



(19) **UA** (11) **78 472** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200607810, 14.12.2004

(24) Дата начала действия патента: 15.03.2007

(30) Приоритет: 15.12.2003 DE 103 58 655.5

(46) Дата публикации: 15.03.2007C07C 45/74
20070101AFI20070115BNUA C07C
47/20 20070101CLI20070115BNUA

(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP2004/014241, 20041214

(72) Изобретатель:

Ноак Райнер, DE,
Рюб Лотар, DE,
Пальм Клеменс, DE

(73) Патентовладелец:

БАСФ АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(54) ПОЛУЧЕНИЕ 2,3-ЦИС-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АРИЛПРОПЕНАЛОВ

(57) Реферат:

Изобретение касается способа получения 2,3-цис-замещенных 2-арилпропеналов конденсацией 2-арилацетальдегида I с неспособным к образованию энолов альдегидным соединением II в присутствии основы, который состоит в проведении реакции в смеси растворителей, которая включает, по меньшей мере, один органический растворитель, который смешивается с водой, и воду в объемном соотношении от

$$V_{\text{растворителя}} : V_{\text{воды}}$$

10:1 до 0.5:1 при молярном соотношении 2-арилацетальдегид I : неспособное к образованию энолов альдегидное соединение II как 1:1,05-5.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 3, 15.03.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **78 472** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200607810, 14.12.2004

(24) Effective date for property rights: 15.03.2007

(30) Priority: 15.12.2003 DE 103 58 655.5

(46) Publication date: 15.03.2007C07C 45/74
20070101AFI20070115BHUA C07C
47/20 20070101CLI20070115BHUA

(86) PCT application:
PCT/EP2004/014241, 20041214

(72) Inventor:

Noack Reiner, DE,
Rueb Lothar, DE,
Palm Clemens, DE

(73) Proprietor:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, DE

(54) **PRODUCTION OF 2,3-CIS-SUBSTITUTED 2-ARYL PROPENALS**

(57) Abstract:

The invention relates to a method for producing 2,3-cis-substituted 2-aryl propenals by condensing a 2-aryl acetaldehyde I with a non-enolizable aldehyde compound II in the presence of a base. The inventive method is characterized in that the reaction is carried out in a solvent mixture comprising at least one water-miscible organic solvent and water at a

volume ratio $V_{\text{solvent}}:V_{\text{water}}$ ranging between 10:1 and 0.5:1.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 3, 15.03.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **78 472** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200607810, 14.12.2004

(24) Дата набуття чинності: 15.03.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 15.12.2003 DE 103 58 655.5

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.03.2007C07C 45/74
20070101AFI20070115BNUA C07C
47/20 20070101CLI20070115BNUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/EP2004/014241, 20041214

(72) Винахідник(и):

Ноак Райнер , DE,
Рюб Лотар , DE,
Пальм Клеменс , DE

(73) Власник(и):

БАСФ АКЦІЄНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(54) ОДЕРЖАННЯ 2,3-ЦИС-ЗАМІЩЕНИХ 2-АРИЛПРОПЕНАЛІВ

(57) Реферат:

Представлений винахід стосується способу
одержання 2,3-цис-заміщених 2-арилпропеналів
конденсацією 2-арилацетальдегіду I з нездатною
до утворення енолів альдегідною сполукою II у
присутності основи, який полягає в проведенні
реакції в суміші розчинників, що включає

щонайменше один органічний розчинник, що
змішується з водою, і воду в об'ємному
співвідношенні $V_{\text{розчинника}} : V_{\text{води}}$ від 10:1

до 0,5:1 при молярному співвідношенні
2-арилацетальдегід I : нездатна до утворення
енолів альдегідна сполука II як 1:1,05-5.

Опис винаходу

Представлений винахід стосується способу одержання 2,3-цис-заміщених 2-арилпропеналів конденсацією 2-арилацетальдегіду I з нездатною до утворення енолів альдегідною сполукою II у присутності основи.

2,3-цис-заміщені 2-арилпропеналі, особливо дифенілпропеналі, заміщені в 3-положенні іншою арильною групою, використовуються для одержання гідроксиметилоксиранів, які, у свою чергу, необхідні для синтезу активних фунгіцидних інгредієнтів.

Для одержання таких заміщених пропеналів відомі різні способи, у яких зазвичай необхідним є застосування специфічних каталітичних систем.

Відомо, що 2,3-заміщені пропеналі можуть бути отримані шляхом перехресної альдольної конденсації. Такі реакції зазвичай проводять в органічному розчиннику, або, необов'язково, коли використовують відповідні реагенти, без розчинника. Однак, у залежності від структури і реакційної здатності використовуваних альдегідів, часто отримуються не тільки цільові продукти, що мають цис-конфігурацію, але також значні фракції побічних продуктів [див., наприклад, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Методи органічної хімії), том VI11/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1954, 76 і наступні сторінки; Alder та ін., Ann. Chem. 586, 1954, 110].

Подальша складність часто полягає в низьких загальних виходах реакції. Передбачається, що це є наслідком високої чутливості продуктів реакції до кислот і основ. [Наприклад, DE 38 25 586] описує одержання заміщених 2,3-біс(феніл)пропеналів, таких як E-2-(4-фторфеніл)-3-(2-трифторметилфеніл)пропеналь, шляхом перехресної альдольної конденсації з виходом тільки 65%. Описані коротенько труднощі також зустрічаються подібним чином [у DE 37 22 886], де описується реакція заміщених у кільці фенілацетальдегідів з іншою альдегідною сполукою. Питання стереоселективності там не розглядалося. Реакцію здійснюють в органічному розчиннику.

