



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77947 (13) C2

(51) МПК

C07C 49/76 (2007.01)

C07C 49/784 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СОЛЕЙ БІЦИКЛІЧНИХ ДИКЕТОНІВ

1

(21) 2003043064

(22) 07.04.2003

(24) 15.02.2007

(31) 597/02

(32) 09.04.2002

(33) CH

(46) 15.02.2007, Бюл. № 2, 2007 р.

(72) Шнайдер Германн, DE, Люті Крістоф, CH

(73) СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, CH

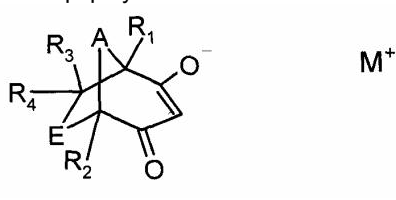
(56) WO 0206197, A2, 24.01.2002

SU 1697591, A3, 07.12.1991

EP 0338992, A2, 25.10.1989

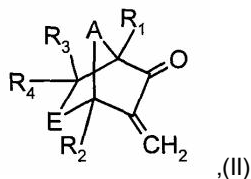
US 5834404, A, 10.11.1998

(57) 1. Спосіб одержання солей біциклічних дикетонів формули I



у якій кожний з R₁, R₂, R₃ і R₄ незалежно один від одного означає водневий атом, C₁-C₄алкіл, атом галогену, гідрокси, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄алкоксикарбоніл, гідроксикарбоніл або ціаногрупу; кожний з A і E незалежно один від одного означає C₁-C₂алкілен, який може бути заміщений один раз або до чотирьох разів C₁-C₄алкільною групою або атомом галогену, гідрокси, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄алкоксикарбоніл або ціаногрупу; а M⁺ означає іон лужного металу, іон лужноземельного металу або амонієвий іон, причому цей спосіб включає наступні стадії:

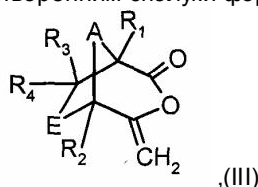
а) реакцію сполуки формули II



, (II)

2

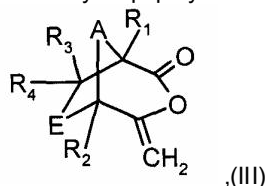
у якій R₁, R₂, R₃, R₄, A і E мають значення, вказані для сполуки формули I, у присутності окисника з утворенням сполуки формули III



, (III)

у якій R₁, R₂, R₃, R₄, A і E мають значення, вказані для сполуки формули I,
б) перетворення сполуки формули III в сполуку формули I або в присутності основи і каталітично ефективної кількості ціаніду, або в присутності алкоголяту лужного металу або алкоголяту або гідроксиду лужноземельного металу.

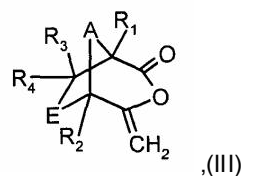
2. Сполука формули III



, (III)

у якій R₁, R₂, R₃, R₄, A і E мають значення, вказані для сполуки формули I у п. 1.

3. Застосування сполуки формули III



, (III)

у якій R₁, R₂, R₃, R₄, A і E мають значення, вказані для сполуки формули I у п. 1, для одержання сполуки формули I за п. 1.

(13) C2

(11) 77947

(19) UA

Даний винахід стосується способу одержання солей біциклічних 1,3-дикетонів і нових біциклічних енольних лактонових проміжних продуктів для застосування в цьому способі.

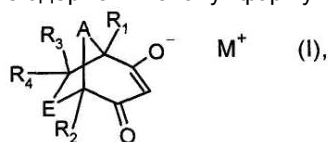
Біциклічні 1,3-дикетони, такі, як, наприклад, біцикло[3.2.1]октан-2,4-діон, є цінними проміжними продуктами при одержанні гербіцидів, таких, як описані, зокрема, у [WO 00/15615, WO 00/37437, WO 01/66522 і WO 01/94339].

Відомий ряд способів одержання таких 1,3-дикетонів. Так, наприклад, біциклічні 1,3-дикетони можуть бути отримані відповідно до відомих способів з відповідних сполук у сольовій формі.

Такий спосіб одержання біциклічних 1,3-дикетонів з відповідних солей описаний, наприклад, у [JP 10-265441]. Застосування аліфатичних ефірів 3-ацетилциклопентанкарбонових кислот, які одержують з 3-метиленбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону, як вихідних матеріалів для промислового одержання біцикло[3.2.1]октан-2,4-діону через відповідну натрієву сіль роблять такий спосіб занадто неекономічним, оскільки окисне розмикання циклу в присутності кислот і спиртів, наприклад з використанням сірчистої пероксокислоти в присутності метанолу, може привести до утворення не лише цільових аліфатичних ефірів, але також вільної 3-ацетилциклопентанкарбонової кислоти, яку необхідно знову перетворити у відповідний аліфатичний ефір здійсненням перед циклізацією додаткової реакційної стадії.

