



(12) PATENT

(19) NO

(11) 330857

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 317/54 (2006.01)

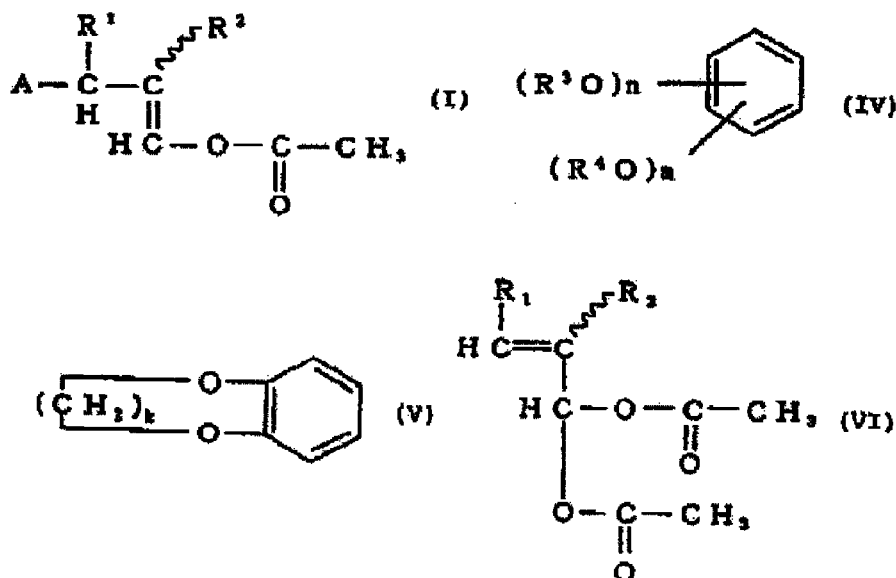
C07C 69/157 (2006.01)

C07C 67/293 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20053261	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.12.18 PCT/JP2003/16277
(22)	Inng.dag	2005.07.04	(85)	Videreføringsdag	2005.07.04
(24)	Løpedag	2003.12.18	(30)	Prioritet	2002.12.18, JP, 2002-367031 2003.03.14, JP, 2003-069733 2003.09.09, JP, 2003-316336
(41)	Alm.tilgj	2005.09.16			
(45)	Meddelt	2011.08.01			
(73)	Innehaver	Ube Industries Ltd, 1978-96, Oaza Kogushi, JP-755-8633 UBE-SHI, YAMAGUCHI, Japan			
(72)	Oppfinner	Masashi Shirai, c/o Ube Research Laboratory, Ube Industries Ltd, 1978-5, Oaza Kogushi, JP-755-8633 UBE-SHI, YAMAGUCHI, Japan Yoshihiro Yoshida, c/o Ube Research Laboratory, Ube Industries Ltd, 1978-5, Oaza Kogushi, JP-755-8633 UBE-SHI, YAMAGUCHI, Japan Schinichiro Sadaike, c/o Ube Research Laboratory, Ube Industries Ltd, 1978-5, Oaza Kogushi, JP-755-8633 UBE-SHI, YAMAGUCHI, Japan			
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for å fremstille 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propen-forbindelse.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Forbindelsene som representeres ved formel (I) fremstilles ved å la benzenforbindelser av formel (IV) eller (V) reagere med et alkenyldiendiacetat av formel (VI) i nærvær av en katalysator som omfatter ett eller flere medlemmer valgt fra gruppen (a) halogenerte borforbindelser, (b) triflatforbindelser av grunnstoffer fra gruppe 11, (c) halogenerte forbindelser av grunnstoffer fra gruppe 12 og (d) triflat og halogenerte forbindelser av tinn og grunnstoffene med atomnummer 58 og 66 til 71.



R¹, R₁, R₂ = H eller C₁-C₁₀-alkylgruppe

A = substituert fenylgruppe som svarer til en forbindelse av formel (IV) eller (V), R³, R⁴ = H eller C₁ - C₄-alkylgruppe, m = 0 eller 1 - 4, n = 1 til 5, k = 1 eller 2.

