



(51) МПК
C07C 27/16 (2006.01)
C07D 301/06 (2006.01)
C07D 303/04 (2006.01)
C07C 49/115 (2006.01)
C07C 49/12 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2009116501/04, 29.04.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 29.04.2009

(45) Опубликовано: 27.09.2010 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: A.L.Villa de P. et al, *Tetrahedron Letters*,
 1998, 39, p.8521-8524. Vyglasov O.G. et al,
Khimiya Prirodnikh Soedinenii, 1991, (3), p.328-
 334. Martins R.R.L. et al, *J. of Molecular*
Catalysis A: Chemical, 2001, 172(1-2), 33-42.

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

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

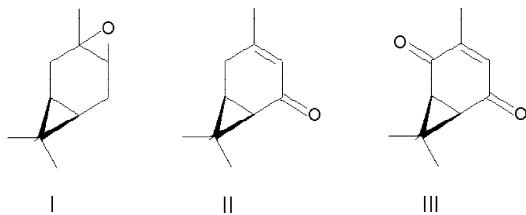
(73) Патентообладатель(и):

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

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3,4-ЭПОКСИКАРАНА ИЗ 3-КАРЕНА С ОДНОВРЕМЕННЫМ ПОЛУЧЕНИЕМ 3-КАРЕН-5-ОНА И 3-КАРЕН-2,5-ДИОНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области химии терпеновых соединений, а именно к способу получению 3,4-эпоксикарана формулы I с одновременным получением 3-карен-5-она формулы II и 3-карен-2,5-диона формулы III,



закключающемуся в следующем: 3-карен обрабатывают разбавленной перекисью

водорода в ацетонитриле в условиях каталитического действия сульфата марганца в присутствии бикарбоната натрия и салициловой кислоты с последующей экстракцией реакционной смеси хлористым метиленом, вакуумной разгонкой эпоксида-сырца и выделением 3,4-эпоксикаран 88%-ной чистоты с выходом 45%. 3-Карен-5-он II и 3-карен-2,5-дион III выделяют хроматографией на обращенной фазе С-18 с выходами 13% и 7%, соответственно. Технический результат - создание технологического способа производства промежуточных соединений для получения ряда медицинских, технических, парфюмерных препаратов.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07C 27/16 (2006.01)
C07D 301/06 (2006.01)
C07D 303/04 (2006.01)
C07C 49/115 (2006.01)
C07C 49/12 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21), (22) Application: **2009116501/04, 29.04.2009**(24) Effective date for property rights:
29.04.2009(45) Date of publication: **27.09.2010 Bull. 27**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Laev Sergej Sergeevich (RU),
Bakhvalov Oleg Vasil'evich (RU),
Fomenko Vladislav Viktorovich (RU),
Salakhutdinov Nariman Faridovich (RU)**

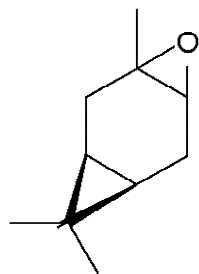
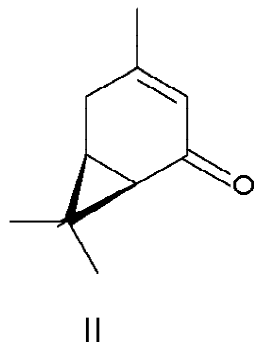
(73) Proprietor(s):

**Novosibirskij institut organicheskoj khimii im.
N.N. Vorozhtsova Sibirskogo otdelenija
Rossijskoj akademii nauk (NIOKh SO RAN)
(status gosudarstvennogo uchrezhdenija) (RU)****(54) METHOD FOR SYNTHESIS OF 3,4-EPOXYCARANE FROM 3-CARANE WITH SIMULTANEOUS PRODUCTION OF 3-CAREN-5-ONE AND 3-CARENE-2,5-DIONE**

(57) Abstract:

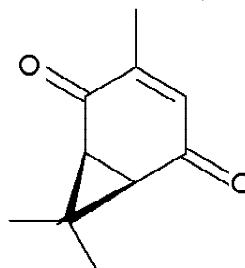
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method for synthesis of 3,4-epoxycarane of formula I with simultaneous production of

