



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 425 040** (13) **C1**

(51) МПК  
*C07D 301/06* (2006.01)  
*C07D 303/02* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010106867/04, 24.02.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
24.02.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.02.2010

(45) Опубликовано: 27.07.2011 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: EP 1172142 A1, 16.01.2002. RU 2235712 C1,  
10.09.2002. RU 2303034 C1, 20.07.2007.

Адрес для переписки:

630090, г.Новосибирск-90, пр. Ак.  
Лаврентьева, 9, НИОХ СО РАН, отдел  
ИСИИ, Е.И. Витяевой

(72) Автор(ы):

Лаев Сергей Сергеевич (RU),  
Фоменко Владислав Викторович (RU),  
Салахутдинов Нариман Фаридович (RU)

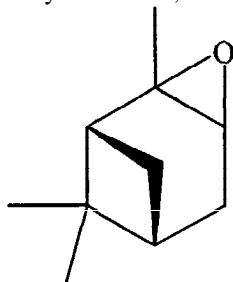
(73) Патентообладатель(и):

Новосибирский институт органической  
химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского  
отделения Российской академии наук  
(НИОХ СО РАН) (RU)

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2,3-ЭПОКСИПИНАНА ИЗ СКИПИДАРА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области химии  
терпеновых соединений, а именно к  
получению 2,3-эпоксипинана формулы I



Способ заключается в следующем:  
скипидар, содержащий 75.6%  $\alpha$ -пинена,  
обрабатывают разбавленной перекисью

водорода в ацетонитриле в условиях  
каталитического действия сульфата марганца в  
присутствии бикарбоната натрия и  
салициловой кислоты. Реакционную смесь  
экстрагируют хлористым метиленом и  
вакуумной разгонкой реакционной массы  
выделяют 2,3-эпоксипинан 90%-ной чистоты с  
выходом 26% и фракцию, обогащенную (62%)  
непрореагировавшим  $\alpha$ -пиненом, которую  
эпоксидируют повторно. Технический  
результат изобретения - создание простого,  
экономичного и технологичного способа  
производства 2,3-эпоксипинана для получения  
ряда медицинских, технических, парфюмерных  
препаратов.

RU 2 425 040 C1

RU 2 425 040 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
*C07D 301/06* (2006.01)  
*C07D 303/02* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2010106867/04, 24.02.2010

(24) Effective date for property rights:  
24.02.2010

Priority:

(22) Date of filing: 24.02.2010

(45) Date of publication: 27.07.2011 Bull. 21

Mail address:

630090, g.Novosibirsk-90, pr. Ak. Lavrent'eva, 9,  
NIOKh SO RAN, otdel ISiI, E.I. Vitjaevoj

(72) Inventor(s):

**Laev Sergej Sergeevich (RU),  
Fomenko Vladislav Viktorovich (RU),  
Salakhutdinov Nariman Faridovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Novosibirskij institut organicheskoj khimii im.  
N.N. Vorozhtsova Sibirskogo otdelenija  
Rossijskoj akademii nauk (NIOKh SO RAN) (RU)**

**(54) METHOD OF PRODUCING 2,3-EPOXYPINANE FROM TURPENTINE**

(57) Abstract:

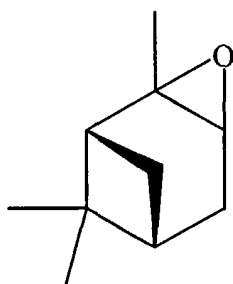
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to chemistry of  
terpene compounds, specifically to production of 2,3-  
epoxypinane of formula I

following: turpentine containing 75.6%  $\alpha$ -pinene is treated with diluted hydrogen peroxide in acetonitrile under conditions of catalytic action of manganese sulphate in the presence of sodium bicarbonate and salicylic acid. The reaction mixture is extracted with methylene chloride and the reaction mass undergoes vacuum distillation to extract 2,3-epoxypinane with 90% purity with output of 26% and a fraction rich in unreacted  $\alpha$ -pinene (62%), which is re-epoxydated.

EFFECT: simple, cheap and efficient method of producing 2,3-epoxypinane for preparation of several medical, industrial and perfume preparations.