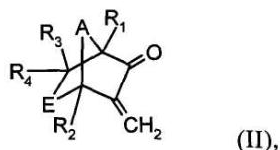
Отже, метою даного винаходу є розробка нового способу одержання солей біциклічних 1,3-дикетонів, здійснення якого дає можливість економічно одержувати ці солі з високим виходом продукту хорошої якості.

Таким чином, об'єктом даного винаходу є спосіб одержання сполук формули I

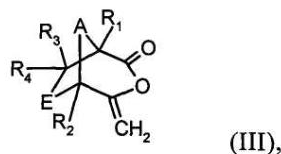


у якій кожний з R₁, R₂, R₃ і R₄ незалежно один від одного означає водневий атом, C₁-C₄алкіл, атом галогену, гідрокси, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄алкоксикарбоніл, гідроксикарбоніл або ціаногрупу; кожний з A і E незалежно один від одного означає C₁-C₂алкілен, який може бути заміщений один раз або до чотирьох разів C₁-C₄алкільною групою або атомом галогену, гідрокси, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄алкоксикарбоніл або ціаногрупу; а M⁺ означає іон лужного металу, іон лужноземельного металу або амонієвий іон, причому цей спосіб включає наступні стадії:

а) реакцію сполуки формули II



у якій R₁, R₂, R₃, R₄, A і E мають значення, вказані для формули I, у присутності окисника з утворенням сполуки формули III



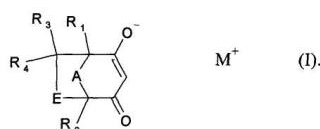
у якій R₁, R₂, R₃, R₄, A і E мають значення, вказані для формули I, а

б) потім перетворення цієї сполуки в сіль формули I або в присутності основи і каталітично ефективною кількістю ціаніду, або в присутності алкогляту лужного металу або алкогляту або гідроксиду лужноземельного металу.

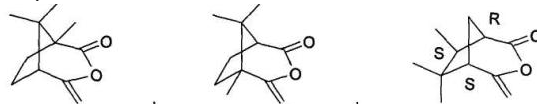
У вищевказаних визначеннях замісників алкільні групи можуть бути прямоланцюговими або розгалуженими, прикладом такої групи може служити метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил або трет-бутил. Алкокси являє собою, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси або трет-бутокси. Алкоксикарбоніл являє собою, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, н-бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл або трет-бутоксикарбоніл, переважно метоксикарбоніл або етоксикарбоніл.

M⁺ як іон лужного металу, іон лужноземельного металу або амонієвий іон являє собою, наприклад, натрієвий, калієвий, кальцієвий, магнієвий, триетиламонієвий або діізопропілетиламонієвий катіон.

Для поліпшеної ілюстрації точок приєднання у біциклічної сполуки можна також представити зображення сполук формули I у такий спосіб

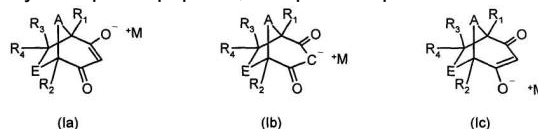


Оскільки сполуки формули III, які можуть бути отримані з хіральних сполук формули II, і вони також можуть знаходитися в хіральних формах, зокрема в таких, як



обсяг даного винаходу охоплює всі такі хіральні форми, способи їх одержання і їх застосування при одержанні хіральних сполук формули I.

Солі формули I можуть також зустрічатися в таутомерних формах, як проілюстровано нижче



Сполуки формули II відомі або можуть бути отримані відповідно до відомих методів. Одержання сполук формули II, у якій кожний з R₁, R₂, R₃ і R₄ означає водневий атом, A означає метилен і E

означає метилен, описані, наприклад, у [JP 10-265415].

Спосіб відповідно до винаходу особливо прийнятний для одержання сполук формули I, у якій

а) кожний з R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно один від одного означає водневий атом або C_1 - C_4 алкіл, кожний з A і E незалежно один від одного означає C_1 - C_2 алкілен, який може бути заміщений один раз або до чотирьох разів C_1 - C_4 алкільною групою, а M^+ означає іон лужного металу, іон лужноземельного металу або амонієвий іон;

б) кожний з R_1 і R_2 незалежно один від одного означає водневий атом або метил;

в) кожний з R_3 і R_4 незалежно один від одного означає водневий атом або метил;

г) A означає метилен, який може бути однократно або двократно заміщеним метильною групою, або етилен;

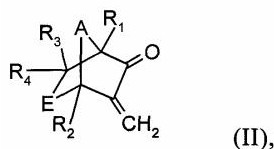
д) E означає метилен, який може бути однократно або двократно заміщеним метильною групою; і/або

е) M^+ означає натрієвий, триетиламонієвий або діізопропілетиламонієвий катіон.