У випадку 2-фенілпропеналів природа отриманих побічних продуктів досліджувалася більш детально. Була відзначена тенденція до самоконденсації з утворенням димерних чи тримерних олігомерів і сумішей тримерів. Зокрема, Treibs та ін., [Chem. Ber. 85, 1952, 1116] ідентифікували похідні трифенілпірану і їхні наступні продукти; а [Erickson та ін., J.Am. Chem. Soc.80, 1958, 5466], ідентифікували альдоксани і їхні наступні продукти як особливі тримери.

Утворення побічних продуктів, як описується, призводить до зменшення виходів цільових 2,3-цис-заміщених 2-арилпропеналів. Загалом, присутність небажаних побічних продуктів призводить до значних утруднень у виділенні цільових продуктів. Тому існує необхідність в економічно рентабельному способі одержання 2,3-цис-заміщених 2-арилпропеналів.

Об'єктом представленого винаходу є розробка способу одержання 2,3-цис-заміщених 2-арилпропеналів, який вільний від недоліків відомих способів. Спосіб, зокрема, повинен забезпечувати одержання цільових 2,3-цис-заміщених 2-арилпропеналів з високими виходами й одночасно з високою стереоселективністю. Крім того, він повинен істотно запобігати утворенню побічних продуктів, а також бути здатним до технічно простого втілення.

Ми виявили, що даний об'єкт досягається шляхом взаємодії 2-арилацетальдегіду I з нездатною до утворення енолів альдегідною сполукою II у присутності основи в суміші розчинників, що містить, щонайменше, один органічний розчинник, що змішується з водою, і воду в попередньо визначеному об'ємному співвідношенні.

Таким чином, представлений винахід стосується способу одержання 2,3-цис-заміщених 2-арилпропеналів конденсацією 2-арилацетальдегіду I з нездатною до утворення енолів альдегідною сполукою II у присутності основи, який полягає в проведенні реакції в суміші розчинників, що містить, щонайменше, один органічний розчинник, що змішується з водою, і воду в об'ємному співвідношенні $V_{\text{розчинника}}:V_{\text{води}}$ від 10:1 до 0.5:1 і особливо від 5:1 до 0.5:1.

Термін "2,3-цис-заміщені 2-арилпропеналі" відноситься тут і далі до цис-конфігурації 2-арилпропеналів згідно з винаходом відносно арильної групи в 2-положенні та іншого замісника, відмінного від водню, у 3-положенні. Термін "цис-конфігурація", використовуваний тут і далі, також слід вважати синонімічним. Що стосується положення альдегідної групи і замісника в 3-положенні, то вони є E-ізомерами.

Арильна група 2-арилацетальдегідів I, використовуваних відповідно до винаходу, зазвичай включає необов'язково заміщений ароматичний вуглеводневий радикал, такий як феніл, нафтил чи антрил, особливо, феніл.

Крім того, арильна група 2-арилацетальдегідів I, використовуваних відповідно до винаходу, може мати один чи декілька, наприклад, 1, 2, 3, 4 чи 5, R' замісників, кожний з яких незалежно вибраний з

- C₁-C₁₀-алкілу, який необов'язково має один чи декілька замісників, відмінних від алкілу, що можуть бути вибрані з фтору, хлору, бром, йоду, C₁-C₁₀-алкокси і C₃-C₁₀-циклоалкілу;

- C₁-C₁₀-алкокси, який необов'язково має один чи декілька замісників, відмінних від алкілу, що можуть бути вибрані з фтору, хлору, бром, йоду, C₁-C₁₀-алкокси і C₃-C₁₀-циклоалкілу;

- C₃-C₁₀-циклоалкілу, який необов'язково має один чи декілька замісників, відмінних від алкілу, що можуть бути вибрані з фтору, хлору, бром, йоду і C₁-C₁₀-алкокси;

- фенокси, який необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 чи 5 групами, вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси, фтору, хлору, бром та йоду;

- галогену, який вибраний із фтору, хлору, бром та йоду;

- C₁-C₁₀-ациламіно; і

- нітро-групи.

Тут і далі алкіл означає лінійний або розгалужений, аліфатичний вуглеводневий радикал, що має зазвичай

від 1 до 10, зокрема, від 1 до 6 і особливо від 1 до 4, атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил, н-бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл або 1,1-диметилетил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, н-гексил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 1,1,2-триметилпропіл, 1-етил-1-метилпропіл, 1-етил-3-метилпропіл, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, 1-метилгексил, 1-етилгексил, 2-етилгексил, 1-метилгептил, 1-метилоктил, 1-метилноніл. Згадані алкільні радикали можуть мати один або декілька, наприклад, 1, 2, 3 чи 4, замісників, відмінних від алкілу, що можуть бути вибрані з галогену, наприклад, фтору, хлору, бромю або йоду, C₁-C₁₀-алкокси як у C₁-C₁₀-алкокси-C₁-C₁₀-алкілі, наприклад, 2-метоксиетилі, або з C₃-C₁₀-Циклоалкілу як у C₃-C₁₀-Циклоалкіл-C₁-C₁₀-алкілі, наприклад, циклогексилметилі.