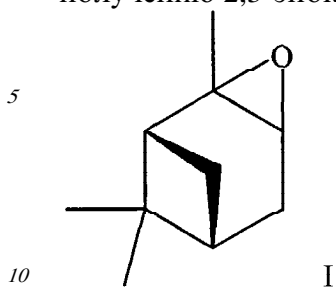
1 cl, 3 ex



I.

The method involves the

Изобретение относится к области химии терпеновых соединений, а именно к получению 2,3-эпоксипинана формулы I



Монотерпеноиды, извлекаемые из доступного и возобновляемого растительного сырья, всегда вызывали интерес как объекты для дальнейшей функционализации с целью получения ценных синтонов. В частности, в ряду  $\alpha$ -пинена необходима  
 15 разработка способов, позволяющих окислить молекулу, не разрушив пинановый остов, с выходом на ценные кислородсодержащие полупродукты, которые находят широкое применение в дальнейшем. Так, соединение I может быть применено для получения продуктов, используемых как промежуточные при синтезе различных ароматизирующих (душистых), фармацевтических и парфюмерных  
 20 препаратов [A.L.Villa de P., D.E.De Vos, C.Montes de C., P.A.Jacobs. Tetrahedron Letters, 1998, 39, 8521; Naima Fdil, Abderrahmane Romane, Small Allaoud et al. J. Molec. Catal. A: Chemical, 1996, 108, 15; N.V. Maksimchuk, M.S. Melgunov, Yu.A. Chesalov et al. J. Catal., 2007, 246, 241]. Другим перспективным использованием 2,3-эпоксипинана I является его превращение в пинокарвеол и 3-пинанон [F.Scheide. Synthesis, 1982, 9, 728; Organic  
 25 Synteses. 1988, Coll. v.6,948].

2,3-Эпоксипинан получают эпоксидированием  $\alpha$ -пинена, который относится к достаточно легко эпоксидируемым олефинам [Р.В.Кучер, В.И.Тимохин, И.П.Шевчук, Я.М.Васютин // Жидкофазное окисление непредельных соединений в окиси олефинов.  
 30 Киев. Наукова думка. 1986. С.226].

Известно несколько способов превращения  $\alpha$ -пинена в эпоксид.

1) Окисление двойной связи кислородом, катализируемое комплексами кобальта [Т.Тakai, Е.Ната, К. Yorozu et al. Chem. Lett., 1992, 2077; Т.Мukaiyama, К. Yorozu, Т.Тakai et al. Chem Lett., 1993, 439; W. Tie-Jim, Ma Zhao-Hui, Yan Yuan-Yong et al. Polym. Adv.  
 35 Technol., 1996, 7, 609; G.Kowalski, J.Pielichowski. Synlett, 2002, 2107] или никеля [F. Naima, R. Abderrahmane, A. Smail et al. J. Mol. Catal., 1996, 108, 15; B.B.Wentzel, S.-M.Leinonen, Thomson S. et al. J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 200, 3428; B.B.Wentzel, P.A.Cosling, M.C.Feifers et al. J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1998, 2241]. Реакции проводят при 25-90°C, пропуская воздух через смесь  $\alpha$ -пинена, катализатора и органического растворителя. Недостатками этих способов является использование труднодоступных и дорогостоящих катализаторов, процесс не всегда протекает селективно. Малая доступность катализатора и невысокая селективность (примерно 50%) ограничивают  
 40 применение способов окисления  $\alpha$ -пинена кислородом воздуха, катализируемое соединениями марганца [P.A. Gosling, J.H. van Esch, M.A.M.Hoffman et al. J.Chem. Soc., Chem. Commun., 1992, 1993, 472; Н.Ненг, J.Behling, R.Meusinger et al. Chem. Ber., 1995, 128, 229; X.Donglu, Fu Zaihui, Z. Sheng et al. Catal. Lett., 113, 155]. Близкий вариант окисления кислородом, катализируемым соединениями празеодима, в присутствии пропионового альдегида [US 4721798] также требует дорогостоящего катализатора и протекает недостаточно селективно (селективность 73%).

