(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119604481 A
(43)申请公布日 2025.03.11

(21)申请号 202380056035.4
(22)申请日 2023.07.26
(30)优先权数据
2210937.5 2022.07.27 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/070703 2023.07.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/023154 EN 2024.02.01
(71)申请人 奇华顿股份有限公司
地址 瑞士
(72)发明人 T·格拉尼尔 C·鲍姆加特纳
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 陈樱璎
(51)Int.Cl.
C07C 49/24(2006.01)
C07C 67/26(2006.01)
C07C 69/145(2006.01)

权利要求书4页 说明书22页

(54)发明名称

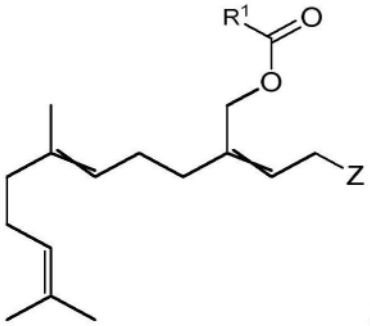
方法

(57)摘要

本文描述了用于经由包含如本文所定义的式(III)的环氧化物和式(IV)的环氧化物的混合物制备从β-法呢烯起始的香料成分的生产中的中间体的方法。特别地,描述了用于制备乙酰基甲基法呢醇和羟基-法呢基丙酮及其同系物的方法。

CN 119604481 A

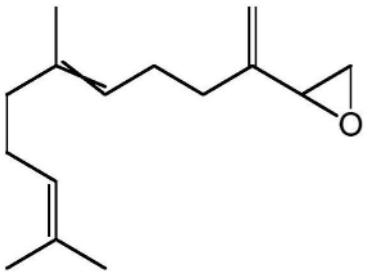
1.一种制备式(V)的化合物的方法



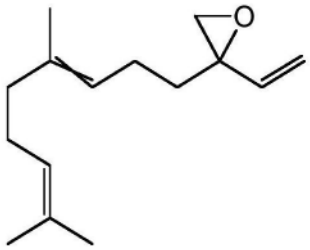
式(V)

其中所述方法包括以下步骤

a)使包含式(III)的化合物和式(IV)的化合物的混合物与酰基卤化物$R^1C(O)X$任选地在卤化物盐(AY)的存在下接触



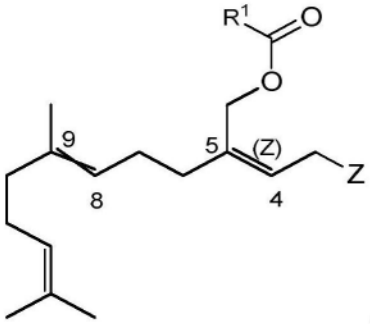
式(III)



式(IV)

其中R^1选自由C_1至C_6烷基组成的组,X、Y和Z选自Cl、I和Br,并且A选自Na、K、Li和季铵盐。

2.根据权利要求1所述的方法,用于制备式(V)的化合物,其中所述式(V)的化合物是式(V')的化合物



式(V')

其中所述方法包括以下步骤

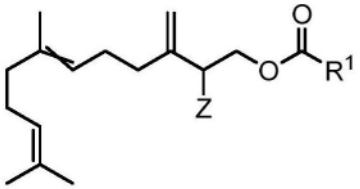
a)使包含式(III)的化合物和式(IV)的化合物的混合物

i)在不存在卤化物盐的情况下,与酰基卤化物$R^1C(O)X$接触,或

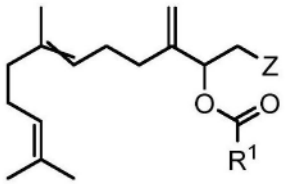
ii)在其中Y不是碘的卤化物盐AY的存在下,与酰基卤化物$R^1C(O)X$接触,

其中R^1选自由C_1至C_6烷基组成的组,X选自Cl和Br,A选自Na、K、Li和季铵盐,并且Z选自Cl和Br。

3.根据权利要求2所述的方法,用于制备式(V')的化合物和式(X)的化合物和/或其区域异构体(X')



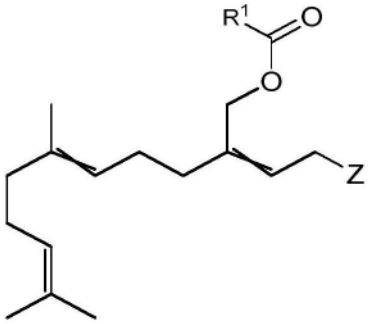
式(X)



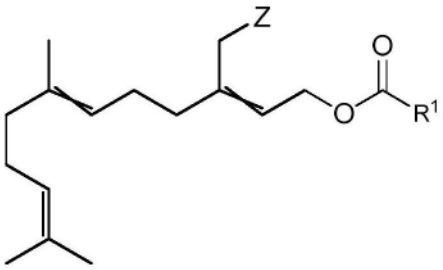
式(X')

其中R^1选自由C_1至C_6烷基组成的组,并且Z选自Cl和Br。

4.根据权利要求1所述的方法,用于制备式(V)的化合物和式(VI)的化合物



式(V)



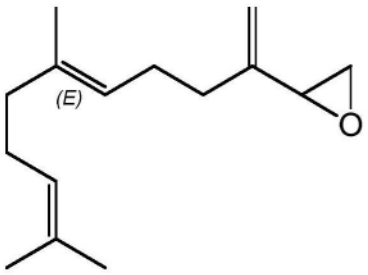
式(VI)

其中所述方法包括以下步骤

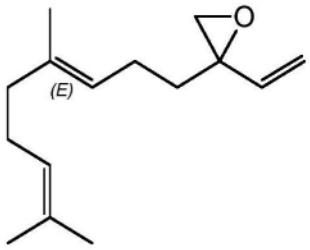
a)使包含式(III)的化合物和式(IV)的化合物的混合物与酰基碘化物($R_1C(O)I$)、或其中X选自Cl和Br的酰基卤化物$R_1C(O)X$在其中A选自Na、K、Li和季铵盐的碘盐AI的存在下接触,

R^1选自由C_1至C_6烷基组成的组,并且Z是碘。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述式(III)的化合物和所述式(IV)的化合物是E-式(III)和(IV)



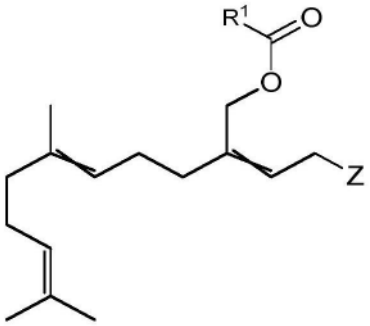
E-式(III)



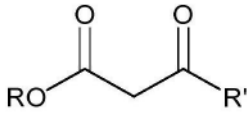
E-式(IV)。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其随后是

步骤b)使式(V)的化合物与式(VII)的化合物接触

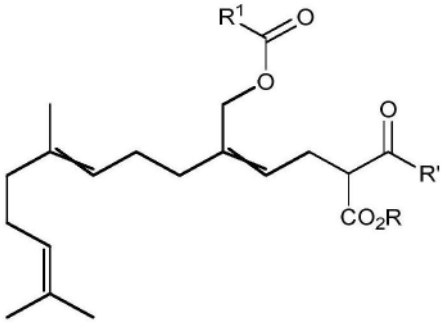


式(V)



式(VII)

以获得式(VIII)的化合物

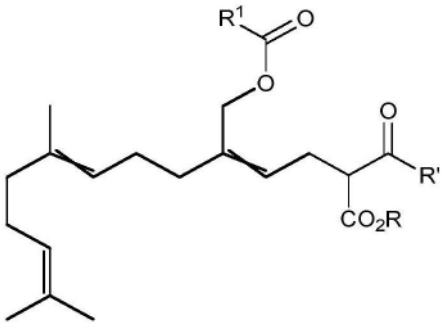


式(VIII)，

其中R^1选自由C_1至C_6烷基组成的组，R'选自由C_1-C_6烷基和OR基团组成的组，R选自由氢和C_1至C_6烷基组成的组，并且Z选自Cl、I和Br。

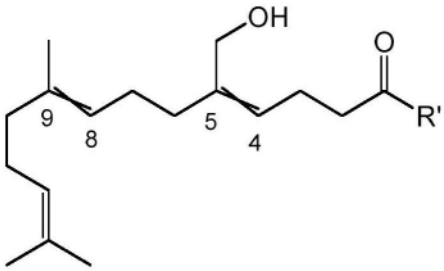
7.根据权利要求6所述的方法，其随后是

步骤c)使所述式(VIII)的化合物水解和脱羧



式(VIII)，

以获得式(I)的化合物



式(I)

其中R^1选自由C_1至C_6烷基组成的组，R'选自由C_1-C_6烷基和OR基团组成的组，并且R选自由氢和C_1至C_6烷基组成的组。

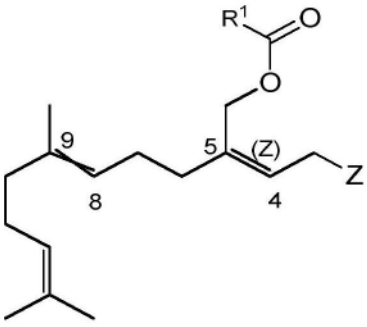
8.根据权利要求7所述的方法，其中所述步骤a)至c)应理解为顺序一锅法合成。

9.根据权利要求8所述的方法,其中所述步骤a)至c)应理解为顺序一锅法合成而不分离未反应的起始材料。

10.根据权利要求8或权利要求9所述的方法,其中所述步骤a)至c)应理解为顺序一锅法合成而不分离中间体。

11.根据权利要求7所述的方法,其中首先将步骤a)中所获得的所述式(V)的化合物纯化,随后是包含所述步骤b)和c)的方法作为顺序一锅法合成。

12.根据权利要求11所述的方法,其中所述式(V)的化合物是式(V')的化合物



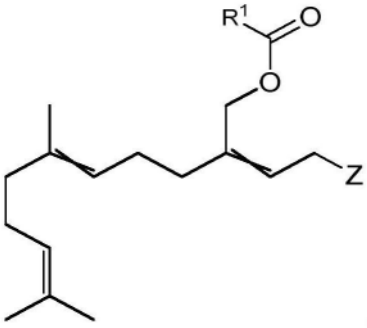
式(V')

