



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104284875 B

(45)授权公告日 2017.10.03

(21)申请号 201380025207.8

(22)申请日 2013.05.16

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104284875 A

(43)申请公布日 2015.01.14

(30)优先权数据
1208589.0 2012.05.16 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.11.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2013/060150 2013.05.16

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/171302 EN 2013.11.21

(73)专利权人 奇华顿股份有限公司
地址 瑞士韦尔涅

(72)发明人 R·W·吉瑟 A·戈克 F·施罗德

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 王贵杰

(51)Int.Cl.

C07C 29/147(2006.01)

C07C 29/149(2006.01)

(56)对比文件

CN 101541716 A,2009.09.23,

Lionel A. Saudan et al.,.Dihydrogen
Reduction of Carboxylic Esters to
Alcohols under the Catalysis of
Homogeneous Ruthenium Complexes: High
Efficiency and Unprecedented
Chemoselectivity.《Angew. Chem.》.2007,第
119卷7617 -7620.

LIONEL A. SAUDAN.Hydrogenation
Processes in the Synthesis of Perfumery
Ingredients.《Acc. Chem. Res.》.2007,第40卷
(第12期),1309-1319.

审查员 吴峥

权利要求书2页 说明书10页

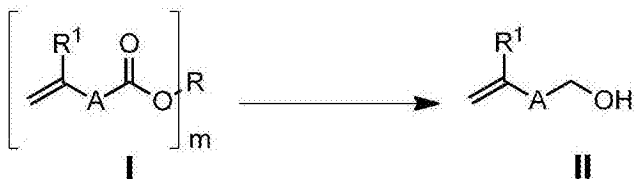
(54)发明名称

用于化学选择性还原末端饱和羧酸酯类的
方法

(57)摘要

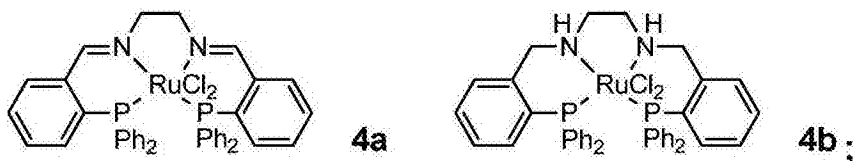
描述了通过催化氢化、特别地在过渡金属配
合物的存在下、更具体地在钌(II)配合物的存在
下将羧酸酯(I)化学选择性还原成醇。

1. 通过催化氢化在钌(II)配合物的存在下将末端不饱和羧酸酯(I)化学选择性还原成末端不饱和醇(II)的方法,



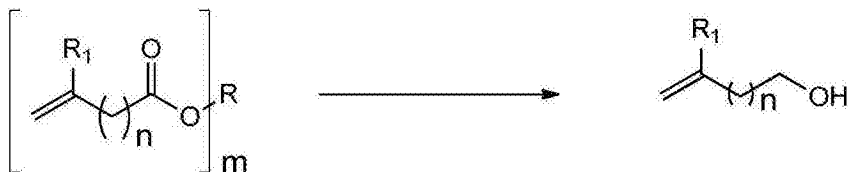
其中A是包含1-30个碳原子的二价基团,其可以是直链或支链的、取代或未取代的脂族基团;R是烃基或衍生自烃的基团,其可以是取代或未取代的和饱和或不饱和的;R₁是氢原子或C₁烷基;且m是1-6的整数,

并且其中钌配合物的浓度小于0.05mol%,并且其中所述钌配合物由式4a或4b表示:



并且其中所述方法在选自NaOMe/甲苯和KOMe/THF的碱/溶剂混合物中进行。

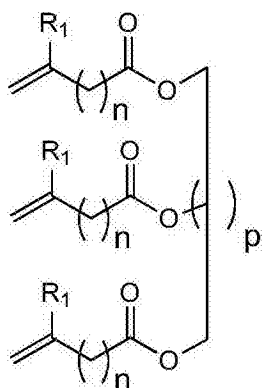
2. 权利要求1的通过催化氢化在钌(II)配合物的存在下将末端不饱和羧酸酯化学选择性还原成末端不饱和醇的方法,



其中R、R₁和m如权利要求1中所定义,且其中n是1-10的整数。

3. 权利要求1或权利要求2的方法,其中所述末端不饱和羧酸酯选自9-癸烯酸甲酯、9-癸烯酸乙酯、10-十一烯酸甲酯或10-十一烯酸乙酯。

4. 权利要求1或权利要求2的方法,其中所述末端不饱和羧酸酯(I)由下式表示:



其中p是0或1-4的整数。

5. 权利要求1或权利要求2的方法,其中所述末端不饱和羧酸酯的转化率大于80%。

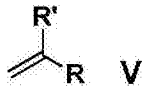
6. 权利要求1或权利要求2的方法,其中在大于80%的末端不饱和羧酸酯的转化率下,化学选择性使得不饱和醇与饱和醇之比为6:1或更大。