2) Действие надкислот таких как мета-хлорнадбензойная [Organic Syntheses. 1988, Coll. V.6, 948; G.Majetich, R.Hicks, G.Sun, P.McGill. J. Org. Chem., 1998, 63, 2564] и

надуксусная [J.M.Castro, P.J.Linares-Palomino, S.Salido et al. Tetrahedron, 2005, 61, 11192]. В первом случае к раствору  $\alpha$ -пинена в хлористом метилена добавляют раствор 1.3 эквивалентов мета-хлорнадбензойной кислоты в дихлорметане или используют обратный способ прибавления реагентов. После обработки реакционной смеси, 5 высушивания и отгонки растворителя 2,3-эпоксипинан выделяют вакуумной перегонкой с выходом 74 или 82%. Недостатком этих способов является использование коррозионных и взрывоопасных окислителей - надуксусной или мета-хлорнадбензойной кислот. Также следует отметить как недостаток применение 10 большого количества хлористого метилена и усложненность процессов за счет многочисленности экспериментальных процедур.

3) Действие органических гидроперекисей, таких как гидроперекиси трет-амила [В.П.Юрьев, И.А.Гайлюнас, З.Г.Исаева, Г.А.Толстикова. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1974, 919], трет-бутила [G.Rothenberg, L.Feldberg, H.Wienerb et al. J. Chem. Soc., Perkin 15 Trans. 2, 1998, 2429] или кумола [Патент EU1172142, МКИ В01J29/89] на  $\alpha$ -пинен, катализируемое соединениями металлов. В первом случае к раствору 0.05 моль  $\alpha$ -пинена в 50 мл бензола добавляют 0.005 г  $\text{MoCl}_5$  или  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  и при температуре  $80^\circ\text{C}$  прибавляют 0.052 моль 95%-ной гидроперекиси трет-амила. Выдерживают при этой 20 температуре 3 ч, охлаждают, промывают водой, высушивают и перегоняют. С выходом 85% получают 2,3-эпоксипинан. К недостатку этих способов следует отнести факт, что органические гидроперекиси являются коррозионными и очень взрывоопасными окислителями. Также, как правило, для проведения процесса 25 требуется повышенная температура, а выход 2,3-эпоксипинана низкий (14% и 31% в случае использования гидроперекисей трет-бутила и кумола соответственно).

4) Действие окислителей, таких как  $\text{NaClO}$  [J.A.A.W.Elemans, E.J.A.Bijsterveld, A.E.Roman et al. Chem Commun., 2000, 2443; J.A.A.W.Elemans, E.J.A.Bijsterveld, A.E.Roman et al. Europ.J. Org. Chem., 2007, 5, 751] или  $\text{NaIO}_4$  [V.Mirkhani, M.Moghadam, 30 S.Tangestaninejad et al. Appl. Catal. A: General, 2006, 311, 43; V.Mirkhani, M.Moghadam, S.Tangestaninejad et al. Appl. Catal. A: General, 2006, 313, 122], катализируемое комплексами марганца. Реакцию проводят при комнатной температуре или при  $70^\circ\text{C}$ . Несмотря на, как правило, высокий выход (выше 80%) и селективность (~90%) 35 применение этих способов ограничено низкой доступностью марганцового катализатора. В случае  $\text{NaClO}$  проведение процесса окисления требует создание инертной атмосферы.

5) Действие 30%-ной перекиси водорода в смеси этанола и воды [G.Majetich, R.Hicks, G.Sun, P.McGill. J.Org. Chem., 1998, 63, 2564]. К раствору 0.73 ммоль  $\alpha$ -пинена и 0.73 40 ммоль дициклогексилкарбодиимида в 5 мл этанола добавляют 0,73 ммоль кристаллов  $\text{KHSO}_3$  и 1 мл 30%-ного водного раствора перекиси водорода (8.80 ммоль) при комнатной температуре. Продолжительность реакции составляет 24 часа. Затем реакционную смесь гидролизуют насыщенным водным раствором хлорида аммония, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток растворяют в диэтиловом 45 эфире, промывают солевым раствором и высушивают безводным сульфатом магния. Далее экстракт фильтруют, концентрируют до постоянной массы сначала при пониженном давлении, затем при давлении 1 мм рт.ст. Получают 83% 2,3-эпоксипинана. Этот способ не очень удобен, поскольку требует значительной 50 продолжительности реакции, а обработка реакционной смеси усложнена.

