

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202092445 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.02.17(51) Int. Cl. C07C 45/57 (2006.01)  
C07D 303/48 (2006.01)  
C07C 47/225 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2019.04.08

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-МЕТИЛ-4-(2,6,6-ТРИМЕТИЛ-1-ЦИКЛОГЕКСЕН-1-ИЛ)-2-БУТЕНАЛЯ

(31) 18166706.4

(72) Изобретатель:

(32) 2018.04.11

Шютц Ян (СН)

(33) EP

(86) PCT/EP2019/058787

(74) Представитель:

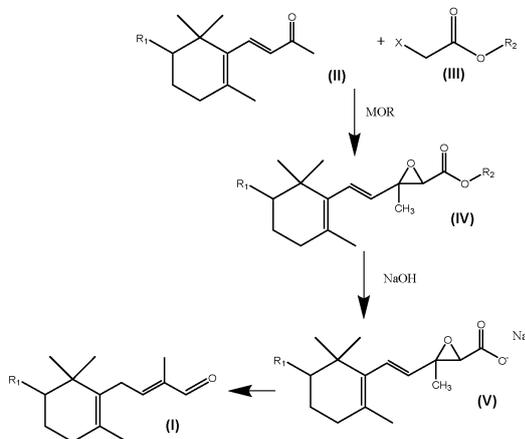
(87) WO 2019/197326 2019.10.17

Фелицына С.Б. (RU)

(71) Заявитель:

ДСМ АйПи АССТЕС Б.В. (NL)

(57) Настоящее изобретение касается улучшенного способа получения 2-метил-4-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-ил)-2-бутенала формулы (I) и его производных согласно нижеследующей реакционной схеме, где значения всех переменных указаны в формуле изобретения. Благодаря улучшениям была значительно увеличена селективность данного процесса и уменьшено формирование побочных продуктов.



A1

202092445

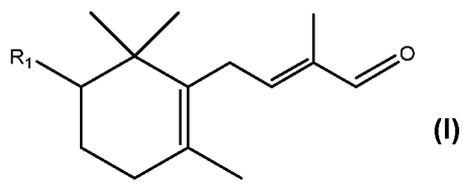
202092445

A1

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-МЕТИЛ-4-(2,6,6-ТРИМЕТИЛ-1-ЦИКЛОГЕКСЕН-1-ИЛ)-2-БУТЕНАЛЯ

Настоящее изобретение касается улучшенного способа получения 2-метил-4-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-ил)-2-бутенала и его производных.

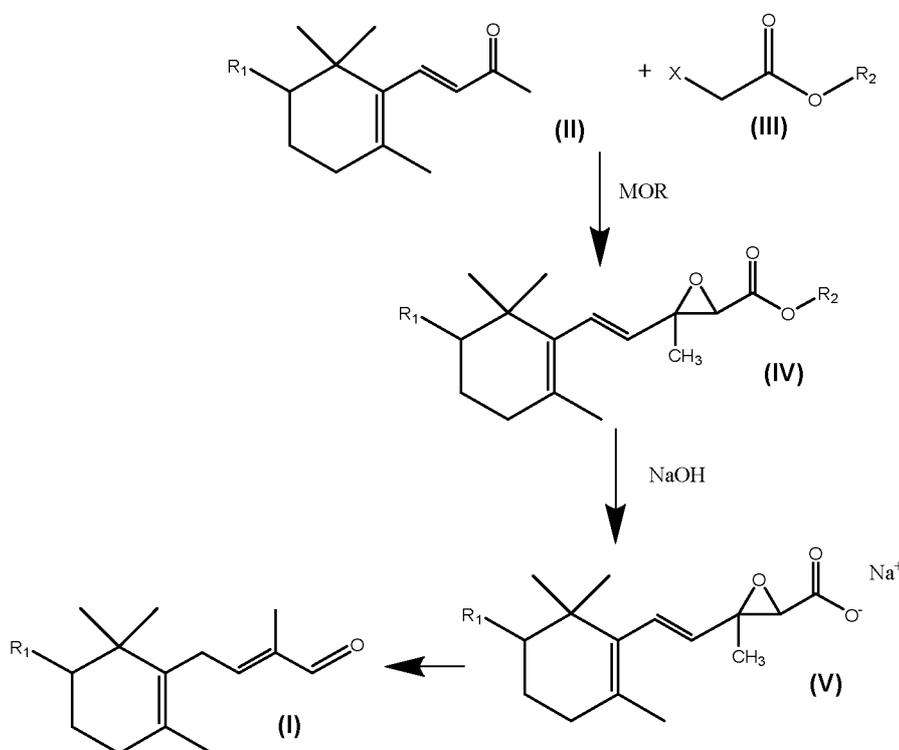
2-Метил-4-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-ил)-2-бутеналь, который представляет собой соединение, имеющее формулу (I) (когда R<sub>1</sub> представляет собой H)



является важным интермедиатом, например, в производстве витамина А.