其中

R^1选自由C_1至C_6烷基组成的组,并且Z选自Cl和Br。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的方法,其中R^1是甲基。

14.一种式(V)的化合物

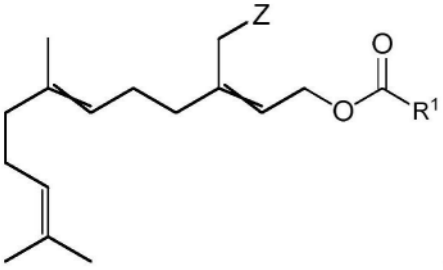


式(V)

其中

R^1选自由C_1至C_6烷基组成的组,并且Z选自Cl、I和Br。

15.一种式(VI)的化合物



式(VI)

其中

R^1选自由C_1至C_6烷基组成的组,并且Z选自Cl、I和Br。

方法

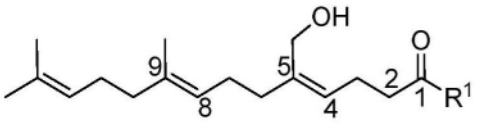
技术领域

[0001] 本发明涉及用于制备香料(诸如从β-法呢烯起始的琥珀缩酮(Amberketal)和琥珀缩酮同系物)的生产中的中间体的方法。特别地,本发明涉及乙酰基甲基法呢醇和羟基-法呢基丙酮及其同系物的生产。本发明进一步涉及用于其中间体的生产的方法。

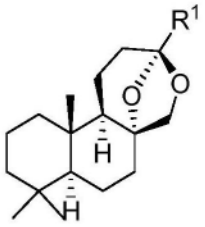
[0002] 背景

[0003] 琥珀缩酮提供强烈且持久的琥珀香和木香气味,其可用于单独地或与其他木香或琥珀香成分组合的香料组合物中。琥珀缩酮传统上由泪柏醇(Manool)经由许多化学转化制备。然而,天然泪柏醇的供应是有限的。因此,期望提供新的高效且经济的合成途径来获得琥珀缩酮和琥珀缩酮同系物。

[0004] WO2021/209482中已经公开了琥珀缩酮同系物(式A)的合成途径包括使式B的化合物(其中R^1是H、甲基或乙基)与角鲨烯-藿烯环化酶(SHC)酶或酶变体接触。

[0005] 

式 B

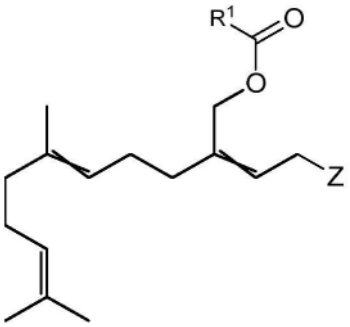


式 A

[0006] 因此,期望提供新的高效途径来获得式B的化合物,其随后可以被用于琥珀缩酮和琥珀缩酮同系物的生产中。

[0007] 概述

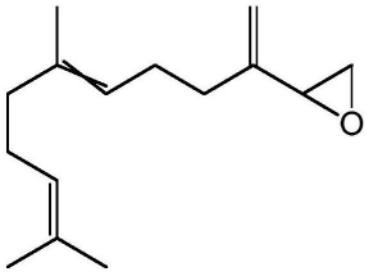
[0008] 根据本发明的第一方面,提供了制备式(V)的化合物的方法

[0009] 

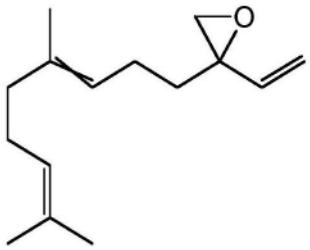
式(V)

[0010] 其中该方法包括以下步骤

[0011] a)使包含式(III)的化合物和式(IV)的化合物的混合物与酰基卤化物$R^1C(O)X$(例如乙酰氯)任选地在卤化物盐(AY)的存在下接触

[0012] 

式(III)

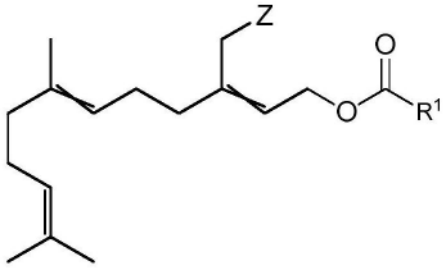


式(IV)

[0013] 其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,X、Y和Z选自Cl、I和Br,并且A选自Na、K、Li和季铵盐。

[0014] 在本发明的第二方面,提供了式(V)的化合物,其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,并且Z选自Cl、I和Br。

[0015] 在本发明的第三方面,提供了式(VI)的化合物

[0016] 

式(VI)

[0017] 其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,并且Z选自Cl、I和Br。

[0018] 本发明的任何方面的某些实施方案可以提供以下优点中的一个或多个:

[0019] • 避免昂贵且不太可持续的催化剂和配体;

[0020] • 如果期望,控制对一种异构体的选择性。

[0021] • 顺序一锅法合成(sequential one-pot synthesis)而不直接分离未反应的起始材料和/或中间体(缩短的程序)。

[0022] 本文将进一步描述关于本发明的任何特定的一个或多个所述方面提供的细节、实施例和优选项并且同样适用于本发明的所有方面。除非在本文中另有说明、或与上下文明显矛盾,否则在其所有可能的变体中所描述的实施方案、实施例和优选项的任何组合都被包括在本发明中。

[0023] 发明详述

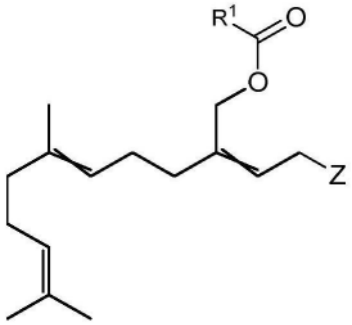
[0024] 本发明提供了用于经由包含式(III)的环氧化物和式(IV)的环氧化物的混合物生产式(I)的化合物的新颖且选择性方法。式(I)的化合物可以用于琥珀缩酮和琥珀缩酮同系物的生产中,如例如WO2021/209482中所描述的。

[0025] 特别地,本发明至少部分地基于以下出人意料的发现,即可以进行环氧化物(例如如本文所定义的式(III)的环氧化物、式(IV)的环氧化物)的转化,避免使用有机金属催化剂,诸如均相过渡金属催化剂(诸如钯、镍、铂、钨、铁、钴、铜、钼、钌、铑、铱等),这对于1,3-酮基-酯与烯丙基环氧化物和乙烯基环氧化物(诸如式(IV)和式(III)的环氧化物)的

Tsuji-Trost烷基化将是必需的。

[0026] 诸位发明人已经发现,环氧化物的转化在作为活化剂的酰基卤化物的存在下进行。

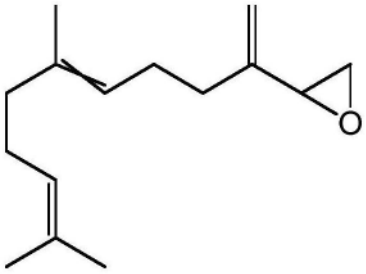
[0027] 因此,在本发明的第一方面,提供了用于制备式(V)的化合物的方法

[0028] 

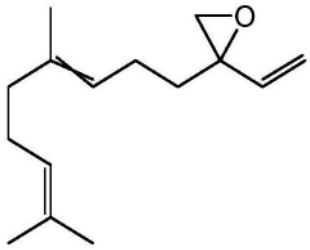
式(V)

[0029] 其中该方法包括以下步骤

[0030] a)使包含式(III)的化合物和式(IV)的化合物的混合物与酰基卤化物$R^1C(O)X$(例如乙酰氯)任选地在卤化物盐(AY)的存在下接触

[0031] 

式(III)



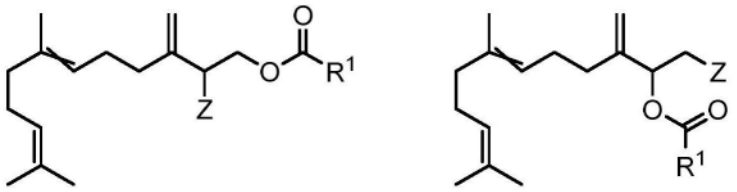
式(IV)

[0032] 其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,X、Y和Z选自Cl、I和Br,并且A选自Na、K、Li和季铵盐。

[0033] 式(III)的环氧化物和式(IV)的环氧化物通常例如如国际专利申请WO 2022/268840中所描述的由β-法呢烯(7,11-二甲基-3-亚甲基-1,6,10-十二碳三烯)作为混合物获得。

[0034] 诸位发明人已经出人意料地发现,通过任选地在卤化物盐的存在下(即在存在或不存在卤化物盐的情况下)使用酰基卤化物,环氧化物的开环对于两种环氧化物或仅对于环氧化物之一发生。如果需要的话,这允许式(III)的环氧化物和式(IV)的环氧化物的化学分离,如本文以下更详细地描述的。

[0035] 如果未向步骤a)添加卤化物盐,则主要观察到外环氧化物(式(IV)的化合物)的1,4卤代-酰化以形成式(V)的化合物。出人意料地,发现1,2-环氧化物(式(III)的化合物)更慢地转化成式(X)的化合物及其区域异构体(X')

[0036] 

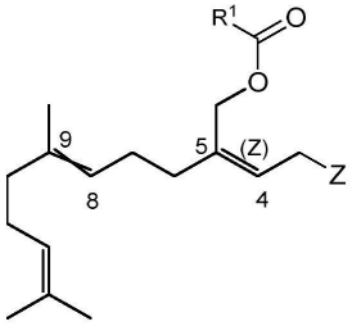
式(X) 式(X')

[0037] 其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,Z选自Cl和Br,

[0038] 两者都经由酰基卤化物的1,2加成而不是1,4加成形成,如果有1,4加成的话,对于外环氧化物可观察到。

[0039] 当将卤化物盐(其中卤化物不是碘化物)添加至步骤a)中时观察到相同的情况,即对于外环氧化物主要是1,4卤代-酰化并且1,2-环氧化物的转化更慢。

[0040] 当使包含式(III)的化合物和式(IV)的化合物的混合物与酰基卤化物$R_1C(O)X$(其中X是Cl或Br)在不存在卤化物盐或存在卤化物盐AY(其中卤化物Y不是碘(例如Y是Cl或Br))的情况下接触时,几乎仅仅形成式(V)的化合物的(Z)-异构体,即式(V')的化合物。

