



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17347

(13) A

(51)6 C 07 C 45/63

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІДбез проведення експертизи по суті  
на підставі Постанови Верховної Ради України  
№ 3769-XII від 23 XII 1993 рПублікується  
в редакції заявника

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2-АРИЛІДЕН-4-БРОМ-п-МЕНТАН-3-ОНІВ

1

(21) 93006907

(22) 10.11.93

(24) 01.04.97

(46) 31.10.97. Бюл. 5

(47) 01.04.97

(56) 1. Л.А.Кутуля, И.Б.Немченко, Н.С.Пивненко, Т.В.Хандримайлова, В.Г.Тищенко // Журн. орган. химии. - 1988. - Т.24. - Вып.8. - С.1671-1677.

2. A.Hassner, T.C.Mead // Tetrahedron. - 1964. V.20. - P.2201-2210.

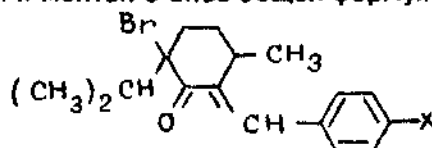
3. C.Djerassi // Chem.Rev. - 1948 - V.43. - P.291.

(72) Ващенко Валерій Володимирович, Юркова Василина Вікторівна, Кутуля Лідія Антонівна, Семенкова Галина Петрівна

(73) Інститут монокристалів АН України (UA)

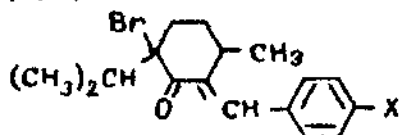
2

(57) Способ получения (-)-2-арилиден-4-бром-п-ментан-3-онов общей формулы



где X = а) Cl, б) Br, в) OCH<sub>3</sub>, г) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, д) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, е) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, ж) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>5</sub>H<sub>11</sub> включающий взаимодействие исходного (-)-2-арилиден-п-ментан-3-она с N-бромсукцинимидом в инертном растворителе в присутствии катализатора с последующим выделением целевого продукта, отличающийся тем, что реакцию проводят в присутствии каталитических количеств HClO<sub>4</sub> или H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при температуре 20-45°C до завершения реакции.

Данное изобретение относится к области синтеза органических соединений, в частности, к технологии получения (-)-2-арилиден-4-бром-п-ментан-3-онов (I) общей формулы



где X = а) Cl, б) Br, в) OCH<sub>3</sub>, г) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, д) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, е) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, ж) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>.

Изобретение может быть использовано для получения оптически активных органи-

ческих веществ, применяемых в качестве добавок к жидкокристаллическим материалам, физиологически активным соединениям, а также в качестве полупродуктов органического синтеза, в частности, при получении (-)-2-арилиден-п-(4-ментен)-3-онов.

Известен способ получения (-)-2-арилиден-4-бром-п-ментан-3-онов путем бромирования соответствующих (-)-2-арилиден-п-ментан-3-онов (II) N-бромсукцинимидом в среде безводного четыреххлористого углерода в присутствии инициатора свободных радикалов - дициклогексилпероксидкарбоната [1].

(19) UA (11) 17347

(13) A

Этот способ осуществляется следующим образом.

0,1 моля соответствующего (-)-2-арилиден-п-ментан-3-она растворяют при энергичном перемешивании и нагревании в 200–400 мл сухого свежеперегнанного четыреххлористого углерода. После охлаждения полученного раствора добавляют 19,6 г N-бромсукцинимид и 0,2 г дициклогексилпероксидикарбоната. Реакционную смесь нагревают при интенсивном перемешивании до кипения. Во избежание бурного кипения нагрев на 5–7 минут прекращают, затем выдерживают реакционную смесь 1 час при температуре 50–60°C. После охлаждения отделяют всплывший осадок сукцинимид и из маточного раствора отгоняют четыреххлористый углерод при пониженном давлении. Полученную вязкую массу перемешивают при охлаждении с гексаном (50 мл) и отфильтровывают образовавшиеся кристаллы. Промытый на фильтре гексаном и осушенный продукт очищают многократной перекристаллизацией из гексана с небольшим количеством силохрома С-120 до постоянства температуры плавления. Очищенные целевые продукты представляют собой кристаллические вещества белого или бледно-желтого цвета, их выход по описанному способу составляет 17–34% (табл. 1).