Вследствие важности 2-метил-4-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-ил)-2-бутенала и его производных, целью настоящего изобретения является разработка улучшенного способа получения соединения, имеющего формулу (I). Благодаря улучшениям была значительно увеличена селективность данного процесса и уменьшено формирование побочных продуктов.

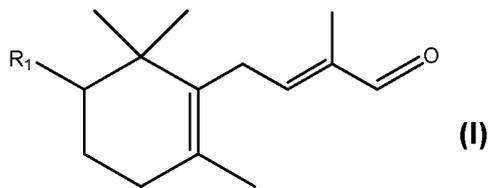
Синтез 2-метил-4-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-ил)-2-бутенала и его производных проводят согласно следующей реакционной схеме:



где значения всех переменных указаны ниже.

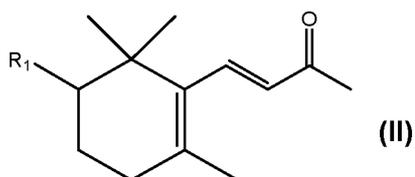
Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P) получения

соединения, имеющего формулу (I)



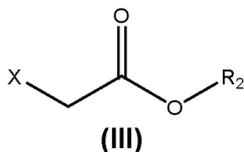
где в качестве первой стадии (стадия (i))

проводят реакцию Дарзенса между соединением, имеющим формулу (II)



где R<sub>1</sub> представляет собой H или CH<sub>3</sub>, предпочтительно, где R<sub>1</sub> представляет собой H,

и соединением, имеющим формулу (III)



где X представляет собой Cl или Br, предпочтительно, где X представляет собой Cl, и

R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, предпочтительно R<sub>2</sub> представляет собой метил или этил,

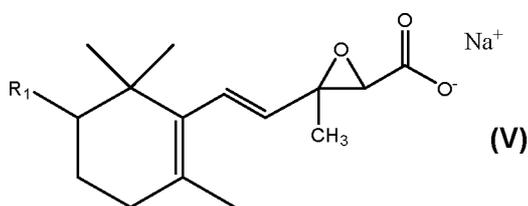
в присутствии MOR,

где R представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкильную группу (предпочтительно метил или этил), и

M означает Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> или Cs<sup>+</sup>,

где используют от 1.0 до 1.3 мольных эквивалентов соединения, имеющего формулу (III) (относительно количества соединения, имеющего формулу (II)), и от 1.0 до 1.4 мольных эквивалентов MOR (относительно количества соединения, имеющего формулу (II)),

на последующей второй стадии (ii) проводят реакцию омыления в присутствии NaOH с образованием соединения, имеющего формулу (V)



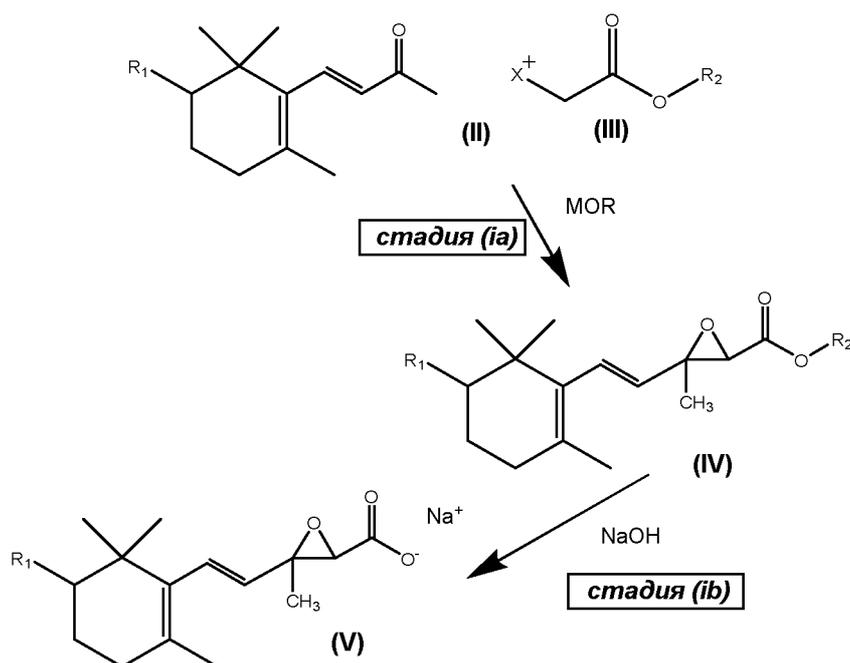
и

соединение, имеющее формулу (V), претерпевает реакцию декарбоксилирования с образованием соединения, имеющего формулу (I), где применяют температуру реакции ниже 30°C.