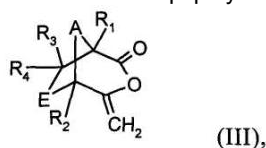
Спосіб відповідно до винаходу ще більш прийнятний для одержання сполук формули I, у якій кожний з R_1 , R_2 , R_3 і R_4 означає водневий атом, A означає метилен і E означає метилен, а M^+ означає натрієвий, триетиламонієвий або діізопропілетиламонієвий катіон.

Реакційна стадія а).

Кетони можна окисляти до аліфатичних ефірів у присутності окисників, таких, як перкислоти, наприклад пероцтова кислота, м-хлорпербензойна кислота і трифторпероцтова кислота, пероксид водню або пероксид водню в присутності каталітично ефективних кількостей діоксиду селену, причому в тільки що введену кисневу групу мігрує вуглецевий атом. Така реакція загальновідома як перегрупування Байєра-Віллігера. Зі спеціальної хімічної літератури відомо також, що різні стеричні, конформаційні й електронні ефекти, а також ефекти, викликані деформацією кільця, визначають положення, у якому віцинально по відношенню до карбонільної групи вводять кисневий атом. Отже, залишається несподіваним те, що відповідно до винаходу в біциклічних екзометиленкетонах з деформованим кільцем формули II

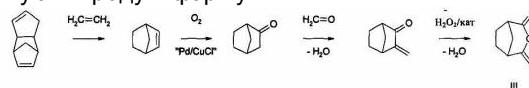


у якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A і E мають значення, вказані для формули I, з високим рівнем селективності можливе введення між карбонільною групою і екзометиленовою групою кисневої групи і що завдяки цьому можливе одержання біциклічних енольних лактонів формули III



які можна виділити, які стабільні і, що є великою перевагою для промислової технології, придатні для дистиляції.

Що стосується деяких сполук формули III, наприклад біцикло[3.2.1]октан-2,4-діону, то запропонований спосіб має особливі економічні й екологічні переваги, оскільки використовувані вихідні матеріали являють собою нафтохімічну сировину, з якої в результаті реакцій приєднання, реакцій конденсації з видаленням води й у принципі з використанням пероксиду водню як окисника ефективно і без утворення шкідливих стічних вод одержують продукт формули III



На реакційній стадії а) переважними окисниками для перетворення сполук формули II у сполуки формули III є органічні перкислоти, такі, як пероцтова кислота, трифторпероцтова кислота, пермурашина кислота, перпропіонова кислота, пербензойна кислота, м-хлорпербензойна кислота або монопероксифталева кислота, пероксид водню або пероксид водню в присутності каталітично ефективних кількостей діоксиду селену і, коли це доречно, у присутності додаткової кількості основи.

У переважному варіанті реакцію відповідно до реакційної стадії а) проводять у присутності основи в інертному розчиннику при температурах від -20 до 50°C, переважно від -15 до +15°C. Прийнятні розчинники включають, наприклад, дихлорметан, дихлоретан, оцтову кислоту, оцтовий ангідрид і їх суміші, наприклад дихлорметан і оцтову кислоту або оцтову кислоту й оцтовий ангідрид. Придатні основи включають, наприклад, ацетат натрію, ацетат калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат калію, карбонат кальцію, оксид барію, вторинний кислий фосфат калію і первинний кислий фосфат калію, переважно тригідрат ацетату натрію, коли використовують пероксид водню в оцтовій кислоті. Основу застосовують у кількості від 0,1 до приблизно 6екв., переважно від 1 до 3екв. Коли використовують каталітично ефективну кількість діоксиду селену, у переважному варіанті діоксид селену використовують лише в дуже невеликих кількостях, приблизно від 0,0001 до 1%.