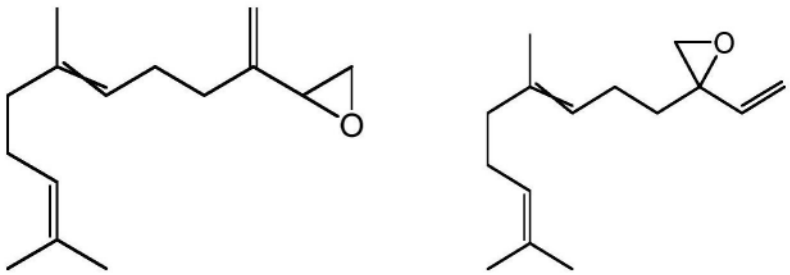
[0041] 

式(V')

[0042] 其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,Z是Cl或Br。

[0043] 因此,在本发明的第一方面的一个具体实施方案中,提供了制备式(V')的化合物的方法,其包括以下步骤

[0044] a)使包含式(III)的化合物和式(IV)的化合物的混合物

[0045] 

式(III) 式(IV)

[0046] i)在不存在卤化物盐的情况下,与酰基卤化物$R^1C(O)X$接触,或

[0047] ii)在卤化物盐AY(其中Y不是碘(例如Y选自Cl和Br))的存在下,与酰基卤化物$R^1C(O)X$接触

[0048] 其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,X选自Cl和Br,A选自Na、K、Li和季铵盐,并且Z选自Cl和Br。

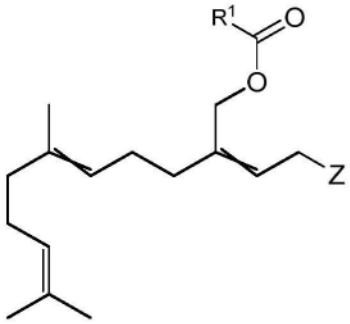
[0049] 不希望受理论束缚,认为卤化物盐AY(例如Y选自Cl和Br)

[0050] -可能与酰基卤化物$R^1C(O)X$反应以形成新的酰基卤化物$R^1C(O)Y$;和/或

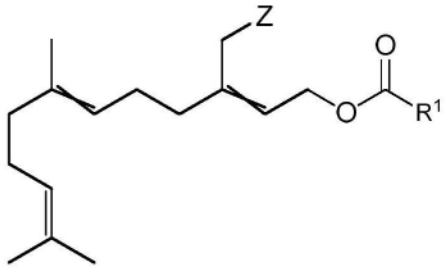
[0051] -可能与酰基卤化物$R^1C(O)X$组合地反应以使环氧化物开环。

[0052] 如果步骤a)在碘盐(AY,其中Y=I)的存在下用酰基卤化物$R^1C(O)X$进行,则观察到两种环氧化物1,2-环氧化物和外环氧化物分别以相似的速度转化成式(V)的化合物和式(VI)的化合物,从而获得包含式(V)的化合物和式(VI)的化合物的混合物

[0053]



式(V)



式(VI)

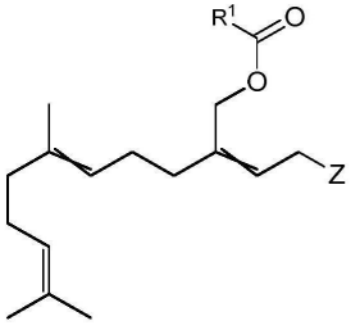
[0054] 其中

[0055] Z是碘,并且R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组。

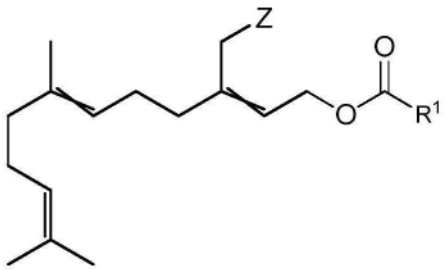
[0056] 当步骤a)用酰基碘化物(即$R^1C(O)X$,其中X=I)进行时观察到相同的情况。

[0057] 因此,在本发明的第一方面的另外的实施方案中,提供了制备包含式(V)的化合物和式(VI)的化合物的组合物的方法

[0058]



式(V)

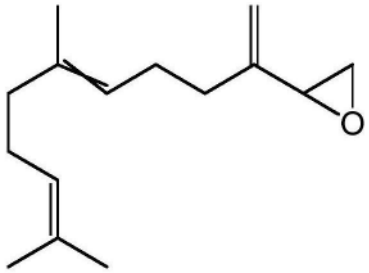


式(VI)

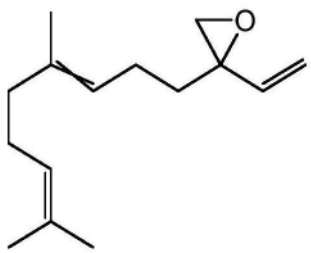
[0059] 其包括以下步骤

[0060] a)使包含式(III)的化合物和式(IV)的化合物的混合物

[0061]



式(III)



式(IV)

[0062] 与酰基碘化物$R_1C(O)I$、或酰基卤化物$R_1C(O)X$(其中X选自Cl和Br)在碘盐AI(其中A

选自Na、K、Li和季铵盐)的存在下接触,并且其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,并且Z是碘。

[0063] 将式(V)的化合物与式(VI)的化合物的比率维持在与起始材料相同的比率,即环氧化物的比率。例如,如果环氧化物(III)和(IV)以约1:1的比率存在,则式(V)和式(VI)的化合物也将以约1:1的比率存在。

[0064] 在一个具体实施方案中,步骤a)中存在的酰基卤化物$R^1C(O)X$选自式$R^1C(O)Cl$的酰氯,其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组。

[0065] 在一些实例中,步骤a)中存在的酰基卤化物$R^1C(O)X$选自乙酰氯和乙酰溴。

[0066] 在一些实例中,步骤a)中存在的酰基卤化物$R^1C(O)X$以相对于环氧化物(式(IV)的化合物和式(III)的化合物)的总量约0.9至约1.5mol当量(例如约1至约1.2mol当量)的量添加。

[0067] 在一些实例中,步骤a)中存在的酰基卤化物$R^1C(O)X$以相对于式(IV)的化合物的量约0.9至约1.5mol当量(例如约1至约1.2mol当量)的量添加。

[0068] 除非另有说明,否则步骤a)中的卤化物盐(如果存在的话)是化合物AY,其中A选自Na、K、Li和季铵盐(例如,四烷基铵,诸如四正丁基铵),并且Y选自Cl、I和Br。

[0069] 在一些实例中,步骤a)中存在的卤化物盐选自NaCl、NaI、NaBr、LiI、LiBr、KI和KBr。

[0070] 在一些实例中,步骤a)中存在的卤化物盐是四C_1-C_{15}烷基铵(例如,四正丁基铵、正甲基-三正辛基铵)。

[0071] 在一些实例中,步骤a)中的卤化物盐(如果存在的话)以相对于环氧化物(式(IV)的化合物和式(III)的化合物)的总量约0.01至约1.2mol当量,例如约0.05至约1.1mol当量,例如约0.1至约1mol当量,例如约0.2至约0.9mol当量,例如约0.3至约0.8mol当量,例如约0.4至约0.7mol当量,例如约0.5至约0.6mol当量的量添加。

[0072] 在一些实例中,步骤a)中的卤化物盐(如果存在的话)以相对于式(IV)的化合物的量约0.01至约1.2mol当量,例如约0.05至约1.1mol当量,例如约0.1至约1mol当量,例如约0.2至约0.9mol当量,例如约0.3至约0.8mol当量,例如约0.4至约0.7mol当量,例如约0.5至约0.6mol当量的量添加。

[0073] 在一些实例中,上文所描述的方法在室温或更低的温度(例如,约0℃至室温,或约5℃至室温,其包括10℃)下进行。室温可以是约20℃至约25℃的温度。

[0074] 在一些实例中,上文所描述的方法在室温(约20℃至约25℃)或更高的温度(例如,约室温直至120℃(例如,直至100℃或直至70℃),其包括约25℃至约65℃(例如,约50℃)的温度)下进行。

[0075] 在一些实例中,上文所描述的方法在作为所使用的相应溶剂的回流温度的温度下进行。

[0076] 在一些实施例中,上文所描述的方法在溶剂的存在下进行。在一些实例中,溶剂是a)醚溶剂,诸如二丁醚、甲基-四氢呋喃(Me-THF)和四氢呋喃(THF),或b)甲苯、环己烷、或乙腈(MeCN)。

[0077] 在一些实例中,制备式(V')的化合物、式(X)的化合物和式(X')的化合物、或其混合物的方法包括使包含式(IV)的化合物和式(III)的化合物的混合物

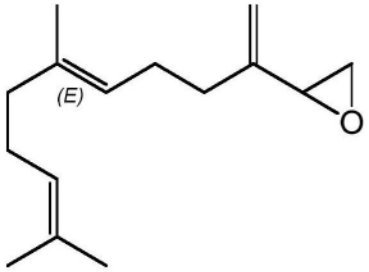
[0078] a)在不存在卤化物盐的情况下,与酰基卤化物$R^1C(O)X$接触,其中X是Cl或Br,或

[0079] b)在卤化物盐AY(其中Y是Cl或Br并且A选自Na、K、Li和季铵盐)的存在下,与酰基卤化物$R^1C(O)X$接触,其中X是Cl或Br,

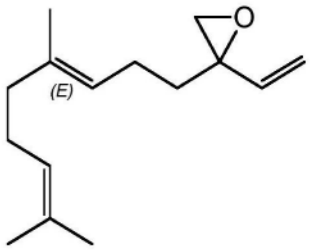
[0080] 持续约0.5h至约24h,例如,约1h至约18h,例如约1.5h至约12h,例如约2h至约8h,例如约3h至约4h。

[0081] 延长的反应时间可以导致形成更高量的式(X)和(X')的化合物。因此,反应时间应当尽可能短。获得有利于式(V')的化合物的良好选择性,例如,持续约0.5h至5h,例如约2h至约4h。