I
3-caren-5-one of formula II

II

and 3-carene-2,5-dione of formula III, involving the following: 3-



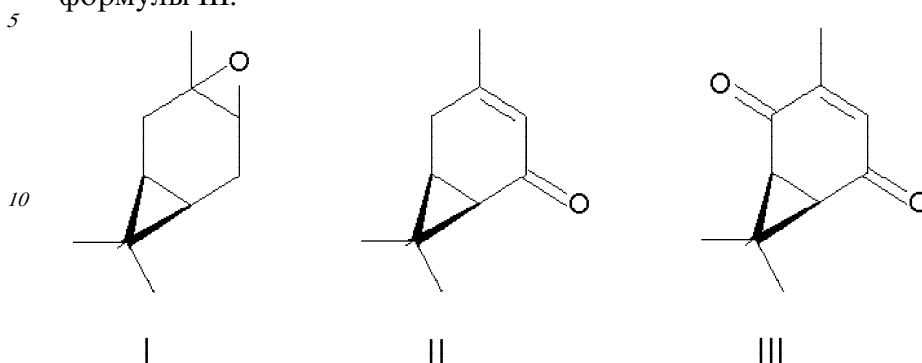
III

carene is treated with diluted hydrogen peroxide in acetonitrile in conditions for catalytic action of manganese sulphate in the presence of sodium bicarbonate and salicylic acid with subsequent extraction of the reaction mixture with methylene chloride, vacuum distillation of crude epoxy and release of 3,4-epoxycarane with 88% purity and 45% output. 3-caren-5-one II and 3-carene-2,5-dione III are separated through chromatograph on an inverted C-18 phase with output of 13% and 7% respectively.

EFFECT: design of a method for synthesis of intermediate compounds for a range of medical, industrial and perfume preparations.

1 cl, 4 ex

Изобретение относится к области химии терпеновых соединений, а именно к получению 3,4-эпоксикарана формулы I с одновременным получением продуктов аллильного окисления 3-карена-3-карен-5-она формулы II и 3-карен-2,5-диона формулы III.



Монотерпеноиды, извлекаемые из доступного и возобновляемого растительным сырьем, всегда вызвали интерес как объекты для дальнейшей функционализации с целью получения ценных синтонов. В частности, в ряду 3-карена необходима разработка способов, позволяющих окислить молекулу, не разрушив остов субстрата 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 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, Smail Allaoud et al. J. Molec. Catal. A: Chemical, 1996, 108, 15]. Другим перспективным использованием 3,4-эпоксикарана I является его превращение в карандиолы [K.Watanabe, N.Yamamoto, A.Kaetsu, Y.Yamada. Patent US 5608088, 1997]. Синтоны II и III являются перспективными исходными соединениями для получения кислотной компоненты оптически активных пиретроидов и могут быть использованы в региоспецифическом и стереоселективном органическом синтезе [Г.А.Толстикова, Ф.З.Галин, В.К.Игнатюк, Ю.А.Кашина, Е.Г.Галкин. ЖОрХ, 1995, 31, 1149; Ф.З.Галин, Ю.А.Кашина, Р.А.Зайнуллин, О.С.Куковинец, Л.М.Халилов, Г.А.Толстикова. Изв. АН. Сер. хим., 1998, 183].

3,4-Эпоксикаран получают эпексидированием 3-карена, который относится к достаточно легко эпексидируемым олефинам [Р.В.Кучер, В.И.Тимохин, И.П.Шевчук, Я.М.Васютин // Жидкофазное окисление непредельных соединений в окиси олефинов. - Киев.: Наукова думка. 1986. С.226].

Известно несколько способов превращения 3-карена в эпексид:

1) Окисление двойной связи кислородом, катализируемое смесью цеолита CoNaY или $\text{Co}(\text{MO}_3)_2$ в присутствии изобутилового альдегида в растворе ацетонитрила [О.А.Kholdeeva, I.V.Khavrutskii, V.N.Romannikov, A.V.Tkachev, K.I.Zamaraev. Selective alkene epoxidation by molecular oxygen in the presence of aldehyde and different type catalyst containing cobalt, 3rd World Congress on Oxidation Catalysis, 1997, 947]. Реакцию проводят при 24°C, пропуская воздух через смесь 0.3 ммоль 3-карена, 2.3 ммоль изобутилового альдегида и катализатора в 3 мл ацетонитрила. Недостатками этого способа являются апробация способа на малых количествах субстрата и необходимость использования больших количеств альдегида (примерно 8-кратный мольный избыток по отношению к субстрату) и ацетонитрила. Близкий вариант окисления кислородом, катализируемым соединениями празеодима, в присутствии пропионового альдегида [US 4721798] требует дорогостоящего катализатора.