На реакційній стадії а) окисник можна використовувати в менше ніж стехіометричній кількості або в еквімолярних кількостях, або аж до невеликого надлишку, до 1,4екв. У переважному варіанті окисник використовують у кількості, що менше стехіометричної. Для того щоб уникнути втрати селективності внаслідок наступного окислення сполуки формули III, переважне окислення до ступеня перетворення від 40 до 85%, переважно від 50 до 70%, причому вихідний матеріал, що не прореагував, повертають у процес. Після руйнування надлишку окисника і екстракційної обробки відповідно до звичайних методів вихідний матеріал формули II можна ефективно виділяти у формі низькокиплячого дистиляту. Такий технічний прийом вигідний, особливо для одержання сполук формули I у промисловому масштабі і їх наступного використання при одержанні біциклічних 1,3-дикетонів, оскільки одержувані продукти характе-

ризуються високим ступенем чистоти, у дуже значній мірі вільні від залишків і завдяки тому, що вони знаходяться в рідкому стані, мають хороші транспортувальні властивості (наприклад, придатні для транспортування по трубах). Залишок після перегонки можна або безпосередньо використовувати для одержання солей формули I, або, якщо потрібно, концентрувати дистиляцією до вмісту від 90 до 99%, наприклад для одержання чистих біциклічних 1,3-дикетонів похідних прямої реакцією із солями формули I.

Стадія б) способу

Відомо, що в присутності основ, таких, як, наприклад, метилат натрію, нагріванням у безводному бензолі деякі 6-метилентетрагідропіран-2-они можна перетворювати безпосередньо в 1,3-циклогександіони. Такий спосіб для випадків одержання 4,4-диметилциклогексан-1,3-діону і 4-фенілциклогексан-1,3-діону описаний у [J.Gen.Chem. USSR, 1964, 34, 3509].

Було встановлено, що цей спосіб можна дуже успішно застосовувати для конверсії енольних лактонів формули III у солі біциклічних 1,3-дикетонів з деформованим кільцем формули I відповідно до стадії б) способу.

З цією метою проводять реакцію сполуки формули III у присутності принаймні каталітично ефективних кількостей іонів алкоголяту лужного металу й алкоголяту лужноземельного металу в розчиннику. Для проведення цієї реакції алкоголяти лужних металів і лужноземельних металів можна використовувати в каталітично ефективних або стехіометричних кількостях. Коли застосовують каталітично ефективні кількості, необхідно додавати додаткову основу. Додаткову основу можна додавати в стехіометричних кількостях або у надлишку. Більш доцільно її використовувати в кількості від стехіометричної до невеликого надлишку. При цьому як додаткові основи можна застосовувати, наприклад, неорганічні основи, такі, як карбонати, наприклад карбонат калію, гідроксиди, наприклад гідроксид натрію або гідроксид калію, оксиди, наприклад оксид барію, і гідриди, наприклад гідрид натрію. Під каталітично ефективними кількостями алкоголятів лужних металів і лужноземельних металів слід розуміти кількості від 0,0001 до 25%, переважно від 1 до 10%.

У переважному варіанті здійснення способу відповідно до винаходу алкоголяти лужних металів і лужноземельних металів, особливо алкоголяти літію, натрію і калію, використовують без додаткової основи в стехіометричних кількостях або у надлишку, але особливо переважно в стехіометричних кількостях.

Переважними алкоголями лужних металів і лужноземельних металів є алкоголяти літію, натрію і калію, переважно метилати і етилати. Алкоголяти лужних металів і лужноземельних металів, які особливо переважні, являють собою метилат натрію, етилат натрію, ізопропілат натрію, н-бутилат натрію, трет-бутилат калію, пентилат натрію, трет-пентилат натрію, амілат натрію і 2-метоксіетилат натрію; ще більш переважний метилат натрію. Настільки ж прийнятне застосування безводних гідроксидів, наприклад гідроксиду літію, гідроксиду натрію або гідроксиду калію.

Розчинниками, які підходять для такого перетворення, є толуол, ксилол, хлорбензол, метилнафталін або спирти, такі, як метанол, етанол, ізопропанол і аміловий спирт, тетрагідрофуран, діоксан, апротонні розчинники, такі, як пропіонітрил, диметилформамід, N-метилпіролідон і диметилсульфоксид, 2-метил-5-етилпіридин і т.п., а також суміші таких розчинників, наприклад толуолу і диметилформаміду або толуолу з N-метилпіролідоном.

На реакційній стадії б) особливу перевагу віддають застосуванню толуолу, а як додатковий розчинник диметилформаміду або N-метилпіролідону, оскільки в цих обставинах можна особливо успішно осаджувати з реакційної суміші сполуки формули I і, отже, практично уникати наступних вторинних реакцій, що каталізуються основою.

На реакційній стадії б) розчинник або розчинники використовують у кількості, у якій сіль, переважно натрієва сіль, осаджується з реакційного середовища у формі, що легко кристалізується, а реакційна суміш залишається, проте, легко перемішуваною. Під час перетворення сполук формули III у сполуки формули I, у якій M^+ означає катіон лужного металу, переважно натрієвий катіон, доцільно використовувати особливі суміші розчинників, які включають толуол і приблизно від 1 до 15% диметилформаміду або приблизно від 1 до 15% N-метилпіролідону, причому особливу перевагу віддають суміші приблизно від 3 до 8% диметилформаміду в толуолі.

