



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107108445 B

(45)授权公告日 2020.08.14

(21)申请号 201680005269.6
(22)申请日 2016.01.05
(65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 107108445 A
(43)申请公布日 2017.08.29
(30)优先权数据
 15150815.7 2015.01.12 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
 2017.07.07
(86)PCT国际申请的申请数据
 PCT/EP2016/050080 2016.01.05
(87)PCT国际申请的公布数据
 W02016/113151 EN 2016.07.21
(73)专利权人 弗门尼舍有限公司
 地址 瑞士日内瓦
(72)发明人 M·豪迪曼桑切斯 P·迪波
(74)专利代理机构 北京三幸商标专利事务所
 (普通合伙) 11216
 代理人 刘淼
(51)Int.Cl.
 C07C 67/297(2006.01)
 C07C 69/157(2006.01)
 C07C 29/09(2006.01)
 C07C 33/34(2006.01)
 C07C 69/24(2006.01)
 C07C 69/78(2006.01)

C07C 69/07(2006.01)
C07C 69/007(2006.01)
(56)对比文件
US 6323173 B1,2001.11.27,
CN 1615294 A,2005.05.11,
US 2010/0113512 A1,2010.05.06,
CN 107847624 A,2018.03.27,
Béat Winter et al..Synthesis and Odor
Properties of Substituted Indane-2-
carboxaldehydes. Discovery of a New
Floral (Muguet) Fragrance Alcohol.
《HELVETICA CHIMICA ACTA》.2005,第88卷(第12
期),第3118-3127页.
Rajib Bhuniya et al..Enantiomeric
scaffolding of α -tetralone and related
scaffolds by EKR (Enzymatic Kinetic
Resolution) and stereoselective
ketoreduction with ketoreductases.《Org.
Biomol. Chem.》.2011,第10卷(第3期),第536-
547页.
Rajib Bhuniya et al..Enantiomeric
scaffolding of α -tetralone and related
scaffolds by EKR (Enzymatic Kinetic
Resolution) and stereoselective
ketoreduction with ketoreductases.《Org.
Biomol. Chem.》.2011,第10卷(第3期),第536-
547页.

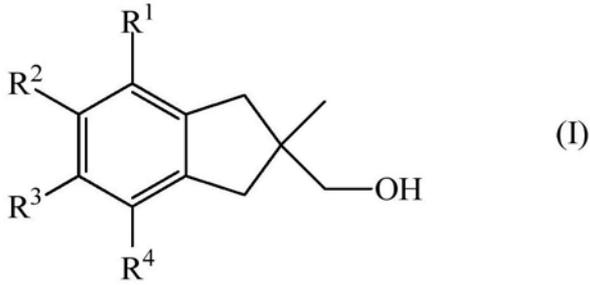
审查员 吴燕

权利要求书3页 说明书17页

(54)发明名称
用于生产加香成分的中间体化合物

(57)摘要
本发明涉及化学方法领域,更具体地而言,
涉及用于生产加香成分的有价值的新的式(IV)
化学中间体。

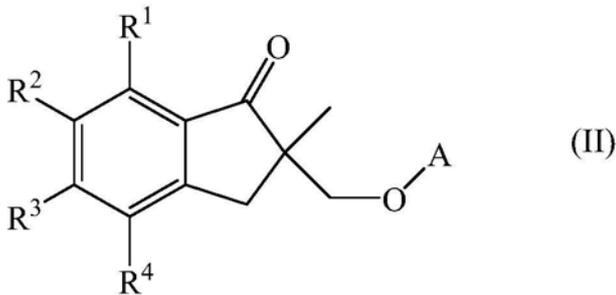
1. 制备式 (I) 化合物的方法:



该化合物为其任何一种立体异构体的形式或它们的混合物的形式,并且其中每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 彼此独立地表示氢原子或 C_{1-3} 烷基;

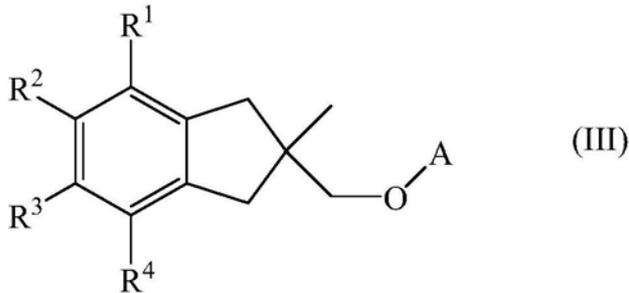
其特征在于所述方法包括以下步骤:

a) 将式 (II) 的前体化合物还原为式 (III) 的二氢化茛:



该化合物为其任何一种立体异构体的形式或它们的混合物的形式,并且其中每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如式 (I) 中所定义;并且

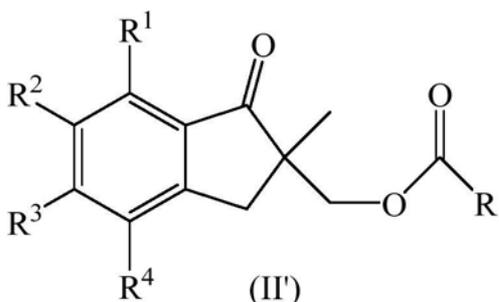
A表示 C_{3-10} 三烷基甲硅烷基或 RCO 基团,其中R表示氢原子、 C_{1-8} 烷基或任选被一至三个选自 C_{1-3} 烷基、烷氧基或胺基的基团取代的苯基;



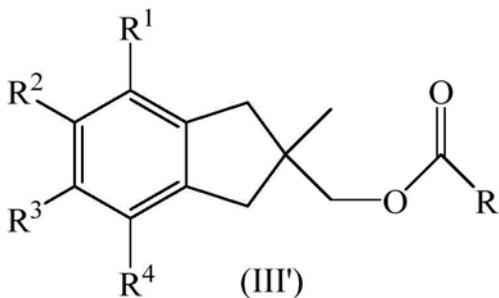
该化合物为其任何一种立体异构体的形式或它们的混合物的形式,并且其中每个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和A如式 (II) 中所定义;

b) 将式 (III) 的二氢化茛水解成式 (I) 化合物。

2. 根据权利要求1的方法,其特征在于式 (II) 化合物满足下式:

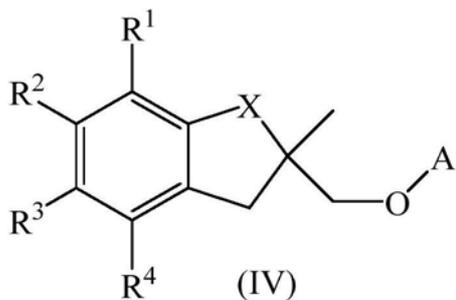


其中每个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和R如权利要求1中所定义；
并且所述式(III)的化合物满足下式：



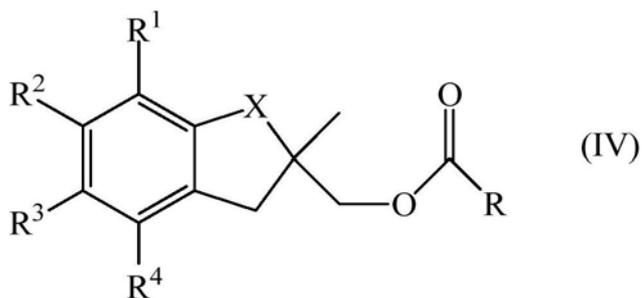
其中每个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和R如权利要求1中所定义。

3. 根据权利要求1或2的方法，其特征在于所述 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个是 C_{1-3} 烷基。
4. 根据权利要求1或2的方法，其特征在于所述R基团表示 C_{1-4} 烷基。
5. 根据权利要求1或2的方法，其特征在于步骤a)的所述还原是在负载的Pd的存在下通过催化氢化进行的。
6. 根据权利要求5的方法，其特征在于所述负载的Pd是具有蛋-壳型分布的炭上的Pd。
7. 式(IV)的化合物，



该化合物为其任何一种立体异构体的形式或它们的混合物的形式，并且其中X表示 CH_2 或 $C=O$ 基团；并且每个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A和R如权利要求1中所定义，条件是排除乙酸(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯、甲酸(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯、苯甲酸(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯、乙酸(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯、乙酸(6-甲基-2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯和乙酸(5-乙基-2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯。

8. 根据权利要求7的化合物，其特征在于所述化合物满足下式：



该化合物为其任何一种立体异构体的形式或它们的混合物的形式,并且其中X表示 CH_2 或 $C=O$ 基团;并且每个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和R如权利要求2中所定义。

9. 根据权利要求8的化合物,其特征在于X是羰基。

10. 根据权利要求8的化合物,其特征在于X是 CH_2 基团。

11. 根据权利要求8~10中任一项所述的化合物,其特征在于:

i) R^1 、 R^2 和 R^4 各自为氢原子,而 R^3 为甲基, ii) R^1 、 R^2 和 R^3 各自为氢原子,而 R^4 为甲基, iii) R^1 和 R^4 各自为氢原子,而 R^2 和 R^3 各自为甲基, iv) R^1 和 R^3 各自为氢原子,而 R^2 和 R^4 各自为甲基, 或者v) R^1 和 R^2 各自为氢原子,而 R^3 和 R^4 各自为甲基。

用于生产加香成分的中间体化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及香料领域。更具体而言，涉及用于生产加香成分的有价值的新的化学中间体。此外，本发明还包括生产所述中间体的方法。