Тут і далі галоген означає атом галогену, що вибраний із фтору, хлору, бромю та йоду.

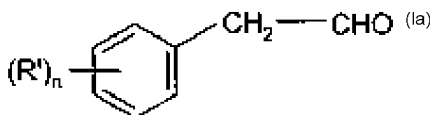
Тут і далі алкокси означає алкільний радикал, визначений вище, що приєднаний через атом кисню і який має від 1 до 10, зокрема від 1 до 6 і особливо від 1 до 4, атомів вуглецю, наприклад, метокси, етокси, пропокси, 1-метилетокси, бутокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси чи 1,1-диметилетокси. Згадані алкокси-радикали можуть необов'язково мати один або декілька, наприклад, 1, 2, 3 чи 4, замісників, відмінних від алкілу, що можуть бути вибрані з галогену, наприклад, фтору, хлору бромю або йоду, C₁-C₁₀-алкокси як у C₁-C₁₀-алкокси-C₁-C₁₀-алкокси, наприклад, 2-метоксиетокси, чи з C₃-C₁₀-циклоалкілу як у C₃-C₁₀-циклоалкіл-C₁-C₁₀-алкокси, наприклад, циклогексилметокси.

Тут і далі циклоалкіл означає циклоаліфатичний радикал, що зазвичай має від 3 до 10, зокрема, від 3 до 6 і особливо від 3 до 4, атомів вуглецю, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл чи циклодецил. Згадані циклоалкільні радикали можуть необов'язково мати один або декілька, наприклад, 1, 2, 3 чи 4, замісників, відмінних від алкілу, що можуть бути вибрані з галогену, наприклад, фтору, хлору, чи бромю йоду, або C₁-C₁₀-алкокси, наприклад, C₁-C₆-алкокси чи C₁-C₄-алкокси. Прикладами заміщеного циклоалкілу є, зокрема, 4-метилциклогексил, 3,3,5,5-тетраметилциклогексил і подібні.

Тут і далі C₁-C₁₀-ациламіно означає алканойльний радикал, що приєднаний через аміногрупу NR^{''}, де R^{''} означає водень або C₁-C₆-алкіл, і має лінійний чи розгалужений аліфатичний вуглеводневий радикал, що має від 1 до 10, зокрема, від 1 до 6 і особливо від 1 до 4, атомів вуглецю, наприклад, метаноїламіно, етаноїламіно, н-пропаноїламіно, ізопропаноїламіно, н-бутаноїламіно, ізобутаноїламіно і трет-бутаноїламіно.

У переважному втіленні 2-арилацетальдегіди I являють собою 2-фенілацетальдегіди, чії фенільні групи необов'язково мають один або декілька, наприклад, 1, 2, 3, 4 чи 5, замісників, кожен незалежно вибраний з R', визначеного вище.

Такі сполуки можуть бути описані наступною формулою Ia



в якій R', якщо n > 1, може бути однаковим чи різним і бути таким, як визначено вище; n означає 0, 1, 2, 3, 4 чи 5, зокрема 0, 1 чи 2, і особливо 1. R¹ вибраний, зокрема, з галогену.

В особливо переважному втіленні R' у приведеній вище формулі Ia означає галоген, а n означає 1. R' у такому випадку знаходиться, зокрема, у 4-положенні.

В іншому, особливо переважному втіленні використовуваним 2-арилацетальдегідом I є фенілацетальдегід. Використовуваний фенілацетальдегід необов'язково має на фенільному кільці один чи декілька замісників, вибраних із фтору, хлору, бромю та йоду. Особлива перевага надається застосуванню 4-фторфенілацетальдегіду.

Нездатні до утворення енолів альдегідні сполуки II, використовувані відповідно до винаходу, має ту особливість, що атом вуглецю в α-положенні до альдегідної групи не має атому водню. Особливо придатними є ароматичні альдегідні сполуки. Арильна група ароматичних альдегідних сполук II, використовуваних відповідно до винаходу, може мати один або декілька, наприклад, 1, 2, 3, 4 чи 5, замісників, вибраних незалежно з R'', що є таким, як визначено вище для R'.

Крім того, придатними нездатними до утворення енолів альдегідами II є сполуки, у яких альдегідна група зв'язана з радикалом, вибраним з

- C₁-C₁₀-алкілу, який необов'язково має один чи декілька замісників, відмінних від алкілу, що можуть бути вибрані із фтору, хлору, бромю, йоду, C₁-C₁₀-алкокси і C₃-C₁₀-циклоалкілу;

- C₃-C₁₀-циклоалкілу, який необов'язково має один чи декілька замісників, відмінних від алкілу, що можуть бути вибрані із фтору, хлору, бромю, йоду і C₁-C₁₀-алкокси;

неароматичного гетероциклілу, який необов'язково заміщений 1, 2, 3 чи 4 R' радикалами, як визначено вище;

- гетероарилу, який необов'язково заміщений 1, 2, 3 чи 4 R' радикалами, як визначено вище.