TEKNISK FELT

- Den foreliggende oppfinnelsen dreier seg om en fremgangsmåte for å fremstille 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelser. Mer spesielt dreier den seg om en fremgangsmåte for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)-propenforbindelse med en fenylgruppe som er substituert med en substituentgruppe, for eksempel en alkoksygruppe eller en alkylendioksygruppe, og som befinner seg i 3-posisjonen på propenforbindelsen.
- 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelsen som dannes ved fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan brukes som mellomprodukt for produksjon av parfymer, farmasøytika, landbrukskjemikalier og andre organiske syntetiske kjemikalier.

15 BAKGRUNNEN FOR OPPFINNELSEN

- Bull, Soc, Chim, Frame, 1961, s. 1195–1198, beskriver, som en fremgangsmåte for fremstilling av en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, en fremgangsmåte for fremstilling av 1-acetoksy-3-(3,4-dimetoksyfenyl)propen ved å la 1,2-dimetoksybenzen reagere med et alkylidendiacetat i nærvær av titantetraklorid aktivert med et bortrifluorid-eterkompleks. I denne artikkelen rapporteres det at utbyttet av den ønskede forbindelsen i denne fremgangsmåten var 62 %, noe som ikke var tilfredsstillende. Oppfinnerne av den foreliggende oppfinnelsen har prøvd å kopiere fremgangsmåten i henhold til den ovennevnte artikkelen, og fant da at utbyttet av den ønskede forbindelsen bare var 12 %, at det ble dannet mange biprodukter og at den flytende produktblandingen hadde en brun farge (se komparativt eksempel 3 i den foreliggende søknaden). Det ble også bekreftet at titantetrakloridet som ble brukt i fremgangsmåten i henhold til artikkelen, var så kjemisk ustabil at denne forbindelsen nedbrytes av fuktighet i den atmosfæriske luften, og derfor krever kompliserte og omhyggelige prosedyrer for å håndtere den.
- Videre har oppfinnerne av den foreliggende oppfinnelsen prøvd å bruke fremgangsmåten i artikkelen på reaksjonen mellom 3,4-metylendioksybenzen og et alkenylidendiacetat og funnet at titantetrakloridet som aktiveres av bortrifluorid-eterkomplekset akselererte en nedbrytningsreaksjon for 3,4-metylendioksybenzen. Utbyttet av den ønskede forbindelsen var 43 % og utilfredsstillende (se komparativt eksempel 1 i den foreliggende søknaden). Dessuten prøvde

oppfinnerne av den foreliggende oppfinnelsen å utføre reaksjonen med 0,1 mol titantetraklorid pr. mol alkenylidendiacetat, for å kontrollere eller hindre nedbrytningen av 3,4-metylendioksybenzenet. Dermed sank utbyttet av den ønskede forbindelsen til 9,8 % (se komparativt eksempel 2 i den foreliggende søknaden).

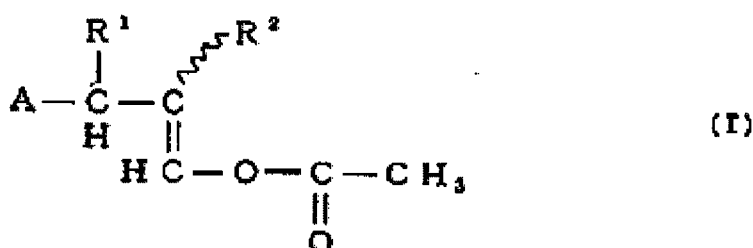
- 5 Den japanske ubehandlede patentsøknaden nr. 55-141437 beskriver en prosess for produksjon av 1-acetoksy-2-metyl-3-(4-t-butylfenyl)propen ved å la *t*-butylbenzen reagere med metakrolein og acetylklorid i nærvær av et støkiometrisk kvantum av en lewissyre. I denne prosessen var utbyttet av den ønskede forbindelse 46,2 % når titantetraklorid ble brukt som lewissyre, og 2,3 % når
- 10 bortrifluorid-eterkompleks ble brukt som lewissyre. I hvert av de ovennevnte scenariene var utbyttet av den ønskede forbindelsen lavt og utilfredsstillende.

BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

- Et mål med den foreliggende oppfinnelsen er å frembringe en fremgangs-
- 15 måte for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse som kan brukes som mellomprodukt for produksjon av parfymer, farmasøytika, landbrukskjemikalier og andre organiske syntetiske kjemikalier, med høy effektivitet og en enkel fremgangsmåte.

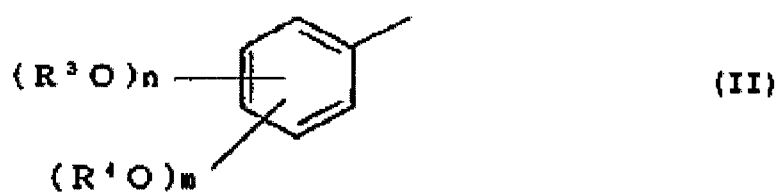
- Det ovennevnte målet kan oppnås ved fremgangsmåten i henhold til den
- 20 foreliggende oppfinnelsen for å fremstille 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelser.

Fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse representert ved den generelle formelen (I):

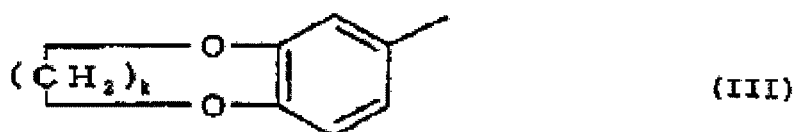


25

hvor R^1 og R^2 i formel (I) hver for seg og uanhengig av hverandre representerer et medlem valgt fra gruppene bestående av et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 10 karbonatomer, og A er en substituert fenylgruppe som kan representeres ved formel (II) eller (III):

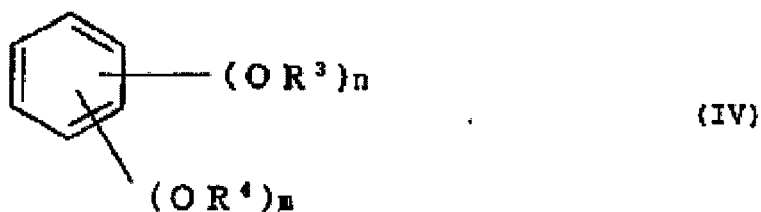


eller



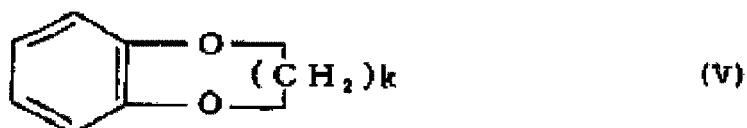
- 5 hvor R^3 og R^4 hver for seg og uavhengig av hverandre er en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, m er et heltall på 0 eller 1 til 4, n er et heltall på 1 til 5 og k er et heltall på 1 eller 2,

omfatter å la en benzenforbindelse som kan representeres ved den generelle formelen (IV) eller (V):

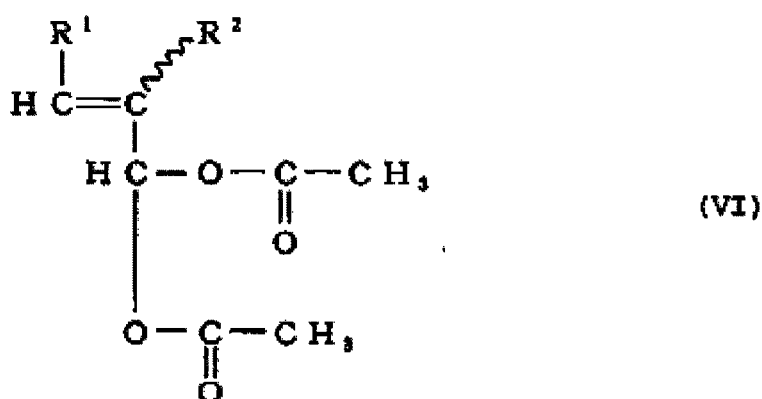


10

eller



- 15 hvor R^3 og R^4 og n, m og k i formel (IV) og (V) er som definert ovenfor, reagere med en alkenylidendiacetatforbindelse som representeres ved den generelle formelen (VI):



hvor R^1 og R^2 i formel (VII) er som definert ovenfor,

i nærvær av en katalysator som omfatter minst en forbindelse som er valgt fra en gruppe som består av (a) halogenforbindelser av bor, (b) triflatforbindelser av grunnstoffer fra gruppe 11 i det periodiske systemet, (c) halogenforbindelser av grunnstoffer fra gruppe 12 i det periodiske systemet og (d) triflatforbindelser og halogenforbindelser av tinn og lantanidegrunnstoffer med atomnummer 58 og 66 til 71.