背景技术

[0002] EP 1022265描述了一类新的加香成分，其中(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇是工业上最知名的(Lilyflore®，来源：Firmenich SA)。作为工业上感兴趣的产品，总是需要显示出提高的收率或生产率的新工艺。

[0003] 作为本发明目的的化合物(II)在根据EP 1022265的化合物的制备方面从未有报道或建议。只有少数所述化合物(II)已知在现有技术中报道过，它们为Tet.Let.2006, 7715中报道的与钐催化偶联相关的乙酸(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯、甲酸(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯和苯甲酸(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯，以及与酶动力学分辨率相关的乙酸(6-甲基-2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯(见Org.Biomol.Chem,2012, 10,536补充材料)。

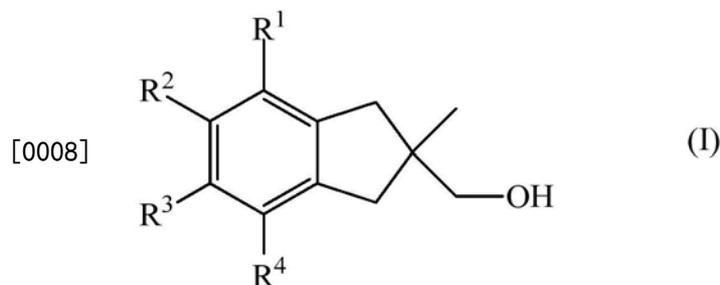
[0004] 在现有技术中仅报道了同样作为本发明目的的两种化合物(III)(Helv.Chim.Acta.2005,3118中的乙酸(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯和乙酸(5-乙基-2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯)作为EP 1022265的一些衍生物的前体。然而，所报道的方法非常长(从二氢化茛衍生物起至少4步)，生产率差，并且需要完全不同的关键中间体(乙酸(5-乙酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯)。尽管报道了式(III)的一些衍生物，但是这种现有技术不能被看作是暗示了本发明。

[0005] 本发明的目的是为上述需求提供新的解决方案。

发明内容

[0006] 我们现在惊奇地发现，EP 1022265中报道的加香成分可以从下文式(I)中定义的新类型的前体(或化学中间体)获得，并且所述新的中间体允许获得在EP 1022265中报道的相应的加香成分，与现有技术已知的方法相比，具有总体更高的收率和/或生产率。

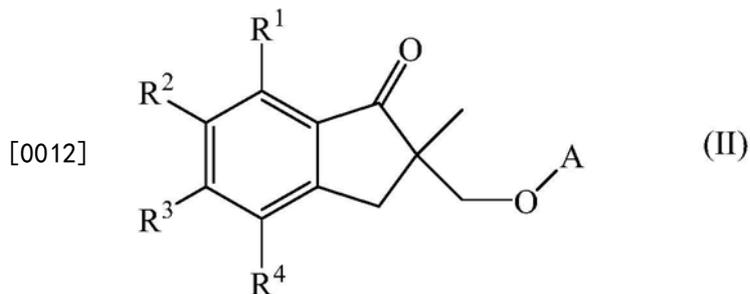
[0007] 为了克服上述问题，本发明涉及制备式(I)化合物的方法：



[0009] 该化合物为其任何一种立体异构体的形式或它们的混合物的形式，并且其中每个R¹、R²、R³和R⁴彼此独立地表示氢原子或C₁₋₃烷基；

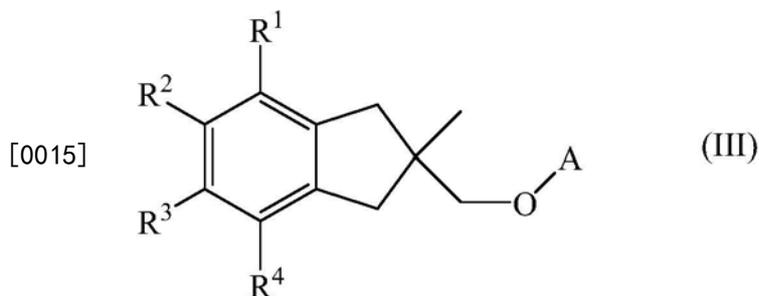
[0010] 其特征在于所述方法包括以下步骤：

[0011] a) 将式 (II) 的前体化合物还原为式 (III) 的二氢化茛:



[0013] 该化合物为其任何一种立体异构体的形式或它们的混合物的形式,并且其中每个 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如式 (I) 中所定义;并且

[0014] A表示 C_{3-10} 三烷基甲硅烷基或RCO基团,其中R表示氢原子、 C_{1-8} 烷基或任选被一至三个选自 C_{1-3} 烷基、烷氧基或胺基的基团取代的苯基;



[0016] 该化合物为其任何一种立体异构体的形式或它们的混合物的形式,并且其中每个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和A如式 (II) 中所定义;

[0017] b) 将式 (III) 的二氢化茛水解成式 (I) 化合物。

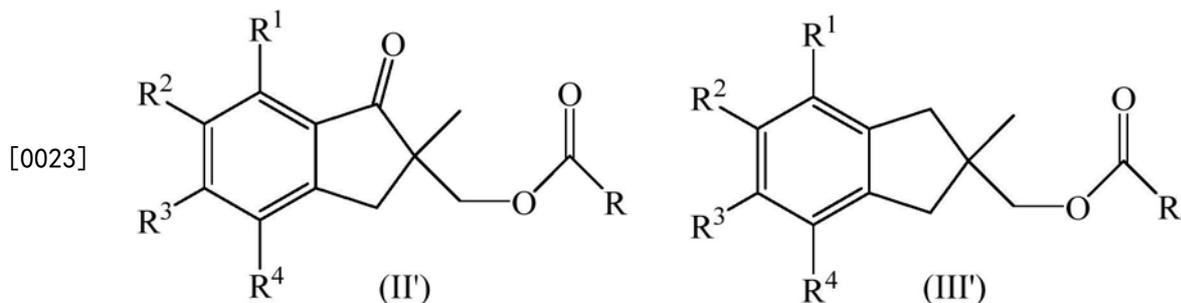
[0018] 为了清楚起见,通过表述“水解”是指本领域技术人员已知的将酯或甲硅烷基醚 (III) 转化成相应的醇 (I) 的任何反应,而不管所用的确切试剂如何,例如是否使用水、碱、酸或醇或任何其他适用的反应。这种类型的转化是本领域技术人员非常熟知的,并且在有机化学手册中有详细记载。

[0019] 为了清楚起见,步骤a)和b)不需要单独进行,而是还可以以“一锅法”,即一个接一个地进行,但在反应介质中,不需要预先纯化二氢化茛 (III)。根据本发明的任何实施方案,所述步骤a)和b)分别进行,即步骤b)在化合物 (III) 的纯化后进行。

[0020] 根据本发明的任何实施方案,所述 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个是 C_{1-3} 烷基。

[0021] 根据本发明的任何实施方案,所述 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个或三个表示氢原子。

[0022] 根据一个具体实施方案,A表示酰基,而式 (II) 或式 (III) 的化合物满足下式:



[0024] 其中每个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和R如上所定义。

[0025] 根据本发明的任何实施方案,所述R基团表示C₁₋₄烷基或任选被一个或两个选自C₁₋₃烷基、烷氧基中的基团取代的苯基。或者,所述R基团表示C₁₋₄烷基。

[0026] 根据本发明的任何实施方案,所述化合物(I)、(II)和(III)是这样的化合物,其中i) R¹、R²和R⁴各自为氢原子,而R³为甲基, ii) R¹、R²和R³各自为氢原子,而R⁴为甲基, iii) R¹和R⁴各自为氢原子,而R²和R³各自为甲基, iv) R¹和R³各自为氢原子,而R²和R⁴各自为甲基,或者v) R¹和R²各自为氢原子,而R³和R⁴各自为甲基。

[0027] 根据本发明的任何实施方案,步骤a)可以有利地在溶剂的存在下进行,特别是在化合物(I)、(II)和/或(III)本身不是能被用作介质稀释剂的液体的情况下。本领域技术人员也很清楚所述溶剂是熔点低于反应温度的液体。在本发明中,溶剂的确切性质不是关键因素;然而,如本领域技术人员所知,溶剂的选择可以受实际考虑,例如本发明方法产品中仅一种的选择性溶解度的影响。

[0028] 特别受赏识的溶剂是在20°C下为液体的C₁₋₉羧酸或其相应的酸酐及其混合物,例如C₁₋₄羧酸,或特别是乙酸。

[0029] 根据本发明的任何实施方案,步骤a)可以在宽的温度范围内进行。根据本发明的具体实施方案,温度为15°C至200°C,更优选为40°C至160°C。当然,本领域技术人员还能够根据熔点和沸点以及所述溶剂的具体特性以及所需的反应或转化时间来选择优选的温度。

[0030] 根据本发明的任何实施方案,步骤a)的还原可以通过本领域技术人员已知的将酮基进行苄基还原成相应的CH₂基团的任何方法进行。作为非限制性实例,可以列举在催化剂如负载的Pd(负载在炭、氧化铝或二氧化硅上)的存在下,式(II)的底物的催化氢化(即,使用H₂作为还原剂)。