[0082] 在一些实例中,式(III)的化合物和式(IV)的化合物是E-式(III)和(IV)。

[0083] 

***E*-式(III)**

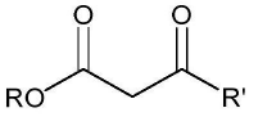


***E*-式(IV)**

[0084] 在一些实例中,式(III)的化合物是法呢烯1,2-环氧化物,其是具有CAS号[83637-40-5]的化合物。

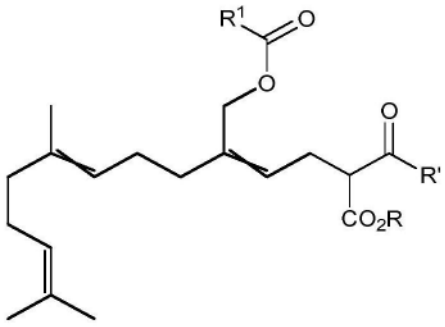
[0085] 在一些实例中,式(IV)的化合物是法呢烯外环氧化物,其是具有CAS号[1404220-65-0]的化合物。

[0086] 可以进一步使由此所获得的包含式(V)的化合物(其涵盖式(V')的化合物)的本发明的第一方面的组合物与式(VII)的化合物接触(步骤b)

[0087] 

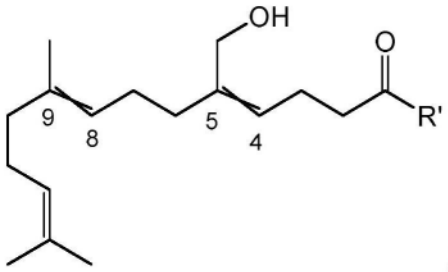
式(VII)

[0088] 以获得式(VIII)的化合物

[0089] 

式(VIII),

[0090] 任选地随后使式(VIII)的化合物水解和脱羧以获得式(I)的化合物

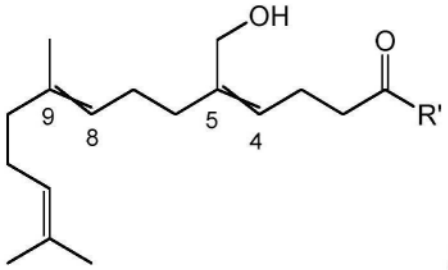
[0091] 

式(I)

[0092] 其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,R'选自由C_1-C_6烷基和OR基团组成的组,并且R选自由氢和C_1至C_6烷基组成的组。

[0093] 如本文以上所描述的,这取决于添加至步骤a)的添加剂和随后的纯化方法是否主要地获得式(V)的化合物(其涵盖式(V')的化合物)或包含式(V)的化合物和式(VI)的化合物的混合物或包含式(V')的化合物以及式(X)和(X')的化合物的混合物。

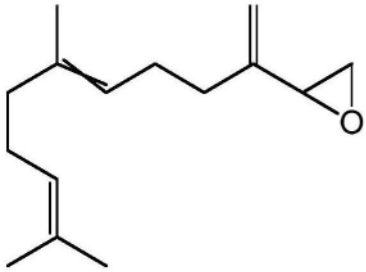
[0094] 因此,在本发明的另外的实施方案中,提供了制备式(I)的化合物的方法

[0095] 

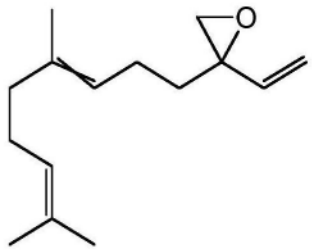
式(I)

[0096] 其中该方法包括以下步骤

[0097] a)使包含式(III)的化合物和式(IV)的化合物的混合物

[0098] 

式(III)

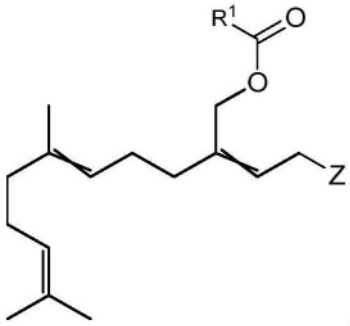


式(IV)

[0099] i)在不存在卤化物盐的情况下,与酰基卤化物$R_1C(O)X$接触,其中X选自Cl、I和Br,或

[0100] ii)在卤化物盐AY(其中Y不是碘(例如Y选自Cl和Br),并且A选自Na、K、Li和季铵盐)的存在下,与酰基卤化物$R_1C(O)X$接触,其中X选自Cl、I和Br,

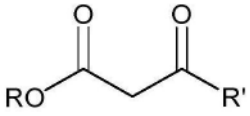
[0101] 以获得式(V)的化合物

[0102] 

式(V)

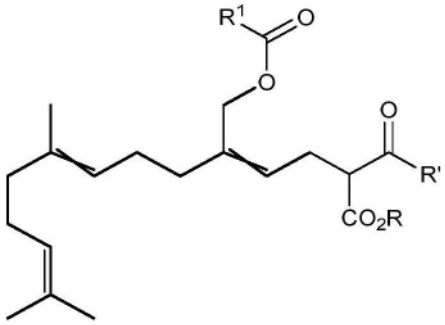
[0103] 其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,并且Z选自Cl、I和Br,

[0104] a)使式(V)的化合物与式(VII)的化合物接触

[0105] 

式(VII)

[0106] 以获得式(VIII)的化合物

[0107] 

式(VIII)

[0108] 其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,R'选自由C_1-C_6烷基和OR基团组成的组,并且R选自由氢和C_1至C_6烷基组成的组,

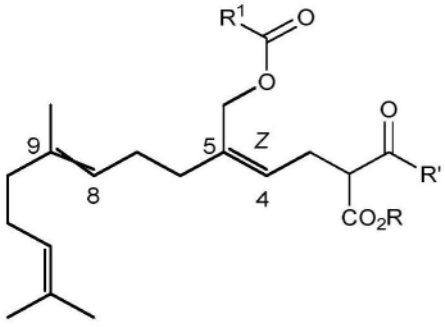
[0109] b)随后使式(VIII)的化合物水解和脱羧。

[0110] 如以上已经提及的,

[0111] a)在酰基卤化物$R_1C(O)X$(其中X选自Cl和Br)的存在下和在不存在卤化物盐的情况下,或

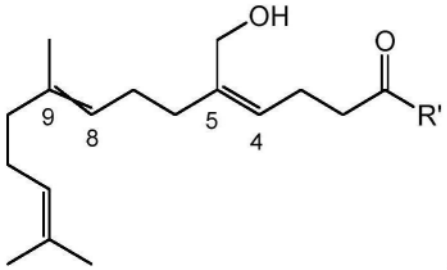
[0112] b)在酰基卤化物$R_1C(O)X$(其中X选自Cl和Br)的存在下和在氯化物盐或溴化物盐(AY,其中Y选自Cl和Br并且A具有如本文以上所提供的含义)的存在下

[0113] 几乎仅形成式(V)的化合物的(Z)-异构体,即式(V')的化合物,并且因此在步骤b)中几乎仅形成式(VIII)的化合物的(Z)-异构体(即式(VIII')的化合物)

[0114] 

式(VIII'),

[0115] 在使式(VIII')的化合物水解和脱羧之后获得式(I')的化合物(步骤c)

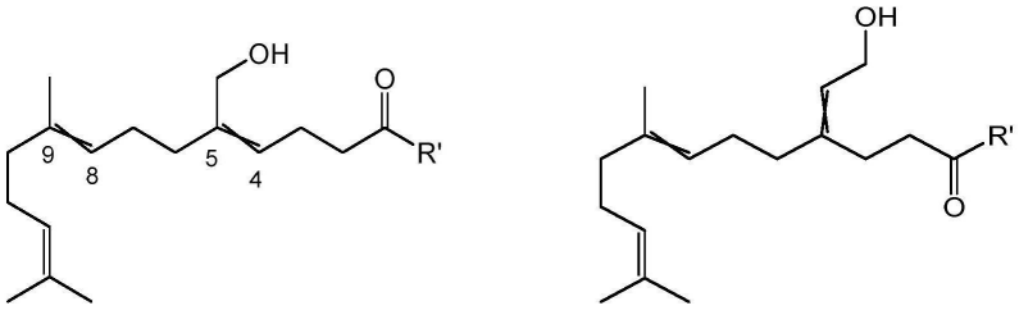
[0116] 

式(I')

[0117] 其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,R'选自由C_1-C_6烷基和OR基团组成的组,并且R选自由氢和C_1至C_6烷基组成的组。

[0118] 该方法具有的优点是,式(I')的化合物可以由β-法呢烯经由式(IV)的环氧化物选择性地制备,这允许所述化合物更容易地分离。该方法还允许将式(V')的化合物、式(VIII')的化合物或式(I')的化合物与未反应的式(III)的化合物或其衍生物更容易地分离。因此,获得更高的总收率。

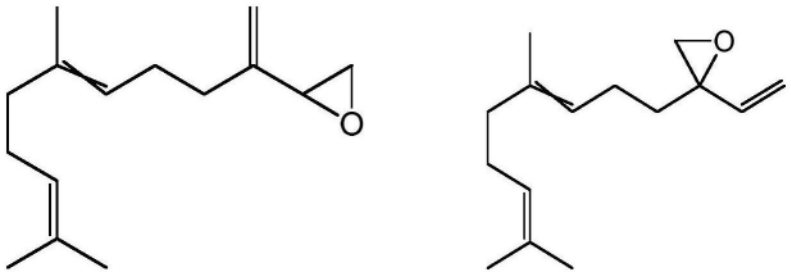
[0119] 在本发明的另外的方面,提供了制备包含式(I)的化合物和式(II)的化合物的混合物的方法

[0120] 

式(I) 式(II)

[0121] 其中该方法包括以下步骤

[0122] a)使包含式(III)的化合物和式(IV)的化合物的混合物

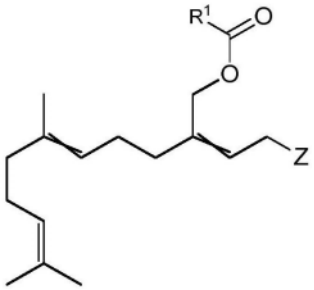
[0123] 

式(III) 式(IV)