Залежно від розчинника процеси перетворення проводять при температурах приблизно від 0°C до точки кипіння і більш доцільно в безводних умовах. В особливо вигідному варіанті конверсію проводять у толуолі з використанням як основи метилату натрію в метанолі при температурі від 80°C до точки кипіння, причому для уникнення побічних реакцій метанол, який виділяється в процесі, безперервно відганяють.

Як матеріал, який спочатку завантажують, використовують переважно метилат натрію у формі його приблизно 30%-ного метанольного розчину в суміші толуолу і приблизно від 1 до 15% диметилформаміду, завдяки чому при нагріванні насамперед відганяють метанол до температури в голівці колони приблизно від 105 до 110°C, і лише потім сполуку формули III, розчинену в невеликій кількості толуолу, додають по краплях таким чином, щоб наступною дистиляцією з реакційної суміші безперервно відганяти метанол, який виділяється, і, отже, давати можливість солі формули I осаджуватися з реакційної суміші у формі чистих і дрібних кристалів, що легко перемішуються.

Коли процес перетворення проводять з використанням алкоголятних аніонів як каталізатора, як основу для осадження еноляту формули I також доцільно застосовувати катіон, який утворює відповідний алкоголят. Прийнятні кількості алкоголятів лужних металів становлять від 1,0 до 2,5екв., переважно від 1,0 до приблизно 1,5екв. Особливу перевагу віддають застосуванню як основи від 1,0001 до 1,1екв. метилату натрію.

Сполуки формули I можна або безпосередньо використовувати в реакційній суміші для наступних

перетворень, або, по-іншому, виділяти. Сполуки формули I можна виділяти з реакційної суміші фільтруванням відповідно до звичайних методів. Іншою можливістю є наступне перетворення сполук формули I у відповідні нейтральні біциклічні 1,3-дикетони, які, як уже сказано вище, є проміжними продуктами в одержанні гербіцидів.

Коли використовують метилат натрію в суміші толуолу з невеликою кількістю диметилформаміду або N-метилпіролідону, з цією метою або сполуки формули I, переважно їх натрієві солі, можна відфільтровувати, а потім нейтралізувати у водному розчині з застосуванням кислоти, наприклад соляної кислоти, сірчаної кислоти або оцтової кислоти, після чого виділяти за допомогою екстрагувальної речовини, наприклад етилацетату, трет-бутилметилового ефіру, дихлорметану, дихлоретану або хлорбензолу, або реакційну суміш, що містить натрієву сіль, можна нейтралізувати безпосередньо, введенням з перемішуванням водної кислоти, наприклад соляної кислоти міцністю від 2 до 10н., а потім екстрагувати додаванням, коли це доречно, іншого розріджувача, зокрема етилацетату, з метою одержати нейтральні біциклічні 1,3-дикетони. Нейтралізацію доцільно проводити з регулюванням рН, а отримані 1,3-дикетони екстрагують в інтервалі значень рН від 2 до 7, переважно в межах від 4 до 6.

В іншому варіанті здійснення способу відповідно до винаходу на реакційній стадії б) використовують каталітично ефективні кількості ціанідних іонів у присутності додаткової основи. Придатними основами служать переважно третинні аміни, такі, як триалкіламіни, наприклад триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін (основа Хюніга), три-n-бутиламін, N,N-диметиланілін і N-метилморфолін. Прийнятні також такі основи, як безводний гідроксид натрію, бікарбонат натрію і карбонат калію. Як переважне джерело ціанідних іонів використовують ціаніди лужних металів, наприклад ціанід натрію або ціанід калію, ціанід міді (I), органічні ціанідри, такі, як ацетонціанідрин, триалкілсилілціаніди, такі, як триметилсилілціанід, або третинних амонієвих основ, такі, як ціанід тетраетиламонію. У цьому варіанті здійснення способу відповідно до винаходу вміст використовуваного ціаніду лужного металу знаходиться в інтервалі від малої кількості до невеликого надлишку.

Ціаніди використовують у кількостях від 0,1 до приблизно 25%, переважно від 1 до приблизно 15%, у присутності додаткової основи, такої, як переважно триетиламін і основа Хюніга, причому кількість основи становить від 1 до 6екв., переважно від 1,1 до приблизно 2,5екв.

Цей переважний варіант способу відповідно до винаходу здійснюють в інертному розчиннику, такому, як n-гептан, толуол, ксилол, дихлорметан, дихлоретан, диметоксетан, тетрагідрофуран, діоксан, трет-бутилметиловий ефір, етилацетат, ацетон, 2-бутанон, ацетонітрил, пропіонітрил, диметилформамід або N-метилпіролідон, при температурі від -5 до приблизно +80°C, особливо переважно в ацетонітрилі або дихлорметані при температурі від приблизно 10 до приблизно 60°C.