7. 权利要求1或权利要求2的方法,其中末端不饱和羧酸酯/催化剂的摩尔比(底物/催化剂之比)大于2000。

8. 权利要求1或权利要求2的方法,其中所述末端不饱和羧酸酯是乙酯或更高级酯,其选自正丙酯、异丙酯、正丁酯、叔丁酯或异丁酯。

9. 权利要求1或权利要求2的方法,在溶剂中进行,以末端不饱和羧酸酯的量为基准,所述溶剂的使用水平小于100%重量/重量(w/w)当量。

10. 权利要求1或权利要求2的方法,其中将牺牲用烯V添加到反应混合物中,



所述牺牲用烯选自末端单取代的烯类($R' = H$)或1,1-二取代的亚甲基化合物(R 和 $R' \neq H$)。

11. 权利要求10的方法,其中以0.1-10mol-当量的量添加所述牺牲用烯。

12. 权利要求10的方法,其中所述牺牲用烯选自取代的苯乙烯类或苯乙烯。

13. 权利要求11的方法,其中所述牺牲用烯选自取代的苯乙烯类或苯乙烯。

14. 形成9-癸烯醇的方法,根据权利要求1-13任一项中所定义的方法,通过对羧酸酯9-癸烯酸甲酯或9-癸烯酸乙酯的化学选择性还原来进行。

用于化学选择性还原末端饱和和羧酸酯类的方法

[0001] 本发明涉及香料成分及其形成方法。

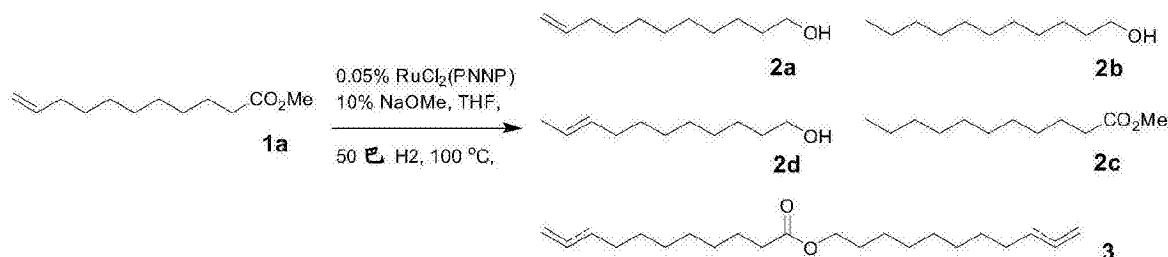
[0002] 存在许多有意义的包含醇官能团的香料分子。Rosalva™(9-癸烯醇)是这种有意义的香料成分的实例,对于其花香-玫瑰香-脂肪醛味道是高度期望的。转化成这种有意义的香味醇类的化学过程可能涉及将相应的酯催化氢化以产生醇。

[0003] 用于将酯类还原成醇类的合成方法和试剂是本领域公知的。W02006106483公开了一类用于催化氢化酯类的二齿钌(II)配合物,而W02013023307公开了一类用于该目的三齿配合物。类似地,W02006106484公开了一类用于催化氢化酯类的四齿钌配合物。

[0004] 然而,Rosalva™代表了有意义的合成挑战,其在于相应的酯(例如癸烯酸甲酯或乙酯)包含碳-碳双键,其对竞争性氢化敏感。实际上,由于双键在碳链末端上的位置,所以该双键可以被视为特别不稳定的。

[0005] Saudan等人在Angew.Chem.Int.Ed.2007 46 7473-7476中讨论了使用钌配合物且特别是公开在上述举出的W02006106483和W02006106484中的钌配合物将羧酸酯类还原成醇类。作者讨论了有关一些包含酯双键和碳-碳双键的底物的氢化反应的化学选择性。尽管他们确实描述了对于酯还原而言具有高度化学选择性的反应,但是当将10-十一烯酸酯1a用作底物时(具有脂族末端碳-碳双键),在2.5小时后,反应对于酯基完全没有化学选择性,而得到了饱和醇产物2b,其在碳-碳双键和酯官能团上被还原。然而,当同样的反应在仅23分钟后被终止时,仅75%的底物1a被转化,得到47%的不饱和醇2a、5%的饱和醇2b、3%的饱和酯2c和20%的转酯化产物3。举出的(多个)“转酯化产物”(3)表明检测到了双键异构体。这进而显示不饱和醇2a也包含双键异构体,例如9-十一烯醇2d。与碳-碳双键之一相比,酯双键还原的化学选择性(CO/DB选择性)为85:15,条件是合并了在末端双键上还原的不期望的产物(2b和2c)。如果考虑到2a可能包含异构体,例如2d,则对2a的化学选择性应该更低。基于他们的发现,作者得出结论,可以优化反应以便选择性地将酯1a还原成2a。

[0006]



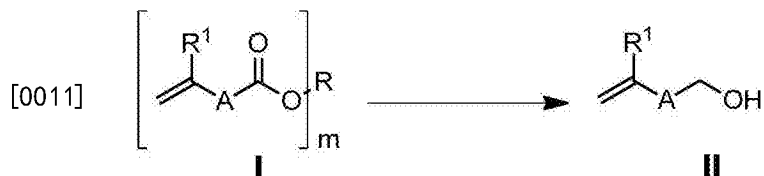
[0007] 这一结论是奇怪的。当仅存在稍高于50%的酯基转化率时,及时地仅在单一点处和这样早期时间时分析反应混合物的内含物可以被视为几乎无法预测反应过程,且当然未提及一旦反应以完全或基本上完全地酯转化的形式进行,则在反应混合物中存在的相对量的不饱和和饱和醇。最终,作者未提供有关该反应可以被优化以提供化学选择性方法的解释后指导,所述化学选择性方法以极高羧酸酯转化率进行。

[0008] 对于用于工业化环境中的方法,必须实现所需的高度化学选择性,而还必须以完全或基本上完全羧酸酯转化的形式进行。

[0009] 对于工业化可接受的由包含酯和末端碳-碳键的底物制备具有末端双键的醇类存

在需求,该方法以高转化率进行,例如>80%,更具体地>85%,更具体地>90%,更具体地>95%,且仍然更具体地为99-100%,其中对于酯双键具有高度化学选择性。所谓“高度化学选择性”是指在反应中产生的不饱和醇与饱和醇之比可以为6:1或更大,更具体地为7:1或更大,仍然更具体地为8:1或更大,仍然更具体地为9:1,仍然更具体地为10:1或更大。