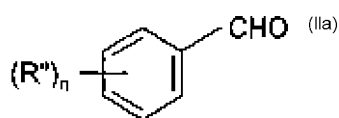
Тут і далі неароматичний гетероцикліл означає неароматичний гетероциклічний радикал, що зазвичай має від 3 до 10, зокрема, від 3 до 6 і особливо від 5 до 6 атомів у кільці, з яких зазвичай 1, 2 чи 3 є гетероатомами, які вибрані з кисню, сірки та азоту. Прикладами є: тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл,

тетрагідротіофен-2-іл, тетрагідротіофен-3-іл, піролідин-1-іл, піролідин-2-іл, піролідин-3-іл, піролін-5-іл, піперидин-1-іл, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл, морфолін-2-іл, морфолін-3-іл, морфолін-4-іл, гексагідропіридазин-1-іл, гексагідропіридазин-3-іл, гексагідропіридазин-4-іл, піперазин-1-іл, піперазин-2-іл, піперазин-3-іл, гексагідроазепін-1-іл, гексагідроазепін-2-іл, гексагідроазепін-3-іл, гексагідроазепін-4-іл, гексагідро-1,4-діазепін-1-іл, гексагідро-1,4-діазепін-2-іл, дигідрофуран-2-іл, 1,2-оксазолін-3-іл, 1,2-оксазолін-5-іл, 1,3-оксазолін-2-іл.

Тут і далі ароматичний гетероцикліл означає моно- чи біциклічний ароматичний гетероциклічний радикал, що зазвичай має від 5 до 10, зокрема, від 3 до 9 і особливо від 5 до 6 атомів у кільці, з яких зазвичай 1, 2 чи 3 є гетероатомами, які вибрані з кисню, сірки та азоту. Прикладами є: фурил, такий як 2-фурил і 3-фурил, тієніл, такий як 2-тієніл і 3-тієніл, піроліл, такий як 2-піроліл і 3-піроліл, піразоліл, такий як 3-піразоліл, 4-піразоліл і 5-піразоліл, оксазоліл, такий як 2-оксазоліл, 4-оксазоліл і 5-оксазоліл, тіазоліл, такий як 2-тіазоліл, 4-тіазоліл і 5-тіазоліл, імідазоліл, такий як 2-імідазоліл і 4-імідазоліл, оксадіазоліл, такий як 1,2,4-оксадіазол-3-іл, 1,2,4-оксадіазол-5-іл і 1,3,4-оксадіазол-2-іл, тіадіазоліл, такий як 1,2,4-тіадіазол-3-іл, 1,2,4-тіадіазол-5-іл і 1,3,4-тіадіазол-2-іл, триазоліл, такий як 1,2,4-триазол-1-іл, 1,2,4-триазол-3-іл і 1,2,4-триазол-4-іл, піридиніл, такий як 2-піридиніл, 3-піридиніл і 4-піридиніл, піридазиніл, такий як 3-піридазиніл і 4-піридазиніл, піримідиніл, такий як 2-піримідиніл, 4-піримідиніл і 5-піримідиніл, і, крім того, 2-піразиніл, 1,3,5-триазин-2-іл і 1,2,4-триазин-3-іл, особливо, піридил, фураніл і тієніл.

Використовувана нездатна до утворення енолів альдегідна сполука II переважно є бензальдегідною сполукою, що необов'язково має на фенільному кільці один або декілька, наприклад, 1, 2, 3, 4 чи 5, замісників, вибраних незалежно з R'', який є таким, як визначено вище для R'.

Такі сполуки можуть бути описані наступною формулою IIa



в якій R'', якщо $n > 1$, може бути однаковим чи різним і бути таким, як визначено вище; Н означає 0, 1, 2, 3, 4 чи 5, зокрема, 0, 1 чи 2 і особливо, 1. R'' вибраний, зокрема, з галогену.

В особливо переважному втіленні R'' у вищенаведеній формулі Н означає галоген, n означає 1. Зокрема, використовуюваною нездатною до утворення енолів альдегідною сполукою II є бензальдегід, що має в 2-положенні замісник, вибраний із фтору, хлору, броду та йоду. Особливо використовують 2-хлорбензальдегід.

В особливо кращому втіленні використовуваним 2-арилацетальдегідом I є 4-фторфенілацетальдегід, а використовуюваною нездатною до утворення енолів альдегідною сполукою II є 2-хлорбензальдегід.

Реакцію згідно зі способом відповідно до винаходу переважно здійснюють у суміші, щонайменше, одного органічного розчинника, що змішується з водою, і води, в якій реагент, тобто, 2-арилацетальдегід I і нездатна до утворення енолів альдегідна сполука II, розчинні. У деяких випадках, коли нездатна до утворення енолів альдегідна сполука II тільки незначно розчинна, якщо розчинна взагалі, може бути достатнім, щоб вона утворювала із сумішшю розчинників суспензію або емульсію.

Суміш розчинників містить, щонайменше, один органічний розчинник, що змішується з водою, і воду в зазначеному вище об'ємному співвідношенні. Кількість водної фракції відповідно встановлюють таким чином, щоб продукти реакції, що утворюються, мали дуже низьку розчинність у суміші розчинників (тобто, по суті, були не розчинні в ній), у той час як реагенти мали розчинність у суміші розчинників, достатню для проведення реакції. Відповідна водна фракція може бути визначена фахівцем шляхом загальноприйнятих експериментів по розчинності.

Органічний розчинник і кількість води для використання в суміші розчинників відповідно до винаходу переважно вибирають таким чином, щоб цільовий цис-ізомер, що утворюється, у вигляді продукту реакції кристалізувався із суміші розчинників в умовах реакції у вигляді твердої речовини.