[0031] 根据本发明的任何实施方案,所述负载的Pd可以具有20%至1%或甚至10%至3%的负载量(即w/w比Pd/载体)。

[0032] 根据本发明的任何实施方案,负载Pd的材料可以是炭,并且可具有各种形式,例如蛋-壳,在炭上混合或均匀的Pd分布。根据本发明的任何实施方案,所述炭上负载的Pd具有蛋-壳型分布。

[0033] 催化剂可以以大范围的浓度加入到反应介质中。作为非限制性实例,可以列举相对于底物(II)的量为0.001至10摩尔%的复合浓度值。优选地,催化剂浓度为0.05~1摩尔%。不言而喻,如本领域技术人员所知,催化剂的最佳浓度将取决于后者的性质,底物的性质和品质,所用溶剂(如果使用的话)的性质,反应温度和在该方法中使用的H₂的压力,以及所需的反应时间。

[0034] 在本发明的氢化方法中,如果需要,反应可以在1至100巴或甚至更高的H₂压力下进行。同样,本领域技术人员能够很好地调节与催化剂负载量和底物在溶剂中的稀释度相关的压力。例如,可以列举10至50巴的典型压力。

[0035] 所报道的步骤b)本身也是本发明的目的。

[0036] 如上所述,在化合物(III)的纯化后,步骤b)可以在与步骤a)相同的反应介质中,在还原结束时,或在分离的反应介质中进行。

[0037] 根据本发明的任何实施方案,如果水解作为单独的步骤进行,则可以在溶剂存在下进行。本领域技术人员也很清楚所述溶剂是熔点低于反应温度的液体。在本发明中,溶

剂的确切性质不是关键因素；然而，如本领域技术人员所知，溶剂的选择可以受实际考虑，例如本发明方法产品中仅一种的选择性溶解度的影响。特别受赏识的溶剂是水、C₁₋₃醇如甲醇、乙醇、异丙醇或其混合物。

[0038] 根据本发明的任何实施方案，步骤b)可以在宽的温度范围内进行。根据本发明的具体实施方案，温度为20℃至180℃，更优选为40℃至140℃。当然，本领域技术人员还能够根据熔点和沸点以及所述溶剂的具体特性以及所需的反应或转化时间来选择优选的温度。

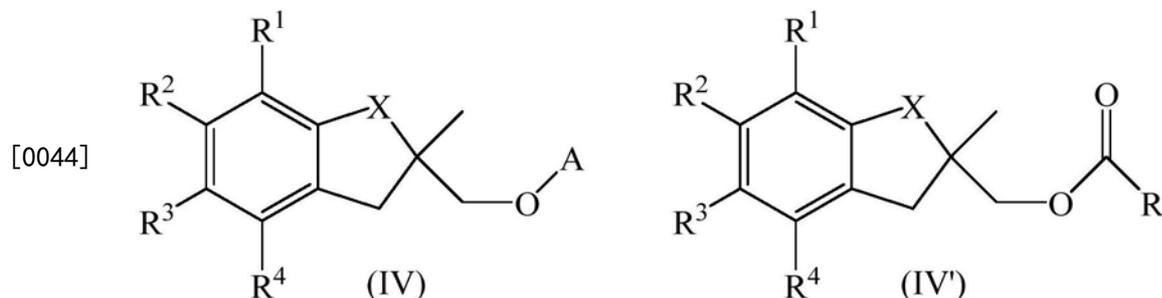
[0039] 根据本发明的任何实施方案，步骤b)的水解可以通过本领域技术人员已知的将酯或甲硅烷基醚水解的任何方法进行。特别地，当A是酰基时，作为进行这种水解的试剂的非限制性实例可以列举水，醇如C₁₋₃链烷醇，或碱如碱金属氢氧化物。

[0040] 水解试剂可以以大范围的浓度加入到反应介质中。作为非限制性实例，可以列举相对于底物(III)的量为0.8至1.2摩尔当量的水解浓度值。优选地，催化剂浓度为0.9至1.1摩尔当量。不言而喻，如本领域技术人员所知，水解的最佳浓度将取决于后者的性质，底物的性质和品质，所用溶剂(如果使用的话)的性质，反应温度和在该方法中使用的H₂的压力，以及所需的反应时间。

[0041] 以下在实施例中报道了执行本发明方法的典型方式。

[0042] 前体(II)和/或(III)概括而言是新化合物，并且具有如上所述和实施例中所示的许多优点。

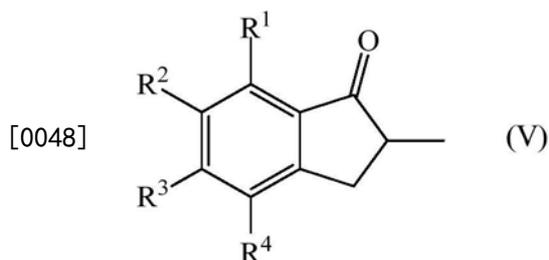
[0043] 因此，本发明的另一个目的涉及式(IV)或式(IV')的化合物：



[0045] 该化合物为其任何一种立体异构体的形式或它们的混合物的形式，并且其中X表示CH₂或C=O基团；并且每个R¹、R²、R³、R⁴、A和R如化合物(I)、(II)、(II')、(III')和(III)的任何上述实施方案中所定义，条件是排除乙酸(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯、甲酸(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯、苯甲酸(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯、乙酸(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯、乙酸(6-甲基-2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯和乙酸(5-乙基-2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯。

[0046] 根据化合物(IV)的具体实施方案，所述化合物是式(II)的化合物。

[0047] 当X是羰基时，所述化合物(IV)可以通过使所需的甲基茛酮(V)与甲醛和合适的式RCOOCOR的羧酸酐反应而得到。



[0049] 其中R¹、R²、R³和R⁴如上述任何实施方案中所定义。

[0050] 该反应通常是本领域技术人员已知的(醛醇和酯化反应),并且在实施例中举例说明了一个具体实施方案。

[0051] 化合物(II)的制备方法可以在宽的温度范围内进行。根据本发明的一个具体实施方案,温度为10°C至100°C,更优选为20°C至70°C。当然,本领域技术人员还能够选择与熔点和沸点以及所述溶剂的具体特性以及所需的反应或转化时间有关的优选温度。

[0052] 以下在实施例中报道了执行本发明方法的典型方式。

具体实施方式

[0053] 实施例

[0054] 现在将通过以下实施例更详细地描述本发明,其中温度以摄氏度表示,并且缩写具有本领域的通常含义。

[0055] 所有试剂和溶剂都不经进一步纯化以购买时的工业级使用。在Bruker AM-400 (¹H于500.1MHz, ¹³C于125.7MHz)光谱仪上记录NMR光谱,通常于300K,在CDCl₃中测量,除非另有说明。化学位移以ppm表示,偶联常数为Hz。在Perkin Elmer FT-IR光谱仪上记录IR光谱,频率以cm⁻¹给出。

[0056] 实施例1

[0057] (2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇的制备

[0058] A) 根据本发明

[0059] 乙酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯的制备

[0060] 将2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮、甲醇(1当量)和K₂CO₃(0.85摩尔%)一起装入三颈圆底烧瓶中,并加热至60°C。然后用1小时引入甲醛(1.03摩尔当量,55重量%的水/甲醇混合物溶液)。添加完成后30分钟(通过GC分析来检查完全反应转化),加入乙酸(1.7摩尔%)以淬灭碳酸钾,并在减压下完全除去甲醇。将得到的粗2-(羟甲基)-2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮加热至100°C,并用2小时引入乙酸酐(1.4摩尔当量)。将反应混合物在该温度下再搅拌4小时。乙酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯、在反应过程中形成的乙酸和过量的乙酸酐一起闪蒸出来。

[0061] 完全除去轻质组分(lights)后,测定乙酸2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,其以高于99摩尔%的收率获得,为固体形式。

[0062] ¹H NMR: 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.92 (s, 3H, CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.87 (d, J=17.0, 1H, CH₂), 3.22 (d, J=17.0, 1H, CH₂), 4.20 (dd, J=17.2和10.8, 2H, CH₂), 7.20 (d, J=8.0, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.0, 1H)。

[0063] ¹³C NMR: 20.69 (CH₃), 21.17 (CH₃), 22.12 (CH₃), 37.87 (CH₂), 48.96 (C), 68.31

(CH₂), 124.22 (CH), 126.95 (CH), 128.86 (CH), 133.30 (C), 146.40 (C), 152.95 (C), 170.83 (CO酯), 207.40 (CO酮)。

[0064] 乙酸(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯的制备

[0065] 将闪蒸的乙酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯(含约1摩尔当量的乙酸和0.4摩尔当量的乙酸酐)、乙酸(1摩尔当量)和Pd/C(0.15摩尔%的Pd相对于起始的乙酸酐,蛋-壳型-Escat[®] 167)一起装入高压釜中。用氮气(3次5巴)和氢气(3次5巴)吹扫后,将高压釜加压至30巴氢气,然后逐渐加热至140℃,同时在整个反应期间保持氢气压力恒定。总共6小时后,将高压釜冷却至室温,减压并用氮气吹扫。然后过滤除去非均相的催化剂,并将剩余的有机相在真空下浓缩以除去轻质组分。

[0066] 闪蒸后,测定所需的乙酸2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,其以98摩尔%的收率获得,为油的形式。

[0067] ¹H NMR: 1.16 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.63 (d, J=15.6, 2H, CH₂), 2.87 (d, J=5.8, 1H, CH₂), 2.90 (d, J=5.8, 1H, CH₂), 3.99 (s, 2H, CH₂), 6.94 (d, J=7.8, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04 (d, J=7.8, 1H)。

