



(51) МПК  
**B01J 23/10** (2006.01)  
**B01J 37/08** (2006.01)  
**B01J 27/10** (2006.01)  
**C07C 49/04** (2006.01)  
**C07C 49/12** (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012146885/04, 06.11.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 06.11.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.11.2012

(45) Опубликовано: 10.10.2013 Бюл. № 28

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Giuseppe Bartoli, et al. Cerium(III) Chloride Catalyzed Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds and Enones in the Presence of Sodium Iodide Under Solvent - Free Conditions. Eur. J. Org. Chem. 1999, 617-620. SU 1705274 A1, 15.01.1992. RU 2430087 C1, 27.09.2011. US 3884978 A1, 20.05.1975. US 5453514 A1, 26.09.1995. JP 6298738 A, 25.10.1994. KR 1020080046485 A, 27.05.2008.**

Адрес для переписки:

119991, Москва, Ленинский пр., 47, ФГБУН  
 Институт органической химии им. Н.Д.  
 Зелинского Российской академии наук (ИОХ  
 РАН), патентный отдел, Г.Н. Капустиной

(72) Автор(ы):

**Терентьев Александр Олегович (RU),  
 Ярёменко Иван Андреевич (RU),  
 Виль Вера Андреевна (RU),  
 Арзуманян Ашот Вачикович (AM),  
 Вартамян Мисак Мисакович (RU),  
 Никишин Геннадий Иванович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное бюджетное  
 учреждение науки Институт органической  
 химии им. Н.Д. Зелинского Российской  
 академии наук (ИОХ РАН) (RU)**

(54) СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ КАТАЛИЗАТОРА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ 3-АЦЕТИЛГЕПТАН-2,6-ДИОНА И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-АЦЕТИЛГЕПТАН-2,6-ДИОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛУЧЕННОГО КАТАЛИЗАТОРА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области химии кетонов, конкретно, к способу приготовления катализатора для получения 3-ацетилгептан-2,6-диона и к способу получения 3-ацетилгептан-2,6-диона с использованием полученного катализатора. Описаны способ приготовления микроразмерного катализатора для получения 3-ацетилгептан-2,6-диона, заключающийся в том, что гидрат хлористого церия формулы  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , растворяют в метиловом спирте, с последующим удалением растворителя путем его выпаривания в течение 1 часа при температуре 90°C и нагреванием остатка в течение 1,5 часа при

температуре 150°C, и способ получения 3-ацетилгептан-2,6-диона путем взаимодействия ацетилацетона с метилвинилкетонем в присутствии полученного катализатора, процесс проводят при мольном соотношении ацетилацетон: метилвинилкетон: катализатор в пересчете на  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  равном 1:1:0,1-0,2. Технический результат - увеличение выхода 3-ацетилгептан-2,6-диона до 76-87% за счет использования полученного катализатора, уменьшение количества используемого катализатора почти в три раза, проведение процесса получения 3-ацетилгептан-2,6-диона без растворителя, а также уменьшения длительности проведения процесса, что удешевляет процесс и снижает экологическую

R U 2 4 9 4 8 1 0 C 1

R U 2 4 9 4 8 1 0 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*B01J 23/10* (2006.01)  
*B01J 37/08* (2006.01)  
*B01J 27/10* (2006.01)  
*C07C 49/04* (2006.01)  
*C07C 49/12* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012146885/04, 06.11.2012

(24) Effective date for property rights:  
06.11.2012

Priority:

(22) Date of filing: 06.11.2012

(45) Date of publication: 10.10.2013 Bull. 28

Mail address:

119991, Moskva, Leninskij pr., 47, FGBUN Institut organicheskoy khimii im. N.D. Zelinskogo Rossijskoj akademii nauk (IOKh RAN), patentnyj otdel, G.N. Kapustinoj

(72) Inventor(s):

Terent'ev Aleksandr Olegovich (RU),  
Jaremenko Ivan Andreevich (RU),  
Vil' Vera Andreevna (RU),  
Arzumanjan Ashot Vachikovich (AM),  
Vartanjan Misak Misakovich (RU),  
Nikishin Gennadij Ivanovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe uchrezhdenie nauki Institut organicheskoy khimii im. N.D. Zelinskogo Rossijskoj akademii nauk (IOKh RAN) (RU)