Далее более подробно обсуждены эти 2 стадии.

#### Стадия (i)

Первая стадия (стадия (i)) фактически представляет собой последовательность двух стадий, стадии (ia) и стадии (ib), которые проводят без выделения продукта первой стадии, т.е. соединения, имеющего формулу (IV).



Стадия (ia) представляет собой конденсацию глицидного эфира, где α,β-эпоксиэфир (= глицидный эфир) омыляют до соответствующего карбоксилата (стадия (ib)).

Было обнаружено, что достигается преимущество при применении MOR (в жидкой или твердой форме), где R представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкильную группу (предпочтительно метил или этил, более предпочтительно метил), и M означает Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> или Cs<sup>+</sup>, в качестве основания, и метил хлорацетата или метил бромацетата (предпочтительно метил хлорацетата) в качестве α-галогенэфира при температуре в диапазоне от -5°C до 30°C.

Стадию (ia) обычно проводят при более низкой температуре, чем стадию (ib). Стадию (ia) обычно проводят при температуре в диапазоне от -5°C до 5°C, а стадию (ib) при температуре в диапазоне от 15 до 30°C, предпочтительно при комнатной температуре (25°C).

Отличительным признаком первой стадии является то, что применяют от 1.0 мольных эквивалентов до 1.3 мольных эквивалентов соединения, имеющего формулу (III),

относительно количества соединения, имеющего формулу (II), и от 1.0 мольных эквивалентов до 1.4 мольных эквивалентов MOR относительно количества соединения, имеющего формулу (II).

При желании и необходимости можно также выделить продукт стадии (ia).

Стадию (i), т.е. стадию (ia) и стадию (ib), обычно проводят в растворителе или в смеси растворителей.

Подходящими растворителями являются алифатические спирты, алифатические углеводороды или ароматические углеводороды, а также их смеси. Особенно подходящими являются алифатические C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирты (такие как метанол, этанол, изопропанол) и алифатические C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-углеводороды, такие как н-гептан, н-гексан и циклогексан, а также их смеси. Подходящими ароматическими углеводородами являются, например, толуол, о-ксилол, м-ксилол и п-ксилол.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1), который представляет собой способ (P), где стадию (i) проводят в, по меньшей мере, одном растворителе.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1'), который представляет собой способ (P1), где стадию (i) проводят в, по меньшей мере, одном алифатическом спирте, по меньшей мере одном алифатическом углеводороде и/или по меньшей мере одном ароматическом углеводороде.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1''), который представляет собой способ (P1), где стадию (i) проводят в, по меньшей мере, одном растворителе, выбранном из алифатических C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спиртов (таких как метанол, этанол, изопропанол, EtOH, iPrOH), н-гептана, н-гексана и циклогексана.

Температура реакции на стадии (ia) предпочтительно находится в диапазоне от -5°C до 5°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2), который представляет собой способ (P), (P1), (P1') или (P1''), где стадию (ia) проводят при температуре реакции в диапазоне от -5°C до 5°C.

Отличительным признаком первой стадии является то, что применяют от 1.0 мольных эквивалентов до 1.3 мольных эквивалентов соединения, имеющего формулу (III), относительно количества соединения, имеющего формулу (II), и от 1.0 мольных эквивалентов до 1.4 мольных эквивалентов MOR относительно количества соединения, имеющего формулу (II).

Предпочтительно используют от 1.0 мольных эквивалентов до 1.2 мольных эквивалентов соединения, имеющего формулу (III), относительно количества соединения,

имеющего формулу (II), и от 1.0 мольных эквивалентов до 1.3 мольных эквивалентов MOR относительно количества соединения, имеющего формулу (II).

Более предпочтительно используют от 1.0 мольных эквивалентов до 1.1 мольных эквивалентов соединения, имеющего формулу (III), относительно количества соединения, имеющего формулу (II), и от 1.0 мольных эквивалентов до 1.2 мольных эквивалентов MOR [особенно предпочтительно от 1.0 мольных эквивалентов до 1.1 мольных эквивалентов MOR относительно количества соединения, имеющего формулу (II)].