Загальна кількість розчинників зазвичай лежить в інтервалі від 20 до 10000 мол/моль, переважно, в інтервалі від 50 до 2000 мол/моль, більш переважно в інтервалі від 100 до 1000 мол/моль і найбільше переважно, в інтервалі від 300 до 700 мол/моль, ґрунтуючись у кожному випадку на нездатній до утворення енолів альдегідній сполуці II.

Органічний розчинник, що змішується з водою, відноситься до розчинника, що утворює гомогенну суміш з водою при кімнатній температурі й атмосферному тиску в кількості, яка буде використана. Перевага надається органічним розчинникам, що мають необмежену змішуваність з водою.

Придатний органічний розчинник, що змішується з водою, для використання в суміші розчинників відповідно до винаходу зазвичай включає спирти, наприклад, C₁-C₄-алканолі, діолі, наприклад, етиленгліколь, і поліолі; прості ефіри, такі як C₁-C₂-діалкілові ефіри, наприклад, диметилловий ефір і діетилловий ефір; ефірні спирти, наприклад, (C₁-C₄-алкіл)гліколі і діетилгліколь; нітрили, такі як C₁-C₄-алкілнітрили, наприклад, метаннітрил, ацетонітрил і пропіонітрил; та/або C₁-C₂-алкілові ефіри мурашиної кислоти, оцтової кислоти чи пропіонової кислоти, наприклад, метил- і етилформіат, ацетат і пропіонат; а також диметилсульфоксид та/або диметилформамід; і суміші вищезгаданих розчинників.

Органічний розчинник переважно вибирають з C₁-C₄-алканолів, таких як метанол, етанол, n-пропанол, ізопропанол, n-бутанол, трет-бутанол; та/або (C₁-C₄-алкіл)гліколі, переважно моно(C₁-C₄-алкіл)гліколі, такі як метоксиетанол, етоксиетанол, 2-метоксипропанол і 2-етоксипропанол.

В особливо кращому втіленні винаходу органічний розчинник вибирають з метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, н-бутанолу, ізобутанолу, трет-бутанолу та/або метоксиетанолу.

Основи, придатні для використання в представленому винаході, включають гідроксиди лужних і лужноземельних металів, такі як гідроксиди натрію, калію, літію, барію і кальцію; алкоксиди лужних і лужноземельних металів, такі як метоксиди натрію і калію, етоксид, пропоксид, ізопропоксид, п-бутоксид, ізобутоксид, трет-бутоксид і циклогексоксид; феноксили лужних і лужноземельних металів, такі як феноксили натрію і калію; карбоксилати лужних і лужноземельних металів, такі як карбонат натрію, калію, літію і кальцію; а також основні солі, наприклад, фосфорної кислоти або борної кислоти; також первинні і вторинні аміни, такі як піперидин, піролідін і діізопропіламин. Перевага надається використанню гідроксидів лужних металів, таких як NaOH чи KOH, більш переважно NaOH.

Основу зазвичай використовують у кількості від 0,5 до 30 мол.%, переважно від 0,5 до 20 мол.%, більш переважно від 1 до 15 мол.% і найбільше переважно від 2 до 12 мол.%, від кількості нездатної до утворення енолів альдегідної сполуки II.

Було виявлено, що повинно бути сприятливим проводити реакцію в присутності кислотного співкаталізатора. Особливо придатними кислотними співкаталізаторами є NH-кислотні і OH-кислотні сполуки, що мають pK_a у диметилсульфоксиді близько 25. Визначають pK_a відповідно до методик, відомих фахівцю в даній галузі, [як описано, наприклад, у F.M. Bordwell, Accounts of Chem. Research 21 (1988), 456].

Особливо придатними є NH-кислотні сполуки, що мають pK_a у диметилсульфоксиді в інтервалі від 10 до 25. Прикладами їх є сульфонаміди, такі як бензолсульфонамід, метансульфонамід чи толуолсульфонамід; іміди, такі як фталімід і сукцинімід; триазоли, такі як 1,2,4-триазол; урацил і гідантоїн. Кращими NH-кислотними співкаталізаторами є бензолсульфонамід, метансульфонамід і триазоли, зокрема, 1,2,4-триазол.

OH-кислотні сполуки, придатні в якості кислотних співкаталізаторів, включають неорганічні кислоти, такі як фосфорна кислота, її кислі солі, такі як дигідрофосфати, і борна кислота; карбонові кислоти, наприклад, аліфатичні C_1 - C_4 -карбонові, -дикарбонові і -гідроксикарбонові кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, масляна кислота, ізомасляна кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота і молочна кислота, і ароматичні карбонові і дикарбонові кислоти, такі як бензойна кислота, о-фталева кислота, м-фталева кислота і п-фталева кислота; феноли, такі як п-крезол і п-хлорфенол; і оксими, такі як етанальоксим і пропаноноксим. Кращими OH-кислотними співкаталізаторами є бензойна кислота, мурашина кислота і борна кислота.

Використовуваними кислотними співкаталізаторами є особливо бензолсульфонамід, метансульфонамід, 1,2,4-триазол, бензойна кислота, мурашина кислота чи борна кислота.

Кислотні співкаталізатори зазвичай використовуються в кількості від 0,5 до 500 мол.%, переважно, від 1 до 100 мол.%, більш переважно, від 5 до 80 мол.% і найбільше переважно від 10 до 50 мол.%, від кількості основи.