[0010] 本发明找到了现有技术中的问题并且在第一个方面中提供了通过催化氢化、特别地在过渡金属配合物的存在下、更具体地在钌(II)配合物的存在下将末端不饱和羧酸酯(I)化学选择性还原成末端不饱和醇(II)的方法,

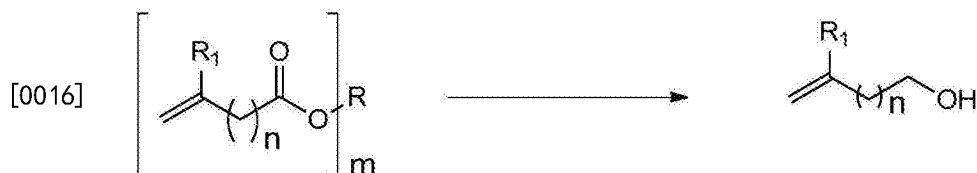


[0012] 其中A是包含1-30个碳原子的二价基团,其可以是直链或支链的、取代或未取代的脂族、芳族基团或包含脂族和芳族元素;R是烃基或衍生自烃的基团,其可以是取代或未取代的饱和或不饱和的;R₁是氢原子或C₁₋₂₀直链或支链的、取代或未取代的烷基或烯基;且m是1-6的整数。

[0013] 当基团A是芳族基团或包含芳族元素时,它可以包含一个或多个芳族环,且任意的芳族环可以包含杂原子,包括N、O或S-原子。

[0014] 在本发明的一个实施方案中,基团R选自直链或支链的、饱和或不饱和的、取代或未取代的C₁₋₂₀烃基。当R被取代时,取代基可以选自任意上文涉及的那些取代基。在一个更具体的实施方案中,基团R是甲基、乙基、直链或支链丙基或直链或支链丁基。更具体地,基团R是乙基。

[0015] 在一个具体的实施方案中,本发明提供了通过催化氢化、特别地在过渡金属配合物的存在下、更具体地在钌(II)配合物的存在下将末端不饱和羧酸酯化学选择性还原成末端不饱和醇的方法,



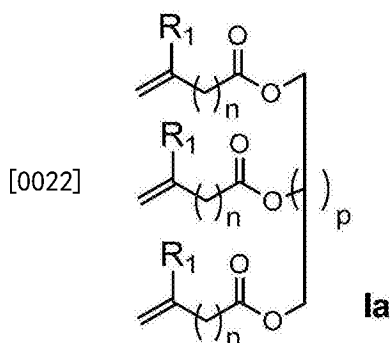
[0017] 其中R、R₁和m如本文所定义,且其中n是1-10的整数。

[0018] 仍然更具体地,R是甲基或乙基,m是1。仍然更具体地,R是甲基或乙基,m是1,且n是7或8。

[0019] 仍然更具体地,所述羧酸酯是9-癸烯酸甲酯、9-癸烯酸乙酯、10-十一烯酸甲酯或10-十一烯酸乙酯。

[0020] 仍然更具体地,所述羧酸酯是9-癸烯酸乙酯或10-十一烯酸乙酯。

[0021] 在另一个实施方案中,基团R可以是二-、三-或多-价烃基或衍生自烃的基团。具体地,基团R可以使得式Ia的酯由下式表示,



[0023] 其中p是0或1-4的整数,且n和R₁如上文所定义。更具体地,p是0或1。仍然更具体地,p是0或1,且n是7或8。

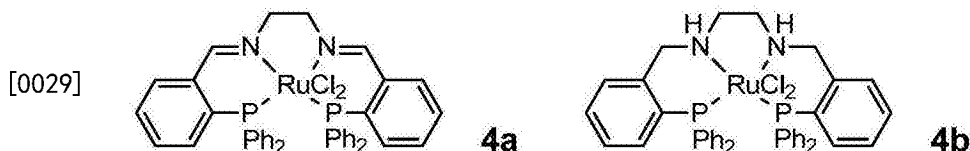
[0024] 可以用作本发明方法中的原料物质的所有羧酸酯类I的特征在于它们在链的末端上包含碳-碳双键。例如单-或二-取代的烯基这些基团特别不稳定且由此对氢化过程中与酯双键竞争更敏感。

[0025] 在本发明的一个具体的实施方案中,所述方法在均相钌(II)配合物的存在下进行。

[0026] 用于本发明的钌配合物可以是W02006106484中公开的任意那些配合物,为公开本文包含的钌配合物的目的将该对比文件引入本文参考。

[0027] 在本发明的一个具体的实施方案中,所述钌(II)配合物是具有四齿配体的配合物,其中所述配体的配位基团由至少一个亚氨基或氨基和至少一个膦基组成。适合的催化剂的实例描述在W02006106484中。

[0028] 仍然更具体地,所述钌配合物由式4a或4b表示,



[0030] 其合成由Gao等人报道在Polyhedron15,1241,1996中。

[0031] 目前已经发现,上文涉及的不饱和羧酸酯类可以被完全或接近完全地转化成其烯醇类II,其中对酯氢化的化学选择性显著改善。在酯氢化中化学选择性改善意味着副反应例如烯氢化和/或烯异构化基本上得到抑制。

[0032] 如上所述,反应以完全或基本上完全的酯官能团转化率高化学选择性进行,例如>80%,更具体地为>85%,更具体地为>90%,更具体地为>95%,且仍然更具体地为99-100%的酯官能团被转化。