I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, velges benzenforbindelsene som representeres ved formel (IV) fortrinnsvis fra gruppen som består av anisol, veratrol, hydrokinondimetyleter, pyrogalloltrimetyleter og hydroksyhydrokinon-trimetyleter.

I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, velges benzenforbindelsene som representeres ved formel (V) fortrinnsvis fra gruppen som består av 1,2-metylendioksybenzen og 1,2-etylendioksybenzen.

I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, velges alkenylidendiacetatet fortrinnsvis fra gruppen som består av 3,3-diacetoksy-2-metylpropen, 3,3-diacetoksypropen, 3,3-diacetoksy-1-metylpropen, 3,3-diacetoksy-2-etylpropen, 3,3-diacetoksy-1-etylpropen og 3,3-diacetoksy-1-etyl-2-metylpropen.

I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, er det molare forholdet mellom benzenforbindelsen og alkenylidendiacetatforbindelsen under reaksjonen fortrinnsvis 1:1 til 50:1.

I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, er det fortrinnsvis 0,005 til 1 mol katalysator pr. mol av alkenylidendiacetatforbindelsen.

I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, velges halogenforbindelsene av bor (a) som kan brukes til katalysator fortrinnsvis blant borfluorider, bortrifluorid-dietyleterkomplekser, bortrifluorid-tetrahydrofurankomplekser, bortrifluorid-eddiksyrekomplekssalt, bortrifluoriddihydrat og bortrifluorid-*n*-butyleterkomplekser.

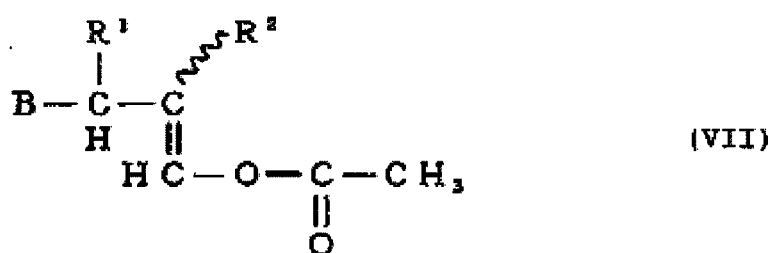
10 I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, velges triflatforbindelsene (b) av grunnstoffer fra gruppe 11 i det periodiske systemet som kan brukes til katalysator fortrinnsvis fra gruppen som består av kobbertriflat og sølvtriflat.

I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, velges halogenforbindelsene (c) av grunnstoffer fra gruppe 12 i det periodiske systemet som kan brukes til katalysator fortrinnsvis fra gruppen som består av sinkfluorid, sinkklorid, sinkbromid, sinkjodid, kadmiumpfluorid, kadmiumpklorid, kadmiumbromid, kadmiumpjodid, hydrogenfluorid, kvikksølvklorid, kvikksølvbromid og kvikksølvjodid.

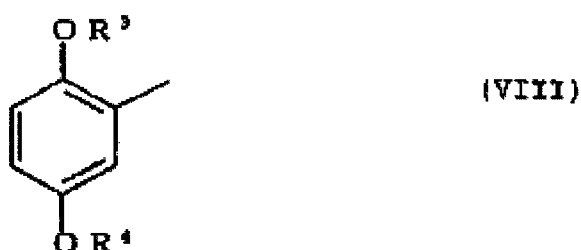
20 I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, velges triflatforbindelsene og halogenforbindelsene (d) av tinn og lantanidegrunnstoffer med atomnummer 58 og 66 til 71 fortrinnsvis fra gruppen som består av triflater, fluorider, klorider, bromider og jodider av tinn, cerium, dysprosium, holmium, erbium, thulium, ytterbium og lutetium.