Застосування кислотних співкаталізаторів у способі відповідно до винаходу в значній мірі або повністю попереджує утворення побічних продуктів, таких як похідні трифенілпірану

Для взаємодії 2-арилацетальдегіду I з нездатною до утворення енолів альдегідною сполукою II корисно додавати 2-арилацетальдегід I, необов'язково у вигляді розчину чи суспензії, до розчину або суспензії нездатної до утворення енолів альдегідної сполуки II.

Кожний з розчинів/суспензій альдегідів I і II може містити частину чи всю кількість органічного розчинника та/або частину чи всю кількість води, використовуваних у реакції. В основному, буде використовуватися достатня кількість органічного розчинника чи води, щоб сполуки I і II розчинялися або суспендувалися таким чином, щоб забезпечувалася зручність у роботі з розчинами / суспензіями, зокрема, гарна здатність до дозування і гарне змішування. Ці кількості можуть бути визначені фахівцем у загальноприйнятих експериментах по розчинності. В іншому, це має другорядне значення для реалізації способу відповідно до винаходу, в якому співвідношення розчинників і води розподіляється між розчинами/суспензіями альдегідів I і II. Однак розчин/суспензія альдегіду II переважно містить розчинник або воду в зазначеному вище співвідношенні.

У переважному втіленні спочатку завантажують частину нездатної до утворення енолів альдегідної сполуки II, зазвичай, щонайменше, 50%, особливо, щонайменше, 80% і більш переважно всю кількість. Перевага надається первинному завантаженню необхідної фракції альдегідної сполуки II у частину, наприклад, щонайменше, 50%, і зокрема, щонайменше, 80%, чи особливо в усю кількість суміші розчинник/вода. У результаті може вийти розчин чи суспензія нездатної до утворення енолів альдегідної сполуки II. Може бути також сприятливим подавати частину органічного розчинника чи суміші розчинник/вода в реакцію з альдегідною сполукою I.

Було виявлено, що для того, щоб запобігти локальному підвищенню концентрацій 2-арилацетальдегіду I, корисно здійснювати лінійне дозування 2-арилацетальдегіду I або його розчину в тих випадках, коли його додають до розчину чи суспензії нездатної до утворення енолів альдегідної сполуки II. Лінійне дозування відноситься до безперервного додавання протягом тривалого періоду часу, звичайно, щонайменше, протягом 0,5 години і, особливо, щонайменше, протягом 1 години. Зокрема, 2-арилацетальдегід I чи його розчин додають з постійною або зменшуваною швидкістю протягом часу в інтервалі від 0,1 години до 25 годин, переважно, від 0,5 години до 10 годин, більш переважно, від 1 години до 6 годин, безупинно до розчину або суспензії II.

У кращому втіленні винаходу додавання здійснюють спочатку з постійною швидкістю і, у міру наближення до закінчення часу додавання, наприклад, після того, як додано від 60 до 80% за об'ємом I, зі зменшуваною швидкістю додавання, наприклад, у 0,8 разів, 0,5 разів чи у 0,1 разів щодо початкової швидкості додавання.

В іншому переважному втіленні розчин чи суспензія нездатної до утворення енолів альдегідної сполуки II

містить основний, а також необов'язково кислотний співкаталізатор.

Взаємодія 2-арилацетальдегіду I з нездатною до утворення енолів альдегідною сполукою II зазвичай здійснюють в інтервалі температур між 0 і 100°C, переважно між 5 і 50°C, більш переважно між 10 і 40°C і найбільше переважно між 20 і 30°C.

Крім того, утворення побічних продуктів може бути зведене до мінімуму шляхом використання нездатної до утворення енолів альдегідної сполуки II у надлишку в порівнянні з 2-арилацетальдегідом I. Молярне відношення 2-арилацетальдегіду I до нездатної до утворення енолів альдегідної сполуки II зазвичай лежить в інтервалі від 1:1 до 1:10, переважно від 1:1,05 до 1:5, більш переважно від 1:1,1 до 1:3 і найбільш переважно від 1:1,12 до 1:1,30.

Цільовий продукт реакції, що має цис-конфігурацію, можна виділяти звичайними способами, відомими фахівцю, наприклад, осадженням, екстракцією чи перегонкою.

У кращому втіленні продукт реакції, що має цис-конфігурацію, виділяють осадженням так, щоб цис-ізомер, що утворився (продукт реакції), кристалізувався із суміші розчинників в умовах реакції у вигляді твердої речовини.

У тих випадках, коли нездатну до утворення енолів альдегідну сполуку II використовували в надлишку стосовно 2-арилацетальдегіду I, надлишок нездатної до утворення енолів альдегідної сполуки II може бути повністю або частково вилучений з реакційної суміші. Придатними для цього є звичайні способи, відомі фахівцю, такі як осадження, екстракція чи перегонка.

У кращому втіленні нездатну до утворення енолів альдегідну сполуку II, використовувану в надлишку, вилучають таким чином, що після того, як цільовий продукт реакції виділений, поділ реакційної суміші на органічну і водну фази здійснюють, наприклад, шляхом перегонки реакційної суміші з водяною парою і наступної фракційної перегонки. У залежності від властивостей нездатної до утворення енолів альдегідної сполуки II, наприклад, розчинення і поводження при кип'ятінні, її одержують у вигляді виділеної у чистому вигляді фракції або у вигляді суміші з органічною чи водною фазою. У тих випадках, коли одержують суміш, виділення може здійснюватися звичайним чином, відомим фахівцю, наприклад, осадженням, екстракцією чи перегонкою.