[0033] 底物(原料)/催化剂之比可以影响本发明反应的化学选择性和转化率。在本发明的一个具体的实施方案中,底物/催化剂之比大于2000,更具体地大于10000,仍然更具体地大于20000,其中该比例为摩尔比。

[0034] 更具体地,申请人发现,所用的钌(II)配合物的量可以影响羧酸酯类的转化程度以及反应的化学选择性,使得高水平的配合物倾向于促进末端不饱和羧酸酯的快速和完全转化,而化学选择性可能受到损害。相反,使用低水平的配合物观察到低和不完全转化率,而化学选择性较高。然而,令人意外地,申请人发现,特别是如果以小于0.05mol%、更具体地为0.01mol%或更小、仍然更具体地为0.005mol%或更小的量使用钌(II)配合物,则可以

得到上文涉及的转化水平,且更具体地为90%或更大,例如90-100%,同时反应以高化学选择性方式进行,即不饱和醇与饱和醇之比为6:1或更大,更具体地为7:1或更大,仍然更具体地为8:1或更大,仍然更具体地为9:1,仍然更具体地为10:1或更大。用于本发明的钨(II)配合物的浓度的示例性范围相对于底物的量为0.04-0.001mol%。

[0035] 此外,低催化剂水平是重要的,因为这有效地降低了均相催化氢化反应的总体成本。

[0036] 在本发明的一个具体的实施方案中,底物(I)是乙酯或更高级酯,例如正丙酯、异丙酯、正丁酯、叔丁酯、异丁酯乃至更高级支链和无支链酯类。

[0037] 申请人发现,与末端不饱和烯酸甲酯相反,烯酸乙酯、烯酸丙酯或更高级烯酸酯类导致令人意外的速率加速。照此,当使用乙酯和更高级酯类时,可以使用较少的催化剂负载,且由此提供了还原酯官能团的更高的选择性。

[0038] 在末端不饱和乙酯或更高级烷基酯底物情况中的速率加速是令人意外和令人惊奇地高。而Saudan等人在*Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7473-7476中观察到,苯甲酸支链(异丙基)或更高级(苄基)烷基酯类比苯甲酸甲酯被更有效地还原,与在其 α -位上带有 CH_2 -基团的烷酸酯类或烯酸酯类相反,苯甲酸酯类是活化的酯类,其在还原反应中的活性无法与烷酸酯类比拟,其缺乏正邻位-基团效应。

[0039] 金属烷酸盐是用于本发明的优选的碱。所述金属可以是Na、K或Cs;而烷酸盐可以是 C_1 - C_{10} 烷酸盐,其可以是直链或支链的。

[0040] 可以使用1mol-当量/底物至1mol-当量/催化剂之间任意量的金属烷酸盐,而典型地用量为5-15%/底物,以得到可再现的结果并且保持碱贡献的成本低。

[0041] 用于碱/溶剂系统的溶剂可以是典型地用于均相催化氢化反应的任意溶剂。溶剂的非限制性实例包括:芳族溶剂,例如甲苯或二甲苯;烃溶剂,例如己烷或环己烷;醚类,例如四氢呋喃或MTBE;和极性溶剂,例如叔丁醇。应避免使用甲醇。优选的溶剂是醚类或呋喃类,例如THF或类似物,例如环戊基甲基醚(CPME)、甲基四氢呋喃,但也可以使用任意无环或环状聚醚类,例如二噁烷或四甘醇二乙醚。

[0042] 更具体地,所述反应以酯官能团的高度化学选择性和完全或基本上完全的转化率进行,条件是使用低水平溶剂乃至无溶剂系统。低水平溶剂包括<100%溶剂/底物重量当量(w/w)、<50%w/w、<25%w/w或优选<10%w/w。

[0043] 当使用溶剂时,其应用可以限于恰好足以使催化剂溶解/乳化和随后使由此制备的催化剂溶液转移和添加至底物的用量。除这些可忽略不计的溶剂-用量外,所述反应主要以无溶剂方式进行。

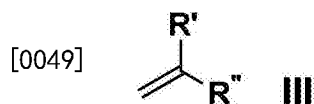
[0044] 在严格的无溶剂条件下,将催化剂溶于底物部分,然后将该部分添加到其余底物中,或反之亦然。

[0045] 特别有效的碱/溶剂系统包括KOMe的THF溶液或NaOMe的甲苯溶液。这些碱/溶剂系统优于Saudan等人(参见上文)为CO-选择性还原十一烯酸甲酯1a使用的系统NaOMe/THF。申请人已经发现,当与现有技术的碱/溶剂系统比较时,一些碱/溶剂系统例如NaOMe的甲苯溶液或KOMe的THF溶液显著地提高转换数(TON)和转换频率(TOF)。TON直接涉及指定转化率下的底物/催化剂比,而TOF是TON/单位时间,更完整地如Jens Hagen, *Industrial Catalysis: A Practical Approach*, Weinheim, Germany: Wiley-VCH2005中所述。

[0046] 在本发明的一个具体的实施方案中,牺牲用末端烯可以用在反应混合物中。

[0047] 尽管底物/催化剂之比、酯取代基R性质和碱/溶剂系统性质可以积极地影响效率和末端不饱和酯类例如I和II的酯-选择性均相催化氢化,但是期望避免酯官能团被还原后末端双键的氢化。