Недостатком этого способа является относительно невысокий выход целевых продуктов, а также необходимость их многостадийной очистки.

Низкие выходы соединений 1 по данному способу обусловлены, по-видимому, тем, что бромирование N-бромсукцинимидом протекает в довольно жестком температурном режиме (50–77°C), что в условиях неизбежного наличия в растворе выделяющегося при реакции бромистого водорода обуславливает возможность перегруппировки через енольную форму с образованием продуктов с эндоциклической сопряженной двойной связью. (Было установлено, что подобная изомеризация для 2-бензилиден-6-метилциклогексана протекает при 65°C в течение 5 часов [2]). Кроме того, присутствие в реакции перекисного инициатора свободных радикалов может способствовать протеканию побочных процессов частичной деструкции исходных соединений (II) (с разрывом двойной связи) с последующим бромированием продуктов деструкции и т.д. Все вышесказанное обуславливает получение (-)-2-арилиден-4-бром-п-ментан-3-онов, сильно загрязненных побочными продуктами. Для их очистки требуется несколько перекристаллизаций из гексана, что приводит к дополнительным потерям конечного про-

дукта, а также увеличивает длительность и трудоемкость процесса. Попытки проведения реакции с тем же бромлирующим агентом и инициатором свободных радикалов при более низкой температуре не приводят к положительному результату.

Других способов бромирования (-)-2-арилиден-п-ментан-3-онов в литературе не обнаружено. Поэтому описанный способ получения принят в качестве прототипа.

В основу изобретения поставлена задача разработать способ получения (-)-2-арилиден-4-бром-п-ментан-3-онов, который позволил бы повысить выход целевого продукта, сохранив его качество, и по возможности сократить общую длительность и трудоемкость процесса.

Решение задачи достигается тем, что при получении (-)-2-арилиден-4-бром-п-ментан-3-онов бромированием (-)-2-арилиден-п-ментан-3-онов N-бромсукцинимидом (NBS) в инертном растворителе в присутствии катализатора с последующим выделением и очисткой целевого продукта, реакцию проводят с использованием каталитических количеств сильной кислоты (например,  $\text{HClO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) при температуре 20–45°C до завершения процесса. Предлагаемый способ получения (-)-2-арилиден-4-бром-п-ментан-3-онов отличается от способа-прототипа использованием кислотного катализатора взамен инициатора образования свободных радикалов. Это позволяет обеспечить более благоприятный температурный режим проведения реакции бромирования (20–45°C вместо 50–77°C по способу прототипу), что в свою очередь уменьшает вероятность протекания побочных реакций. Применение кислотного катализатора в данной реакции не является очевидным, поскольку, как уже было сказано ранее, в кислых средах арилиденциклогексаноны склонны к перегруппировке. Однако, можно предположить, что при более низких температурах скорость бромирования (-)-2-арилиден-п-ментан-3-онов существенно превышает скорость их перегруппировки, а целевые соединения, не имея в 4-ом положении атома водорода, не способны к енолизации и, следовательно, могут быть более устойчивыми в кислых средах.

Оптимальным температурным интервалом для реакции бромирования по предлагаемому способу является 20–45°C (см. примеры 1, 2, 4–11, 14, 15). При более низкой температуре реакция практически не идет (пример 12), а при более высокой – целевой продукт получают загрязненным и с пониженным выходом (пример 13). По-видимому, это обусловлено тем, что, с одной стороны,

цветные игольчатые кристаллы с т.пл. 123–125°C (по данным [1] – т.пл. 123–124°C).

Пример 6. Получение Ib.