**(54) METHOD OF PREPARING CATALYST FOR OBTAINING 3-ACETYLHEPTANE-2,6-DIONE AND METHOD OF OBTAINING 3-ACETYLHEPTANE-2,6-DIONE WITH APPLICATION OF OBTAINED CATALYST**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: claimed invention relates to field of chemistry of ketones, in particular, to method of preparing catalyst for obtaining 3-acetylheptane-2,6-dione and to method of obtaining 3-acetylheptane-2,6-dione with application of obtained catalyst. Described are: method of preparing microdimensional catalyst for obtaining 3-acetylheptane-2,6-dione, which consists in dissolution of cerium chloride hydrate of formula  $CeCl_3 \times 7H_2O$  in methyl alcohol with further removal of solvent by its evaporation for 1 hour at temperature 90°C and heating residue for 1.5 hour at temperature 150°C, and method of obtaining 3-

acetylheptane-2,6-dione by interaction of acetylacetone with methylvinylketone in presence of obtained catalyst, process being carried out with molar ratio acetylacetone: methylvinylketone: catalyst in terms of  $CeCl_3 \times 7H_2O$  equal 1:1:0.1-0.2.

EFFECT: increased output of 3-acetylheptane-2,6-dione to 76-87% due to application of obtained catalyst, nearly 3-fold reduction of amount of used catalyst, carrying out process of obtaining 3-acetylheptane-2,6-dione without solvent, as well as reduction of time of process carrying out, which makes process cheaper and reduces ecological load onto environment.

2 cl, 4 ex

Настоящее изобретение относится к области химии кетонов, конкретно, к способу приготовления катализатора для получения 3-ацетилгептан-2,6-диона (I) и к способу получения 3-ацетилгептан-2,6-диона, родоначальника класса  $\beta,\delta$ -трикетонов, которые находят применение в синтезе пероксидов с антипаразитарной активностью [Katrin Ingram, Ivan Andreevich Yaremenko, Igor Krylov, Lorenz Hofer, Alexander Olegovich Terent'ev, Jennifer Keiser. Identification of antischistosomal leads by evaluating peroxides of  $\beta$ -dicarbonyl compounds and their heteroanalogues: bridged 1,2,4,5-tetraoxanes and alphasperoxides, and  $\beta,\delta$ -triketones: tricyclic monoperoxides. J. Med. Chem. 2012, DOI: 10.1021/jm3009184], гетероциклических соединений, используемых в пищевой и медицинской химии [Niigata Kunihiro, Maruyama Tatsuya, Shikama Hisataka, Takasu Toshiyuki, Umeda Masako, Hirasaki Eiko, Hayashibe Satoshi, Kimura Takenori, Pyrazole derivatives and compositions and methods of use as maillard reaction inhibitors, US 5453514(A); Frederic Lieby-Muller, Christophe Allais, Thierry Constantieux, Jean Rodriguez, Metal-free Michael addition initiated multicomponent oxidative cyclodehydration route to polysubstituted pyridines from 1,3-dicarbonyls. Chem. Commun. 2008, 4207-4209], в синтезе оксабициклических систем - аналогов природных продуктов с антипаразитарной активностью [Albert Padwa, Zhijia J. Zhang, Lin Zhi, Cyclization-Cycloaddition Cascade of Rhodium Carbenoids Using Different Carbonyl Groups. Highlighting the Position of Interaction, J. Org. Chem. 2000, 65, 5223-5232] и в синтезе присутствующих в составе алкалоидов бициклических фрагментов [Remain Noel, Corinne Vanucci-Bacque, Marie-Claude Fargeau-Bellassoued, Gerard Lhommet, Synthesis of New Chiral 6-Carbonyl 2,3,8,8a-Tetrahydro-7H-oxazolo[3,2-a]pyridines, J. Org. Chem., 2005, 70, 9044-9047].

Известен способ получения 3-ацетилгептан-2,6-диона путем взаимодействия метилвинилкетона с ацетилацетоном в присутствии катализатора реакции - ионной жидкости [Brindaban C. Ranu, Subhash Banerjee. Ionic Liquid as Catalyst and Reaction Medium. The Dramatic Influence of a Task-Specific Ionic Liquid, [BmIm]OH, in Michael Addition of Active Methylene Compounds to Conjugated Ketones, Carboxylic Esters, and Nitriles. Organic Letters, 2005, 7, 3049-3052] согласно этому способу метилвинилкетон (6 ммоль) добавляют к смеси ацетилацетона (5 ммоль) и ионной жидкости 1-бутил-3-метилимидазолил гидроксида [BmIm]OH (3 ммоль) через 0,5 часа выделяют продукт с выходом 95%. Недостатком способа является использование очень дорогого катализатора реакции - ионной жидкости, которая предварительно специально получается из 1-бутил-3-метилимидазолил бромида [BmIm]Br.