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P3), который представляет собой способ (P), (P1), (P1'), (P1'') или (P2), где используют от 1.0 мольных эквивалентов до 1.2 мольных эквивалентов соединения, имеющего формулу (III), относительно количества соединения, имеющего формулу (II), и от 1.0 мольных эквивалентов до 1.3 мольных эквивалентов MOR относительно количества соединения, имеющего формулу (II).

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P3'), который представляет собой способ (P), (P1), (P1'), (P1'') или (P2), где используют от 1.0 мольных эквивалентов до 1.1 мольных эквивалентов соединения, имеющего формулу (III), относительно количества соединения, имеющего формулу (II), и от 1.0 мольных эквивалентов до 1.2 мольных эквивалентов MOR, особенно предпочтительно от 1.0 мольных эквивалентов до 1.2 мольных эквивалентов, относительно количества соединения, имеющего формулу (II).

Стадию (ib) проводят при температуре реакции ниже 30°C. Предпочтительно стадию (ib) проводят при температуре реакции в диапазоне от 15°C до 30°C, более предпочтительно при температуре в диапазоне от 15°C до 30°C, наиболее предпочтительно при комнатной температуре (25°C).

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P4), который представляет собой способ (P), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P2''), (P3) или (P3'), где стадию (ib) проводят при температуре в диапазоне от 15°C до 30°C.

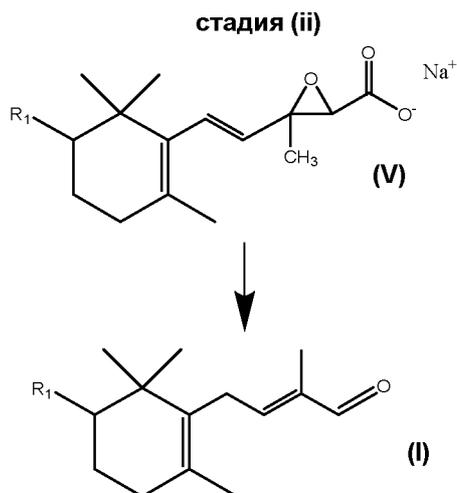
Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P4'), который представляет собой способ (P), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P2''), (P3) или (P3'), где стадию (ib) проводят при комнатной температуре.

Продукт стадии (i), который представляет собой соединение, имеющее формулу (V), экстрагируют из реакционной смеси ароматическим или алифатическим углеводородом, таким как, предпочтительно, бензол, толуол, н-гептан, н-гексан или циклогексан. Его можно промывать водной фазой.

Обычно продукт реакции не выделяют полностью, а оставляют растворенным в

растворителе реакционной смеси.

Стадия (ii)



Продукт стадии (i), который представляет собой соединение, имеющее формулу (V), в, по меньшей мере, одном алифатическом углеводороде или ароматическом углеводороде, в особенности в н-гептане, н-гексане и/или циклогексане, декарбоксилируют без нагревания раствора. Стадию (ii) можно проводить при низкой температуре (в диапазоне от 15 до 30°C) или даже при комнатной температуре, а также при нормальном давлении.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P5), который представляет собой способ (P), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P2''), (P3), (P3'), (P4) или (P4'), где стадию (ii) проводят при температуре в диапазоне от 15 до 30°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P5'), который представляет собой способ (P), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P2''), (P3), (P3'), (P4) или (P4'), где стадию (ii) проводят при комнатной температуре.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P6), который представляет собой способ (P), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P2''), (P3), (P3'), (P4), (P4'), (P5) или (P5'), где стадию (ii) проводят при нормальном давлении.

Это неожиданно, поскольку такую стадию обычно проводят при повышенной температуре и обычно при пониженном давлении.

Конечный продукт (соединение, имеющее формулу (I)) предпочтительно выделяют перегонкой.

Селективность способа по настоящему изобретению является значительно улучшенной, несмотря на использование очень мягких условий реакции.

Настоящее изобретение проиллюстрировано приведенным далее Примером. Все проценты приведены по весу, температура приведена в °C. мин = минуты.

