



(51) МПК  
*C07C 1/20* (2006.01)  
*C07C 1/207* (2006.01)  
*C07C 13/23* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013111788/04, 15.03.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 15.03.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 15.03.2013

(45) Опубликовано: 10.07.2014 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: S.Serra, I.Nobile, *Chemoenzymatic preparation of the p-menth-1,5-dien-9-ol stereoisimers and their use in the enantiospecific synthesis of natural p-menthane monoterpenes*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, 22, 1455-1463. U.Kobold, O.Vostrowsky, H.J.Bestmann, K.H.Kubeczka, *Strukturaufklaerung von C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>-Dehydroterpenen durch Reactionsgaschromatographie* (см. прод.)

Адрес для переписки:

630090, г.Новосибирск, пр. Академика  
 Лаврентьева, 5, Институт катализа им. Г.К.  
 Борескова, патентный отдел, Юдиной Т.Д.

(72) Автор(ы):

Аникеев Владимир Ильич (RU),  
 Сивцев Владислав Петрович (RU),  
 Волчо Константин Петрович (RU),  
 Салахутдинов Нариман Фаридович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук (ИК СО РАН) (RU),  
 Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1,5,8-ПАРА-МЕНТАТРИЕНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения 1,5,8-п-ментатриена в реакциях превращения карвона или карвеола в присутствии катализатора. Способ характеризуется тем, что реакцию превращения карвона или карвеола осуществляют в сверхкритическом двухкомпонентном растворителе, который включает в себя CO<sub>2</sub> и изопропиловый спирт при

температуре 220-300°C и давлении 150-200 атм на гетерогенном катализаторе оксиде алюминия Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Использование настоящего способа позволяет увеличить скорость химического процесса, позволяет непрерывно получать целевой продукт и контролировать селективность его образования. 1 з.п. ф-лы, 2 пр.

(56) (продолжение):

*Nachweis neuer Terpenkomponenten in etherischen Oelen*, *Lieb. Ann. Chem.*, 1987, 557-559. SU 35190 A1, 31.03.1934

RU  
 2 5 2 2 4 3 4  
 C 1

RU  
 2 5 2 2 4 3 4  
 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07C 1/20* (2006.01)  
*C07C 1/207* (2006.01)  
*C07C 13/23* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2013111788/04, 15.03.2013

(24) Effective date for property rights:  
15.03.2013

Priority:

(22) Date of filing: 15.03.2013

(45) Date of publication: 10.07.2014 Bull. № 19

Mail address:

630090, g.Novosibirsk, pr. Akademika Lavrent'eva,  
5, Institut kataliza im. G.K. Boreskova, patentnyj  
otdel, Judinoj T.D.

(72) Inventor(s):

Anikeev Vladimir Il'ich (RU),  
Sivtsev Vladislav Petrovich (RU),  
Volcho Konstantin Petrovich (RU),  
Salakhutdinov Nariman Faridovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe  
uchrezhdenie nauki Institut kataliza im. G.K.  
Boreskova Sibirskogo otdelenija Rossijskoj  
akademii nauk (IK SO RAN) (RU),  
Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe  
uchrezhdenie nauki Novosibirskij institut  
organicheskoy khimii im. N.N. Vorozhtsova  
Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii nauk  
(NIOKh SO RAN) (RU)

(54) **METHOD OF PRODUCING 1,5,8-PARA-MENTHATRIENE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: carvone or carveol conversion reac-  
tion is carried out in a supercritical two-component  
solvent which contains CO<sub>2</sub> and isopropyl alcohol at  
temperature of 220-300°C and pressure of 150-200 atm

on a heterogeneous aluminium oxide Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst.

EFFECT: use of the present method accelerates the  
chemical process, enables to obtain the end product  
continuously and control selectivity of formation of the  
end product.