Известен также способ получения 3-ацетилгептан-2,6-диона [Anima Boruah, Mukulesh Baruah, Dipak Prajapati, Jagir S. Sandhu. Cerium Catalyzed Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds Under Microwave Irradiation. Synthetic Communications 1998, 28, 653-658] согласно которому смесь ацетилацетона (10 ммоль), метилвинилкетона (10 ммоль) и катализатора - хлорида церия (III) (1 ммоль) подвергали микроволновому облучению частотой 2450 МГц в течение 8 минут, в результате получали целевой продукт с выходом 92%. Недостатком способа является использование дорогого оборудования для создания микроволнового излучения, неопределенная температура реакции и мощность излучения, что может приводить к невоспроизводимости результата.

Известна каталитическая система  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0,2 эквивалента) / NaI (0,1 эквивалент) для получения 3-ацетилгептан-2,6-диона и способ получения 3-ацетилгептан-2,6-диона [Giuseppe Bartoli, Marcella Bosco, Maria Cristina Bellucci, Enrico Marcantoni, Letizia Sambri, Elisabetta Torregiani. Cerium (III) Chloride Catalyzed Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds and Enones in the Presence of Sodium Iodide Under Solvent-Free Conditions. Eur. J. Org. Chem. 1999, 617-620] согласно которому целевой

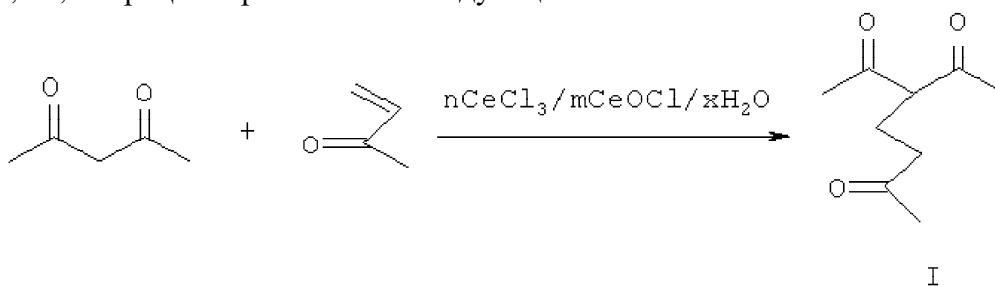
продукт получали путем взаимодействия ацетилацетона с метилвинилкетонем с использованием каталитической системы  $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$  (0,2 эквивалента) /  $\text{NaI}$  (0,1 эквивалент), полученной путем смешения этих двух реагентов. Время реакции получения целевого продукта 6 часов, выход продукта составил 97%. Недостатком способа является использование дополнительного реагента при получении катализатора  $\text{NaI}$ , что удорожает и усложняет способ получения целевого продукта. Кроме того, не ясно, что является катализатором этой реакции; им может выступать и  $\text{CeI}_3$ . В работе [Fukuzawa S.-i, Fujinami T., Sakai S. Carbon-carbon bond formation between  $\alpha$ -halogenoketones and aldehydes promoted by cerium (III) iodide or cerium (III) chloride-sodium iodide. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985, 777-778] показан схожий механизм действия  $\text{CeI}_3$  и системы  $\text{CeCl}_3/\text{NaI}$  в родственных предлагаемому изобретению процессах с участием енольной формы карбонильных соединений.

В этой же работе предложен катализатор  $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$  для получения 3-ацетилгептан-2,6-диона [Giuseppe Bartoli, Marcella Bosco, Maria Cristina Bellucci, Enrico Marcantoni, Letizia Sambri, Elisabetta Torregiani. Cerium (III) Chloride Catalyzed Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds and Enones in the Presence of Sodium Iodide Under Solvent-Free Conditions. Eur. J. Org. Chem. 1999, 617-620], а также описан и принят нами за прототип способ получения 3-ацетилгептан-2,6-диона согласно которому целевой продукт получали путем взаимодействия ацетилацетона (1,1 ммоль) с метилвинилкетонем (1 ммоль) в ацетонитриле с использованием катализатора  $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$ , взятого в стехиометрическом количестве. Время реакции 96 часов, выход целевого продукта 30%. Недостатком катализатора является его низкая эффективность и как следствие низкий выход целевого продукта, а также длительность процесса получения 3-ацетилгептан-2,6-диона.