Для процесів перетворення залежно від застосовуваних розчинників на реакційній стадії б) мож-

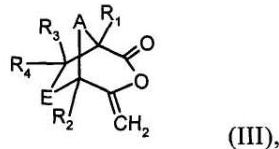
на використовувати необов'язкові добавки, наприклад такі, як хлорид літію і бромід літію, або міжфазні каталізатори, наприклад такі, як тетрабутиламонійбромід або переважно тетраетиламонійціанід, або осушувачі, такі, як сульфат магнію, або придатні молекулярні сита, але звичайно такі добавки не потрібні.

У даному варіанті здійснення способу одержання сполук формули I також існує можливість або виділяти ці останні, або використовувати безпосередньо в реакційній суміші для проведення наступних реакцій, наприклад з одержанням, як сказано вище, сполук з гербіцидною дією. Одержувані в такий спосіб амонієві солі формули I можна виділяти, наприклад, після відфільтрування невеликих кількостей твердих речовин, таких, як калієва сіль формули I, коли як каталізатор використовують ціанід калію, шляхом простого концентрування реакційної суміші випарюванням.

Можна також проводити наступну реакцію сполук формули I з одержанням відповідних нейтральних біциклічних 1,3-дикетонів, які, як сказано вище, служать як проміжні продукти при одержанні гербіцидів.

З цією метою нейтральні біциклічні 1,3-дикетони можна виділити додаванням води і кислоти як нейтралізуючого агента, наприклад соляної кислоти або сірчаної кислоти, а потім з регулюванням рН в інтервалі приблизно від 2 до 7, переважно приблизно від 4 до 6, для їх виділення за допомогою екстрагувальної речовини, наприклад етилацетату, трет-бутилметилового ефіру, дихлорметану або хлорбензолу.

Сполуки формули III



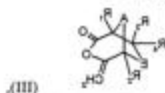
(III),

у якій R₁, R₂, R₃, R₄, A і E мають значення, вказані для формули I, являють собою цінні проміжні продукти при одержанні сполук формули I, які були створені переважно для способу, запропонованого відповідно до винаходу. Таким чином, ці сполуки охоплюються обсягом даного винаходу.

Сполуками формули III, особливо цінними для одержання сполук формули I, є переважно ті, у яких

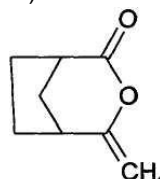
- а) кожний з R₁ і R₂ незалежно один від одного означає водневий атом або метил;
- б) кожний з R₃ і R₄ незалежно один від одного означає водневий атом або метил;
- в) A означає метилен, який може бути одно-кратно або двократно заміщеним метильною групою, або етилен; і/або
- г) E означає метилен, який може бути одно-кратно або двократно заміщеним метильною групою.

Як проміжний продукт при одержанні сполук формули I особливо прийнятна сполука формули III, у якій кожний з R₁, R₂, R₃ і R₄ означає водневий атом, A означає метилен і E означає метилен. Переважні сполуки формули III перераховані в наступній таблиці.

[illegible]

1.046	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.047	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.048	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.049	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.050	iso-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.051	n-C ₆ H ₁₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.052	iso-C ₆ H ₁₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.053	atrop-C ₈ H ₁₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.054	trp-C ₈ H ₁₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.055	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.056	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.057	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.058	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.059	iso-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.060	n-C ₆ H ₁₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.061	iso-C ₆ H ₁₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.062	atrop-C ₈ H ₁₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.063	trp-C ₈ H ₁₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.064	H	H	H	H	H	CHCH ₃	CH ₃
1.065	CH ₃	H	H	H	H	CHCH ₃	CH ₃
1.066	CH ₃	H	H	H	H	C(CH ₃) ₂	CH ₃
1.067	H	CH ₃	H	H	H	C(CH ₃) ₂	CH ₃
1.068	H	H	H	H	H	C(CH ₃) ₂	CH ₃
1.069	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH(CH ₃)
1.070	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
1.071	H	H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂
1.072	H	H	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃)
1.073	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃)
1.074	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₃
1.075	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ C(CH ₃) ₂
1.076	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂ CH ₂	CH ₃
1.077	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₂	C(CH ₃) ₂
1.078	Cl	H	H	H	H	C(CH ₃) ₂	CH ₃
1.079	CN	H	H	H	H	C(CH ₃) ₂	CH ₃
1.080	COOCH ₃	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.081	COOH	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.082	COOH	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.083	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂
1.084	H	H	H	H	H	CH(Cl)	CH ₂ CH ₂
1.085	H	H	H	H	H	CH ₂	CH(Cl)
1.086	H	H	H	H	Br	CH ₂	CH ₃
1.087	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₂	CH(COO-CH ₃)
1.089	CH ₃	OCH ₂	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH(COO-CH ₃)	CH(COO-CH ₃)
1.090	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH(COO-CH ₃)	
1.091	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C(CN)-(COOCH ₃)
1.092	H	H	OH	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH(COO-CH ₃)	
1.093	H	OH	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
1.094	H	COOCH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
1.095	H	COOH	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
1.096	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH(COO-CH ₃)	
1.097	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
1.098	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH(COO-CH ₃)	