Спосіб відповідно до винаходу забезпечує 2,3-цис-заміщені арилпропеналі з високими виходами і дуже гарною чистотою, як відносно необхідної цис-конфігурації, так і відносно утворення небажаних побічних продуктів.

Приклади

Приклад 1

187,5г 2-Хлорбензальдегіду (CBA, 1,334моль) розчиняють у суміші 300г метанолу і 160г води. Додають до суміші 22мл 16ваг.% водяного розчину гідроксиду натрію і нагрівають до 25°C. Потім додають краплями при інтенсивному перемішуванні протягом 2 годин 148г 4-фторфенілацетальдегіду (цей 4-фторфенілацетальдегід (FPA) містить 99,2ваг.% фракції пара-фторфенілацетальдегіду (p-FPA), що відповідає 1,063моль). Суміш перемішують при 20°C ще протягом 1 години. Осаджений цис-2-(4-фторфеніл)-3-(2-хлорфеніл)пропеналь (DPP) відфільтровують з відсмоктуванням при кімнатній температурі і промивають 2×100мл суміші 300г MeOH і 160г води.

Після висушування одержують 266г DPP, що має цис-DPP фракцію близько 98,9%. Вміст заміщеного трифенілпірану (TPP) складає 0,34%. Температура плавлення сухого продукту складає 92,1°C; вихід DPP складає 95,0%.

Приклад 2

170г CBA (1,209моль) розчиняють у суміші 300г метанолу і 90г води. До суміші додають 28мл 16ваг.% водного розчину гідроксиду натрію (0,13моль) і 5г бензолсульфаміду (0,03моль) і нагрівають до 25°C. Потім додають краплями при інтенсивному перемішуванні протягом 2 годин 148г FPA (99,2% p-FPA, 1,063моль). Суміш перемішують при 20°C ще протягом 1 години і потім доводять pH до 8-10, використовуючи приблизно 13мл 31,5% HCl. Осаджений DPP відфільтровують з відсмоктуванням при кімнатній температурі і промивають 2×100мл суміші 300г MeOH і 160г води.

Після висушування одержують 265г DPP, що має цис-DPP фракцію близько 99,3%. Вміст TPP не може бути визначений. Температура плавлення сухого продукту складає 92,3°C; вихід DPP складає 94,8%.

Приклад 3

187,5г CBA (1,334моль) розчиняють у суміші 300г метанолу і 130г води. До суміші додають 28мл 16ваг.% водного розчину гідроксиду натрію (0,13моль) і 4г бензолсульфаміду (0,03моль) і нагрівають до 25°C. Потім додають краплями при інтенсивному перемішуванні протягом 2 годин 148г FPA (99,2% p-FPA, 1,063моль). Суміш перемішують при 20°C ще протягом 1 години. Осаджений DPP відфільтровують з відсмоктуванням при кімнатній температурі і промивають 2×100мл суміші 300г MeOH і 130г води.

Після висушування одержують 268г DPP, що має цис-DPP фракцію близько 99,4%. Вміст TPP не може бути визначений. Температура плавлення сухого продукту складає 92,5°C; вихід DPP складає 95,9%.

Приклади 4-8

Порядок здійснення дій такий же, як і в Прикладі 2, за винятком того, що бензолсульфамід замінено наступними Н-кислотними сполуками: 4= метансульфонамід, 5=1,2,4-триазол, 6= бензойна кислота, 7=НСООН, 8=Н₃ВО₃, кожна сполука використовувалася в кількості 30ммоль і 35мл 16ваг.% розчину NaOH. Були отримані наступні результати:

Таблиця 1			
Приклад	Співкаталізатор	Вихід/%	Вміст цис-DPP /% площі (HPLC) Т.пл./°C

4	метансульфонамід	94,8	98,62	92,6
5	1,2,4-триазол	94,0	98,21	92,3
6	бензойна кислота	95,2	98,89	92,4
7	мурашина кислота	94,7	98,53	91,9
8	борна кислота	94,6	98,02	91,5

У жодному з випадків заміщений трифенілпіран (TPP) не може бути визначений (HPLC).

Приклад 9

У посудині об'ємом 1,25м³ при перемішуванні 15л водного розчину гідроксиду натрію (вміст: 16ваг.%) додають при 15°C до розчину 154кг 2-хлорбензальдегіду в 420л суміші MeOH і води (що має вміст води 23,5ваг.%), після чого при 20-25°C додають 136кг 4-фторфенілацетальдегіду (FPA, пара-фракція 99,1%, фракція побічних продуктів <0,1%) протягом 5 годин. У результаті осаджується DPP. Осадження може бути завершено шляхом продовження часу реакції на 1 годину при 20°C.

Після відокремлення на центрифугі зі шкребком і промивання за допомогою 400л суміші 3:1 MeOH/вода одержують 260кг продукту, що має залишковий вміст води близько 6,6%. Висушений продукт має вміст цис-DPP близько 98,5%. Вихід цис-DPP складає 95,1% у перерахунку на p-FPA. Іншими продуктами є: транс-DPP: 0,8%; TPP: 0,4%; CBA: 0,2%.