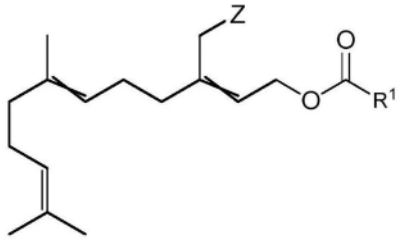
[0124] a)在卤化物盐AY的存在下,与酰基卤化物$R^1C(O)X$接触,其中X选自Cl、I和Br,其中Y是碘并且A选自Na、K、Li和季铵盐,或

[0125] b)在不存在卤化物盐的情况下,与酰基碘化物($R^1C(O)X$,其中X是I)接触

[0126] 以获得包含式(V)的化合物和式(VI)的化合物的混合物

[0127] 

式(V)

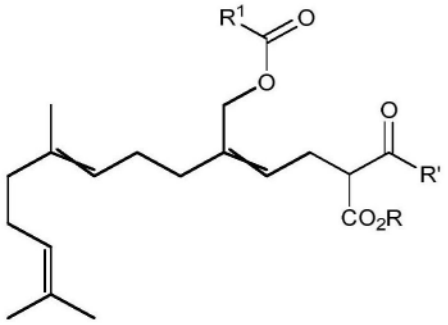


式(VI)

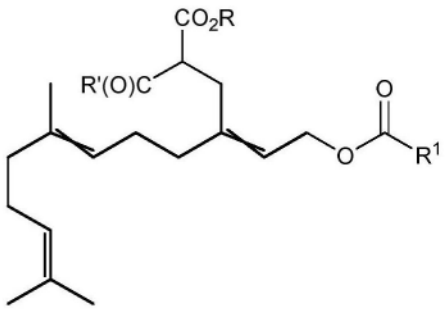
[0128] 其中

[0129] Z是碘,并且R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组;

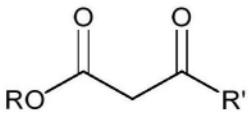
[0130] b)分别使式(V)的化合物、式(VI)的化合物或其混合物与式(VII)的化合物接触以获得式(VIII)的化合物、式(IX)的化合物或其混合物

[0131] 

式(VIII)



式(IX)



式(VII)

[0132] 其中

[0133] R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,R'选自由C_1-C_6烷基和OR基团组成的组,并且R选自由氢和C_1至C_6烷基组成的组;

[0134] c)随后分别使式(VIII)的化合物、式(IX)的化合物或其混合物水解和脱羧。

[0135] 在一个具体实施方案中,包括步骤a)至c)的方法应被理解为顺序一锅法合成而不直接分离未反应的起始材料和/或中间体(缩短的程序)。

[0136] 在另一个具体实施方案中,提供了包括步骤a)至c)的方法,其特征在于,首先将步骤a)的所获得的产物(式(V)的化合物和式(VI)的化合物)纯化,随后是作为顺序一锅法合成的包括步骤b)和c)的方法。

[0137] 在另一个具体实施方案中,提供了包括步骤a)至c)的方法,其特征在于,首先将步骤a)的所获得的产物(式(V')的化合物)纯化,随后是作为顺序一锅法合成的包括步骤b)和c)的方法。

[0138] 式(I)的化合物呈四种不同立体异构体的形式存在,例如作为具有E,E-或E,Z-构型的式(I)的化合物。在制备式(I)的化合物、式(II)的化合物或其混合物的方法期间,C-8与C-9之间的双键的立体化学保持不变。换言之,如果使用式(IV)的化合物(其中双键处于

E-构型)作为起始材料,则式(I)的化合物的C-8与C-9之间的双键保持处于E-构型。如果使用式(IV)的化合物(其中双键处于Z-构型)作为起始材料,则式(I)的化合物的C-8与C-9之间的双键保持处于Z-构型。

[0139] 这同样适用于式(II)的化合物。换言之,如果使用式(III)的化合物(其中双键处于E-构型)作为起始材料,则式(II)的化合物的C-8与C-9之间的双键保持处于E-构型。如果使用式(III)的化合物(其中双键处于Z-构型)作为起始材料,则式(II)的化合物的C-8与C-9之间的双键保持处于Z-构型。

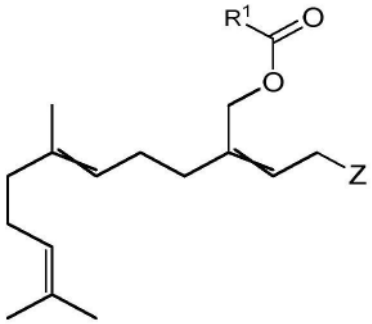
[0140] 在一个具体实施方案中,获得富含式(I)的异构体(其中C-4与C-5之间的双键处于Z-构型)的式(I)的化合物。就富含而言,我们意指式(I)的化合物(其中C-4与C-5之间的双键处于Z-构型)(式(I'))的量相对于式(I)的化合物(其中C-4与C-5之间的双键处于E-构型)高于50%(例如式(I)的化合物的Z-构型与E-构型之间的比率等于或大于51:49)。例如,式(I)的Z-构型化合物与式(I)的E-构型化合物的重量比等于或大于2:1(例如,3:1或更大、4:1或更大、5:1或更大、6:1或更大、7:1或更大、8:1或更大、9:1或更大、10:1或更大)。

[0141] 在一个具体实例中,R^1是甲基。当R^1是甲基时,式(I)的化合物可以被称为羟基-法呢基丙酮(6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮),涵盖E,Z-羟基法呢基丙酮(CAS173198-97-5,即式(I)的化合物,其中C-4与C-5之间的双键处于Z-构型并且C-8与C-9之间的双键处于E-构型)、E,E-羟基法呢基丙酮、Z,Z-羟基法呢基丙酮和Z,E-羟基法呢基丙酮。

[0142] 当R^1是甲基时,式(II)的化合物可以被称为乙酰基甲基法呢醇。

[0143] 式(V)的化合物(其涵盖式(V')的化合物)未在文献中描述并且因此其本身是新颖的。

[0144] 因此,在本发明的第二方面,提供了式(V)的化合物

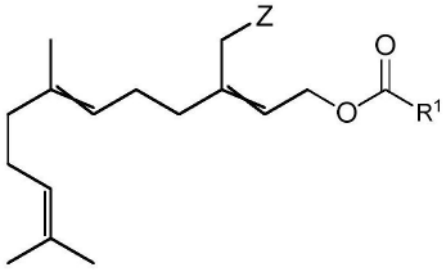
[0145] 

式(V)

[0146] 其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,并且Z选自Cl、I和Br。

[0147] 式(VI)的化合物未在文献中描述并且因此其本身是新颖的。

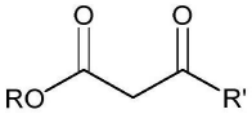
[0148] 因此,在本发明的第三方面,提供了式(VI)的化合物

[0149] 

式(VI)

[0150] 其中R^1选自由C_1至C_6烷基(诸如乙基、丙基、异丙基)组成的组,并且Z选自Cl、I和Br。

[0151] 式(VII)的化合物是氧代链烷酸、氧代链烷酸酯、丙二酸或丙二酸酯。式(VII)的化合物可以是氧代链烷酸酯或丙二酸酯。

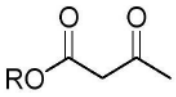
[0152] 

式(VII)

[0153] 在一些实例中,R选自由氢和C_1至C_6烷基组成的组。在一些实例中,R选自由氢、甲基、乙基、丙基和异丙基组成的组。在一些实例中,R选自由氢、甲基和乙基组成的组。在一些实例中,R是甲基。

[0154] 在一些实例中,R'选自由C_1至C_6烷基和OR基团组成的组。在一些实例中,R'选自由C_1至C_6烷基、羟基和C_1至C_6烷氧基组成的组。在一些实例中,R'选自由氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基组成的组。在一些实例中,R'选自由氢、甲基、乙基、丙基、异丙基组成的组。在一些实例中,R'是羟基或甲基。在一些实例中,R'是甲基。

[0155] 在一些实例中,式(VII)的化合物是式(VIIa)的化合物。

[0156] 

式(VIIa)

[0157] 在一些实例中,使用式(VII)的化合物(其涵盖式(VIIa)的化合物)的钠盐。所述盐是可商购的,或它们可以按照本领域技术人员熟知的程序制备。

[0158] 在一些实例中,本文所描述的方法的步骤b)在碱、特别是非亲核碱,诸如碳酸钾(K_2CO_3)的存在下进行。

[0159] 本文所描述的实施例是本公开的说明性实施例并且不旨在对其进行限制。已经根据本公开内容描述了本公开内容的不同实施方案。在不脱离本公开内容的精神和范围的情况下,可以对本文所描述和说明的技术进行许多修改和变化。因此,应当理解,实施例仅是说明性的并且不限制本公开内容的范围。

实施例

[0160] 以下示出本文所描述的方法和其他方面的实施例。因此,这些实施例不应当被视

为对本公开内容的限制,而仅用于教导如何作出本公开内容的实施例。

[0161] 实施例1:(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮

[0162] 在5℃下,将β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))和(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))的混合物(100g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)=1:0.7:0.5;118mmol E-式(IV))在Me-THF(100ml)中的溶液用乙酰氯(10.2ml,142mmol)逐滴处理。将所得混合物在60℃下搅拌7h,在50℃下搅拌16h并且在60℃下搅拌6h。在减压下溶剂蒸发之后,将含有(2Z,5E)-2-(2-氯亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯(E-式(V'),Z=Cl)的粗混合物分离。将混合物冷却至5℃并且依次用Me-THF(65ml)、乙酰乙酸甲酯(式(VII),R=Me,R'=Me;28.3ml,260mmol)、Aliquat 336(0.48g,1.18mmol)和碳酸钾(36.6g,260mmol)处理。将所得混合物在70℃下搅拌17h,冷却至室温并且依次用水(60ml)处理,并且用8M NaOH水溶液(59ml)逐滴处理(将内部温度保持在10℃下)。将所得双相混合物在室温下剧烈搅拌3h并且在回流下搅拌12h,随后在3h之后添加8M NaOH水溶液(50ml)。