[0048] 可以调整反应条件(例如压力、温度)来影响上述情况,但申请人已经发现,牺牲用烯类例如末端烯III的应用在这方面有益。



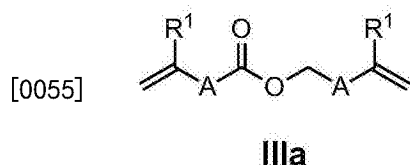
[0050] 这些烯类(III)选自末端单取代的烯类($R' = H$)或1,1-二取代的亚甲基化合物(R 和 $R' \neq H$)。 R 和 R'' 可以是H或任选取代的烷基、烯基或芳基。 R' 和 R'' 可以一起结合成一个环系或多个环系。该一个或多个环系可以是任选取代的。当表示 R' 或 R'' 的基团被取代时,取代基可以包含任意主族元素,例如O、S或N。更具体地,末端烯(III)选自任意末端 C_6-C_{30} 烯、二烯、三烯或多烯,所有它们均可以被取代或未取代。不饱和可以在例如异戊二烯、月桂烯、法呢烯中被共轭或作为芳族系统如苯乙烯中的组成部分,所有它们均任选被取代。

[0051] 当使用时,牺牲用烯的添加用量可以为0.1-10mol-等量,理想的用量为0.2-3mol当量。选择牺牲用烯的分子量,使得它易于通过蒸馏从氢化产物中分离。

[0052] 单取代的烯或1,1'-二取代的亚甲基添加剂(III)可以选自任意萜化合物,例如柠檬烯,或可以与其它双键共轭(例如在异戊二烯或月桂烯中)或可以与芳族系统共轭(例如在 α -甲基苯乙烯中)。

[0053] 在本发明的一个具体的实施方案中,选择本发明中使用的牺牲用烯III,使得它为低粘度液体。照此,它可以用作溶剂且可以用于溶解和辅助将催化剂添加到底物中,而不使用任意其它溶剂。由于牺牲用烯按照这种方式起作用,所以氢化由此可以在基本上无溶剂的条件下和允许在溶剂中添加催化剂的工业化条件下进行。

[0054] 还能够使用酯中间体IIIa作为牺牲用烯。这种中间体在本发明方法过程中通过使用还原的烯醇产物II对底物I进行转酯化而形成和蓄积,并且在IIIa的反应性低于I的情况下当I已经被完全消耗时该中间体发生还原。

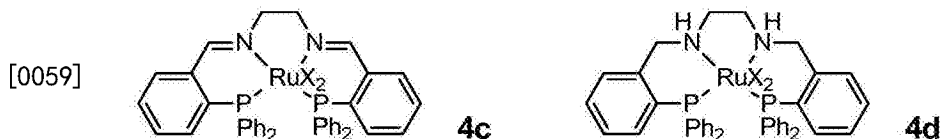


[0056] 因为II和III的末端双键异构化/氢化在反应结束时发生,所以当I已经被完全耗尽且仅有约1-10%的IIIa遗留和II尚未发生氢化和/或异构化时,优选终止该反应。后处理后,易于通过蒸馏从IIIa中分离II,这归因于它们极为不同的分子量。

[0057] 在本发明的一个具体的实施方案中,本发明的方法通过使用大于2000的底物/催化剂之比进行;和/或通过使用为如上文所定义的乙酯或更高级酯的酯底物(I)进行;和/或使用有效的碱/溶剂系统例如NaOMe/甲苯或KOMe/THF进行;和或使用如上文所定义的牺牲用烯进行。

[0058] 用于该反应的过渡金属配合物例如钌(II)配合物4a或4b自身在使用氢的羧酸酯的均相催化还原中可以不是催化剂。活性催化剂种类4c或4d可以在原位使用碱生成且可以

由RuX₂芯组成,其中X=H和/或卤化物。还应理解,配合物4c或4d可以独立地合成并且在无湿气和空气条件下使用且可以用于底物例如I的催化氢化。在RuX₂=RuH₂的情况中,不一定使用碱或使用远为减少量的碱。



[0060] 此外,催化剂4的配体的任意碳可以任选被取代。

[0061] 反应可以在高压釜中在1-80巴乃至更高的H₂压力下进行,更具体地为40-80巴或更高。本领域技术人员可以理解,可以调整H₂压力以优化所用配合物的水平。

[0062] 可以进行反应的温度可以根据例如熔点/沸点、所用底物粘度和极性和反应产物以及实现完全或基本上完全转化期望的反应时间这样的因素的不同而改变。然而,典型地,反应在50-120摄氏度进行。

[0063] 下文是一系列进一步作为起示例本发明作用的实施例。

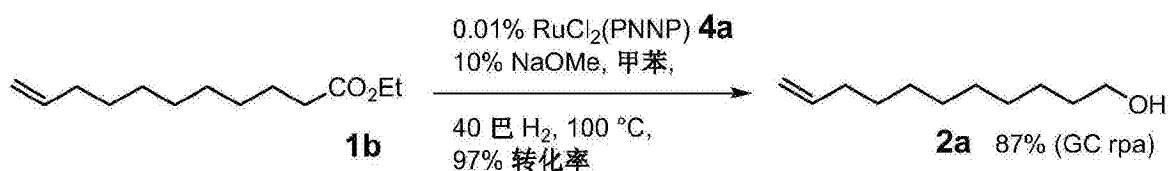
[0064] 一般条件:

[0065] 在使用前,通过快速色谱法和/或蒸馏纯化非商购的酯底物。

[0066] 非极性GCMS:50°C/2min,20°C/min200°C,35°C/min270°C。具有HP 7890A系列GC系统的GCMS Agilent 5975C MSD。非极性柱:来自SGE的BPX5,5%苯基95%二甲基聚硅氧烷0.22mm×0.25mm×12m。载气:氮。注射器温度:230°C。狭缝1:50。流速:1.0ml/min。传送线:250°C。MS-四极:106°C。MS-源:230°C。