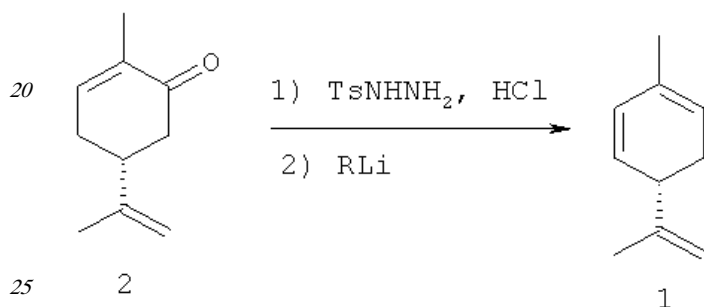
2 cl, 2 ex

Изобретение относится к области синтеза органических соединений, а именно к способам их получения в новых реакционных средах-растворителях с участием гетерогенных катализаторов, выбору условий проведения реакций, в частности превращений терпеновых соединений и их кислородсодержащих производных.

1,5,8-н-Ментатриен формулы 1 [2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекса-1,3-диен] {схема 1) используется в синтезе природных соединений и их аналогов (M.Roenn, P.G.Andersson, J.-E.Baeckvall, Acta Chemica Scandinavica, 1998, 52, 524), в том числе обладающих ценными органолептическими свойствами (S.Serra, I.Nobile, Tetrahedron: Asymmetry, 2011, 22, 1455) или высокой биологической активностью (K.C.Nicolaou, T.R.Wu, D.Sarlah, D.M.Shaw, E.Rowcliffe, D.R.Burton, J. Am. Chem. Soc, 2008, 130, 11114).

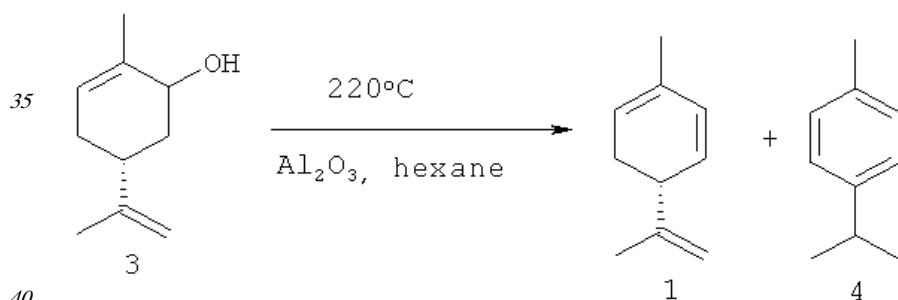
Соединение 1 может быть синтезировано из карвона 2 в соответствии со Схемой 1 (S.Serra, I.Nobile, Tetrahedron: Asymmetry, 2011, 22, 1455; M.Roenn, P.G.Andersson, J.-E.Baeckvall, Acta Chemica Scandinavica, 1998, 52, 524). Недостатками этого метода являются его двухстадийность, необходимость применения пожароопасных литийорганических соединений, а также необходимость использования абсолютных растворителей и инертных газов

Схема 1



В работе (U.Kobold, O.Vostrowsky, H.J.Bestmann, K.H.Kubeczka, Lieb. Ann. Chem., 1987, 557) было зафиксировано образование соединения 1 из карвеола 3 в испарителе газового хроматографа, куда предварительно был помещен  $Al_2O_3$ , однако основным продуктом превращения был п-цимол 4 (Схема 2), содержание которого превышало содержание 1,5,8-н-ментатриена 1 в два раза

Схема 2



Изобретение решает задачу эффективного синтеза 1,5,8-н-ментатриена 1 из карвона 2 или карвеола 3 с высокой производительностью в непрерывном режиме за времена контакта в несколько минут в одну препаративную стадию.

Для решения этой задачи используются:

- 1) сверхкритический двухкомпонентный растворитель, включающий в себя  $CO_2$  и изопропиловый спирт;
- 2) гранулированный оксид алюминия  $Al_2O_3$  в качестве катализатора, обеспечивающий и проведение восстановления карвона 2 в карвеол 3, и дегидратацию карвеола 3 в 1,5,8-

n-ментатриен 1;

3) трубчатый реактор проточного типа, что позволяет проводить превращения за короткие времена контакта.