З реакційної суміші шляхом перегонки з водяною парою одержують суміш MeOH, води і CBA і потім її розділяють з використанням колонки на метанол і суміш води і 2-хлорбензальдегіду. Хлорбензальдегід відокремлюють як нижню фазу і використовують повторно.

Приклади 10-13

Порядок здійснення дій такий же, як і в Прикладі 1, за винятком того, що використовують 300г органічних розчинників, зазначених нижче, з додаванням води в кількостях, наведених нижче. Були отримані наступні результати:

Таблиця 2					
Приклад	Розчинник	Вода/г	Вихід/%	Вміст цис-DPP / %площі (HPLC)	Т.пл./°C
10	трет-бутанол	150	66,2	99,49	95,4
11	етанол	100	88,2	97,80	91,5
12	н-пропанол	125	75,5	99,60	95,3
13	метилгліколь	100	81,9	99,73	93,8

Приклад 14: Порівняльний приклад [згідно DE 37 22 886]

4,0г NaOH розчиняють у 250мл MeOH і змішують при охолодженні з 155г CBA. Після чого додають 138г FPA при 20-30°C протягом 4-5 годин. Суміш перемішують при 20°C протягом ще 5 годин і обробляють у такий спосіб:

а) Відфільтровування осадженого продукту з відсмоктуванням, промивання сумішшю MeOH/вода (2:1) і висушування.

Загальний вихід DPP: 67,6%; вміст цис-DPP: 93,0% (GC). Температура плавлення 88,4°C.

б) Встановлюють pH7, використовуючи 10% H₂SO₄, органічні продукти переносять у 600мл метил трет-бутилового ефіру, промивають двічі 200мл води і сушать над Na₂SO₄, а потім з використанням HPLC визначають кількість і склад отриманої суміші.

Сполука: DPP: 90,6%; цис-DPP: 77 А%; транс-DPP: 13,2%; побічні продукти: 9,2%; вихід DPP (розрахований, не виділений): 235г (90,1%).

Формула винаходу

1. Спосіб одержання 2,3-цис-заміщених 2-арилпропеналів конденсацією 2-арилацетальдегіду I з нездатною до утворення енолів альдегідною сполукою II у присутності основи, який полягає в проведенні реакції в суміші розчинників, що включає щонайменше один органічний розчинник, що змішується з водою, і воду в об'ємному співвідношенні $V_{\text{розчинника}} : V_{\text{води}}$ від 10:1 до 0,5:1, і в якому 2-арилацетальдегід I та нездатну до

утворення енолів альдегідну сполуку II використовують у молярному співвідношенні I:II в інтервалі від 1:1,05 до 1:5.

2. Спосіб за п. 1, в якому органічний розчинник вибирають з C₁-C₄-алканолів та/або моно(C₁-C₄-алкіл)гліколів.

3. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому використовують основою є гідроксид лужного та/або лужноземельного металу.

4. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому основу використовують у кількості від 0,5 до 30 мол. % від кількості нездатної до утворення енолів альдегідної сполуки II.

5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому реакцію проводять в присутності кислотного співкаталізатора.

6. Спосіб за п. 5, в якому співкаталізатор використовують в кількості від 5 до 80 мол.% від кількості основи.

7. Спосіб за п. 5 або 6, в якому кислотний співкаталізатор вибирають з NH-кислотних сполук, що мають значення pK_a у диметилсульфоксиді в інтервалі від 10 до 25, борної кислоти, фосфорної кислоти, карбонових

кислот, фенолів та оксимів.

8. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому 2-арилацетальдегід I додають до розчину чи суспензії нездатної до утворення енолів альдегідної сполуки II.

9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому 2-арилацетальдегід I і нездатну до утворення енолів альдегідну сполуку II використовують у молярному співвідношенні I:II в інтервалі від 1:1,1 до 1:3 і, необов'язково, надлишок нездатної до утворення енолів альдегідної сполуки II частково або повністю виділяють.

10. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому 2-арилацетальдегідом I є фенілацетальдегід, що необов'язково має на фенільному кільці один чи декілька замісників, вибраних із фтору, хлору, бром та йоду.

11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому нездатною до утворення енолів альдегідною сполукою II є бензальдегід, що необов'язково має на фенільному кільці один чи декілька замісників, які вибрані з

- C₁-C₁₀-алкілу, який необов'язково має один чи декілька замісників, відмінних від алкілу, що можуть бути вибрані з фтору, хлору, бром, йоду, C₁-C₁₀-алкокси і C₃-C₁₀-циклоалкілу;

- C₁-C₁₀-алкокси, який необов'язково має один чи декілька замісників, відмінних від алкілу, що можуть бути вибрані з фтору, хлору, бром, йоду, C₁-C₁₀-алкокси і C₃-C₁₀-циклоалкілу;

- C₃-C₁₀-циклоалкілу, який необов'язково має один чи декілька замісників, відмінних від алкілу, що можуть бути вибрані з фтору, хлору, бром, йоду і C₁-C₁₀-алкокси;

- фенокси, який необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 чи 5 групами, вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси, фтору, хлору, бром та йоду;

- галогену, який вибраний із фтору, хлору, бром та йоду;

- C₁-C₁₀-ациламіно;

- нітрогрупи.

12. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому використовуваним 2-арилацетальдегідом I є 4-фторфенілацетальдегід, а використовуваною нездатною до утворення енолів альдегідною сполукою II є 2-хлорбензальдегід.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 3, 15.03.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.