2) Действие надкислот, таких как метахлорнадбензойная [H.C.Brown, A.Suzuki. J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 1933] и надуксусная [Б.А.Арбузов. ЖОХ, 1939, 9, 255]. В первом случае к раствору 0.5 моль 3-карена в 750 мл хлороформа добавляют раствор 0.54 моль метахлорнадбензойной кислоты в 1200 мл хлороформа. Избыток надкислоты нейтрализуют бисульфитом натрия, органический слой промывают раствором бикарбоната натрия. После высушивания и отгонки растворителя 3,4-эпоксикаран выделяют вакуумной перегонкой. Недостатком этих способов является использование коррозионных и взрывоопасных окислителей - надуксусной или метахлорнадбензойной кислот. Также следует отметить как недостаток применение большого количества хлороформа, бисульфита натрия, бикарбоната натрия и гидроксида калия.

3) Действие перекиси водорода в смеси метанола, ацетонитрила и воды [K.Watanabe, N.Yamamoto, A.Kaetsu, Y.Yamada. Patent US 5608088, 1997] в течение 24 часов. К смеси 0.3 моль 3-карена, метанола, воды, ацетонитрила и гидрофосфата натрия добавляют 0.75 моль 50%-ной водной перекиси водорода при 60°C. Общая продолжительность реакции составляет 24 часа. Затем реакционную массу охлаждают, нейтрализуют избыток перекиси, следя за подъемом температуры, растворитель отгоняют при пониженном давлении, а к остатку добавляют насыщенный раствор хлористого натрия. Органический слой отделяют и промывают водой, получая неочищенный продукт, пригодный для синтеза карандиолов. Этот способ не очень удобен, поскольку требует использования 50%-ной перекиси водорода, реакция требует создания инертной атмосферы, повышенной температуры и продолжительности, обработка реакционной смеси усложнена.

Для окисления 3-карена также использовалась 60%-ная водная перекись водорода в инертной атмосфере [M.C.A. van Vliet, I.W.C.E. Arends, R.A. Sheldon. Synlett, 2001, 248; M.C.A. van Vliet, I.W.C.E. Arends, R.A. Sheldon. Synlett, 2001, 1305]. Экспериментальная процедура заключается в нагревании в атмосфере азота раствора 5 ммоль 3-карена, 1 ммоль дибутилового эфира, 10 ммоль 60%-ной перекиси водорода и 5 мольных процента гидрофосфата натрия в 5 мл трифторэтанола. Использование 60%-ной перекиси водорода, повышенной температуры и инертной атмосферы создает неудобства для работы.

Соединение II может быть получено окислением 3-карена кислородом в автоклаве в присутствии катализатора этилгексаноата кобальта и пиридина при повышенной температуре (50°C) [Г.А.Толстикова, Ф.З.Галин, В.К.Игнатюк, Ю.А.Кашина, Е.Г.Галкин. ЖОрХ, 1995, 31, 1149]. В автоклав загружают 0.1 моль 3-карена, 0.6 г этилгексаноата кобальта, 0.65 мл пиридина и после герметизации нагнетают смесь кислорода (15 атм) и азота (40 атм). Перемешивают в течение 5 ч при температуре 50°C. После продолжительной по времени и большой по количеству стадий процедуры выделения была получена фракция, содержащая только 60% основного вещества. К недостаткам этого способа следует отнести необходимость проведения процесса в автоклаве под высоким давлением и последующую усложненную обработку реакционной смеси. Также можно отметить, что используемый катализатор труднодоступен, а пиридин - токсичный реагент с резким неприятным запахом. Индивидуальное соединение II этим способом авторам получить не удалось, была получена только фракция, обогащенная соединением II.