Для окисления  $\alpha$ -пинена также использовалась 60%-ная водная перекись водорода в инертной атмосфере [M.C.A. van Vliet, D.Mandelli, I.W.C.E.Arends et al. Green Chem., 2001, 3, 243], безводная перекись водорода [D.Mandelli, M.C.A. van Vliet, R.A.Sheldon et

al. Appl. Catal. A: General, 2001, 219, 209] или ее раствор в этилацетате [J.M. de S.Silva, F.S.Vinhado, D.Mandelli et al. J. Molec. Catal. A: Chemical, 2006, 252, 186]. В качестве катализатора использовалась окись алюминия, процесс проводят при 77 или 90°C в течение 4 или 6 часов. Экспериментальная процедура в первом случае заключается в

нагревании в атмосфере азота  $\alpha$ -пинена, дибутилового эфира, 200 мол.% 60%-ной перекиси водорода и 50 мол.% окиси алюминия при 77°C в течение 4 часов.

Использование перекиси водорода высокой концентрации, повышенной температуры и инертной атмосферы создает неудобства для работы.

Соединение I также получают окислением  $\alpha$ -пинена 5%-ной перекисью водорода с использованием стехиометрического количества комплекса марганца при комнатной температуре с выходом 27% [Патент 19523890, Германия, МКИ C07D 301/12], 30%-ной перекисью водорода (пятикратное мольное количество) с использованием циклического комплекса соединения Mn (IV) при комнатной температуре с выходом 10% [Д.Манделли, К.Б.Войтиски, У.Шухарт и др. Химия прир. соед., 2002, 203], 30%-ной перекисью водорода (двукратное мольное количество) с использованием комплекса вольфрама при комнатной температуре с выходом 29% [L.Salles, J.-M.Bregealt, R.Thouvenot. C.R.Acad. Sci. Paris. Serie IIc Chimie/Chemistry, 2000, 3/ 183]. Низкие выходы и малая доступность комплексов переходных металлов являются существенными недостатками этих способов.

Особый интерес представляет эпоксицирование  $\alpha$ -пинена действием перекиси водорода в присутствии метилтриоксорения (МТО) [A.L.Villa de P., D.E.De Vos, C.Monies de C., P.A.Jacobs. Tetrahedron Letters, 1998, 39, 8521]. Процесс эпоксицирования ведется при комнатной температуре. К смеси 1 ммоль  $\alpha$ -пинена и 0.120 ммоль пиридина в 0.6 мл хлористого метилена добавляют раствор 0.005 ммоль МТО в 35%-ной перекиси водорода (1.7 экв.) и реакцию перемешивают 2.5 ч. Выход эпоксида I составляет 90%, а селективность реакции 90%. К недостаткам этого способа следует отнести то, что катализатор метилтриоксорений труднодоступен и дорог, а пиридин - токсичный реагент с резким неприятным запахом.

В качестве прототипа выбрано эпоксицирование  $\alpha$ -пинена действием 30%-ной перекиси водорода (10 экв.) в присутствии сульфата марганца (0.01 экв.) и  $\text{NaHCO}_3$  в водном растворе диметилформаида [B.S.Lane, K.Burgess. J.Am.Chem. Soc., 2001, 123, 2934]. В типовой методике к диметилформаиду (17 мл на 1 ммоль субстрата) и сульфату марганца добавляют  $\alpha$ -пинен (0.1 моль). Затем добавляют в течение 36 часов приготовленный раствор 0.2 М водного гидрокарбоната натрия (рН 8) и 30%-ной водной перекиси водорода. Реакционную смесь экстрагируют 4 раза серным эфиром, промывают и сушат над сульфатом натрия. Органическую фракцию концентрируют, диметилформаид фракционно отгоняют при давлении 5 мм рт.ст. Сырой продукт очищают перегонкой при 5 мм рт.ст. Выход соединения I составляет 54%. К недостатку этого способа следует отнести то, что необходимо использование большого количества диметилформаида, который является токсичной жидкостью с неприятным запахом и имеет высокую температуру кипения, затрудняя выделение продукта. Также неудобства вызывает длительная продолжительность реакции.