I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, utføres reaksjonen fortrinnsvis i en atmosfære som består av en gass som ikke er reaktiv overfor de ovennevnte forbindelsene av formel (IV), (V) og (VI), den ovennevnte katalysatoren eller de resulterende reaksjonsproduktene.

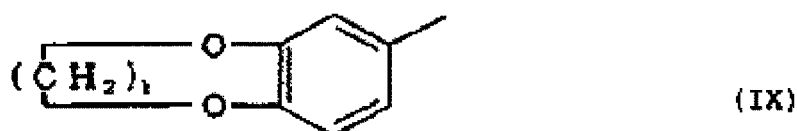
I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, velges forbindelsene av formel (I) fortrinnsvis blant forbindelser som representeres ved den generelle formelen (VII):



hvor R^1 og R^2 i formel (VII) er som definert ovenfor, B representerer et medlem
valgt fra en gruppe substituerte fenylgrupper som representeres ved formlene
5 (VIII) og (IX):



og

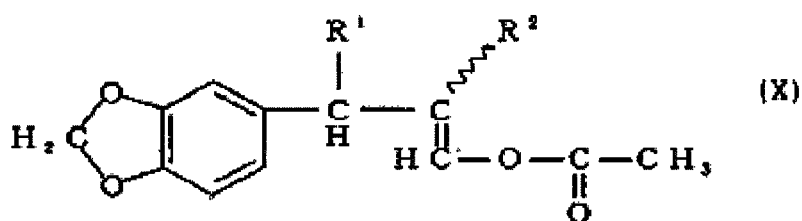


10

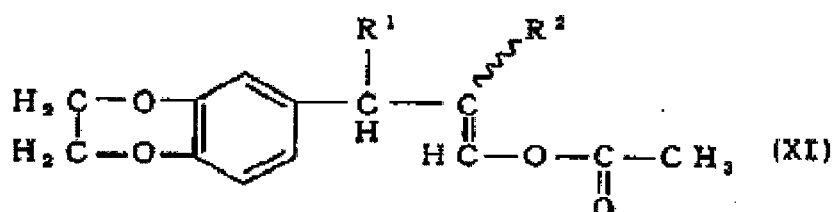
hvor R^3 og R^4 og k er som definert ovenfor.

Forbindelsene som representeres ved formel (VII) er nye forbindelser.

I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille
en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, velges forbindelsen av
15 formel (I) fortrinnsvis blant 1-acetoksy-3-(3,4-C1 til C2-alkylendioksyfenyl)-
propener som representeres ved formel (X) og (XI):



og



Forbindelsene som representeres ved formel (X) og (XI) er nye forbindelser.

- 5 I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, representerer fortrinnsvis R^1 og R^2 i formel (X) og (XI) henholdsvis et hydrogenatom og en metylgruppe.

- I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse, velges forbindelsen av
- 10 formel (I) fortrinnsvis fra en gruppe som består av 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen, 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-etylendioksyfenyl)propen, 1-acetoksy-2-metyl-3-(4-metoksyfenyl)propen, 1-acetoksy-2-metyl-3-(2,5-dimetoksyfenyl)propen, 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-dimetoksyfenyl)propen.

- Blant disse forbindelsene er 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksy-
- 15 fenyl)propen, 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-etylendioksyfenyl)propen og 1-acetoksy-2-metyl-3-(2,5-dimetoksyfenyl)propen nye.

Det periodiske systemet som brukes i den foreliggende oppfinnelsen er basert på det periodiske systemet fra IUPAC med 18 grupper og de uorganiske nomenklaturreglene av 1990.

- 20 Benevnelsen «triflat» står dessuten for trifluormetansulfonat.

BESTE MÅTE Å UTFØRE OPPFINNELSEN PÅ

- 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelsen som dannes ved frem-
- gangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen representeres ved den
- 25 ovennevnte generelle formelen (I) og innbefatter mange typer stereoisomerer på grunn av asymmetriske karbonatomer og/eller en dobbeltbinding i forbindelsens molekyler.

Fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for fremstilling av 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelsen omfatter å la minst en av benzenforbindelsene som representeres ved de ovennevnte generelle formlene (IV) og (V) reagere med et alkenylidendiacetat som representeres ved den generelle
5 formelen (VI) i nærvær av en spesifikk katalysator som illustrert i detalj nedenfor. Benzenforbindelsene som representeres ved formel (IV) og (V) svarer til de substituerte fenylgruppene som representeres ved de generelle formlene (II) og (III), og alkenylidendiacetatet av generell formel (VI) svarer til en 1-acetoksy-propengruppe som er bundet til A-gruppen i den generelle formelen (I).

10 De spesifikke katalysatorene for fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen omfatter minst ett medlem av gruppen som består av:

- (a) halogenforbindelser av bor,
- (b) triflatforbindelser av grunnstoffer fra gruppe 11 i det periodiske systemet,
- 15 (c) halogenforbindelser av grunnstoffer fra gruppe 12 i det periodiske systemet, og
- (d) triflatforbindelser og halogenforbindelser av tinn og lantanidegrunnstoffer med atomnummer 58 og 66 til 71.

I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen velges
20 benzenforbindelsen som representeres ved den generelle formelen (IV) mellom anisol, veratrol, hydrokinondimetyleter, pyrogalloltrimetyleter og hydroksyhydrokinontrimetyleter. Blant disse foretrekkes det spesielt å bruke anisol og veratrol. Disse forbindelsene kan være av vanlig teknisk kvalitet.

Benzenforbindelsen som representeres ved den generelle formelen (V) er
25 fortrinnsvis enten 1,2-metylendioksybenzen eller 1,2-etylendioksybenzen.

Videre velges alkenylidendiacetatet som representeres ved den generelle formelen (VI) fortrinnsvis fra en gruppe som består av 3,3-diacetoksy-2-metylpropen, 3,3-diacetoksypropen, 3,3-diacetoksy-1-metylpropen, 3,3-diacetoksy-2-etylpropen, 3,3-diacetoksy-1-etylpropen og 3,3-diacetoksy-1-etyl-2-metylpropen.
30 Disse forbindelsene kan være av teknisk kvalitet og eventuelt fremstilles med et α,β -umettet aldehyd og eddiksyreanhydrid i henhold til en prosess som er fremlagt i Bull, Soc., Chim., France, 1961, s. 1194 til 1198. Disse forbindelsene inneholder isomerer.

Det α,β -umettete aldehydet som kan brukes til fremstilling av
35 alkenylidendiacetatet innbefatter fortrinnsvis akrolein, metakrolein, krotonaldehyd,

α,β -dimetylakrolein, α -etylakrolein, β -etylakrolein og β -propylakrolein, hvor akrolein, metakrolein og krotonaldehyd foretrekkes og metakrolein foretrekkes mest.

Halogenforbindelsen (a) av bor til katalysatoren som kan brukes i frem-
 5 gangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen omfatter for eksempel borfluorid, bortrifluorid-dietyleterkompleks, bortrifluorid-tetrahydrofurankompleks, bortrifluorid-eddiksyresaltkompleks, bortrifluoriddihydrat og bortrifluorid-*n*-butyleterkompleks. Blant disse brukes fortrinnsvis bortrifluorid-eterkompleks og bortrifluorid-eddiksyresaltkompleks. Disse forbindelsene kan være av teknisk
 10 kvalitet.

Triflatforbindelsen av grunnstoffer fra gruppe 11 til katalysatoren velges fortrinnsvis mellom kobbertriflat og sølvtriflat.

Halogenforbindelsene (c) av grunnstoffer fra gruppe 12 til katalysatoren omfatter fortrinnsvis sinkfluorid, sinkklorid, sinkbromid, sinkjodid, kadmiumfluorid,
 15 kadmiumklorid, kadmiumbromid, kadmiumjodid, kvikksølvfluorid, kvikksølvklorid, kvikksølvbromid og kvikksølvjodid. Blant disse foretrekkes halogenforbindelsene av sink, og sinkklorid foretrekkes mest.