[0068] ¹³C NMR: 20.89 (CH₃), 21.23 (CH₃), 24.31 (CH₃), 42.69 (CH₂), 42.99 (CH₂), 43.31 (C), 71.30 (CH₂), 124.52 (CH), 125.51 (CH), 127.13 (CH), 135.91 (C), 138.98 (C), 142.20 (C), 171.26 (CO酯)。

[0069] (2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇的制备

[0070] 将浓缩的粗制乙酸2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯、乙醇(1重量当量)和水(0.5重量当量)一起装入三颈圆底烧瓶中,将混合物加热至60℃。用2小时引入KOH(1.05当量,45%水溶液)。添加完成后,在轻微真空下除去乙醇。冷却至室温后,加入庚烷(1.5重量当量),弃去下层的水相。将上层的有机相用水洗涤两次,庚烷浓度允许共沸除去水。然后将粗产物闪蒸,得到所需的(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇,收率为98%(即皂化反应的定量收率)。

[0071] B) 根据现有技术(EP 1022265)

[0072] 制备2-(羟甲基)-2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮,并将其直接氢化成(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇

[0073] 将2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮、甲醇(1重量当量)和K₂CO₃(0.85摩尔%)一起装入三颈圆底烧瓶中,并加热至60℃。然后用1小时引入甲醛(1.03摩尔当量,55重量%的水/甲醇混合物溶液)。添加完成后30分钟(通过GC分析来检查完全反应转化),加入乙酸(1.7摩尔%)以淬灭碳酸钾,并在减压下完全除去甲醇。将所得到的粗制2-(羟甲基)-2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮在高真空下闪蒸。

[0074] ¹H NMR: 1.20 (s, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.75 (宽t, J=5.5, 1H, OH), 2.82 (d, J=17.2, 1H, CH₂), 3.21 (d, J=5.8, 1H, CH₂), 3.59 (dd, J=10.8和4.1, 1H, CH₂), 3.80 (dd, J=10.8和6.2, 1H, CH₂), 7.14 (d, J=8.2, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.2, 1H)。

[0075] ¹³C NMR: 20.70 (CH₃), 22.10 (CH₃), 37.79 (CH₂), 51.04 (C), 67.81 (CH₂), 124.02 (CH), 126.99 (CH), 128.74 (CH), 133.52 (C), 146.23 (C), 153.88 (C), 210.67 (CO酮)。

[0076] 在上述报道的条件下氢化2-(羟甲基)-2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮,得到(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇,即使在24小时后也不完全转化,并且在除去轻

质组分和闪蒸以除去重质副产物后,收率基于产物GC纯度为约65%。

[0077] 作为结论,从2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮开始,通过乙酸酯衍生物得到(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇,总摩尔收率为97~98%,相比之下,直接途径为约64%。

[0078] 实施例2

[0079] 作为溶剂的羧酸的性质对乙酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯氢化/氢解反应的影响

[0080] 将纯净的蒸馏过的乙酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯、羧酸(2摩尔当量)、乙酸酐(0.4摩尔当量)和Pd/C(0.15摩尔%Pd)一起装入高压釜中。用氮气(3次5巴)和氢气(3次5巴)吹扫后,将高压釜加压至30巴氢气,然后逐渐加热至140°C,在整个反应期间保持氢气压力恒定。在完全转化后(通过GC分析检查)或在部分转化的情况下24小时,将高压釜冷却至室温,减压并用氮气吹扫。然后过滤除去非均相的催化剂,并将剩余的有机相在真空下浓缩以除去轻质组分。所需产物通常以游离醇(次要)、乙酸酯和衍生自作为溶剂的羧酸的酯的混合物的形式获得。为了确定在反应期间和得到(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇作为唯一产物的定量皂化反应期间最终形成的残余物的量,在球对球蒸馏之后测定反应收率。

溶剂 (RCO ₂ H)	完成时间 (h)	选择性 (GC%)	醇/乙酸酯/酯的 GC%比 ^{a)}	收率 ^{b)} (摩尔%)
CH ₃ CO ₂ H	6h	99%	1/99	98%
C ₂ H ₅ CO ₂ H	8h	98%	3/59/38	96%
C ₃ H ₇ CO ₂ H	10h	97%	4/52/44	94%
(CH ₃) ₂ CHCO ₂ H	10h	97%	5/80/15	95%

[0082] a) 醇/乙酸酯/酯的比取决于反应持续时间

[0083] b) 以(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇计的最终收率

[0084] 实施例3

[0085] 酯部分的性质对羧酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯氢化/氢解反应的影响

[0086] 3.1) 羧酸2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯的合成

[0087] 通用方法:将2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮、甲醇(1重量当量)和K₂CO₃(0.85摩尔%)一起装入三颈圆底烧瓶中,并加热至60°C。然后用1小时引入甲醛(1.03摩尔当量,55重量%的水/甲醇混合物溶液),以便容易控制反应放热。添加完成后30分钟(通过GC分析来检查完全反应转化),加入羧酸RCO₂H(1.7摩尔%)以淬灭碳酸钾,并在减压下完全除去甲醇。将所得到的粗制2-(羟甲基)-2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮加热到100°C,然后用2小时加入碳酸酐(RCO)₂O(1.4摩尔当量)。将反应混合物在该温度下再搅拌4小时(通过GC分析来检查完全反应转化)。除去轻质组分(过量的羧酸酐和所形成的相应的羧酸)后,将羧酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯在真空下蒸馏纯化。

[0088] 由此获得了乙酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为白色固体,收率高于99摩尔%,通过NMR分析来表征。

[0089] $^1\text{H-NMR}$: 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.92 (s, 3H, CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.87 (d, J=17.0, 1H, CH₂), 3.22 (d, J=17.0, 1H, CH₂), 4.19 (d, J=10.8, 1H, CH₂), 4.22 (d, J=10.8, 1H, CH₂), 7.20 (d, J=8.0, 1H, CH), 7.26 (s, 1H, CH), 7.66 (d, J=8.0, 1H, CH).

[0090] $^{13}\text{C-NMR}$: 20.69 (CH₃), 21.17 (CH₃), 22.12 (CH₃), 37.87 (CH₂), 48.96 (C), 68.31 (CH₂), 124.22 (CH), 126.95 (CH), 128.86 (CH), 133.30 (C), 146.40 (C), 152.95 (C), 170.83 (CO酯), 207.40 (CO酮).

[0091] 由此获得了丙酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色粘稠液体,收率为80摩尔%,GC纯度为97.5%,通过 NMR分析来表征。

[0092] $^1\text{H-NMR}$: 0.98 (t, J=7.6, 3H, CH₃), 1.22 (s, 3H, CH₃), 2.18 (q, J=7.6, 2H, CH₂), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.87 (d, J=17.2, 1H, CH₂), 3.21 (d, J=17.2, 1H, CH₂), 4.20 (d, J=10.8, 1H, CH₂), 4.22 (d, J=10.8, 1H, CH₂), 7.19 (d, J=7.8, 1H, CH), 7.26 (s, 1H, CH), 7.65 (d, J=7.8, 1H, CH).

[0093] $^{13}\text{C-NMR}$: 8.93 (CH₃), 21.06 (CH₃), 22.11 (CH₃), 27.37 (CH₂), 37.97 (CH₂), 49.05 (C), 68.24 (CH₂), 124.17 (CH), 126.90 (CH), 128.84 (CH), 133.40 (C), 146.37 (C), 152.99 (C), 174.15 (CO酯), 207.47 (CO酮).

[0094] 由此获得了丁酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色粘稠液体,收率为85摩尔%,GC纯度为97.7%,通过 NMR分析来表征。

[0095] $^1\text{H-NMR}$: 0.83 (t, J=7.4, 3H, CH₃), 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.48 (sext, J=7.4, 2H, CH₂), 2.14 (t, J=7.4, 2H, CH₂), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.87 (d, J=17.1, 1H, CH₂), 3.21 (d, J=17.1, 1H, CH₂), 4.19 (d, J=10.8, 1H, CH₂), 4.22 (d, J=10.8, 1H, CH₂), 7.19 (d, J=8.0, 1H, CH), 7.26 (s, 1H, CH), 7.65 (d, J=8.0, 1H, CH).

[0096] $^{13}\text{C-NMR}$: 15.53 (CH₃), 18.24 (CH₂), 21.06 (CH₃), 22.11 (CH₃), 35.95 (CH₂), 37.98 (CH₂), 49.03 (C), 68.19 (CH₂), 124.17 (CH), 126.90 (CH), 128.83 (CH), 133.41 (C), 146.35 (C), 152.99 (C), 173.35 (CO酯), 207.47 (CO酮).

[0097] 由此获得了异丁酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色粘稠液体,收率95摩尔%,GC纯度为96.8%,通过 NMR分析来表征。

[0098] $^1\text{H-NMR}$: 0.97 (d, J=6.8, 3H, CH₃), 0.99 (d, J=6.8, 3H, CH₃), 1.23 (s, 3H, CH₃), 2.38 (hept, J=6.8, 1H, CH), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.87 (d, J=17.0, 1H, CH₂), 3.20 (d, J=17.0, 1H, CH₂), 4.20 (s, 2H, CH₂), 7.19 (d, J=8.0, 1H, CH), 7.25 (s, 1H, CH), 7.66 (d, J=8.0, 1H, CH).

