至更优选0.05:1-0.3:1,仍更优选0.05:1-0.2:1,仍更优选0.075:1-0.2:1,最优选0.1:1-0.2:1。优异的环氧化收率可通过仅使用催化量的如本文所定义的卤化酮得到。优选,本发明方法在催化量的如本文所定义的卤化酮存在下进行。如本文所用,“催化量”意指卤化酮的摩尔量相对于萆品油烯的摩尔量为相对低的。例如,本发明中所用催化量的卤化酮使得卤化酮与萆品油烯的摩尔比选自上述比中的任一个。

[0078] 过氧化氢与萆品油烯的摩尔比可改变,且通常为1:1-2:1,优选1:1-1.8:1,更优选1.1:1-1.7:1,最优选1.2:1-1.6:1。

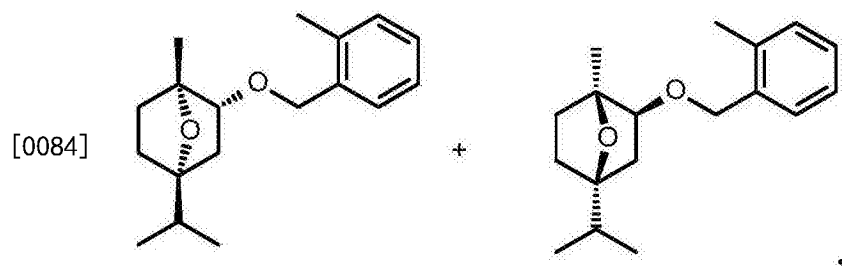
[0079] 过氧化氢通常以其水溶液的形式使用,由此溶液的浓度不是关键的。通常,溶液包含10%至70重量%,优选50-30重量%过氧化氢。

[0080] 将过氧化氢加入反应混合物中通常在0.1-7小时,尤其是0.5-6小时,更优选1-5小时的过程中进行。

[0081] 可使式(I)萆品油烯环氧化物进一步经受环氧化物开环异构化,导致柠檬烯-4-醇,任选其后常规氢化以得到萆品烯-4-醇,如例如GB 1 307 053所述。

[0082] 萆品烯-4-醇又可作为原料用于合成氧杂二环烷烃除草剂,特别是(±)-2-外-(2-甲基苄氧基)-1-甲基-4-异丙基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷,如例如US 4,487,945或US 4,542,244所述。

[0083] (±)-2-外-(2-甲基苄氧基)-1-甲基-4-异丙基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷(在本文中也称为“外-(±)-异构体”,CAS RN 87818-31-3):



[0085] 为包含相等份的两种对映体(+) -2-外-(2-甲基苄氧基)-1-甲基-4-异丙基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷(在本文中也称为“外-(+)-异构体”,CAS RN 87818-61-9)和(-)-2-外-(2-甲基苄氧基)-1-甲基-4-异丙基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷(在本文中也称为“外-(-)-异构体”,CAS RN 87819-60-1)的外消旋混合物。外-(±)-异构体、外-(+)-异构体和外-(-)-异构体,包括其制备和除草剂性能公开于EP 0 081 893 A2中(参见实施例29、34、35和62)。这些化合物的其它制备方法描述于US 4,487,945(参见实施例46和48)。外消旋混合物(±)-2-外-(2-甲基苄氧基)-1-甲基-4-异丙基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷还以其常用名环庚草醚(cinmethylin)、其IUPAC名(1RS,2SR,4SR)-1,4-环氧基-对薄荷-2-基-2-甲基苄基醚及其化学名外-(±)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)-2-[(2-甲基苯基)甲氧基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷描述于The Pesticide Manual,第14版,编者:C.D.S.Tomlin,British Crop Production Council,2006,条目157,第195-196页。

[0086] 式(I)萜品油烯环氧化物、柠檬烯-4-醇和萜品烯-4-醇中的任一种是制备(±)-2-外-(2-甲基苄氧基)-1-甲基-4-异丙基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷、其任何单独对映体或其任何非外消旋混合物中的有价值中间体。

[0087] 式(I)萜品油烯环氧化物、柠檬烯-4-醇和萜品烯-4-醇中的任一种可进一步转化成(±)-2-外-(2-甲基苄氧基)-1-甲基-4-异丙基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷、其任何单独对映体或其任何非外消旋混合物。进一步转化成(±)-2-外-(2-甲基苄氧基)-1-甲基-4-异丙基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷、其任何单独对映体或其任何非外消旋混合物可通过本领域已知的方法实现,例如EP 0 081 893 A2和US 4,487,945所述那些。

[0088] 因此,在本发明另一方面中,提供制备(±)-2-外-(2-甲基苄氧基)-1-甲基-4-异丙基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷、其任何单独对映体或其任何非外消旋混合物的方法,其包括步骤:

[0089] (i)如本文所述制备式(I)萜品油烯环氧化物(优选柠檬烯-4-醇,更优选萜品烯-4-醇),和

[0090] (ii)将式(I)萜品油烯环氧化物(优选柠檬烯-4-醇,更优选萜品烯-4-醇)转化成(±)-2-外-(2-甲基苄氧基)-1-甲基-4-异丙基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷、其任何单独对映体或其任何非外消旋混合物。

[0091] 通过以下实施例阐述本发明而不限于所述实施例或者因此受限。

[0092] 实施例1:在甲苯(0.10当量六氯丙酮)中环氧化

[0093] 将400.0g(90%;2.64摩尔)萜品油烯、70.0g(0.26摩尔)六氯丙酮、8.26g(0.11摩尔)吡啶和700g(2.88摩尔)甲苯放入2000ml玻璃反应器中并在5小时内加入287.6g(50%;1.6摩尔)H₂O₂。将所得混合物在室温下搅拌整夜。其后加入Na₂SO₃水溶液1620g(10%)。在搅拌和相分离以后,将有机相的溶剂蒸发。蒸馏残余物包含58%萜品油烯环氧化物,其对应于81.5%的收率。

[0094] 实施例2:在甲苯(0.15当量六氯丙酮)中环氧化

[0095] 将772.8g(90.6%;5.14摩尔)萜品油烯、473.4g(5.14摩尔)甲苯、206.2g(0.77摩尔)六氯丙酮和16.4g(0.21摩尔)吡啶放入2500ml玻璃反应器中。在强力搅拌下在20-22℃下经2小时连续地将559.2g(50%;8.22摩尔)H₂O₂剂量加入反应混合物中。将反应混合物在22℃下搅拌另外6.5小时。

[0096] 然后将相分离并将水相收集到瓶中。向反应器中的有机相中按份加入474.9g (0.57摩尔) 亚硫酸钠溶液 (在水中15%) 并将混合物搅拌30分钟。将相分离。向反应器中的有机相中加入463g氢氧化钠溶液 (在水中10%)。在搅拌和相分离以后,将有机相用每种情况下342g水洗涤三次。

[0097] 在降低的压力下蒸馏掉有机相的溶剂。蒸馏残余物 (924g) 包含68.2%萘品油烯环氧化物 (以内标定量GC), 其对应于80.5%的收率。