[0163] 将所得混合物冷却至室温并且用MTBE(30ml)和水(75ml)稀释。将水相用MTBE(3×40ml)萃取。将合并的有机相用饱和NH_4Cl水溶液(500ml)和水(2×500ml)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到含有β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))、(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))和(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮(E,Z-式(I),R'=Me)(105.8g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)/E,Z-式(I)=1:0.1:0.5:0.5)的粗橙色油。

[0164] (5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮:

[0165] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.17(t,J=7.6,1H),5.13-5.05(m,2H),4.14(s,2H),3.00-2.55(br.s,OH),2.55(t,J=6.7,2H),2.35(dt,J=6.9,7.1,2H),2.13(s,3H,MeCO),2.17-2.01(m,6H),2.00-1.92(m,2H),1.67(br.s,3H),1.60(br.s,3H),1.59(br.s,3H)。

[0166] ^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δppm 209.02(s,1C,C=O),139.79(s,1C),135.30(s,1C),131.27(s,1C),126.65(d,1C),124.26(d,1C),123.85(d,1C),60.20(t,1C),43.19(t,1C),39.66(t,1C),35.60(t,1C),30.15(q,1C),26.74(t,1C),26.69(t,1C),25.66(q,1C),21.73(t,1C),17.65(q,1C),16.01(q,1C)。

[0167] GC-MS(EI):278(1),260(1,$[M-H_2O]^{+\bullet}$),245(1),217(3),202(1),178(5),159(4),141(5),137(4),133(19),123(13),105(11),95(16),93(16),81(34),79(15),69(100),67(19),55(15),43(87),41(62),31(1)。

[0168] 实施例2:(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮

[0169] 在5℃下,将β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))和(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))的混合物(100g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)=1:0.65:0.45;110mmol E-式(IV))在Me-THF(90ml)中的溶液用乙酰氯(9.5ml,132mmol)逐滴处理。将所得混合物在65℃下搅拌7h,在50℃下搅拌15h并且在60℃下搅拌5h。将所得溶液冷却至5℃并且依次用乙酰乙酸甲酯(式(VII),R=Me,R'=Me;26.4ml,243mmol)、Aliquat 336(0.45g,1.1mmol)和碳酸钾(34.2g,243mmol)处理。将所得混合物在70℃下搅拌15h,冷却至室温并且依次用水(60ml)处理,并

且用50％NaOH水溶液(44g)逐滴处理(将内部温度保持在10℃下)。将所得双相混合物在室温下剧烈搅拌1h并且在回流下搅拌8h,随后在3h之后添加50％NaOH水溶液(23ml)。

[0170] 将反应混合物冷却至室温并且用MTBE(30ml)和水(75ml)稀释。将水相用MTBE(3×40ml)萃取。将合并的有机相用饱和NH_4Cl水溶液(500ml)和水(2×500ml)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到含有β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))、(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))和(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮(E,Z-式(I),R'=Me)(101.8g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)/E,Z-式(I)=1:0.04:0.45:0.41)的粗橙色油。

[0171] 实施例3:(2Z,5E)-2-(2-氯亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯

[0172] 在10℃下,将β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))和(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))的混合物(100g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)=1:0.9:0.6;136mmol E-式(IV))在Me-THF(90ml)中的溶液用乙酰氯(12.1ml,170mmol)逐滴处理。将所得混合物在60℃下搅拌18h。在减压下溶剂蒸发之后,将含有(2Z,5E)-2-(2-氯亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯(E-式(V'),Z=Cl)的粗混合物分离。将混合物置于蒸馏装置中并且添加聚合物胺(0.5g)作为稳定剂。将混合物在0.03毫巴下短程蒸馏以得到在88℃-93℃的沸点范围下的β法呢烯和(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))的混合物(58.1g;β法呢烯/E-式(III)=1:0.4),和具有142℃的沸点的(2Z,5E)-2-(2-氯亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯(33.0g,纯度75％,收率59％/E-式(V'),Z=Cl)。

[0173] (2Z,5E)-2-(2-氯亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯:

[0174] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.65(br.t,J=8.1,1H),5.15-5.05(m,2H),4.64(s,2H),4.16(d,J=8.1,2H),2.06(s,3H),2.25-1.95(m,8H),1.68(br.s,3H),1.61(s,6H)。

[0175] ^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δppm 170.74(s,1C),139.54(s,1C),136.03(s,1C),131.36(s,1C),125.68(d,1C),124.21(d,1C),122.94(d,1C),61.18(t,1C),39.63(t,2C),35.10(t,1C),26.65(t,1C),26.16(t,1C),25.66(q,1C),20.88(q,1C),17.66(q,1C),16.04(q,1C)。

[0176] GC-MS(EI):298(1),262(1),239(1),223(1),203(2),195(3),159(2),137(6),133(10),123(7),105(13),93(17),91(18),81(28),69(100),79(13),67(16),55(10),53(10),43(41),41(47)。

[0177] 实施例4:(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮

[0178] 将(2Z,5E)-2-(2-氯亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯(E-式(V'),Z=Cl,根据实施例3制备;40.0g,100mmol)、Aliquat336(0.34g,0.83mmol)和乙酰乙酸甲酯(式(VII),R=Me,R'=Me;19ml,180mmol)在Me-THF(40ml)中的溶液冷却至10℃并且用碳酸钾(25g,180mmol)处理。将所得混合物在70℃下搅拌3h,冷却至室温并且依次用水(20ml)和用32％NaOH水溶液(32ml)处理。将所得混合物在回流下搅拌4h,随后在3h之后添加32％NaOH水溶液(21ml)。

[0179] 将所得混合物冷却至室温并且用水(80ml)稀释。将水相用MTBE(100ml)萃取。将合并的有机相用饱和NH_4Cl水溶液(200ml)、水(200ml)和饱和NaCl水溶液(200ml)洗涤,经

$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮(E,Z-式(I),R'=Me)(37.1g,纯度55%,收率73%)。

[0180] 实施例5:(2Z,5E)-2-(2-碘亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯和(2E,5E)-2-(2-碘亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯

[0181] 在5℃下,将(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))(0.30g;1.36mmol)和NaI(0.21g;1.36mmol)在MeCN(1ml)中的溶液用乙酰氯(0.1ml,1.43mmol)逐滴处理。将所得混合物在5℃下搅拌30min,用EtOAc和水稀释。将水相用EtOAc(3×)萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到含有(2Z,5E)-2-(2-碘亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯(E,Z-式(V),Z=I)和(2E,5E)-2-(2-碘亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯(E,E-式(V),Z=I)的粗黄色油(0.46g;E,Z-式(V)/E,E-式(V)=3.5:1)。

[0182] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm选择的信号(E,Z-式(V))5.74(br.t,J=8.9,1H),5.18-5.03(m,2H),4.63(s,2H,CH_2O),3.96(d,J=8.9,2H,CH_2I),2.08(s,3H,Ac),1.67(s,3H),1.59(s,6H)。

[0183] ^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δppm针对(E,Z-式(V))的信号170.83(s,1C),138.30(s,1C),135.88(s,1C),131.23(s,1C),127.34(d,1C),124.18(d,1C),122.86(d,1C),60.67(t,1C),39.56(t,1C),35.20(t,1C),26.57(t,1C),26.00(t,1C),25.61(q,1C),20.79(q,1C),17.62(q,1C),15.99(q,1C),0.19(t,1C,CH_2I)。10%-20%次要E,E-式(V)。

[0184] 实施例6:(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮(E,Z-式(I),R'=Me)、(5E,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮(E,E-式(I),R'=Me)、(5Z,8E)-5-(2-羟基亚乙基)-9,13-二甲基十四碳-8,12-二烯-2-酮(E,Z-式(II),R'=Me)和(5E,8E)-5-(2-羟基亚乙基)-9,13-二甲基十四碳-8,12-二烯-2-酮(E,E-式(II),R'=Me)

[0185] 在5℃下,将β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))和(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))的混合物(0.5g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)=1:0.9:0.7;1.18mmol E-式(IV))和NaI(0.18g;1.18mmol)在MeCN(4ml)中的溶液用乙酰氯(0.09ml,1.24mmol)逐滴处理,并且在5℃下搅拌2h。将所得溶液依次用乙酰乙酸甲酯(式(VII),R=Me,R'=Me;0.26ml,2.36mmol)和碳酸钾(0.33g,2.36mmol)处理。将所得混合物在60℃下搅拌4h,冷却至室温并且用MTBE和水稀释。将水相用MTBE(3×)萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到含有β法呢烯、(E,Z-式(VIII),R=R^1=R'=Me)、(E,E-式(VIII),R=R^1=R'=Me)、(E,Z-式(IX),R=R^1=R'=Me)和(E,E-式(IX),R=R^1=R'=Me)的混合物的粗深黄色油(0.66g)。

[0186] 将来自以上的粗混合物和水(0.45ml)的混合物用32%NaOH水溶液(0.45ml)逐滴处理,并且将所得双相混合物在回流下搅拌1h。将反应混合物冷却至室温并且用MTBE和水稀释。将水相用MTBE(3)萃取。将合并的有机相用饱和NH_4Cl水溶液和饱和NaCl水溶液(2×)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到0.39g的含有54%β法呢烯、11%(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))和35%的(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮(E,Z-式(I),R'=Me)、(5E,9E)-6-(羟基甲

基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮(E,E-式(I),R'=Me)、(5Z,8E)-5-(2-羟基亚乙基)-9,13-二甲基十四碳-8,12-二烯-2-酮(E,Z-式(II),R'=Me)和(5E,8E)-5-(2-羟基亚乙基)-9,13-二甲基十四碳-8,12-二烯-2-酮(E,E-式(II),R'=Me)以E,Z-式(I)/E,E-式(I)/E,Z-式(II)/E,E-式(II)=5.5:1.0:3.3:1.9的比率的混合物的粗橙色油。

[0187] (5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮:

[0188] 对于分析数据,参见实施例1

[0189] (5E,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮:

[0190] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.33(t,J=7.2,1H),5.13-5.01(m,2H),3.98(br.s,2H),2.46(t,J=7.3,2H),2.29(dt,J=7.1,7.3,2H),2.22-2.05(br.s,OH),2.10(s,3H,MeCO),2.13-1.98(m,6H),1.97-1.90(m,2H),1.64(br.s,3H),1.56(br.s,6H)。