[0067] 实施例1

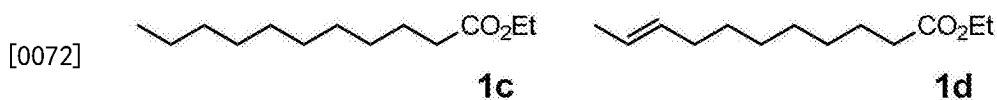
[0068]



[0069] 在氩气气氛中,将甲苯(3ml)加入到包含RuCl₂(PNNP)催化剂4a(2.5mg,0.01mol%)和NaOMe(0.163g,3mmol)的玻璃小瓶(50ml)中。在超声浴中处理该混悬液,直到得到淡红色溶液为止(3-5min),向其中加入10-十一烯酸乙酯(6.4g,29mmol)在甲苯(18ml)中的溶液。封盖小瓶(螺帽和硅氧烷塞),刺入针头,放入Parr高压釜。在使用磁搅拌器搅拌时,给高压釜中充3次氢,然后放入氢气压力(40巴)气氛中并加热至100°C。4小时后,终止加热,减压。向无色反应混合物中加入2% H₃PO₄(4ml)和乙醚(10ml)。用盐水洗涤有机相,用MgSO₄干燥,真空浓缩。GC-MS分析揭示出3%底物1b、87% 10-十一烯醇2a、9% 十一烷醇2b和1% 转酯化产物3。CO/DB选择性:91:9。

[0070] 十一-10-烯酸乙酯1b、10-十一烯醇2a和十一烷醇2b的分析数据与来自这些化合物的商购样品的分析数据相同。

[0071] 实施例2



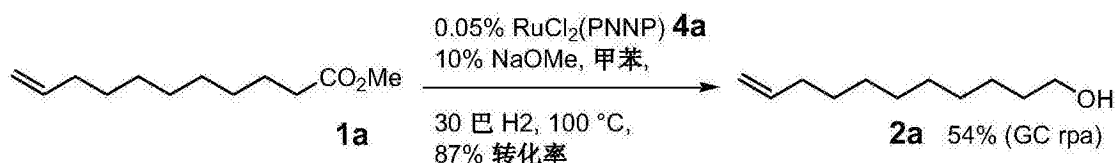
[0073] 该反应如实施例1中所述进行,但在THF (而不是甲苯)中,在30巴的氢气气氛下。4h后,检测到极不完全(16%)的转化,得到不期望的副产物1c(8%)和1d(8%)。

[0074] 十一酸乙酯1c的分析数据与来自文献的分析数据相同。

[0075] 已知十一-9-烯酸乙酯1d的分析数据部分来自文献(J.Org.Chem.27,3722,1962)。1d的MS:212(3%,M⁺),167(11%),166(20%),149(10%),137(12%),124(38%),123(20%),101(32%),88(42%),69(40%),55(100%),41(51%),29(27%)。

[0076] 实施例3

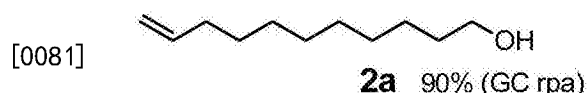
[0077]



[0078] 该反应如实施例1中所述进行,但使用十一烯酸甲酯1a和0.05%RuCl₂(PNNP)催化剂4a。3h后,通过GC检测到,87%转化成10-十一烯醇2a(54%)、9-十一烯醇2d(8%)、十一烷醇2b(15%)、十一酸甲酯2c(3%)和转酯化产物3(7%)。CO/末端双键(DB)选择性为68:32。

[0079] 10-十一烯醇2a、十一烷醇2b和十一酸甲酯2c的分析数据与得自这些化合物的商购样品的分析数据相同。9-十一烯醇2d的分析数据(部分在J.Organomet.Chem.691,5278,2006和参考文献中)和十一碳烯酸十一碳烯酯3(Tetrahedron63,11325,2007)与文献中所述的分析数据相同。2d的MS:152(5%, [M-18]⁺),124(7%),123(8%),110(11%),109(14%),96(29%),95(30%),82(44%),81(49%),68(49%),67(54%),55(100%),54(36%),41(43%)。

[0080] 实施例4



[0082] 在氩气气氛中,用超声将在甲苯(5ml)中的RuCl₂(PNNP)催化剂4a(7.5mg,0.01mol%)处理5min,得到细混悬液,在120ml Premex高压釜中在氩气气氛中将其加入到10-十一烯酸乙酯1b(19.2g,90mmol)和NaOMe(0.5g,9mmol)在甲苯(16ml)中的混悬液中。给高压釜充3次氢,然后在100°C在50巴氢气气氛中和使用高架搅拌的1200rpm下加热。6小时后,GC-分析揭示出6%底物1b、90%10-十一烯醇2a、4%十一烷醇2b。CO/DB选择性:96:4。20h后,冷却高压釜,减压,将高压釜内含物倾倒在2%H₃PO₄(10ml)上。相分离后,用水(2×30ml)洗涤有机相,用MgSO₄干燥,过滤,蒸发。根据GCMS和NMR,15.6g残余物由80%10-十一烯醇2a、15%十一烷醇2b和5%异构体2d组成。

[0083] 实施例5

[0084] 在氩气气氛中,用超声将在蒸馏和脱气的THF(5ml)中的RuCl₂(PNNP)催化剂4a(3.7mg,50ppm)处理5min,得到细混悬液,在120ml Premex高压釜中在氩气气氛中将其加入到KOME(0.63g,9mmol)在10-十一烯酸乙酯1b(19.2g,90mmol)和蒸馏和脱气的THF(58ml)中的混悬液中。给高压釜充3次氢,然后在100°C在50巴氢气气氛中和使用高架搅拌的1200rpm下加热。5小时后,终止加热,减压,将高压釜内含物倾倒在2%H₃PO₄(10ml)上。相分离后,用水(2×30ml)洗涤有机相,用MgSO₄干燥,过滤,蒸发。定量得到的物质的GC-分析揭示出94%