Задачей настоящего изобретения является разработка способа приготовления эффективного микроразмерного катализатора для использования его в способе получения 3-ацетилгептан-2,6-диона с высоким выходом.

Поставленная задача достигается предлагаемым способом приготовления микроразмерного катализатора для получения 3-ацетилгептан-2,6-диона, заключающимся в том, что гидрат хлористого церия формулы  $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$  растворяют в метиловом спирте с последующим удалением растворителя путем его выпаривания в течение 1 часа при температуре  $90^\circ\text{C}$  и нагреванием остатка в течение 1,5 часов при температуре  $150^\circ\text{C}$ .

Предложен также способ получения 3-ацетилгептан-2,6-диона путем взаимодействия ацетилацетона с метилвинилкетонем в присутствии цериевого катализатора, отличающийся тем, что в качестве цериевого катализатора используют полученный катализатор и процесс проводят при мольном соотношении ацетилацетон: метилвинилкетон: катализатор в пересчете на  $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$ , равном 1:1:0,1-0,2. Процесс протекает по следующей схеме:



Процесс проводят при комнатной температуре ( $20-25^\circ\text{C}$ ) в течение 6-12 часов.

Предположительный химический состав полученного микроразмерного катализатора можно представить формулой следующего вида  $n\text{CeCl}_3/m\text{CeOCl}/x\text{H}_2\text{O}$ , где  $n=0,6-0,9$ ;  $m=0,1-0,4$ ;  $x=3-5$ , так как из литературных данных известно, что  $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$  при нагревании выше  $90^\circ\text{C}$ , во-первых, теряет воду, а во-вторых, взаимодействует со своей гидратной водой с образованием  $\text{CeOCl}$  [Gmelin-Friedheim-Peters. Bd. VI.2. Abt.7. Aufl. стр.199].

Технический результат - увеличение выхода 3-ацетилгептан-2,6-диона до 76-87% за счет использования полученного катализатора  $n\text{CeCl}_3/m\text{CeOCl}/x\text{H}_2\text{O}$ , уменьшение количества используемого  $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$  приблизительно в три раза и проведение процесса получения 3-ацетилгептан-2,6-диона без растворителя и уменьшения длительности проведения процесса, что удешевляет процесс и снижает экологическую нагрузку на окружающую среду.

Изобретение соответствует критерию «новизна», так как в известной научно-технической и патентной литературе отсутствует полная совокупность признаков, характеризующих предлагаемое изобретение. Предлагаемое изобретение соответствует критерию «изобретательский уровень», так как до настоящего времени микроразмерная кристаллическая система, приготовленная из коммерчески доступного  $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$ , не была известна в качестве катализатора. Более того, нельзя было заранее предсказать, что полученный предлагаемым способом катализатор будет более эффективно катализировать получение 3-ацетилгептан-2,6-диона, чем исходный для этой системы  $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$  и, что реакция будет протекать в отсутствие растворителя с высоким выходом целевого продукта.

Изобретение соответствует условию «промышленная применимость», так как 3-ацетилгептан-2,6-дион является родоначальником (3,5-трикетонов и находит применение в синтезе пероксидов с антипаразитарной активностью и гетероциклических соединений, используемых в медицинской химии.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами, не ограничивающими его объем.

Пример 1. Получение микроразмерного катализатора

1 грамм  $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$  растворяли в 5 мл  $\text{MeOH}$ . Раствор нагревали в колбе для выпаривания растворителя в течение 1 часа при температуре  $90^\circ\text{C}$ , затем еще 1,5 часа при температуре  $150^\circ\text{C}$ . В результате получали 720 мг микроразмерного катализатора, химический состав которого можно представить формулой следующего вида  $n\text{CeCl}_3/m\text{CeOCl}/x\text{H}_2\text{O}$ , где  $n=0,6-0,9$ ;  $m=0,1-0,4$ ;  $x=3-5$ .