Синтез проводят аналогично примеру 5 с тем отличием, что 2 г (-)-2-[4'-бромбензилиден]-п-ментан-3-она, 1,5 г НБС и 0,08 мл  $\text{HClO}_4$  растворяют в 30 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь выдерживают при температуре 35–40°C в течение 3 часов. Выход 1,05 г (43%), т.пл. полученного продукта 122–125°C.

Пример 7. Получение (-)-2-[4'-метоксибензилиден]-4-бром-п-ментан-3-она (Ib).

Синтез Ib проводят аналогично примеру 1 с тем отличием, что при добавлении 0,06 мл  $\text{HClO}_4$  к раствору, содержащему 2 г (-)-2-[4'-метоксибензилиден]-п-ментан-3-она и 1,6 г НБС в 40 мл диоксана, происходит экзотермическая реакция. Реакционную смесь выдерживают в течение 0,5 часа до завершения указанной реакции, а затем при 33–38°C в течение 1,5 часа. Выход 0,80 г (31%). Бледно-желтые кристаллы с т.пл. 103–105°C (по данным [1] – т.пл. 103,5–104°C).

Пример 8. Получение Ia.

К раствору, содержащему 10 г исходного Ia и 0,07 мл  $\text{HClO}_4$  в смеси 30 мл диоксана и 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , при температуре 20°C добавляют раствор 7 г НБС в 60 мл диоксана в течение 2 часов. Реакционную смесь выдерживают при этой температуре до завершения реакции в течение 1,5 часов. Полученный продукт Ia выделяют и очищают аналогично примеру 4. Выход 5,55 г (43%), т.пл. 102–103°C.

Пример 9. Получение Ia.

Синтез проводят аналогично примеру 6. Реакционную смесь, содержащую 5 г (-)-2-[4'-метоксибензилиден]-п-ментан-3-она, 3,4 г НБС и 0,02 мл  $\text{HClO}_4$  в 60 мл ТГФ, выдерживают при температуре 40–45°C в течение 0,5 часа. Выход 2,50 г (38,5%), т.пл. 103,5–104,5°C.

Пример 10. Получение (-)-2-[4'-фенилбензилиден]-4-бром-п-ментан-3-она (I г).

Синтез проводят аналогично примеру 1. Раствор, содержащий 2 г (-)-2-[4'-фенилбензилиден]-п-ментан-3-она, 1,4 г НБС и 0,04 мл  $\text{HClO}_4$  в 30 мл диоксана, выдерживают при температуре 35–40°C в течение 3 часов. Выход 1,65 г (66%). Бледно-желтые игольчатые кристаллы с т.пл. 142–143°C (совпадает с данными [1]).

Пример 11. Получение (-)-2-[4'-(п-метоксифенилен)-бензилиден]-4-бром-п-ментан-3-она (Id).

Синтез проводят аналогично примеру 1. Для реакции берут 6 г (-)-2-[4'-(п-метоксифенилен)-бензилиден]-п-ментан-3-она, 3,7 г НБС и 0,08 мл  $\text{HClO}_4$  в 50 мл диоксана. В

отличие от примера 1 полученный продукт очищают перекристаллизацией из 320 мл изопропилового спирта. Выход 5,95 г (80%). Светло-желтые чешуйчатые кристаллы с т.пл. 151–152°C. ИК спектр (в таблетке KBr):  $\nu_{\text{C-O}}=1670 \text{ см}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C-C}}=1605 \text{ см}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{ar}}=1580 \text{ см}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C-Br}}=589 \text{ см}^{-1}$ . Формула  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrO}_2$ . Найдено содержание С – 67,23%, Н – 6,28%, Br – 18,61%. Вычислено С – 67,44%, Н – 6,37%, Br – 18,70%.

Пример 12. Получение Id.

Синтез проводят аналогично примеру 11 с тем отличием, что бромирование 3 г исходного Id 1,8 г НБС в 45 мл диоксана в присутствии 0,04 мл  $\text{HClO}_4$  проводят при температуре 15°C в течение 3 часов. По результатам анализа ТСХ, в реакционной смеси обнаружены лишь следовые количества продукта Id, в основном смесь содержит исходный Id.