10-十一烯醇2a和6%十一烷醇2b。

[0085] 实施例6

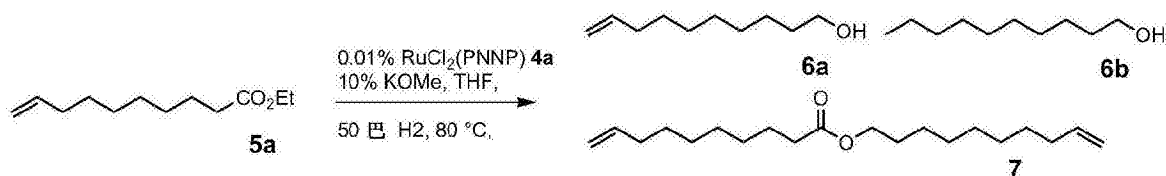
[0086] 在氩气气氛中,用超声将在蒸馏和脱气的THF (5ml) 中的RuCl₂ (PNNP) 催化剂4a (3.7mg, 50ppm) 处理5min,得到细混悬液,在120ml Premex高压釜中在氩气气氛中将其加入到KOMe (0.63g, 9mmol) 在10-十一烯酸乙酯1b (19.2g, 90mmol) 中的无溶剂混悬液中。给高压釜充3次氢,然后在100℃在50巴氢气气氛中和使用高架搅拌的1200rpm下加热。4小时后,终止加热,减压。GC-分析揭示出92%10-十一烯醇2a和8%十一烷醇2b。

[0087] 实施例7

[0088] 该反应如实施例6中所述进行,但使用RuCl₂ (PNHNHP) 催化剂4b。2小时后,GC-分析揭示出4%底物1a、90%10-十一烯醇2a、6%十一烷醇2b和1%十一-10-烯酸甲酯1a。CO/DB选择性:94:6。

[0089] 实施例8

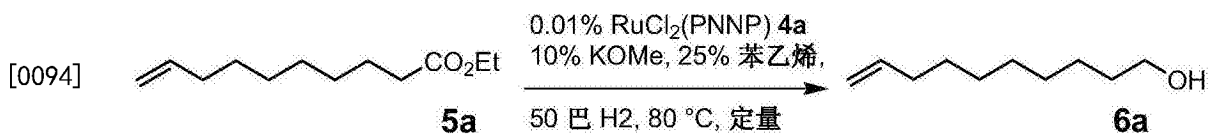
[0090]



[0091] 在氩气气氛中,用超声将在蒸馏和脱气的THF (5ml) 中的RuCl₂ (PNNP) 催化剂4a (7.6mg, 0.01%) 处理5min,得到细混悬液,在120ml Premex高压釜中在氩气气氛中将其加入到KOMe (0.63g, 9mmol) 在9-癸烯酸乙酯5a (18g, 91mmol) 中的混悬液 (P. Evans, M. Leffray, Tetrahedron 59, 7973-7981, 2003) 中。给高压釜充3次氢,然后在80℃在50巴氢气气氛中和使用高架搅拌的1200rpm下加热。3小时后,GC-分析揭示出86%癸-9-烯醇6a、10%癸醇6b和3%的中间体7。CO/DB选择性:90:10。

[0092] 癸-9-烯醇6a和癸醇6b的分析数据与得自商购样品例如Rosalva™的分析数据相同。9-癸烯酸9-癸烯酯7的分析数据与已知来自文献的分析数据相同,例如S. S. Narine等人, Ind. Eng. Chem. Res. 52, 2740, 2013。7的MS: 171 (1%), 153 (3%), 152 (4%), 139 (6%), 135 (8%), 123 (5%), 110 (16%), 109 (15%), 97 (20%), 96 (29%), 95 (16%), 84 (12%), 83 (34%), 82 (30%), 81 (22%), 69 (36%), 68 (28%), 67 (29%), 55 (100%), 54 (26%), 43 (16%), 41 (46%)。

[0093] 实施例9



[0095] 在氩气气氛中,用超声将在苯乙烯 (12.75g, 0.12mol) 中的RuCl₂ (PNNP) 催化剂4a (21mg, 0.01%) 处理5min,得到细混悬液,在120ml Premex高压釜中在氩气气氛中将其加入到KOMe (1.8g, 25mmol) 在9-癸烯酸乙酯5a (50g, 0.25mol) 中的混悬液中。给高压釜充3次氢,然后在80℃在50巴氢气气氛中和使用高架搅拌的1200rpm下加热。通过GC监测反应进程。5小时后, (96%癸-9-烯醇6a和4%癸醇6b, 根据GC) 终止加热,减压。在添加2% H₃PO₄ (30ml) 后,用水 (2×50ml) 洗涤有机相,用MgSO₄干燥,过滤,减压浓缩。用石蜡油 (4g) 和K₂CO₃ (0.3g)

处理粗产物(41g),在0.02mbar下蒸馏,得到33.2g(84%)产物(96%癸-9-烯醇6a和4%癸醇6b),在65℃为无色油状物。残余物:4.6g。

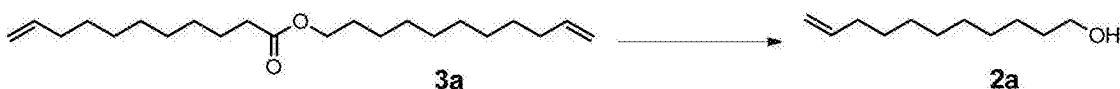
[0096] 反应特性:

[0097]

时间	底物5a	9-癸烯醇-9-癸烯酸酯7	癸-9-烯醇6a	癸醇6b
0h	100%	0%	0%	0%
2h	17%	18%	65%	0%
3h	7%	13%	80%	0%
4h	1%	4%	93%	3%
5h	0%	0%	96%	4%

[0098] 实施例10:

[0099]



[0100] 十一-10-烯酸十一-10-烯-1-基酯3a如B.Kowalczyk等人在Angew.Chem.Int.Ed.49,5737,2010中所述制备。

[0101] 反应如实施例9中所述、使用在苯乙烯(1.25g,12mmol)中的催化剂4a(4.2mg,0.02%)和在十一-10-烯酸十一-10-烯-1-基酯3a(8.4g,25mmol)中的KOMe(180mg,2,5mmol)进行。8小时后,通过GC检测到,98%转化成90%十一-10-烯醇2a和8%十一烷醇2b。CO/DB选择性92:8。

[0102] 实施例11:

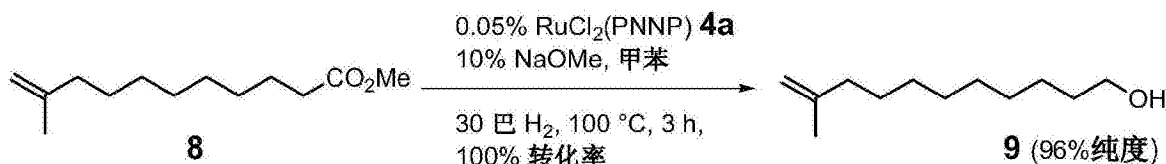


[0104] 为了制备底物5b,参见S.P.Morcillo等人,J.Org.Chem.76,2277,2011。

[0105] 反应如实施例9中所述、使用在苯乙烯(2.5g,23mmol)中的催化剂4a(4.5mg,0.01%)和在癸-9-烯酸甲酯5b(10g,54mmol)中的KOMe(380mg,5.4mmol)进行。7小时后,通过GC检测到,94%转化成85%癸-9-烯醇6a和9%癸-9-烯酸癸-9-烯-1-基酯7。

[0106] 实施例12:

[0107]



[0108] 在氩气气氛中,将甲苯(2ml)加入到包含磁搅拌棒、RuCl₂(PNNP)4a(1.7mg,0.05%)和NaOMe(23.0mg,10%)的玻璃小瓶(10ml)中。向该混悬液中加入根据A.Sharma等人Tetrahedron Lett.48,3705,2007制备的10-甲基十一-10-烯酸甲酯8(0.9g,4.24mmol)。封盖小瓶(螺帽和硅氧烷塞),刺入针头,放入Parr高压釜。在搅拌的同时,给高压釜中充1次氩气,2次氢气,放入氢气压力(30巴)气氛中,加热至100℃。3小时后,终止加热,减压。取等分的反应混合物,用MTBE(1.5ml)稀释,用于GC-MS和NMR分析,其显示100%的8转化成10-甲

基十一-10-烯-1-醇9 (96%) 和10-甲基十一-10-烯-1-基-10-甲基十一-10-烯酸酯10 (4%)。

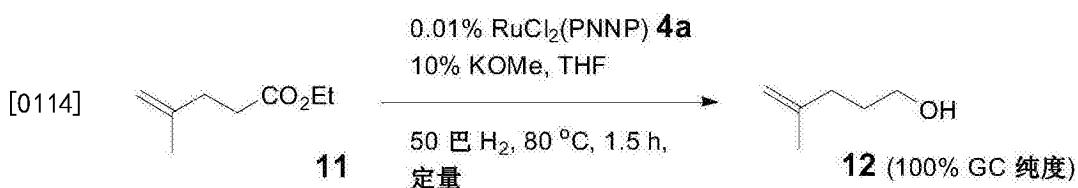
[0109] 9的分析数据:

[0110] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 4.67 (d, $J=9.35$, 2H), 3.60 (t, $J=6.70$, 2H), 1.99 (t, $J=7.58$, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.37-1.21 (m, 10H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 146.23, 109.55, 62.74, 37.84, 32.73, 29.60, 29.49, 29.46, 29.32, 27.63, 25.78, 22.37。 GC/MS: 184 (1%, M^+), 166 (2%, $[\text{M}-18]^+$), 151 (3%), 138 (2%), 123 (8%), 109 (16%), 95 (32%), 82 (54%), 69 (75%)。

[0111] 10-甲基十一-10-烯-1-基-10-甲基十一-10-烯酸酯10的分析数据:

[0112] GC/MS: 364 (1%, M^+), 199 (2%), 181 (9%), 163 (5%), 150 (7%), 137 (10%), 123 (15%), 110 (24%), 95 (48%), 82 (55%)。

[0113] 实施例13:



[0115] 反应如实施例8中所述进行,但使用在THF (5ml) 中的催化剂4a (7.6mg, 0.01%) 和在4-甲基戊-4-烯酸乙酯11 (12.9g, 91mmol) 和THF (58ml) 中的KOMe (0.63g, 9mmol)。标准后处理得到淡黄色粗油状物 (5.6g, 61%), 其包含4-甲基戊-4-烯-1-醇12, 根据GC, 纯度为100%。

[0116] 4-甲基戊-4-烯-1-醇12的分析数据与得自该化合物的商购样品的分析数据相同。