[0099] $^{13}\text{C-NMR}$: 18.68 (CH₃), 18.77 (CH₃), 20.91 (CH₃), 22.11 (CH₃), 33.85 (CH), 38.00 (CH₂), 49.13 (C), 68.26 (CH₂), 124.12 (CH), 126.82 (CH), 128.82 (CH), 133.49 (C), 146.35 (C), 153.03 (C), 176.67 (CO酯), 207.50 (CO酮).

[0100] 由此获得了新戊酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色粘稠液体,收率为79摩尔%,GC纯度为96.6%,通过NMR分析来表征。

[0101] $^1\text{H-NMR}$: 0.98 (s, 9H, 3CH₃), 1.23 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.89 (d, J=17.0, 1H, CH₂), 3.19 (d, J=17.0, 1H, CH₂), 4.18 (s, 2H, CH₂), 7.19 (d, J=8.0, 1H, CH), 7.25 (s, 1H, CH), 7.65 (d, J=8.0, 1H, CH).

[0102] $^{13}\text{C-NMR}$: 20.68 (CH₃), 22.10 (CH₃), 26.89 (3CH₃), 38.12 (CH₂), 38.70 (C), 49.13 (C), 68.58 (CH₂), 124.03 (CH), 126.74 (CH), 128.80 (CH), 133.60 (C), 146.31 (C), 153.06 (C),

177.98 (CO酯), 207.52 (CO酮)。

[0103] 由此获得了己酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色粘稠液体,收率为95摩尔%,GC纯度为98.2%,通过NMR分析来表征。

[0104] $^1\text{H-NMR}$: 0.83 (t, $J=7.0$, 3H, CH_3), 1.12-1.21 (m, 4H, 2 CH_2), 1.22 (s, 3H, CH_3), 1.43 (quint, $J=7.6$, 2H, CH_2), 2.15 (t, $J=7.6$, 2H, CH_2), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.87 (d, $J=17.0$, 1H, CH_2), 3.21 (d, $J=17.0$, 1H, CH_2), 4.21 (s, 2H, CH_2), 7.19 (d, $J=8.0$, 1H, CH), 7.25 (s, 1H, CH), 7.66 (d, $J=8.0$, 1H, CH)。

[0105] $^{13}\text{C-NMR}$: 13.82 (CH_3), 21.03 (CH_3), 22.11 (CH_3), 22.23 (CH_2), 24.45 (CH_2), 31.16 (CH_2), 34.08 (CH_2), 37.99 (CH_2), 49.02 (C), 68.23 (CH_2), 124.17 (CH), 126.88 (CH), 128.83 (CH), 133.45 (C), 146.34 (C), 153.01 (C), 173.51 (CO酯), 207.48 (CO酮)。

[0106] 苯甲酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯由于苯甲酸酐的物理方面、反应过程中形成的苯甲酸和所需产物,按照略微不同的方法来合成。在100℃下,用2小时向甲苯中按照通用方法得到的作为中间体的粗制2-(羟甲基)-2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的溶液中加入熔融苯甲酸酐(1.4当量)。然后将反应混合物在回流下再搅拌4小时(通过GC分析来检查完全反应转化)。冷却至50℃后,通过缓慢加入20重量%的 KHCO_3 水溶液去除苯甲酸,使pH达到10。在水相倾析后,将有机混合物用水洗涤,然后真空除去甲苯。在回流下用丁醇处理,使其淬灭过量的苯甲酸酐。去除丁醇后,在真空下蒸馏以得到所需的苯甲酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为白色固体,收率为75摩尔%,GC纯度为97.6%。苯甲酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯通过NMR分析来表征。

[0107] $^1\text{H-NMR}$: 1.32 (s, 3H, CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.95 (d, $J=17.2$, 1H, CH_2), 3.30 (d, $J=17.2$, 1H, CH_2), 4.43 (s, 2H, CH_2), 7.22 (d, $J=7.8$, 1H, CH), 7.26 (s, 1H, CH), 7.28-7.32 (m, 2H, 2CH), 7.47 (tt, $J=7.5$ 和1.3, 1H, CH), 7.69-7.74 (m, 3H, 3 CH)。

[0108] $^{13}\text{C-NMR}$: 20.85 (CH_3), 22.12 (CH_3), 38.22 (CH_2), 49.25 (C), 69.15 (CH_2), 124.23 (CH), 126.92 (CH), 128.24 (2CH), 128.86 (CH), 129.48 (2CH), 129.77 (C), 132.94 (CH), 133.51 (C), 146.42 (C), 153.03 (C), 166.14 (CO酯), 207.41 (CO酮)。

[0109] 甲酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯按照略微不同的方法来合成。于50℃加热2.83当量/2.5当量的乙酸酐/甲酸混合物1小时后,于0℃用1小时添加按照通用方法得到的作为中间体的粗制2-(羟甲基)-2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮,反应混合物在25℃下再搅拌4小时(通过GC分析来检测完全转化)。真空除去轻质组分后,将甲苯加入到粗产物中,有机混合物用水、10重量%的 KHCO_3 水溶液和水洗涤。除去甲苯后,在真空下蒸馏,得到所需的甲酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色液体,收率为95摩尔%,GC纯度为98.2%。甲酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯通过NMR分析来表征。

[0110] $^1\text{H-NMR}$: 1.24 (s, 3H, CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.90 (d, $J=17.2$, 1H, CH_2), 3.24 (d, $J=17.2$, 1H, CH_2), 4.27 (d, $J=10.8$ 和0.6, 1H, CH_2), 4.33 (dd, $J=10.8$ 和0.6, 1H, CH_2), 7.21 (d, $J=7.8$, 1H, CH), 7.27 (s, 1H, CH), 7.66 (d, $J=7.8$, 1H, CH), 7.94 (s, 1H, OCOH)。

[0111] $^{13}\text{C-NMR}$: 21.13 (CH_3), 22.12 (CH_3), 37.83 (CH_2), 48.73 (C), 67.77 (CH_2), 124.27 (CH), 126.99 (CH), 128.98 (CH), 133.18 (C), 146.61 (C), 152.85 (C), 160.64 (OCOH酯),

207.07 (CO酮) .

[0112] 3.2) 羧酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯的氢化/氢解反应

[0113] 将纯净的蒸馏过的羧酸(2,5-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯、乙酸(2摩尔当量)、乙酸酐(0.4摩尔当量)和Pd/C(0.15 摩尔%Pd)一起装入高压釜中。用氮气(3次5巴)和氢气(3次5巴)吹扫后,将高压釜加压至30巴氢气,然后逐渐加热至140°C,同时在整个反应期间保持氢气压力恒定。在完全转化后(通过GC分析检查)或在部分转化的情况下24小时,将高压釜冷却至室温,减压并用氮气吹扫。然后过滤除去非均相的催化剂,并将剩余的有机相在真空下浓缩以除去轻质组分。所需产物通常以游离醇(次要)、乙酸酯和初始酯衍生物的混合物的形式获得。为了确定在反应期间和得到(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇作为唯一产物的定量皂化反应期间最终形成的残余物的量,在球对球蒸馏之后测定反应收率。

酯底物	完成时间 (h)	选择性 (GC%)	醇/乙酸酯/酯的 GC%比 ^{a)}	收率 ^{b)} (摩尔%)
OCOCH ₃	6h	99%	1/99	98%
OCOC ₂ H ₅	6h	99%	1/46/54	98%
OCOC ₃ H ₇	10h	97%	1/35/64	96%
[0114] OCOCH(CH ₃) ₂	10h	98%	1/29/70	97%
OCOC(CH ₃) ₃	16h	96%	1/4/95	95%
OCOC ₅ H ₁₁	12h	96%	1/32/67	95%
OCOH	12h	92%	1/70/29	90%
OCOPh	18h	98%	1/4/95	97%

[0115] a) 醇/乙酸酯/酯的比取决于反应持续时间

[0116] b) 以(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇计的最终收率

[0117] 甲酸(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯:

[0118] ¹H-NMR: 1.18 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.66 (宽d, J=15.6, 2H, 2CH₂), 2.89 (dd, J=15.6和5.4, 2H, 2CH₂), 4.08 (d, J=0.8, 2H, CH₂), 6.95 (d, J=7.6, 1H, CH), 6.99 (s, 1H, CH), 7.05 (d, J=7.6, 1H, CH), 8.09 (宽s, 1H, OCOH) .

[0119] ¹³C-NMR: 21.23 (CH₃), 24.28 (CH₃), 42.67 (CH₂), 42.98 (CH₂), 43.19 (C), 70.76 (CH₂), 124.55 (CH), 125.53 (CH), 127.23 (CH), 136.02 (C), 138.75 (C), 141.97 (C), 161.18 (OCOH酯) .

[0120] 乙酸((2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯):

[0121] ¹H-NMR: 1.16 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.63 (宽d, J=15.6, 2H, 2CH₂), 2.88 (dd, J=15.8和5.8, 2H, 2CH₂), 3.99 (s, 2H, CH₂), 6.94 (d, J=7.8, 1H, CH), 6.98 (s, 1H, CH), 7.04 (d, J=7.8, 1H, CH) .

[0122] ¹³C-NMR: 20.89 (CH₃), 21.23 (CH₃), 24.31 (CH₃), 42.69 (CH₂), 42.99 (CH₂), 43.31 (C), 71.30 (CH₂), 124.52 (CH), 125.51 (CH), 127.13 (CH), 135.91 (C), 138.98 (C), 142.20 (C), 171.26 (CO酯) .