Окисление 3-карена кислородом воздуха в присутствии стеарата кобальта и ацетата меди (II) с целью получения соединения II [A.N.Misra, V.K.Yadav, R.Soman, D.Sukh. Patent IN 155122, 1985] также сопряжено с проведением процесса под давлением и при

повышенной температуре. Продукт выделен с низким выходом (около 30%) фракционной перегонкой в вакууме.

5 Соединение III также получают окислением 3-карена кислородом в автоклаве, но при более высокой температуре (80°C) и большей по времени продолжительности процесса (24 ч). В качестве катализатора используют стеарат кобальта [Ф.З.Галин, Ю.А.Кашина, Р.А.Зайнуллин, О.С.Куковинец, Л.М.Халилов, Г.А.Толстикова. Изв. АН. Сер. хим., 1998, 183]. Условия проведения и продолжительная по времени и количеству стадий процедура выделения целевого продукта создают серьезные неудобства и
10 ограничивают использование этого способа получения. Выход соединения III достаточно низкий (24%).

В качестве прототипа выбрано эпоксирирование 3-карена действием перекиси водорода в присутствии метилтриоксорения (МТО) [A.L.Villa de P., D.E. De Vos, C. Montes de C., P.A.Jacobs. Tetrahedron Letters, 1998, 39, 8521; R.Saladino, V.Neri, A.R.Pelliccia, E.Mincione. Tetrahedron, 2003, 59, 7403]. Процесс эпоксирирования ведется при комнатной температуре. Смесь 3-карена и пиридина (загрузка пиридина 42 мол.% от 3-карена) в растворе хлористого метилена добавляется в раствор МТО в 35%-ной перекиси водорода. Молярное отношение 3-карена: МТО: H₂O₂ составляет 1:0.005:~2.
20 Реакционную массу отфильтровывают от катализатора и сушат над сульфатом натрия. После этого растворитель отгоняют, а сырой продукт подвергают флеш-хроматографии. Выход эпоксида I составляет 75%. К недостаткам этого способа следует отнести то, что катализатор метилтриоксорений труднодоступен и дорог, а пиридин - токсичный реагент с резким неприятным запахом.

25 Задачей настоящего изобретения является создание простого, экономичного, пригодного для промышленного применения способа получения 3,4-эпоксикарена совместно с продуктами аллильного окисления 3-карена.

Химическая схема решения поставленной задачи заключается в постепенном
30 взаимодействии 3-карена с водной перекисью водорода в водном растворе полярного растворителя в присутствии каталитической системы, состоящей из сульфата марганца, бикарбоната натрия и салициловой кислоты. Наиболее полное превращение 3-карена достигается при использовании 10 кратного мольного избытка перекиси водорода. Сульфат марганца может быть использован в количестве 1-2 мол.
35 % в расчете на загруженный 3-карена. Далее из реакционной смеси извлекается хлористым метиленом 3,4-эпоксикарена I вместе с непрореагировавшим 3-кареном и продуктами аллильного окисления - 3-карена-5-оном II и 3-карена-2,5-дионом III. Полученный раствор концентрируется упариванием растворителя. 3,4-эпоксикарена I выделяется из концентрата (эпоксида-сырца) вакуумной разгонкой. Выходы 3,4-
40 эпоксикарена I достигают 45%. 3-Карена-5-он II и 3-карена-2,5-дион III выделяют хроматографией на обращенной фазе C-18 с выходами 13% и 7% соответственно. Растворители могут использоваться повторно.

45 Применение приведенной выше каталитической системы, содержащей сульфат марганца, бикарбонат натрия и салициловую кислоту, для эпоксирирования 3-карена не описано.

Предлагаемый способ получения 3,4-эпоксикарена I с одновременным получением двух ценных продуктов II и III позволяет проводить образование оксиранового кольца в 3-карена действием простых, промышленно доступных и нетоксичных реагентов.
50 Вместо экзотического метилтриоксорения, применяемого в качестве катализатора в способе-прототипе и синтезируемого на основе труднодоступного рения по сложной технологии, предлагается использовать дешевые сульфат марганца и салициловую

кислоту, а вместо токсичного и неэкологичного пиридина - раствор бикарбоната натрия и дешевых растворителей.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