[0191] ^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δppm 208.37(s,1C),139.91(s,1C),135.46(s,1C),131.19(s,1C),124.42(d,1C),124.11(d,1C),123.60(d,1C),66.54(t,1C),43.40(t,1C),39.57(t,1C),29.75(q,1C),27.96(t,1C),26.75(t,1C),26.51(t,1C),25.52(q,1C),21.68(t,1C),17.51(q,1C),15.84(q,1C)。

[0192] (5Z,8E)-5-(2-羟基亚乙基)-9,13-二甲基十四碳-8,12-二烯-2-酮:

[0193] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.45(t,J=7.2,1H),5.10-5.02(m,2H),4.11(d,J=7.1,2H),2.53(t,J=7.4,2H),2.32(t,J=7.4,2H),2.11(s,3H,MeCO),2.10-1.90(m,8H),1.65(br.s,3H),1.57(s,6H)。

[0194] ^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δppm 208.47(s,1C),141.50(s,1C),135.45(s,1C),131.19(s,1C),124.81(d,1C),124.15(d,1C),123.42(d,1C),58.50(t,1C),41.89(t,1C),39.56(t,1C),36.14(t,1C),29.96(q,1C),26.57(t,1C),26.34(t,1C),25.56(q,1C),23.96(t,1C),17.55(q,1C)15.92(q,1C)。

[0195] (5E,8E)-5-(2-羟基亚乙基)-9,13-二甲基十四碳-8,12-二烯-2-酮:

[0196] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.35(br.t,J=6.9,1H),5.10-5.02(m,2H),4.10(d,J=6.9,2H),2.57-2.52(m,2H),2.28(t,J=7.1,2H),2.13(s,3H,MeCO),2.10-1.90(m,8H),1.65(br.s,3H),1.57(s,6H)。

[0197] ^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δppm 208.23(s,1C),141.48(s,1C),135.92(s,1C),131.28(s,1C),124.27(d,1C),124.08(d,1C),123.25(d,1C),58.77(t,1C),41.93(t,1C),39.56(t,1C),30.64(t,1C),30.16(t,1C),29.80(q,1C),26.81(t,1C),26.52(t,1C),25.56(q,1C),17.55(q,1C),15.89(q,1C)。

[0198] 实施例7:(E)-2-氯-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-1-基乙酸酯和(E)-1-氯-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-2-基乙酸酯

[0199] 在5℃下,将(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))(0.50g;2.1mmol)在MeCN(3ml)中的溶液用乙酰氯(0.16ml,2.2mmol)逐滴处理。将所得混合物在5℃下搅拌3h并且在室温下搅拌24h,并且然后用MTBE和水稀释。将水相用MTBE(3×)萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到0.62g的含有(E)-2-氯-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-1-基乙酸酯(E-式(X),Z=Cl)和(E)-1-氯-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-2-基乙酸酯(E-式(X'),Z=Cl)的混合物(E-式(X)/E-式(X')=5.5:1)和未鉴定的副产物的粗橙色油

[0200] (E)-2-氯-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-1-基乙酸酯:

[0201] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 5.19(br.s,1H),5.15-5.06(m,2H),5.05(br.m,1H),4.55(br.t,J=6.9,1H,CHCl),4.30(d,J=6.8,2H,CH_2O),2.23-1.94(m,8H),2.07(s,3H),1.67(s,3H),1.61(s,3H),1.59(s,3H)。

[0202] ^{13}C NMR(125MHz,$CDCl_3$)δppm 170.39(s,1C),144.91(s,1C),135.83(s,1C),131.24(s,1C),124.16(d,1C),123.16(d,1C),114.73(t,1C),65.86(t,1C),61.24(d,1C),39.57(t,1C),31.36(t,1C),26.55(t,1C),26.07(t,1C),25.60(q,1C),20.64(q,1C),17.59(q,1C),15.98(q,1C)。

[0203] GC-MS(EI):298(1),283(1),238(1),223(1),203(2),137(3),133(12),123(7),105(12),93(16),91(15),81(21),69(100),79(11),67(12),55(9),53(9),43(50),41(45)。

[0204] (E)-1-氯-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-2-基乙酸酯:

[0205] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 5.21(br.s,1H),5.15-5.06(m,2H),5.01(br.m,1H),4.47(dd,J=5.5,7.3,1H,CHCl),3.82(dd,J=5.3,11.9,1H,CH_2O),3.78(dd,J=7.5,11.9,1H,CH_2O),2.28-1.94(m,8H),2.07(s,3H),1.67(s,3H),1.61(s,3H),1.59(s,3H)。

[0206] ^{13}C NMR(125MHz,$CDCl_3$)δppm(选择的信号)175.49(s,1C),114.60(t,1C)66.34(d,1C)65.42(t,1C)。

[0207] 实施例8:(2Z,5E)-2-(2-溴亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯

[0208] 在5℃下,将β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))和(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))的混合物(1.0g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)=1:0.65:0.45;1.1mmol E-式(IV))在MeCN(4ml)中的溶液用乙酰溴(0.1ml,1.3mmol)逐滴处理。将所得混合物在5℃下搅拌4h,用MTBE和饱和NH_4Cl水溶液稀释。将水相用MTBE(3×)萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到含有β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))、(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))和(2Z,5E)-2-(2-溴亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯(E-式(V'),Z=Br)的粗黄色油(1.07g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)/E-式(V')=1:0.06:0.31:0.21)。

[0209] (2Z,5E)-2-(2-溴亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯:

[0210] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.74(br.t,J=8.6,1H),5.15-5.05(m,2H),4.67(s,2H,CH_2O),4.06(d,J=8.6,2H,CH_2Br),2.09(s,Ac),2.25-1.95(m,8H),1.69(br.s,Me),1.61(s,2Me)。

[0211] ^{13}C-NMR(100MHz,$CDCl_3$)δppm 170.76(s,1C),139.93(s,1C),136.03(s,1C),131.36(s,1C),125.84(d,1C),124.23(d,1C),122.91(d,1C),60.95(t,1C),39.67(t,2C),35.20(t,1C),26.68(t,1C),26.14(t,1C),25.66(q,1C),20.87(q,1C),17.66(q,1C),16.05(q,1C)。

[0212] GC-MS(EI)m/z 291(1),249(1),224(1),203(5),177(1),161(2),147(7),137(11),133(12),123(10),119(10),105(13),93(24),91(17),81(31),79(13),69(100),67(19),55(8),53(9),43(34),41(37),28(2)。

[0213] 实施例9:(E)-2-溴-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-1-基乙酸酯和

(2Z,5E)-2-(2-溴亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯

[0214] 在5℃下,将β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))和(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))的混合物(1.0g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)=1:0.65:0.45;1.9mmol E-式(IV)&E-式(III))在MeCN(4ml)中的溶液用乙酰溴(0.15ml,1.9mmol)逐滴处理。将所得混合物在5℃下搅拌2h,用MTBE和饱和NH_4Cl水溶液稀释。将水相用MTBE(3×)萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到含有β法呢烯、(E)-2-溴-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-1-基乙酸酯(E-式(X),Z=Br)和(2Z,5E)-2-(2-溴亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯(E-式(V'),Z=Br)的粗黄色油(1.07g;β法呢烯/E-式(X)/E-式(V')=1:0.27:0.28)。

[0215] (E)-2-溴-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-1-基乙酸酯:

[0216] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm选择的信号5.21(br.s,1H),5.15-5.05(m,2H),5.04(br.m,1H),4.65(br.t,J=7.3,1H,CHBr),4.42(dd,J=7.3,11.8,1H,CH_2O),4.34(dd,J=7.3,11.8,1H,CH_2O),2.05(s,Ac),1.67(s,Me),1.61(s,Me),1.58(s,Me)。

[0217] ^{13}C-NMR(125MHz,$CDCl_3$)δppm 170.24(s,1C),145.32(s,1C),135.80(s,1C),131.23(s,1C),124.15(d,1C),123.22(d,1C),123.15(s,1C),114.66(t,1C),65.61(t,1C),52.55(d,1C),39.55(t,1C),31.61(t,1C),26.54(t,1C),25.59(q,1C),20.61(q,1C),17.58(q,1C),15.98(q,1C)。

[0218] GC-MS(EI)m/z 282(1),203(10),161(3),147(6),135(7),133(16),123(5),119(11),107(15),105(15),95(9),93(26),91(17),81(20),79(14),69(100),67(14),55(11),53(10),43(51),41(49),29(4)。

[0219] 实施例10:(E)-2-溴-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-1-基乙酸酯、(E)-2-氯-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-1-基乙酸酯和(E)-1-溴-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-2-基乙酸酯

[0220] 在5℃下,将(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))(0.50g;2.1mmol)和NaBr(0.22g;2.1mmol)在MeCN(3ml)中的溶液用乙酰氯(0.16ml,2.2mmol)逐滴处理。将所得混合物在5℃下搅拌24h并且在室温下搅拌24h,并且然后用MTBE和水稀释。将水相用MTBE(3×)萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到0.74g的含有(E)-2-溴-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-1-基乙酸酯(E-式(X),Z=Br)、(E)-2-氯-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-1-基乙酸酯(E-式(X),Z=Cl)和(E)-1-溴-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-2-基乙酸酯(E-式(X'),Z=Br)的混合物(E-式(X),Z=Br/E-式(X),Z=Cl/E-式(X')=9:3.8:1)的粗橙色油。

[0221] (E)-1-溴-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-2-基乙酸酯:

[0222] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm,选择的信号:5.25-4.95(m,4H),4.61(br.dd,J=6.0,7.0,1H,CHBr),3.88(dd,J=7.3,11.9,1H,CH_2O),3.84(dd,J=6.1,11.9,1H,CH_2O)。

[0223] 实施例11:(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮

[0224] 在5℃下,将β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))和(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))的混

合物(1.0g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)＝1:0.65:0.45;1.9mmol E-式(IV)&E-式(III))在MeCN(4ml)中的溶液用乙酰溴(0.15ml,2.0mmol)逐滴处理。将所得混合物在5℃下搅拌2h。在减压下溶剂蒸发之后,将残余粗混合物冷却至5℃并且依次用THF(4ml)、乙酰乙酸甲酯(式(VII),R＝Me,R'＝Me;0.45ml,4.1mmol)和碳酸钾(0.58g,4.1mmol)处理。将所得混合物在70℃下搅拌3h,冷却至室温并且依次用水(1ml)处理,并且用8M NaOH水溶液(1.4ml)逐滴处理(将内部温度保持在10℃下)。将所得双相混合物在75℃下剧烈搅拌3h。