[0123] 丙酸(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯:

[0124] ¹H-NMR: 1.33 (t, J=7.6, 3H, CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.33 (q, J=

7.6, 2H, CH₂), 2.63 (宽d, J=15.8, 2H, CH₂), 2.88 (dd, J=15.8和6.0, 2H, CH₂), 4.00 (s, 2H, CH₂), 6.94 (d, J=7.6, 1H, CH), 6.98 (s, 1H, CH), 7.04 (d, J=7.6, 1H, CH) .

[0125] ¹³C-NMR: 9.17 (CH₃), 21.24 (CH₃), 24.34 (CH₃), 27.61 (CH₂), 42.73 (CH₂), 43.03 (CH₂), 43.41 (C), 71.15 (CH₂), 124.51 (CH), 125.51 (CH), 127.11 (CH), 135.90 (C), 139.03 (C), 142.25 (C), 174.58 (CO酯) .

[0126] 丁酸(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯:

[0127] ¹H-NMR: 0.94 (t, J=7.6, 3H, CH₃), 1.16 (s, 3H, CH₃), 1.64 (sext, J=7.6, 2H, CH₂), 2.29 (t, J=7.6, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.63 (宽d, J=15.8, 2H, CH₂), 2.88 (dd, J=15.8和6.0, 2H, CH₂), 4.00 (s, 2H, CH₂), 6.94 (d, J=7.6, 1H, CH), 6.98 (s, 1H, CH), 7.04 (d, J=7.6, 1H, CH) .

[0128] ¹³C-NMR: 13.70 (CH₃), 18.49 (CH₂), 21.23 (CH₃), 24.35 (CH₃), 36.26 (CH₂), 42.75 (CH₂), 43.05 (CH₂), 43.38 (C), 71.09 (CH₂), 124.51 (CH), 125.51 (CH), 127.11 (CH), 135.89 (C), 139.03 (C), 142.24 (C), 173.79 (CO酯) .

[0129] 异丁酸((2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯):

[0130] ¹H-NMR: 1.16 (d, J=7.0, 6H, 2CH₃), 1.16 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.55 (hept, J=7.0, 1H, CH), 2.64 (宽d, J=15.8, 2H, CH₂), 2.88 (dd, J=15.8和6.0, 2H, CH₂), 3.99 (s, 2H, CH₂), 6.94 (d, J=7.5, 1H, CH), 6.98 (s, 1H, CH), 7.04 (d, J=7.5, 1H, CH) .

[0131] ¹³C-NMR: 19.0 (2CH₃), 21.23 (CH₃), 24.33 (CH₃), 34.13 (CH), 42.76 (CH₂), 43.06 (CH₂), 43.49 (C), 71.12 (CH₂), 124.51 (CH), 125.50 (CH), 127.11 (CH), 135.89 (C), 139.04 (C), 142.25 (C), 177.12 (CO酯) .

[0132] 新戊酸((2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯):

[0133] ¹H-NMR: 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.19 (s, 9H, 3CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.65 (宽d, J=15.8, 2H, CH₂), 2.88 (dd, J=15.8和4.8, 2H, CH₂), 3.98 (s, 2H, CH₂), 6.94 (d, J=7.6, 1H, CH), 6.98 (s, 1H, CH), 7.04 (d, J=7.6, 1H, CH) .

[0134] ¹³C-NMR: 21.23 (CH₃), 24.34 (CH₃), 27.19 (3CH₃), 38.92 (C), 42.80 (CH₂), 43.09 (CH₂), 43.55 (C), 71.32 (CH₂), 124.48 (CH), 125.48 (CH), 127.09 (CH), 135.86 (C), 139.04 (C), 142.26 (C), 178.48 (CO酯) .

[0135] 己酸(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯:

[0136] ¹H-NMR: 0.83 (t, J=7.0, 3H, CH₃), 1.16 (s, 3H, CH₃), 1.25-1.37 (m, 4H, 2CH₂), 1.61 (quint, J=7.5, 2H, CH₂), 2.29 (t, J=7.5, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.63 (宽d, J=15.8, 2H, CH₂), 2.88 (dd, J=15.8和5.8, 2H, CH₂), 4.00 (s, 2H, CH₂), 6.94 (d, J=7.6, 1H, CH), 6.98 (s, 1H, CH), 7.04 (d, J=7.6, 1H, CH) .

[0137] ¹³C-NMR: 13.92 (CH₃), 21.23 (CH₃), 22.31 (CH₂), 24.36 (CH₃), 24.69 (CH₂), 31.34 (CH₂), 34.33 (CH₂), 42.76 (CH₂), 43.06 (CH₂), 43.38 (C), 71.12 (CH₂), 124.51 (CH), 125.50 (CH), 127.12 (CH), 135.89 (C), 139.03 (C), 142.25 (C), 173.97 (CO酯) .

[0138] 苯甲酸(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯:

[0139] ¹H-NMR: 1.27 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.74 (宽d, J=15.8, 2H, CH₂), 3.00 (dd, J=15.8和3.4, 2H, CH₂), 4.24 (s, 2H, CH₂), 6.96 (d, J=7.6, 1H, CH), 7.00 (s, 1H, CH), 7.06 (d, J=7.6, 1H, CH), 7.37-7.44 (m, 2H, 2CH), 7.53 (tt, J=7.4和1.3, 1H, CH), 7.95-8.00 (m,

2H, 2CH) .

[0140] ^{13}C -NMR: 21.24 (CH₃) , 24.47 (CH₃) , 42.93 (CH₂) , 43.22 (CH₂) , 43.60 (C) , 71.99 (CH₂) , 124.51 (CH) , 125.50 (CH) , 127.13 (CH) , 128.32 (2CH) , 129.55 (2CH) , 130.32 (C) , 132.86 (CH) , 135.93 (C) , 139.07 (C) , 142.30 (C) , 166.60 (CO酯) .

[0141] 实施例4

[0142] 2,5-二甲基-2-(((三烷基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的氢化/氢解反应

[0143] 4.1) 2,5-二甲基-2-(((三烷基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成

[0144] 将2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮、甲醇(1重量当量)和 K₂CO₃(0.85摩尔%)一起装入三颈圆底烧瓶中,并加热至60℃。然后用1小时引入甲醛(1.03摩尔当量,55重量%的水/甲醇混合物溶液),以便容易控制反应放热。添加完成后30分钟(通过GC分析来检查完全反应转化),加入乙酸(1.7摩尔%)以淬灭碳酸钾,并在减压下完全除去甲醇。然后将所得到的粗制2-(羟甲基)-2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮加热至100℃,然后用2小时加入N-(三烷基甲硅烷基)-N-甲基三氟乙酰胺(1.4摩尔当量)。然后将反应混合物在140℃下加热4小时(通过GC分析来检查完全反应转化)。除去轻质组分后(过量的甲硅烷基化剂和所形成的N-甲基三氟乙酰胺),将2,5-二甲基-2-(((三烷基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮在真空下蒸馏纯化。

[0145] 由此获得了2,5-二甲基-2-((三甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮,为无色粘稠液体,收率为90%,GC纯度为98%。

[0146] ^1H -NMR: 0.01 (s, 9H, 3CH₃) , 1.13 (s, 3H, CH₃) , 2.42 (s, 3H, CH₃) , 2.74 (d, J=17.0, 1H, CH₂) , 3.34 (d, J=17.0, 1H, CH₂) , 3.50 (d, J=9.7, 1H, CH₂) , 3.76 (d, J=9.7, 1H, CH₂) , 7.14 (d, J=7.6, 1H, CH) , 7.23 (s, 1H, CH) , 7.61 (d, J=7.6, 1H, CH) .

[0147] ^{13}C -NMR: -0.62 (3CH₃) , 20.55 (CH₃) , 22.08 (CH₃) , 37.68 (CH₂) , 51.57 (C) , 67.49 (CH₂) , 123.82 (CH) , 126.86 (CH) , 128.40 (CH) , 134.10 (C) , 145.80 (C) , 154.01 (C) , 209.40 (CO酮) .

[0148] 由此获得了2,5-二甲基-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮,为浅黄色粘稠液体,收率为40%,GC纯度为98%。

[0149] ^1H -NMR: -0.08 (s, 3H, CH₃) , -0.02 (s, 3H, CH₃) , 0.71 (s, 9H, 3CH₃) , 1.14 (s, 3H, CH₃) , 2.42 (s, 3H, CH₃) , 2.76 (d, J=17.0, 1H, CH₂) , 3.34 (d, J=17.0, 1H, CH₂) , 3.52 (d, J=9.4, 1H, CH₂) , 3.78 (d, J=9.4, 1H, CH₂) , 7.14 (d, J=7.8, 1H, CH) , 7.23 (s, 1H, CH) , 7.61 (d, J=7.8, 1H, CH) .

[0150] ^{13}C -NMR: -5.64 (CH₃) , -5.62 (CH₃) , 17.99 (C) , 20.21 (CH₃) , 22.07 (CH₃) , 25.59 (3CH₃) , 37.90 (CH₂) , 51.65 (C) , 68.28 (CH₂) , 123.70 (CH) , 126.71 (CH) , 128.32 (CH) , 134.36 (C) , 145.72 (C) , 154.13 (C) , 209.55 (CO酮) .