5 Пример 1. В стеклянный реактор с механической, интенсивно вращающейся мешалкой, термометром и штуцером для подачи жидкости заливают 1.15 г (8.0 ммоль) 95%-ного 3-карена, 13.5 мл ацетонитрила, засыпают 0.024 г (0.16 ммоль) безводного
10 сульфата марганца и 0.044 г (0.32 ммоль) салициловой кислоты. В течение 2.5 часов равномерно подают в реактор смесь 11.6 мл 0.4 молярного раствора бикарбоната натрия и 3.3 мл 36%-ной водной перекиси водорода. Температура в реакторе поддерживается в пределах 18-22°C. Перемешивают смесь при этой температуре еще 30 минут. Реакционную смесь обрабатывают 3 раза хлористым метиленом, экстракт промывают водой, высушивают, отгоняют растворитель в вакууме при
15 температуре до 25°C. Получают 1.06 г эпоксида-сырца, содержащего по данным совместного анализа методами ¹H ЯМР, ГЖХ и ХМС 58% 3,4-эпоксикарана I, 4% исходного 3-карена, 16% 3-карен-5-она II, 8% 3-карен-2,5-диона III и 13% неидентифицированных примесей. Выход 3,4-эпоксикарана I составляет 50%. Отогнанный растворитель, содержащий следовые количества 3-карена и 3,4-
20 эпоксикарана I, используют для экстракции из реакционной смеси в следующем цикле эпоксидирования 3-карена.

Пример 2. В реактор, описанный в примере 1, заливают 2.30 г (16.0 ммоль) 95%-ного 3-карена, 26.5 мл ацетонитрила, засыпают 0.048 г (0.32 ммоль) безводного
25 сульфата марганца и 0.088 г (0.64 ммоль) салициловой кислоты. В течение 2 часов равномерно подают в реактор смесь 23.2 мл 0.4 молярного раствора бикарбоната натрия и 13.2 мл 36%-ной водной перекиси водорода, поддерживая температуру в реакторе в пределах 18-22°C. Перемешивают смесь при этой температуре еще 2 часа. Реакционную смесь обрабатывают 3 раза хлористым метиленом, экстракт промывают
30 водой, высушивают, отгоняют растворитель в вакууме при температуре до 25°C. Получают 2.19 г эпоксида-сырца, содержащего по данным совместного анализа методами ¹H ЯМР, ГЖХ и ХМС 66% 3,4-эпоксикарана I, следовые количества исходного 3-карена, 15% 3-карен-5-она II, 8% 3-карен-2,5-диона III и 10%
35 неидентифицированных примесей. Выход 3,4-эпоксикарана I составляет 59%. Отогнанный растворитель, содержащий следовые количества 3-карена и 3,4-эпоксикарана I, используют для экстракции из реакционной смеси в следующем цикле эпоксидирования 3-карена.

Пример 3. В реактор, описанный в примере 1, заливают 1.15 г (8.0 ммоль) 95%-ного 3-карена, 13.5 мл ацетонитрила, засыпают 0.012 г (0.08 ммоль) безводного
40 сульфата марганца и 0.044 г (0.32 ммоль) салициловой кислоты. В течение 2.5 часов равномерно подают в реактор смесь 11.6 мл 0.4 молярного раствора бикарбоната натрия и 6.6 мл 36%-ной водной перекиси водорода, поддерживая температуру в реакторе в пределах 18-22°C. Перемешивают смесь при этой температуре еще 2 часа.
45 Реакционную смесь обрабатывают 3 раза хлористым метиленом, экстракт промывают водой, высушивают, отгоняют растворитель в вакууме при температуре до 25°C. Получают 1.05 г эпоксида-сырца, содержащего по данным совместного анализа методами ¹H ЯМР, ГЖХ и ХМС 59% 3,4-эпоксикарана I, следовые количества
50 исходного 3-карена, 16% 3-карен-5-она II, 8% 3-карен-2,5-диона III и 16% неидентифицированных примесей. Выход 3,4-эпоксикарана I составляет 51%. Отогнанный растворитель, содержащий следовые количества 3-карена и 3,4-эпоксикарана, используют для экстракции из реакционной смеси в следующем цикле

эпоксицирования 3-карена.