Triflatforbindelsene og halogenforbindelsene (d) av tinn og lantanidegrunnstoffene med atomnummer 58 og 66 til 71 omfatter fortrinnsvis tinntriflat, tinn-
 20 fluorid, tinnklorid, tinnbromid, tinnjodid, ceriumfluorid, ceriumklorid, ceriumbromid, ceriumjodid, ceriumtriflat, dysprosiumfluorid, dysprosiumklorid, dysprosiumbromid, dysprosiumjodid, dysprosiumtriflat, holmiumfluorid, holmiumklorid, holmiumbromid, holmiumjodid, holmiumtriflat, erbiumfluorid, erbiumklorid, erbiumbromid, erbiumjodid, erbiumtriflat, thuliumfluorid, thuliumklorid, thuliumbromid, thulium-
 25 jodid, thuliumtriflat, ytterbiumfluorid, ytterbiumklorid, ytterbiumbromid, ytterbiumjodid, ytterbiumtriflat, lutetiumfluorid, lutetiumklorid, lutetiumbromid, lutetiumjodid, lutetiumtriflat og hydrater av de ovennevnte forbindelsene. Blant disse foretrekkes det å bruke tinnklorid, tinntriflat, erbiumtriflat, thuliumtriflat, ytterbiumklorid, ytterbiumtriflat og lutetiumtriflat. Det foretrekkes mest å bruke
 30 tinnklorid og ytterbiumklorid.

I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen foretrekkes det å bruke 0,005 til 1 mol av katalysatoren pr. mol av alkenylidendiacetatet, mens 0,01 til 0,5 mol foretrekkes mer og 0,01 til 0,2 mol foretrekkes mest. Hvis det brukes mer enn 1 mol av katalysatoren, kan det være behov for kompliserte
 35 prosedyrer til gjenvinning, nedbrytning og avfallsbehandling for katalysatoren etter

at reaksjonen er fullført, og dette kan føre til at fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen i industriell skala blir upraktisk. Hvis dessuten det er mindre enn 0,005 mol katalysator, kan det hende at reaksjonen ikke blir fullstendig innen et praktisk tidsrom, for eksempel innen 24 timer.

5 Reaksjonen i fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan utføres i et løsningsmiddel. Vanligvis foretrekkes det at reaksjonen ikke utføres i et løsningsmiddel. Som løsningsmiddel kan det brukes aromatiske hydrokarboner, for eksempel benzen, toluen og xylen, og halogenerte alifatiske hydrokarboner, for eksempel metylenklorid og dikloreten.

10 Reaksjonstemperaturen ved fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan tilpasses hvilke typer utgangsprodukter og katalysatorer som brukes. Vanligvis utføres reaksjonen ved -10 til 80 °C, fortrinnsvis ved 0 til 60 °C. Reaksjonstiden ved fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan tilpasses hvilke typer og konsentrasjoner av utgangsprodukter og katalysatorer
15 som brukes samt reaksjonstemperaturen. Vanligvis foretrekkes det at reaksjonstiden ligger i området 0,5 til 24 timer, mens 0,5 til 12 timer foretrekkes mer.

I fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen er det ingen spesifikke krav til atmosfære under reaksjonen. Vanligvis utføres den i en gass som ikke er reaktiv overfor utgangsproduktene (altså forbindelse av generell formel (I)
20 og (II), katalysator og produkter, for eksempel en gassatmosfære eller gasstrøm som inneholder minst ett medlem av gruppen nitrogengass og edelgasser, for eksempel argongass. Reaksjonen utføres vanligvis ved det atmosfæriske trykket til omgivelsene. Imidlertid er ikke reaksjonstrykket begrenset til det som er nevnt ovenfor.

25 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelsen som fremstilles med fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen blir vanligvis raffinert ved å separere forbindelsen fra den flytende reaksjonsblandingen etter at reaksjonen er fullført med en vanlig separasjons-/isolasjonsprosedyre, for eksempel ekstraksjon, konsentrasjon og filtrering og så eventuelt en raffinerings-
30 prosedyre på den separerte/isolerte fraksjonen, for eksempel destillasjon, omkrystallisering og forskjellige kromatografimetoder.

I den generelle formelen (I) som representerer 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelsen som fremstilles ved fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen, er R^1 og R^2 et hydrogenatom eller en C1 – C10-
35 alkylgruppe, og fortrinnsvis er minst én av R^1 og R^2 en C1 – C10-alkylgruppe. C1 –

hvor R^3 og R^4 og k er som definert ovenfor, nye forbindelser.