Задачей настоящего изобретения является создание простого, экономичного и технологичного способа получения 2,3-эпоксипинана.

Задача решается эпоксицированием скипидара, стоимость которого значительно (примерно два порядка) меньше стоимости товарного  $\alpha$ -пинена.

Химическая схема решения поставленной задачи заключается в постепенном взаимодействии скипидара (по данным ХМС содержащего 75.6%  $\alpha$ -пинена, 4.6%  $\beta$ -

пинена, 13.9% 3-карена, 1.3% камфена, 4.3% лимонена, 0.3%  $\alpha$ -фенцена) с водной перекисью водорода в водном растворе ацетонитрила в присутствии каталитической системы, состоящей из сульфата марганца, бикарбоната натрия и салициловой кислоты (активирующее перекись водорода вещество). Перекись водорода  
5 используется в 10-кратном мольном количестве по отношению к терпенам, содержащимся в скипидаре. Сульфат марганца использован в количестве 2 мол.% в расчете на компоненты скипидара. Далее из реакционной смеси извлекается хлористым метиленом 2,3-эпоксипинан I (выход 47%) вместе с непрореагировавшим  $\alpha$ -  
10 пиненом, остальными непрореагировавшими компонентами скипидара и продуктами их окисления. Полученный раствор концентрируется упариванием растворителя. 2,3-Эпоксипинан I выделяется из полученной смеси вакуумной разгонкой. Выход 2,3-эпоксипинана I составляет 26%. Кроме этого выделяется фракция, содержащая 62%  $\alpha$ -  
15 пинена, которая подвергается повторному окислению, используя вышеприведенную процедуру.

Применение приведенной выше каталитической системы, содержащей сульфат марганца, бикарбонат натрия и салициловую кислоту, для эпоксицирования скипидара не описано.

Предлагаемый способ получения 2,3-эпоксипинана I позволяет проводить образование оксиранового кольца в  $\alpha$ -пинене действием простых, промышленно доступных и нетоксичных реагентов. Вместо дорогого чистого  $\alpha$ -пинена в способе-прототипе предлагается использование крайне дешевого скипидара, в котором  $\alpha$ -  
20 пинен является основным компонентом. В качестве катализатора предлагается использовать смесь дешевого сульфата марганца, бикарбоната натрия и салициловой кислоты, а вместо токсичного и неэкологичного диметилформаида - дешевый растворитель - ацетонитрил. По сравнению со способом-прототипом значительно упрощена экспериментальная процедура. Эпоксицирование непосредственно  
25 скипидара, а не полученного из него  $\alpha$ -пинена в предлагаемой каталитической системе оправдано, поскольку выделение  $\alpha$ -пинена из скипидара крайне затруднено близостью его температуры кипения и побочных компонентов - монотерпенов, и требует наличия специального оборудования, в частности высокоэффективной ректификационной колонки [Б.А.Радбиль, Е.Б.Старостина, П.Е.Богданов,  
30 Р.М.Исмагилов, Н.В.Заикина. Патент РФ 22108316, 1998].  
35

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Эпоксицирование скипидара.

В стеклянный реактор с механической вращающейся мешалкой, термометром и  
40 делительной воронкой с противодавлением для подачи жидкости заливают 34.0 г (0.2 моль терпенов), скипидара (по данным ХМС содержащего 75.6%  $\alpha$ -пинена, 4.6%  $\beta$ -пинена, 13.9% 3-карена, 1.3% камфена, 4.3% лимонена, 0.3%  $\alpha$ -фенцена), 250 мл ацетонитрила, засыпают 0.6 г (0.004 моль) безводного сульфата марганца и 1.1 г (0.008 моль) салициловой кислоты. В течение 4 часов равномерно подают в реактор  
45 смесь 280 мл 0.4 М раствора бикарбоната натрия и 166 мл 36%-ной водной перекиси водорода (2.0 моль). Температура в реакторе поддерживается в пределах 20-25°C. Перемешивают смесь при этой температуре еще 2 ч. Реакционную смесь обрабатывают 3 раза хлористым метиленом, экстракт промывают водой,  
50 высушивают, отгоняют растворитель в вакууме при температуре до 25°C. Получают 31.4 г реакционной смеси, содержащего по данным совместного анализа методами ГЖХ и ХМС 42% 2,3-эпоксипинана I и 36%  $\alpha$ -пинена. Выход 2,3-эпоксипинана I составляет 47%. Отогнанный растворитель, содержащий следовые