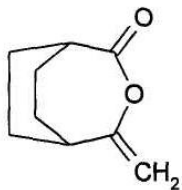
Приклад П1: одержання 4-метилєн-3-оксабікло[3.2.1]октан-2-ону



¹Я-ЯМР (CDCl₃): 4,42част./млн, d, 1H;
4,18част./млн, d, 1H; 3,08част./млн, 2H; 1,95-
2,08част./млн, 4H; 1,84част./млн, m, 1H;
1,67част./млн, m, 1H.

б) У реакційній посудині 95,2г 3-метиленбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону розчиняють у 400мл метиленхлориду, додають 32,6г тригідрату ацетату натрію і суміш охолоджують до температури -10°C. Далі з перемішуванням при температурі від -8 до -10°C впродовж 2,40год вводять 199мл 36-40%-ної пероцтової кислоти і реакційну суміш перемішують протягом наступних 2год при -10°C. Надалі реакційну суміш додають у 400г суміші води з льодом і органічною фазою відокремлюють і обробляють сумішшю 100г льоду з 100мл 15%-ного розчину сульфату натрію. Потім органічну фазу промивають 100мл 25%-ного розчину карбонату натрію, після чого 100мл води. Об'єднані водні фази промивають 200мл метиленхлориду. Далі об'єднані органічні фази за допомогою роторного випарника концентрують при температурі бані 50°C. Рідину, що залишилася, піддають фракційній перегонці в колонці під залишковим тиском 53Па з одержанням при температурі від 40 до 45°C 27г 3-метиленбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (вихідний матеріал) і при температурі від 55 до 60°C 60г 4-метилен-3-оксабіцикло[3.2.1]октан-2-ону, що відповідає виходу продукту 55,7% у перерахунку на вихідний матеріал і селективності 77,8% (у перерахунку на матеріал, який прореагував).

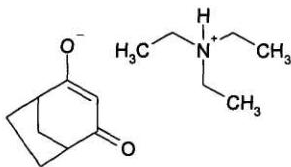
Приклад П2: одержання 4-метилєн-3-
оксабіцкло[3.2.2]нонан-2-ону з 3-
метилєнбіцкло[2.2.2]октан-2-ону (сполука
№1.070)



Аналогічно до прикладу П1 проводять взаємодію 955мг (7ммоль) 3-метилєнбіцкло[2.2.2]октан-2-ону з 1,64г (8,4ммоль) 32%-ної пероцтової кислоти в присутності 286мг (21ммоль) тригідрату ацетату натрію. Виділяють 1г 4-метилєн-3-оксабіцкло[3.2.2]нонан-2-ону. Після очищення хроматографією в колонці з використанням 10%-ного етилацетату в гексані у вигляді масла одержують чистий 4-метилєн-3-оксабіцкло[3.2.2]нонан-2-он.

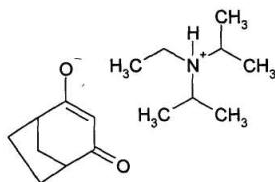
^1H -ЯМР (CDCl_3): 4,62част./млн, "s", 1H; 4,25част./млн, "s", 1H; 2,9-3,0част./млн, 2H; 1,9-2,1част./млн, 2H; 1,7-1,9част./млн, 6H.

Приклад П3: одержання триетиламонієвої солі 4-гідроксибіцкло[3.2.1]окт-3-єн-2-ону з 4-метилєн-3-оксабіцкло[3.2.1]октан-2-ону



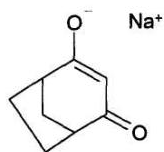
2,76г (20ммоль) 4-метилєн-3-оксабіцкло[3.2.1]октан-2-ону при температурі 55°C витримують протягом 2,5год у присутності 2,23г (20ммоль) триетиламіну і 0,13г (2ммоль) ціаніду калію. Каламутну реакційну суміш фільтрують через допоміжну речовину для фільтрування Нуфл[®] і випарюють досуха. У вигляді смолистого гігроскопічного продукту одержують триетиламонієву сіль 4-гідроксибіцкло[3.2.1]окт-3-єн-2-ону.