[0151] 4.2) 2,5-二甲基-2-(((三烷基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的氢化/氢解反应

[0152] 将纯净的蒸馏过的2,5-二甲基-2-(((三烷基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮、乙酸(2摩尔当量)、羧酸酐(0.6摩尔当量)和Pd/C(0.30摩尔%Pd)一起装入高

压釜中。用氮气(3次5巴)和氢气(3次5巴)吹扫后,将高压釜加压至30巴氢气,然后逐渐加热至140℃,同时在整个反应期间保持氢气压力恒定。在完全转化后(通过GC分析检查)或在部分转化的情况下24小时,将高压釜冷却至室温,减压并用氮气吹扫。然后过滤除去非均相的催化剂,并将剩余的有机相在真空下浓缩以除去轻质组分。所需产物通常以游离醇(次要)、乙酸酯(主要)和初始甲硅烷基醚衍生物(次要)的混合物的形式获得。为了确定在反应期间、得到(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇作为唯一产物的定量皂化期间和使用THF中的四丁基氟化铵在进行最终脱保护反应期间最终形成的残留物的量,在球对球蒸馏之后测定反应收率。

	甲硅烷基醚底物	完成时间 (h)	选择性 (GC%)	醇/乙酸酯/酯的 GC%比 ^{a)}	收率 ^{b)} (摩尔%)
[0153]	OSi(CH ₃) ₃	24h	95%	1/98/1	94%
	OSi(CH ₃) ₂ (C(CH ₃) ₃)	24h	97%	1/52/47	96%

[0154] a) 醇/乙酸酯/酯的比取决于反应持续时间

[0155] b) 以(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇计的最终收率

[0156] c) 出乎意料地获得了乙酸((2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯和叔丁基((2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲氧基)二甲基硅烷作为乙酸酯和甲硅烷基醚反应产物。

[0157] ((2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲氧基)三甲基硅烷:

[0158] ¹H-NMR: 0.08 (s, 9H, 3CH₃), 1.03 (s, 3H, CH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.44 (dd, J=15.8和3.4, 2H, CH₂), 2.78 (dd, J=15.8和5.4, 2H, CH₂), 3.32 (s, 2H, CH₂), 6.84 (d, J=7.6, 1H, CH), 6.89 (s, 1H, CH), 6.95 (d, J=7.6, 1H, CH) .

[0159] ¹³C-NMR: -0.50 (3CH₃), 21.25 (CH₃), 24.24 (CH₃), 42.22 (CH₂), 42.56 (CH₂), 45.17 (C), 69.58 (CH₂), 124.51 (CH), 125.52 (CH), 126.80 (CH), 135.53 (C), 139.86 (C), 143.10 (C) .

[0160] 叔丁基((2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲氧基)二甲基硅烷 ¹H-NMR: 0.02 (s, 6H, 2CH₃), 0.88 (s, 9H, 3CH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.53 (dd, J=16.0和2.5, 2H, CH₂), 2.86 (dd, J=16.0和5.2, 2H, CH₂), 3.42 (s, 2H, CH₂), 6.92 (d, J=7.6, 1H, CH), 6.97 (s, 1H, CH), 7.03 (d, J=7.6, 1H, CH) .

[0161] ¹³C-NMR: -5.44 (2CH₃), 18.30 (C), 21.25 (CH₃), 24.28 (CH₃), 25.90 (3CH₃), 42.27 (CH₂), 42.59 (CH₂), 45.38 (C), 70.15 (CH₂), 124.49 (CH), 125.51 (CH), 126.77 (CH), 135.49 (C), 139.93 (C), 143.17 (C) .

[0162] 实施例5

[0163] 芳环取代衍生物

[0164] 从上述的取代的2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮开始,根据与3.1和3.2所述相同的程序获得了相应的乙酸(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯、乙酸(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯和(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇衍生物。

[0165] 5.1) 由2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮制备

[0166] 从2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮开始,获得了乙酸(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色液体,收率为95%摩尔,GC纯度为98%。

[0167] $^1\text{H-NMR}$: 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.92 (s, 3H, CH₃), 2.92 (d, J=17.2, 1H, CH₂), 3.27 (d, J=17.2, 1H, CH₂), 4.20 (d, J=10.8, 1H, CH₂), 4.24 (d, J=10.8, 1H, CH₂), 7.39 (td, J=7.4和0.8, 1H, CH), 7.47 (dt, J=7.8和0.8, 1H, CH), 7.62 (td, J=7.4和1.2, 1H, CH), 7.77 (d, J=7.8, 1H, CH).

[0168] $^{13}\text{C-NMR}$: 20.68 (CH₃), 21.09 (CH₃), 38.04 (CH₂), 48.87 (C), 68.26 (CH₂), 124.40 (CH), 126.61 (CH), 127.58 (CH), 135.15 (CH), 135.60 (C), 152.47 (C), 170.83 (CO酯), 207.97 (CO酮).

[0169] 从乙酸(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯开始,获得了乙酸(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色液体,收率为98%摩尔,GC纯度为98%。

[0170] $^1\text{H-NMR}$: 1.17 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.68 (d, J=15.6, 2H, 2CH₂), 2.93 (d, J=15.6, 2H, 2CH₂), 4.00 (s, 2H, CH₂), 7.10-7.18 (m, 4H, 4CH).

[0171] $^{13}\text{C-NMR}$: 20.88 (CH₃), 24.27 (CH₃), 43.09 (2CH₂), 43.18 (C), 71.26 (CH₂), 124.80 (2CH), 126.35 (2CH), 142.07 (2C), 171.27 (CO酯).

[0172] 从乙酸(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯开始,以定量摩尔收率获得了(2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇,为无色液体。

[0173] $^1\text{H-NMR}$: 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.76 (宽s, 1H, OH), 2.64 (d, J=15.8, 2H, 2CH₂), 2.90 (d, J=15.8, 2H, 2CH₂), 3.50 (s, 2H, CH₂), 7.09-7.19 (m, 4H, 4CH).

[0174] $^{13}\text{C-NMR}$: 23.98 (CH₃), 42.74 (2CH₂), 44.92 (C), 70.54 (CH₂), 124.82 (2CH), 126.21 (2CH), 142.50 (2C).

[0175] 5.2) 由5-异丙基-2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮制备

[0176] 从5-异丙基-2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮开始,获得了乙酸(5-异丙基-2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色粘稠液体,收率为96%,GC纯度为98%。

[0177] $^1\text{H-NMR}$: 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.30 (d, J=6.9, 6H, 2CH₃), 1.93 (s, 3H, CH₃), 2.88 (d, J=17.0, 1H, CH₂), 3.00 (hept, J=6.9, 1H, CH), 3.23 (d, J=17.0, 1H, CH₂), 4.19 (d, J=10.8, 1H, CH₂), 4.22 (d, J=10.8, 1H, CH₂), 7.26 (d, J=7.9, 1H, CH), 7.30 (s, 1H, CH), 7.69 (d, J=7.9, 1H, CH).

[0178] $^{13}\text{C-NMR}$: 20.73 (CH₃), 21.18 (CH₃), 23.75 (2CH₃), 34.72 (CH), 38.00 (CH₂), 49.07 (C), 68.29 (CH₂), 124.22 (CH), 124.39 (CH), 126.51 (CH), 133.66 (C), 152.99 (C), 157.20 (C), 170.89 (CO酯), 207.43 (CO酮).

[0179] 从乙酸(5-异丙基-2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯开始,获得了乙酸(5-异丙基-2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色粘稠液体,收率为96%,GC纯度为98.5%。

[0180] $^1\text{H-NMR}$: 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.23 (d, J=6.9, 6H, 2CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.65 (dd, J=15.8和6.6, 2H, CH₂), 2.86 (hept, J=6.9, 1H, CH), 2.90 (dd, J=15.8和8.0, 2H, CH₂), 3.99 (s, 2H, CH₂), 6.99 (d, J=7.8, 1H, CH), 7.03 (s, 1H, CH), 7.07 (d, J=7.8, 1H, CH).

[0181] $^{13}\text{C-NMR}$: 20.89 (CH₃), 24.24 (2CH₃), 24.38 (CH₃), 33.98 (CH), 42.73 (CH₂), 43.09 (CH₂), 43.28 (C), 71.34 (CH₂), 122.77 (CH), 124.55 (CH), 124.61 (CH), 139.43 (C), 142.16 (C), 147.25 (C), 171.29 (CO酯).

[0182] 从乙酸(5-异丙基-2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯开始,以定量摩尔收率获

得了(5-异丙基-2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇,为无色粘稠液体。

[0183] $^1\text{H-NMR}$: 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.23 (d, J=6.9, 6H, 2CH₃), 1.75 (宽t, J=5.4, 1H, OH), 2.62 (dd, J=15.8和7.5, 2H, CH₂), 2.81-2.92 (m, 3H, CH+CH₂), 3.50 (d, J=5.4, 2H, CH₂), 6.99 (d, J=7.6, 1H, CH), 7.03 (s, 1H, CH), 7.07 (d, J=7.6, 1H, CH) .

[0184] $^{13}\text{C-NMR}$: 24.11 (CH₃), 24.25 (2CH₃), 33.96 (CH), 42.42 (CH₂), 42.77 (CH₂), 45.00 (C), 70.69 (CH₂), 122.80 (CH), 124.49 (CH), 124.55 (CH), 139.83 (C), 142.57 (C), 147.12 (C) .