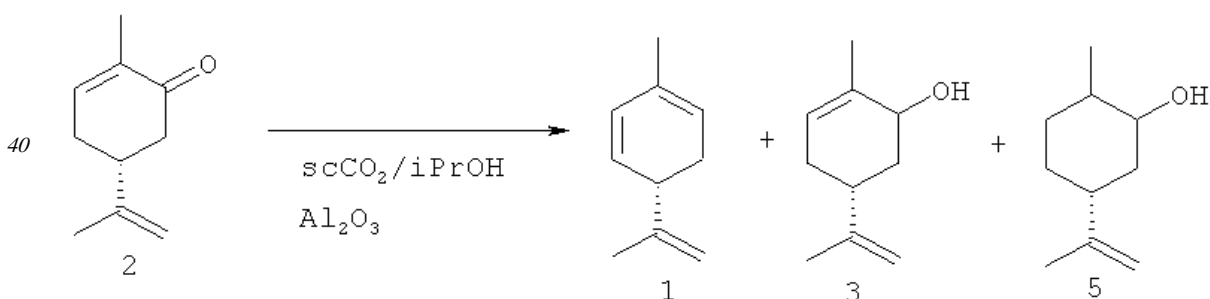
Способ получения 1,5,8-n-ментатриена 1 из карвона 2 осуществляют в сверхкритическом растворителе с применением экспериментальной установки на основе трубчатого реактора проточного типа, содержащего гранулированный гетерогенный катализатор  $Al_2O_3$ . Исходную смесь подают в реактор двумя потоками. Первый поток - сверхкритический  $CO_2$  (расход 5.0 мл/мин) - при помощи шприцевого насоса подают в смеситель, расположенный на входе в реактор, через теплообменник, где нагревают до температуры реакции. Второй поток (расход 3.0 мл/мин) - раствор карвона 2 в изопропиловом спирте - подают в тот же смеситель при помощи поршневого насоса. Применение  $CO_2$  в качестве компонента комплексного растворителя позволяет проводить превращения при более низких температурах за счет снижения критических параметров.

Реакцию проводят в интервале температур  $T=220-300^\circ C$ , предпочтительно  $260^\circ C$  и давления  $P=150-200$  атм. Время контакта составляет менее 6 мин. Реакционную смесь на выходе реактора охлаждают и собирают. Состав жидких продуктов реакции анализируют методом хроматомасс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent 6890N с квадрупольным масс-анализатором Agilent 5973N в качестве детектора. Для анализа используют кварцевую колонку HP-5MS (сополимер 5%-дифенил-95%-диметилсилоксана) длиной 30 м, внутренним диаметром 0.25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0.25 мкм. Развертка - от  $m/z$  29 до  $m/z$  500. Качественный анализ продуктов реакции осуществляют сравнением полных масс-спектров с соответствующими литературными данными и с данными библиотек NIST (190825 соединений) и Wiley7 (375000 масс-спектров). Состав смесей рассчитывают, исходя из площадей пиков компонентов в хроматограммах.

Конверсия карвона составляет 83%, селективность по 1,5,8-n-ментатриену 1 составляет 46%, дигидрокарвеолу 5-37% и карвеолу 3-17% (схема 3). Учитывая значительную разницу в температурах кипения, соединение 1 может быть легко отделено от исходного карвона 2 и спиртов 3 и 5.

Очевидно, на первой стадии реакции протекает восстановление карвона 2 в карвеол 3 по реакции Меервейна-Пондорфа-Верлея, в качестве восстановителя выступает изопропиловый спирт, который превращается в ацетон. Далее карвеол 3 подвергается дегидратации в 1,5,8-n-ментатриен 1

Схема 3



Образующийся в качестве промежуточного продукта карвеол 3 также может быть превращен в 1,5,8-n-ментатриен 1. Например, при проведении реакции с использованием в качестве исходного соединения карвеола 3 в описанной выше установке при  $260^\circ C$ , конверсия карвеола 3 составляет 87%, а селективность по 1,5,8-n-ментатриену 1-47%.

Для получения (4S)- или (4R)-энантиомера соединения 1 нужно использовать в качестве исходных соединений соответствующие энантиомеры карвона 2 или карвеола 3.

Таким образом, предложенный метод позволяет получать 1,5,8-п-ментатриен 1 из карвона 2 с приемлемым выходом в одну препаративную стадию за времена контакта менее 6 мин без использования дорогостоящих реагентов и взрывоопасных растворителей.

Сущность изобретения иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Синтез 1,5,8-п-ментатриена 1 исходя из карвона 2.