[0225] 将所得混合物冷却至室温并且用MTBE和水稀释。将水相用MTBE(3×)萃取。将合并的有机相用饱和NH_4Cl水溶液和水(2×)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到含有β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))、(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))和(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮(E,Z-式(I),R'＝Me)(1.07g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)/E,Z-式(I)＝1:0.1:0.3:0.45)的粗橙色油。

[0226] 实施例12:(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮

[0227] 在5℃下,将β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))和(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))的混合物(1.0g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)＝1:0.65:0.45;1.1mmol E-式(IV))在MeCN(4ml)中的溶液用乙酰溴(0.11ml,1.4mmol)逐滴处理。将所得混合物在5℃下搅拌5h并且在该温度下保持过夜。在减压下溶剂蒸发之后,将残余粗混合物冷却至5℃并且依次用THF(4ml)、乙酰乙酸甲酯(式(VII),R＝Me,R'＝Me;0.26ml,2.4mmol)和碳酸钾(0.34g,2.4mmol)处理。将所得混合物在70℃下搅拌3h,冷却至室温并且依次用水(0.4ml)处理,并且用8M NaOH水溶液(0.8ml)逐滴处理(将内部温度保持在10℃下)。将所得双相混合物在75℃下剧烈搅拌3h。

[0228] 将所得混合物冷却至室温并且用MTBE和水稀释。将水相用MTBE(3×)萃取。将合并的有机相用饱和NH_4Cl水溶液和水(2×)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到含有β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))、(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))和(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮(E,Z-式(I),R'＝Me)(1.02g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)/E,Z-式(I)＝1:0.05:0.5:0.5)的粗橙色油。

[0229] 实施例13:(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮

[0230] 在5℃下,将β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))和(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))的混合物((1.0g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)＝1:0.8:0.7;2.3mmol E-式(IV)&E-式(III))和NaBr(0.24g;2.3mmol)在MeCN(6ml)中的溶液用乙酰氯(0.17ml,2.4mmol)逐滴处理。将所得混合物在5℃下搅拌3.5h,然后用MTBE和水稀释。将水相用MTBE(3×)萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到1.24g的含有β法呢烯、(E)-2-溴-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-1-基乙酸酯(E-式(X),Z＝Br)、(E)-1-溴-7,11-二甲基-3-亚甲基十二碳-6,10-二烯-2-基乙酸酯(E-式(X'),Z＝Br)和(2Z,5E)-2-(2-溴亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯(E-式(V'),Z＝Br)(β法呢烯/E-式(X)/E-式(X')/E-式(V')＝1:0.26:0.05:0.27)的粗橙色油。

[0231] 将以上混合物在THF(6ml)中的溶液依次用乙酰乙酸甲酯(式(VII),R=Me,R'=Me;0.36ml,3.3mmol)和碳酸钾(0.46g,3.3mmol)处理。将所得混合物在70℃下搅拌4h,首先冷却至室温,并且然后在5℃下依次用水(6ml)和用32%NaOH水溶液(4ml)逐滴处理。将所得双相混合物在75℃下剧烈搅拌5h并且在室温下搅拌过夜。将所得混合物用MTBE和水稀释。将水相用MTBE(3×)萃取。将合并的有机相用饱和NH_4Cl水溶液和饱和NaCl水溶液(2×)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到含有β法呢烯、(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))和(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮(E,Z-式(I),R'=Me)的粗橙色油(0.99g;β法呢烯/E-式(III)/E,Z-式(I)=3.3:1:1.5)。

[0232] 实施例14:(2Z,6E)-3-(碘甲基)-7,11-二甲基十二碳-2,6,10-三烯-1-基乙酸酯和(2E,6E)-3-(碘甲基)-7,11-二甲基十二碳-2,6,10-三烯-1-基乙酸酯

[0233] 在5℃下,将(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))(0.2g;0.84mmol)、NaI(0.13g,0.84mmol)和MeCN(1ml)的混合物用乙酰氯(0.064ml,0.89mmol)逐滴处理,在5℃下搅拌1h,用EtOAc稀释并且倒入水中。将水相用EtOAc(3×)萃取,并且将合并的有机相用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到0.31g的含有(2Z,6E)-3-(碘甲基)-7,11-二甲基十二碳-2,6,10-三烯-1-基乙酸酯(ZE-式(VI),Z=I)和(2E,6E)-3-(碘甲基)-7,11-二甲基十二碳-2,6,10-三烯-1-基乙酸酯(EE-式(VI),Z=I)的粗黄色油(ZE-式(VI)/EE-式(VI)=~1:1)。

[0234] (6E)-3-(碘甲基)-7,11-二甲基十二碳-2,6,10-三烯-1-基乙酸酯:

[0235] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm,选择的信号5.79(t,J=6.9,1H),5.51(br.tt,J=7.0,1.2,1H),5.18-5.03(m,2x 2H),4.58(d,J=7.0,2H,CH_2O),4.55(d,J=7.0,2H,CH_2O),3.95(br.s,2H,CH_2I),3.94(br.s,2H,CH_2I),2.35-1.95(m),2.07(s,3H),2.06(s,3H),1.68(s,2x 3H),1.60(s,2x 3H)。

[0236] ^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δppm 170.86(s,1C),170.81(s,1C),142.32(s,1C),142.16(s,1C),136.46(s,1C),136.06(s,1C),131.43(s,1C),131.35(s,1C),124.16(d,1C),124.10(d,1C),123.31(d,1C),122.89(d,1C),122.64(d,1C),122.40(d,1C),60.93(t,1C),60.23(t,1C),39.61(t,2C),35.47(t,1C),29.29(t,1C),26.63(t,1C),26.61(t,1C),26.54(t,1C),26.09(t,1C),25.66(q,2C),20.87(q,1C),20.85(q,1C),17.66(q,2C),16.07(q,1C),16.05(q,1C)11.47(t,1C,CH_2I)2.60(t,1C,CH_2I)。

[0237] 实施例15:(2Z,5E)-2-(2-碘亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯、(2E,5E)-2-(2-碘亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯、(2Z,6E)-3-(碘甲基)-7,11-二甲基十二碳-2,6,10-三烯-1-基乙酸酯和(2E,6E)-3-(碘甲基)-7,11-二甲基十二碳-2,6,10-三烯-1-基乙酸酯

[0238] 在5℃下并且保护免受日光,将β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))和(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))的混合物(1.0g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)=1:0.65:0.45;1.9mmol E-式(IV)&E-式(III))和MeCN(4ml)的溶液用乙酰碘(0.16ml,2.0mmol)逐滴处理,并且在5℃下搅拌0.5h。将所得溶液用MTBE和饱和NH_4Cl水溶液稀释。将水相用MTBE(3×)萃取,并且将合并的有机相用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并且在减压下浓缩,得到含有以β法呢烯/E-式

(V)/E-式(VI)＝1:0.39:0.44的比率的β法呢烯、(2Z,5E)-2-(2-碘亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯(ZE-式(V),Z＝I)和(2E,5E)-2-(2-碘亚乙基)-6,10-二甲基十一碳-5,9-二烯-1-基乙酸酯(EE-式(V),Z＝I)(ZE-式(V)/EE-式(V)＝4:1)以及(2Z,6E)-3-(碘甲基)-7,11-二甲基十二碳-2,6,10-三烯-1-基乙酸酯(ZE-式(VI),Z＝I)和(2E,6E)-3-(碘甲基)-7,11-二甲基十二碳-2,6,10-三烯-1-基乙酸酯(EE-式(VI),Z＝I)(ZE-式(VI)/EE-式(VI)＝1:1)的粗深橙色油(1.40g)。

[0239] 实施例16:(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮(E,Z-式(I),R'＝Me)、(5E,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮(E,E-式(I),R'＝Me)、(5Z,8E)-5-(2-羟基亚乙基)-9,13-二甲基十四碳-8,12-二烯-2-酮(E,Z-式(II),R'＝Me)和(5E,8E)-5-(2-羟基亚乙基)-9,13-二甲基十四碳-8,12-二烯-2-酮(E,E-式(II),R'＝Me)

[0240] 在5℃下并且保护免受日光,将β法呢烯、(E)-2-(4,8-二甲基壬-3,7-二烯-1-基)-2-乙烯基环氧乙烷(E-式(IV))和(E)-2-(6,10-二甲基十一碳-1,5,9-三烯-2-基)环氧乙烷(E-式(III))的混合物(1.0g;β法呢烯/E-式(IV)/E-式(III)＝1:0.65:0.45;1.9mmol E-式(IV)&E-式(III))和MeCN(4ml)的溶液用乙酰碘(0.16ml,2.0mmol)逐滴处理,并且在5℃下搅拌0.5h。将所得溶液在减压下浓缩,将残余物冷却至5℃,溶解于THF(4ml)中并且依次用乙酰乙酸甲酯(式(VII),R＝Me,R'＝Me;0.45ml,4.1mmol)和碳酸钾(0.58g,4.1mmol)处理。将所得混合物在66℃下搅拌6h并且在室温下搅拌过夜。将反应混合物冷却至5℃并且用32%NaOH水溶液(1.4ml,15mmol)和水(0.7ml)逐滴处理,并且将所得双相混合物在回流下搅拌3h。将反应混合物冷却至室温并且用MTBE和水稀释。将水相用MTBE(3×)萃取,并且将合并的有机相用饱和NH_4Cl水溶液和用水(2×)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到0.993g的含有50%β法呢烯和40%的(5Z,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮(E,Z-式(I),R'＝Me)、(5E,9E)-6-(羟基甲基)-10,14-二甲基十五碳-5,9,13-三烯-2-酮(E,E-式(I),R'＝Me)、(5Z,8E)-5-(2-羟基亚乙基)-9,13-二甲基十四碳-8,12-二烯-2-酮(E,Z-式(II),R'＝Me)和(5E,8E)-5-(2-羟基亚乙基)-9,13-二甲基十四碳-8,12-二烯-2-酮(E,E-式(II),R'＝Me)以E,Z-式(I)/E,E-式(I)/E,Z-式(II)/E,E-式(II)＝5.5:1.2:3.3:1.6的比率的混合物的粗橙色油。