[0185] 5.3) 由2,4-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮制备

[0186] 从2,4-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮开始,获得了乙酸(2,4-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色粘稠液体,收率为95%,GC纯度为97.5%。

[0187] $^1\text{H-NMR}$: 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.93 (s, 3H, CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.81 (d, J=17.2, 1H, CH₂), 3.14 (d, J=17.2, 1H, CH₂), 4.21 (d, J=11.2, 2H, CH₂), 4.24 (d, J=11.2, 2H, CH₂), 7.31 (t, J=7.6, 1H, CH), 7.44 (d, J=7.6, 1H, CH), 7.61 (t, J=7.6, 1H, CH) .

[0188] $^{13}\text{C-NMR}$: 17.81 (CH₃), 20.69 (CH₃), 21.24 (CH₃), 37.02 (CH₂), 48.84 (C), 68.35 (CH₂), 121.77 (CH), 127.80 (CH), 135.39 (C), 135.60 (CH), 135.79 (C), 151.41 (C), 170.82 (CO酯), 208.2 (CO酮) .

[0189] 从乙酸(2,4-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯开始,获得了乙酸(2,4-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色粘稠液体,收率为95%,GC纯度为97.5%。

[0190] $^1\text{H-NMR}$: 1.17 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.61 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 2.61 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 2.84 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 2.94 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 4.00 (d, J=1.0, 2H, CH₂), 6.93 (d, J=7.6, 1H, CH), 6.99 (d, J=7.6, 1H, CH), 7.04 (t, J=7.6, 1H, CH) .

[0191] $^{13}\text{C-NMR}$: 19.03 (CH₃), 20.86 (CH₃), 24.62 (CH₃), 41.85 (CH₂), 42.58 (C), 43.34 (CH₂), 71.45 (CH₂), 122.10 (CH), 126.59 (CH), 127.20 (CH), 134.12 (C), 140.87 (C), 141.77 (C), 171.27 (CO酯) .

[0192] 从乙酸(2,4-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯开始,以定量摩尔收率获得了(2,4-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇,为无色粘稠液体。

[0193] $^1\text{H-NMR}$: 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.83 (宽t, J=5.6, 1H, OH), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.57 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 2.66 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 2.83 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 2.91 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 3.50 (d, J=5.6, 2H, CH₂), 6.93 (d, J=7.2, 1H, CH), 6.98 (d, J=7.2, 1H, CH), 7.04 (t, J=7.2, 1H, CH) .

[0194] $^{13}\text{C-NMR}$: 19.04 (CH₃), 24.34 (CH₃), 41.50 (CH₂), 43.04 (CH₂), 44.25 (C), 70.77 (CH₂), 122.11 (CH), 126.46 (CH), 127.05 (CH), 134.13 (C), 141.31 (C), 142.18 (C) .

[0195] 5.4) 由2,6-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮制备

[0196] 从2,6-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮开始,获得了乙酸(2,6-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色粘稠液体,收率为96%,GC纯度为98.0%。

[0197] $^1\text{H-NMR}$: 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.91 (s, 3H, CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.87 (d, J=17.0, 1H, CH₂), 3.22 (d, J=17.0, 1H, CH₂), 4.19 (d, J=11.0, 1H, CH₂), 4.22 (d, J=11.0, 1H, CH₂), 7.35 (d, J=7.8, 1H, CH), 7.44 (d, J=7.8, 1H, CH), 7.56 (s, 1H, CH) .

[0198] ^{13}C -NMR: 20.67 (CH₃), 21.07 (CH₃), 21.14 (CH₃), 37.71 (CH₂), 49.19 (C), 68.31 (CH₂), 124.28 (CH), 126.30 (CH), 135.76 (C), 136.43 (CH), 137.51 (C), 149.81 (C), 170.81 (CO酯), 207.99 (CO酮).

[0199] 从乙酸(2,6-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯开始,获得了乙酸(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色粘稠液体,收率为96%,GC纯度为98.0%。

[0200] (NMR数据见上)

[0201] 从乙酸((2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯)开始,以定量摩尔收率获得了(2,5-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇,为无色粘稠液体。

[0202] (NMR数据见上)

[0203] 5.5)由2,4,5-三甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮制备

[0204] 从2,4,5-三甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮开始,获得了乙酸(2,4,5-三甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色粘稠液体,收率为95%,GC纯度为98.0%。

[0205] ^1H -NMR: 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.93 (s, 3H, CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.82 (d, J=17.1, 1H, CH₂), 3.14 (d, J=17.1, 1H, CH₂), 4.20 (d, J=10.6, 1H, CH₂), 4.23 (d, J=10.6, 1H, CH₂), 7.20 (d, J=7.8, 1H, CH), 7.53 (d, J=7.8, 1H, CH).

[0206] ^{13}C -NMR: 14.57 (CH₃), 20.34 (CH₃), 20.73 (CH₃), 21.36 (CH₃), 37.37 (CH₂), 49.09 (C), 68.39 (CH₂), 121.58 (CH), 129.83 (CH), 133.47 (C), 133.97 (C), 144.43 (C), 151.55 (C), 170.87 (CO酯), 207.89 (CO酮).

[0207] 从乙酸(2,4,5-三甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯开始,获得了乙酸(2,4,5-三甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色粘稠液体,收率为97%,GC纯度为98.0%。

[0208] ^1H -NMR: 1.17 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.62 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 2.65 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 2.86 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 2.92 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 3.99 (d, J=10.8, 1H, CH₂), 4.02 (d, J=10.8, 1H, CH₂), 6.89 (d, J=7.6, 1H, CH), 6.94 (d, J=7.6, 1H, CH).

[0209] ^{13}C -NMR: 15.77 (CH₃), 19.57 (CH₃), 20.88 (CH₃), 24.68 (CH₃), 42.31 (CH₂), 42.74 (C), 43.24 (CH₂), 71.49 (CH₂), 121.77 (CH), 128.14 (CH), 132.60 (C), 134.23 (C), 139.26 (C), 141.04 (C), 171.25 (CO酯).

[0210] 从乙酸(2,4,5-三甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯开始,以定量摩尔收率获得了(2,4,5-三甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇,为无色粘稠液体。

[0211] ^1H -NMR: 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.83 (宽s, 1H, OH), 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.59 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 2.63 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 2.85 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 2.87 (d, J=16.0, 1H, CH₂), 3.49 (宽s, 2H, CH₂), 6.89 (d, J=7.8, 1H, CH), 6.94 (d, J=7.8, 1H, CH).

[0212] ^{13}C -NMR: 15.76 (CH₃), 19.57 (CH₃), 24.39 (CH₃), 42.00 (CH₂), 42.96 (CH₂), 44.42 (C), 70.87 (CH₂), 121.76 (CH), 128.02 (CH), 132.59 (C), 134.08 (C), 139.68 (C), 141.48 (C).

[0213] 5.6)由2,5,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮制备

[0214] 从2,5,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮开始,获得了乙酸(2,5,6-三甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯,为无色粘稠液体,收率为95%,GC纯度为98.0%。

[0215] $^1\text{H-NMR}$: 1.21 (s, 3H, CH₃), 1.92 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.83 (d, J=17.0, 1H, CH₂), 3.18 (d, J=17.0, 1H, CH₂), 4.18 (d, J=10.8, 1H, CH₂), 4.21 (d, J=10.8, 1H, CH₂), 7.23 (s, 1H, CH), 7.53 (s, 1H, CH).

[0216] $^{13}\text{C-NMR}$: 19.72 (CH₃), 20.70 (CH₃), 20.76 (CH₃), 21.22 (CH₃), 37.61 (CH₂), 49.02 (C), 68.34 (CH₂), 124.69 (CH), 127.35 (CH), 133.73 (C), 136.52 (C), 145.62 (C), 150.59 (C), 170.85 (CO酯), 207.60 (CO酮).

[0217] 从乙酸(2,5,6-三甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯开始, 获得了乙酸(2,5,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯, 为无色粘稠液体, 收率为98%, GC纯度为98.0%。

[0218] $^1\text{H-NMR}$: 1.15 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 6H, 2CH₃), 2.60 (d, J=15.6, 2H, 2CH₂), 2.86 (d, J=15.6, 2H, 2CH₂), 3.99 (s, 2H, CH₂), 6.94 (s, 2H, 2CH).

[0219] $^{13}\text{C-NMR}$: 19.69 (2CH₃), 20.86 (CH₃), 24.38 (CH₃), 42.80 (2CH₂), 43.29 (C), 71.36 (CH₂), 125.97 (2CH), 134.47 (2C), 139.54 (2C), 171.23 (CO酯).

[0220] 从乙酸(2,5,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲酯开始, 以定量摩尔收率获得了(2,5,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲醇, 为无色粘稠液体。

[0221] $^1\text{H-NMR}$: 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.80 (宽s, 1H, OH), 2.21 (s, 6H, 2CH₃), 2.58 (d, J=15.8, 2H, 2CH₂), 2.83 (d, J=15.8, 2H, 2CH₂), 3.48 (宽s, 2H, CH₂), 6.94 (s, 2H, 2CH).

[0222] $^{13}\text{C-NMR}$: 19.69 (2CH₃), 24.09 (CH₃), 42.48 (2CH₂), 45.00 (C), 70.74 (CH₂), 125.97 (2CH), 134.32 (2C), 139.97 (C).