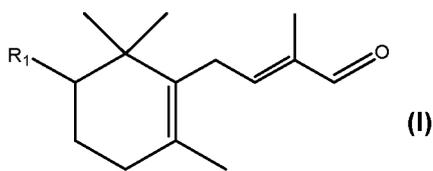
## Примеры

### Пример 1

$\beta$ -Ионон (17.6 мл, 84 ммоль), метиловый эфир хлоруксусной кислоты (8.2 мл, 93 ммоль), метанол (1.9 мл) и н-гексан (1.9 мл) помещали в колбу. Раствор охлаждали до 0°C. Медленно добавляли метилат натрия (5.00 г, 93 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 30 мин. Добавляли водный раствор гидроксида натрия (10 мл) в метаноле (90 мл) в течение 30 мин. Добавляли воду (150 мл). Реакционную смесь перемешивали 10 мин. Добавляли н-гексан (40 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали н-гексаном (2 x 50 мл). Объединенные органические слои дважды промывали уксусной кислотой (2 x 16 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали в вакууме. Получали 2-метил-4-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-ил)-2-бутеналь (21.0 г, 82% выход, количественная конверсия).

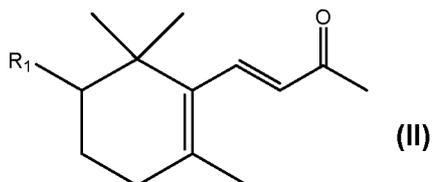
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения, имеющего формулу (I)



где в качестве первой стадии (стадия (i))

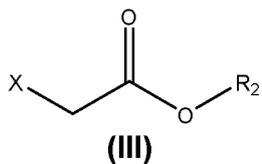
проводят реакцию Дарзенса между соединением, имеющим формулу (II)



где R<sub>1</sub> представляет собой H или CH<sub>3</sub>, предпочтительно, где R<sub>1</sub> представляет собой

H,

и соединением, имеющим формулу (III)



где X представляет собой Cl или Br, предпочтительно, где X представляет собой Cl,

и

R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, предпочтительно метил или этил,

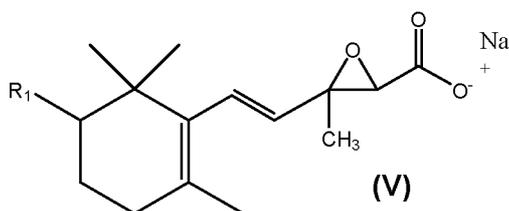
в присутствии MOR,

где R представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкильную группу (предпочтительно метил или этил), и

M означает Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> или Cs<sup>+</sup>,

где используется от 1.0 до 1.3 мольных эквивалентов соединения, имеющего формулу (III), относительно количества соединения, имеющего формулу (II), и от 1.0 до 1.4 мольных эквивалентов MOR относительно количества соединения, имеющего формулу (II),

на последующей второй стадии (ib) проводят реакцию омыления в присутствии NaOH с образованием соединения, имеющего формулу (V)



и на стадии (ii)

соединение, имеющее формулу (V), претерпевает реакцию декарбоксилирования с образованием соединения, имеющего формулу (I), где применяется температура реакции ниже 30°C.

2. Способ по п. 1, где стадию (i) проводят в, по меньшей мере, одном растворителе.

3. Способ по п. 2, где стадию (i) проводят в, по меньшей мере, одном алифатическом спирте, в, по меньшей мере, одном алифатическом углеводороде и/или в, по меньшей мере, одном ароматическом углеводороде.

4. Способ по п. 3, где стадию (i) проводят в, по меньшей мере, одном растворителе, выбранном из алифатических C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спиртов и алифатических C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-углеводородов.

5. Способ по любому одному или больше из предшествующих пунктов, где стадию (ia) проводят при температуре реакции в диапазоне от -5°C до 5°C.

6. Способ по любому одному или больше из предшествующих пунктов, где используются от 1.0 мольных эквивалентов до 1.2 мольных эквивалентов соединения, имеющего формулу (III), относительно количества соединения, имеющего формулу (II), и/или от 1.0 мольных эквивалентов до 1.3 мольных эквивалентов MOR относительно количества соединения, имеющего формулу (II), где R представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкильную группу, и M означает Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> или Cs<sup>+</sup>.

7. Способ по любому одному или больше из предшествующих пунктов, где стадию (ib) проводят при температуре в диапазоне от 15°C до 30°C.

8. Способ по любому одному или больше из предшествующих пунктов, где стадию (ib) проводят при комнатной температуре.

9. Способ по любому одному или больше из предшествующих пунктов, где стадию (ii) проводят при температуре в диапазоне от 15°C до 30°C.

10. Способ по любому одному или больше из предшествующих пунктов, где стадию (ii) проводят при комнатной температуре.

11. Способ по любому одному или больше из предшествующих пунктов, где стадию (ii) проводят при нормальном давлении.