Пример 13. Получение Id.

Синтез проводят аналогично примеру 11 с тем отличием, что реакционную смесь, содержащую 6 г исходного Id, 3,7 г НБС и 0,12 мл  $\text{HClO}_4$  в 50 мл диоксана, выдерживают при температуре 50–55°C в течение 3,5 часов. После первой перекристаллизации получили 4,50 г (61%) продукта с т.пл. 145–147°C. Для получения более чистого продукта потребовалось еще 2 перекристаллизации. Выход Id составил 3,70 г (50%), т.пл. 151–152°C.

Пример 14. Получение (-)-2-[4'-(п-бутилоксифенилен)-бензилиден]-4-бром-п-ментан-3-она (Ie).

Синтез проводят аналогично примеру 1. 2 г (-)-2-[4'-(п-бутилоксифенилен)-бензилиден]-п-ментан-3-она бромруют 1,1 г НБС и 20 мл диоксана в присутствии 0,05 мл  $\text{HClO}_4$ . Выход очищенного продукта 1,20 г (50%). Бледно-желтые чешуйчатые кристаллы с т.пл. 116–118°C. ИК спектр (в таблетке KBr):  $\nu_{\text{C-O}}=1672 \text{ см}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C-C}}$  перекрывается  $\nu_{\text{ar}}$ ;  $\nu_{\text{ar}}=1603 \text{ см}^{-1}$ , 1581  $\text{см}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C-Br}}=579 \text{ см}^{-1}$ . Формула  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{BrO}_2$ . Найдено содержание С – 69,18%, Н – 6,92%, Br – 16,89%. Вычислено С – 69,07%, Н – 7,09%, Br – 17,02%.

Пример 15. Получение (-)-2-[4'-(п-пентилоксифенилен)-бензилиден]-4-бром-п-ментан-3-она (Iж).

Синтез проводят аналогично примеру 1. Для реакции берут 3,5 г (-)-2-[4'-(п-пентилоксифенилен)-бензилиден]-п-ментан-3-она, 1,9 г НБС и 0,06 мл  $\text{HClO}_4$  в 30 мл диоксана. Очищают полученный продукт перекристаллизацией из 120 мл гексана с 1 г оксида алюминия. Выход 2,30 г (55%). Бледно-желтые чешуйчатые кристаллы с т.пл. 122–124,5°C. ИК спектр (в таблетке KBr):

$\nu_{\text{C-O}}=1673 \text{ см}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C-C}}=1599 \text{ см}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{Br}}=1608 \text{ см}^{-1}$ ,  $1580 \text{ см}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C-Br}}=576 \text{ см}^{-1}$ . Формула  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{BrO}_2$ . Найдено содержание С – 69.34%, Н – 7.30%, Br – 16.53%. Вычислено С – 69.34%, Н – 7.17%, Br – 16.53%.

Пример 16. Получение 1ж.

Соединение 1ж получили по способу-прототипу. 3 г исходного 1ж растворили в 50 мл сухого четыреххлористого углерода, добавили 2 г НБС и 0,05 г дициклогексилпероксидикарбоната. Реакционную смесь нагрели до кипения и выдерживали ее при температуре 50–60°C в течение 1 часа. Смесь охладили, отфильтровали осадок сукцинимид, а из фильтрата отогнали четыреххлористый углерод. Полученный маслянистый продукт растерли с 20 мл ацетонитрила. Отфильтровали выпавший осадок и перекристаллизовали его из 25 мл ацетонитрила. Выход 1 г (28%). Бледно-желтые чешуйчатый кристаллы с т.пл. 122–124°C.

Результаты бромирования некоторых (-)-2-арилиден-п-ментан-3-онов по предлагаемому способу и сопоставление их с результатами по способу-прототипу сведены в табл.1.