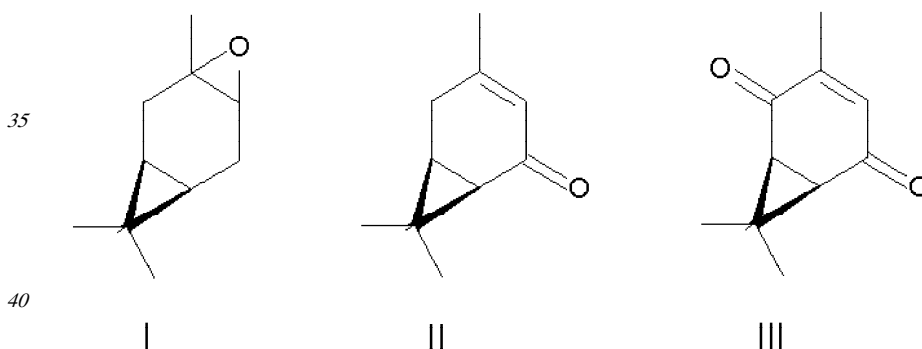
Пример 4. Выделение продуктов из эпоксида-сырца.

Смесь эпоксидов-сырцов, синтезированных в примерах 1-3, подвергают разгонке при остаточном давлении 5 мм рт.ст. из колбы с дефлегматором. В схеме разгонки
5 устанавливают охлаждаемую ловушку. Исходная смесь содержит 62% эпоксида 3-карена. Фракцию эпоксида отгоняют при температурах до 90°C (куб) и 45-60°C (пары). Из 4.3 г исходной смеси получают 2.2 г целевого продукта, содержащего 88% 3,4-эпоксикарена, 2% 3-карена и неидентифицированные соединения, а также 1.8 г
10 кубового остатка. ¹H ЯМР-спектр целевого продукта соответствует спектру 3,4-эпоксикарена. ¹H ЯМР: 0.42 (д.д.д, C¹ или C⁶), 0.49 (д.д.д, C¹ или C⁶), 0.70 (с, C⁸H₃), 0.98 (с, C⁹H₃), 1.25 (с, C¹⁰H₃), 1.47 (д.д.), 1.61 (д.т, C², C⁵), 2.11 (д.д, C²), 2.26 (д.д.д, C⁵), 2.80 (т, C⁴). Выход 3,4-эпоксикарена при разгонке 73%. Суммарный выход в расчете
15 на 3-карен составил 45%.

0.23 г кубового остатка хроматографируют на обращенной фазе C-18. В качестве элюента используют водный метанол (градиент концентрации метанола варьируется в интервале от 35% до 55% по объему). С помощью метода ГЖХ отбирают фракции,
20 содержащие индивидуальные соединения II и III. Метанол упаривают при комнатной температуре в вакууме водоструйного насоса, а воду экстрагируют серным эфиром. После отгонки серного эфира получают 0.078 г 3-карен-5-она II (выход 13%) и 0.043 г 3-карен-2,5-диона III (выход 7%). Структуры продуктов подтверждены методами ¹H ЯМР и ХМС. ¹H ЯМР-спектр соединения II: 0.72 (C¹), 1.02 (с, C⁸H₃), 1.18 (с, C⁹H₃), 1.83
25 (с, C¹⁰H₃), ~1.3 (м, C⁶), ~2.3, ~2.6 (м, C²H₂), 5.84 (ш.с, C⁴). ¹H ЯМР-спектр соединения III: 1.28 (с, C⁸H₃, C⁹H₃), 1.95 (ш.с, C¹⁰H₃), 2.32 (м, C¹, C⁶), 6.48 (ш.с, C⁴).

Формула изобретения

30 Способ получения 3,4-эпоксикарена общей формулы I с одновременным получением 3-карен-5-она формулы II и 3-карен-2,5-диона формулы III:



45 путем взаимодействия 3-карена с перекисью водорода в растворителе в присутствии катализатора при комнатной температуре, отличающийся тем, что в качестве катализатора используют смесь сульфата марганца, бикарбоната натрия и салициловой кислоты, в качестве растворителя - ацетонитрил, а выделение целевых
50 продуктов проводят экстракцией хлористым метиленом с последующей вакуумной отгонкой 3,4-эпоксикарена I и хроматографией кубового остатка на обращенной фазе C-18 с получением 3-карен-5-она II и 3-карен-2,5-диона III.