Пример 2 (сравнительный). Получение 3-ацетилгептан-2,6-диона I с использованием  $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$

К 500 мг (5 ммоль) ацетилацетона при перемешивании добавляли 350 мг (5 ммоль) метилвинилкетона, затем при интенсивном перемешивании прибавляли 186,3 мг (0,5 ммоль)  $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$ . Мольное соотношение реагентов ацетилацетон: метилвинилкетон:  $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O} = 1:1:0,1$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов. К реакционной массе добавляли 20 мл смеси петролейный эфир - этилацетат (в объемном соотношении 1:2, соответственно). Осадок отфильтровывали и промывали его 30 мл смеси петролейный эфир - этилацетат (в объемном соотношении 1:2, соответственно). Фильтраты объединяли, выпаривали в вакууме водоструйного насоса. С полученной реакционной массы снимали спектр  $^1\text{H}$  ЯМР на котором 3-ацетилгептан-2,6-дион наблюдался в следовых количествах.

Пример 3. Получение 3-ацетилгептан-2,6-диона I с использованием полученного катализатора

К 500 мг (5 ммоль) ацетилацетона при перемешивании добавляли 350 мг (5 ммоль) метилвинилкетона, затем при интенсивном перемешивании прибавляли

микрогабаритный катализатор, полученный из 186,3 мг (0,5 ммоль)  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

5 Соотношение реагентов ацетилацетон: метилвинилкетон: полученный катализатор в пересчете на  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} = 1:1:0,1$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов. К реакционной массе добавляли 10 мл смеси петролейный эфир - этилацетат (в объемном соотношении 1:2, соответственно). Осадок отфильтровывали, затем промывали 30 мл смеси петролейный эфир - этилацетат (в объемном соотношении 1:2, соответственно). Объединенные фильтраты выпаривали в вакууме водоструйного насоса. 3-Ацетилгептан-2,6-дион выделяли колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  с использованием элюента петролейный эфир - этилацетат с увеличением доли последнего от 40 до 80% об. Получали 3-ацетилгептан-2,6-дион (649 мг, 3,23 ммоль), выход 76%.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.97-2.16 (м, 11H), 2.40 (т, 2H,  $J=7.0$  Гц), 3.63 (т, 0.8H,  $J=7.0$  Гц), 16.64 (уш.с, 0.2H).

Пример 4. Получение 3-ацетилгептан-2,6-диона I

20 К 500 мг (5 ммоль) ацетилацетона при перемешивании добавляли 350 мг (5 ммоль) метилвинилкетона, затем при интенсивном перемешивании прибавляли микрогабаритный катализатор, полученный из 372,6 мг (1 ммоль)  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

Соотношение реагентов ацетилацетон: метилвинилкетон: полученный катализатор в пересчете на  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} = 1:1:0,2$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов. К реакционной массе добавляли 10 мл смеси петролейный эфир - этилацетат (в объемном соотношении 1:2, соответственно). Осадок отфильтровывали, затем промывали 30 мл смеси петролейный эфир - этилацетат (в объемном соотношении 1:2, соответственно). Объединенные фильтраты выпаривали в вакууме водоструйного насоса. 3-Ацетилгептан-2,6-дион выделяли колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  с использованием элюента петролейный эфир - этилацетат с увеличением доли последнего от 40 до 80% об. Получали 740 мг, (3,70 ммоль) 3-ацетилгептан-2,6-дион, выход 87%. (доказательство полученного продукта).

#### 35 Формула изобретения

1. Способ приготовления микрогабаритного катализатора для получения 3-ацетилгептан-2,6-диона, заключающийся в том, что гидрат хлористого церия формулы  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  растворяют в метиловом спирте, с последующим удалением растворителя путем его выпаривания в течение 1 ч при температуре 90°C и

40 нагреванием остатка в течение 1,5 ч при температуре 150°C.

2. Способ получения 3-ацетилгептан-2,6-диона путем взаимодействия ацетилацетона с метилвинилкетонем в присутствии цериевого катализатора, отличающийся тем, что в качестве цериевого катализатора используют катализатор, полученный по п.1, и процесс проводят при мольном соотношении ацетилацетон:метилвинилкетон:

45 катализатор, полученный по п.1, в пересчете на  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , равном 1:1:0,1-0,2.