В табл.2 дано сопоставление предложенного способа и способа-прототипа на примере получения (-)-2-[4'-хлорбензилиден]-4-бром-п-ментан-3-она.

5 Как видно из таблиц, предложенный способ позволяет получать продукты, которые по качеству не уступают таковым, полученным по способу-прототипу. В то же время выход продуктов по предлагаемому способу получения (31–80%) существенно выше, чем по способу-прототипу (17–34%).

10 Наряду с этим, предлагаемый способ включает на 3 основные технологические операции меньше, чем способ-прототип, что позволяет сократить общую продолжительность технологического процесса, а также уменьшить расход растворителя, используемого для очистки конечного продукта. Следовательно, в технологическом отношении разработанный способ получения (-)-2-арилиден-4-бром-п-ментан-3-онов является более простым и экономичным, по сравнению со способом-прототипом и легко осуществим в производственных условиях.

25

Таблица 1

№ опыта	X	Предложенный способ			Способ-прототип	
		р-ритель, кислота	выход, %	Т <sub>пл.</sub> , °C	выход, %	Т <sub>пл.</sub> , °C
1	Cl	диоксан, HClO <sub>4</sub>	66	108-110	21	108,5-109,5
2		диоксан, H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	52	108,5-110,5		
3		диоксан, HCl	-			
4		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , HClO <sub>4</sub>	53	108-110		
5	Br	диоксан, HClO <sub>4</sub>	72	123-125	31	123-124
6		ТГФ, HClO <sub>4</sub>	43	123-125		
7	OCN <sub>3</sub>	диоксан, HClO <sub>4</sub>	31	103-105		
8		смесь <sup>1)</sup> HClO <sub>4</sub>	43	102-103	17	103,5-104
9		ТГФ, HClO <sub>4</sub>	38	103,5-104,5		
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	диоксан, HClO <sub>4</sub>	66	142-143	34	142-143

1) Смесь диоксан-хлористый метилен (8:5)

Продолжение табл. 1

№ опыта	X	Предложенный способ			Способ-прототип	
		р-ритель, кислота	выход, %	Т <sub>пл.</sub> , °C	выход, %	Т <sub>пл.</sub> , °C
11	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	диоксан, HClO <sub>4</sub>	80	151-152	-	-
12		диоксан <sup>1)</sup> , HClO <sub>4</sub>	-			
13		диоксан <sup>2)</sup> , HClO <sub>4</sub>	50	151-152		
14	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	диоксан, HClO <sub>4</sub>	50	116-118	-	-
15	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OC <sub>8</sub> H <sub>11</sub>	диоксан, HClO <sub>4</sub>	55	122-124,5	28	122-124

1) Температура проведения реакции бромирования – 15°C

2) Температура проведения реакции бромирования – 50-55°C

Таблица 2

Характеристика	Предложенный способ	Способ-прототип
Основные технологические операции	1) растворение исходного IIa и NБС в растворителе 2) добавление кислотного катализатора в реакционную смесь 3) нагревание реакционной смеси до T=30-40°C и выдержка ее в течение 3 часов 4) обработка реакционной массы водой 5) отделение, промывание и сушка кристаллов 6) очистка продукта перекристаллизацией из гексана с Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1) растворение исходного IIa в CCl <sub>4</sub> и охлаждение до 20°C 2) добавление NБС и инициатора свободных радикалов в реакционную смесь 3) нагревание реакционной смеси до кипения и выдержка при T=50-60°C в течение 1 часа 4) отделение осадка сукцинимиды 5) отгонка из маточного раствора CCl <sub>4</sub> 6) перемешивание вязкого остатка с гексаном 7) отделение, промывка и сушка кристаллов 8) первая перекристаллизация из гексана с Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 9) вторая перекристаллизация из гексана с Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Количество операций	6	9
Выход продукта, %	52-66	21
Т.пл.продукта, °C	108-110	108,5-109,5

17347

Упорядник

Техред Н.Румянцева

Коректор Н.Король

Замовлення 4228

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