количества  $\alpha$ -пинена, используют для экстракции из реакционной смеси в следующем цикле эпоксицирования скипидара.

Пример 2. Выделение 2,3-эпоксипинана.

5 Реакционную смесь, синтезированную в примере 1 (31.4 г), подвергают разгонке при остаточном давлении 10 мм рт.ст. из колбы с дефлегматором. Фракцию 1 (10.0 г) отгоняют при температуре до 75°C (куб) и 40-50°C (пары), фракцию 2 (10.9 г) при температуре до 90°C (куб) и 50-70°C (пары). Фракция 1 содержит 62%  $\alpha$ -пинена и 11% 2,3-эпоксипинана. Фракция 2 содержит 84% 2,3-эпоксипинана. Выход 2,3-  
10 эпоксиципинана, содержащегося во фракции 2, составляет 32%. Повторной разгонкой в вакууме в тех же условиях фракции 2 (10.9 г) получают 8.1 г 2,3-эпоксипинана (СОВ ~90%), выход 26%. Кубовый остаток (~6 г), содержащий  $\alpha$ -камфоленовый альдегид, пинокарвеол, транс-вербенон, транс-карвеол, вербенон, пинокамфон, диоксиды лимонена, 3-карен-5-он, 3-карен-2,5-дион и неидентифицированные  
15 компоненты, в настоящей работе не использован.

Пример 3. Эпоксицирование  $\alpha$ -пинена, содержащегося во фракции 1.

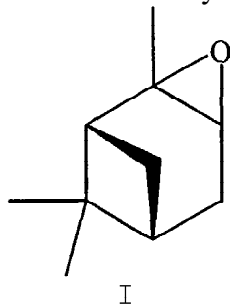
В реактор, описанный в примере 1, заливают 10.0 г фракции 1 разгонки реакционной смеси в вакууме, 75 мл ацетонитрила, засыпают 0.2 г безводного  
20 сульфата марганца и 0.4 г салициловой кислоты. В течение 2 часов равномерно подают в реактор смесь 76 мл 0.4 молярного раствора бикарбоната натрия и 45 мл 36%-ной водной перекиси водорода, поддерживая температуру в реакторе в пределах 20-25°C. Перемешивают смесь при этой температуре еще 2 часа. Реакционную смесь обрабатывают 3 раза хлористым метиленом, экстракт промывают  
25 водой, высушивают, отгоняют растворитель в вакууме при температуре до 25°C. Получают 8.8 г реакционной смеси, содержащей по данным совместного анализа методами ГЖХ и ХМС 48% 2,3-эпоксипинана I. Выход соединения I, рассчитанный на основе содержания компонента в смеси и на загрузку 34 г скипидара, составляет 15%.

30

#### Формула изобретения

Способ получения 2,3-эпоксипинана общей формулы I:

35



40

путь взаимодействия  $\alpha$ -пинена с перекисью водорода в растворителе в присутствии бикарбоната натрия и сульфата марганца в качестве катализатора при комнатной температуре, отличающийся тем, что в качестве  $\alpha$ -пинена используется  
45 скипидар, в качестве катализатора используют смесь сульфата марганца, бикарбоната натрия и салициловой кислоты, в качестве растворителя - водный ацетонитрил, а выделение продуктов проводят экстракцией хлористым метиленом с последующей вакуумной отгонкой 2,3-эпоксипинана I и фракции, обогащенной непрореагировавшим  $\alpha$ -пиненом, которую эпоксицируют повторно.  
50