Приклад П4: одержання етилдіізопропіламонієвої солі 4-гідроксибіцкло[3.2.1]окт-3-єн-2-ону з 4-метилєн-3-оксабіцкло[3.2.1]октан-2-ону



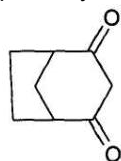
Аналогічно до прикладу П3 1,38г (10ммоль) 4-метилєн-3-оксабіцкло[3.2.1]октан-2-ону перемішують протягом 12год у присутності 1,29г (10ммоль) основи Хюніга і 0,13г ціаніду калію в 10мл ацетонітрилу. Тверді компоненти (калієві солі) відфільтровують і фільтрат випарюють досуха з одержанням у вигляді смоли етилдіізопропіламонієвої солі 4-гідроксибіцкло[3.2.1]окт-3-єн-2-ону.

Приклад П5: одержання натрієвої солі 4-гідроксибіцкло[3.2.1]окт-3-єн-2-ону



При температурі 110°C 30%-ний розчин 12,1г (0,22моля) метилату натрію в метанолі по краплях вводять у розчин 190мл толуолу і 10мл диметилформаміду, причому дистиляцією безперервно видаляють метанол. Потім в утворену суспензію протягом 30-хвилинного періоду, продовжуючи видалення метанолу дистиляцією, по краплях додають 20,7г (0,15моля) 4-метилєн-3-оксабіцкло[3.2.1]октан-2-ону в 20мл толуолу. Після перемішування протягом наступних 2год при температурі кипіння реакційній суміші дають охолонути і продукт, який випав в осад, відфільтровують і промивають толуолом.

Приклад П6: перетворення натрієвої солі з прикладу П5 у біцкло[3.2.1]октан-2,4-діон



Натрієву сіль 4-гідроксибіцкло[3.2.1]окт-3-єн-2-ону, отриману за викладеним вище, вводять у 300мл суміші води з льодом і за допомогою концентрованої соляної кислоти рН доводять до 3, осаджуючи у вигляді твердої речовини нейтральний біцкло[3.2.1]октан-2,4-діон, який екстрагують етилацетатом, промивають водою, сушать над сульфатом натрію і концентрують випарюванням до об'єму приблизно 50мл. Продукт, що випав в осад, (15,2г, вихід: 73,3%) являє собою чистий біцкло[3.2.1]октан-2,4-діон, температура плавлення якого становить 128-129°C.

Приклад П7: пряме перетворення в біцкло[3.2.1]октан-2,4-діон без виділення натрієвої солі 4-гідроксибіцкло[3.2.1]окт-3-єн-2-ону

Як початкову порцію, що завантажується в реакційну посудину, використовують 4,27г (79ммоль) метилату натрію в 40мл диметилсульфоксиду. У цей розчин протягом 2,5год при температурі від 25 до 35°C з перемішуванням додають розчин 7,2г (52ммоль) 4-метилєн-3-оксабіцкло[3.2.1]октан-2-ону в 20мл диметилсульфоксиду. Через додатково 0,5год реакційну суміш розбавляють 200мл води і двічі екстрагують 100мл етилацетату. Об'єднані органічні фази промивають 100мл води. Далі водні фази об'єднують, з використанням приблизно 35мл 2н. соляної кислоти рН доводять до 3 і чотири рази екстрагують, використовуючи кожного разу 400мл етилацетату. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і за допомогою роторного випарника концентрують. Коричневу тверду речовину, що залишається, відокремлюють фільтруванням через силікагель і одержують 6,3г (46ммоль) біцкло[3.2.1]октан-2,4-діону із вмістом основної речовини 93%, що відповідає виходу продукту 81,4%, і температурою плавлення від 129 до 130°C.

Приклад П8: пряме перетворення в біцикло[3.2.1]октан-2,4-діон без виділення триетиламонієвої солі 4-гідроксибіцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-ону. Аналогічно до прикладу П3 2,76г (20ммолів) 4-метилен-3-оксабіцикло[3.2.1]октан-2-ону при кімнатній температурі перемішують протягом 15год у присутності 2,23г (22ммоль) триетиламіну і 0,13г (2ммоль) ціаніду калію в 10мл ацетонітрилу. Суміш витримують при 55°C впродовж наступних

30хв, а потім розчиняють у воді і з використанням етилацетату при рН10 видаляють нейтральні компоненти. Водну фазу, підкислену до рН2, екстрагують етилацетатом, сушать над сульфатом натрію і концентрують випарюванням, одержуючи 2,05г вихід: 74,3%) чистого біцикло[3.2.1]октан-2,4-діону, температура плавлення якого становить від 129 до 130°C.