10 Превращение карвона 2 в 1,5,8-п-ментатриен 1 осуществляют с применением экспериментальной установки с использованием трубчатого проточного реактора (6.0×8.0 мм, длина 3.0 м), загруженного гранулированным гетерогенным катализатором оксидом алюминия  $Al_2O_3$  объемом 42 см (39.1 г). В реактор загружают  $Al_2O_3$  (Macherey-Nagel, pH  $7 \pm 0.5$ , свободная поверхность по BET -  $130 \text{ м}^2/\text{г}$ ) с размером зерна 50-200 мкм.

15 Исходную смесь подают в реактор двумя потоками. Первый поток - сверхкритический  $CO_2$  (расход 5.0 мл/мин) - при помощи шприцевого насоса подают в смеситель, расположенный на входе в реактор, через теплообменник, где нагревают до температуры реакции. Второй поток (расход 3.0 мл/мин) - 1%-ный раствор карвона 2 в изопропиловом спирте подают в тот же смеситель при помощи поршневого насоса.

20 Реакцию проводят в интервале температур  $T=220-300^\circ\text{C}$  и давления  $P=150-200 \text{ атм}$ . Время контакта составляет ~ 5.3 мин. Реакционную смесь на выходе реактора охлаждают, собирают и отправляют на анализ.

25 Конверсия карвона составляет 83%, селективность по 1,5,8-п-ментатриену 1 составляет 46%, дигидрокарвеолу 5 - 37% и карвеолу 3 - 17% (схема 3).

Пример 2. Синтез 1,5,8-п-ментатриена 1 исходя из карвеола 3.

30 Превращение карвона 3 в 1,5,8-п-ментатриен 1 осуществляют с применением экспериментальной установки с использованием трубчатого проточного реактора (6.0×8.0 мм, длина 3.0 м), загруженного гранулированным гетерогенным катализатором оксидом алюминия  $Al_2O_3$  объемом 42 см (39.1 г). В реактор загружают  $Al_2O_3$  (Macherey-Nagel, pH  $7 \pm 0.5$ , свободная поверхность по BET ~  $130 \text{ м}^2/\text{г}$ ) с размером зерна 50-200 мкм.

35 Исходную смесь подают в реактор двумя потоками. Первый поток - сверхкритический  $CO_2$  (расход 5.0 мл/мин) - при помощи шприцевого насоса подают в смеситель, расположенный на входе в реактор, через теплообменник, где нагревают до температуры реакции. Второй поток (расход 3.0 мл/мин) - 1%-ный раствор карвеола 3 в изопропиловом спирте подают в тот же смеситель при помощи поршневого насоса.

Реакцию проводят в интервале температур  $T=220-300^\circ\text{C}$  и давления  $P=150-200 \text{ атм}$ . Время контакта составляет ~ 5.3 мин. Реакционную смесь на выходе реактора охлаждают, собирают и отправляют на анализ.

40 Конверсия карвеола составляет 87%, селективность по 1,5,8-п-ментатриену 1 составляет 47%, дигидрокарвеолу 5 - 5% и п-цимолу 4 - 18%.

45 Как видно из описания, изобретение решает задачу контролируемого одностадийного получения 1,5,8-п-ментатриена 1 в реакциях превращения карвона 2 или карвеола 3 в выбранном сверхкритическом растворителе на гетерогенном катализаторе  $Al_2O_3$  и направлено на получение ценного промежуточного соединения для парфюмерно-косметического и фармацевтического применения.

Осуществление химических превращений в сверхкритических флюидах-растворителях может быть положено в основу современных технологий получения широкого класса

промышленно важных органических соединений, лекарственных и душистых веществ.

#### Формула изобретения

- 5 1. Способ получения 1,5,8-н-ментатриена в реакциях превращения карвона или карвеола в присутствии катализатора, отличающийся тем, что реакцию превращения карвона или карвеола осуществляют в сверхкритическом двухкомпонентном растворителе, который включает в себя  $\text{CO}_2$  и изопропиловый спирт при температуре 220-300°C и давлении 150-200 атм на гетерогенном катализаторе оксиде алюминия  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .
- 10 2. Способ по п.1, отличающийся тем, что способ осуществляют в трубчатом реакторе проточного типа.

15

20

25

30

35

40

45