Hvis A i den generelle formelen (I) representerer de substituerte fenylgruppene av den generelle formelen (III), velges fortrinnsvis 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelsene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen som representeres ved den generelle formelen (I) blant 1-acetoksy-3-(3,4-C1-C2-alkylendioksyfenyl)propener som representeres ved de generelle formlene (X) og (XI). I de generelle formlene (X) og (XI) representerer R^1 da fortrinnsvis et hydrogenatom og R^2 en metylgruppe.

Hvis A i den generelle formelen (I) som representerer 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelsene, representerer de substituerte fenylgruppene som representeres ved den generelle formelen (II) velges dessuten den substituerte fenylgruppen (II) blant 4-metoksyfenyl, 2,5-dimetoksyfenyl og 3,4-dimetoksyfenyl.

Dette betyr at 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelsene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen som representeres ved den generelle formelen (I) fortrinnsvis velges fra gruppen som består av 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen, 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-etylendioksyfenyl)propen, 1-acetoksy-2-metyl-3-(4-metoksyfenyl)propen, 1-acetoksy-2-metyl-3-(2,5-dimetoksyfenyl)propen og 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-dimetoksyfenyl)propen.

20

EKSEMPLER

Den foreliggende oppfinnelsen illustreres videre ved de følgende eksemplene som ikke på noen som helst måte er ment å skulle begrense gyldighetsområdet for den foreliggende oppfinnelsen.

25 I eksemplene ble utbyttet av 1-acetoksy-2-metyl-3-(substituert fenyl)propen beregnet på basis av massen av det benyttede 3,3-diacetoksy-2-metylpropen.

Eksempel 1

30 En 20 ml kolbe ble fylt med en blandet løsning av 6,83 g (56,0 mmol) 1,2-metylendioksybenzen og en løsning av 1,05 g (5,6 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 91,8 masseprosent i argongassatmosfære ved 20 °C, og den blandede løsningen ble tilsatt 74 mg (0,52 mmol) bortrifluorid-dietylerkompleks. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 23 °C i en time for å danne
35 en reaksjonsvæske. Reaksjonsvæsken ble blandet med 50 ml etylacetat og en

organisk fase som ble dannet i reaksjonsvæsken ble separert fra, vasket tre ganger med 50 ml vann, og tørket med vannfritt natriumsulfat for å fjerne løsningsmidlet. Det resulterende konsentratet ble raffinert ved kolonnekromatografi på silikagel med en løsningsmiddelblanding av etylacetat/*n*-heksan med volumforhold 1/13.

- 5 1,15 g av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen ble eluert og utskilt i form av hvite krystaller. Den ønskede forbindelsen ble fremstilt med et isolasjonsutbytte på 88 %.

Dataene for de fysiske egenskapene til 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen er fremstilt nedenfor.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1,56 (3H, d, J = 1,5 Hz), 2,15 (3H, s), 3,18 (2H, s), 5,92 (2H, s), 6,63 (1H, dd, J = 7,8 Hz, J = 3,5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,02 (1H, q, J = 1,5 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ 13,43, 20,78, 40,05, 100,86, 108,10, 109,10, 121,31, 121,70, 131,24, 132,79, 146,08, 147,69, 168,26.

- 15 Grunnstoffanalyse

	C (%)	H (%)
Beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$	66,66	6,02
Funnet	66,71	6,16

20 Eksempel 2

- En 20 ml kolbe ble fylt med en blandet løsning av 6,83 g (55,97 mmol) 1,2-metylendioksybenzen og 0,96 g (4,88 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 88,0 masseprosent i argongassatmosfære ved 20 °C, og den blandede løsningen ble tilsatt 77 mg (0,54 mmol) bortrifluorid-dietyleterkompleks. Den
- 25 resulterende blandingen ble omrørt ved 23 °C i en time for å danne en reaksjonsvæske. Reaksjonsvæsken ble blandet med 100 ml acetonitril.

- Den resulterende reaksjonsvæsken ble analysert ved HPLC etter en metode med absolutt kalibreringskurve. Analysen viste at utbyttet av 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen var 97,1 %. Dessuten inneholdt reaksjons-
- 30 væsken 5,86 g ureagert 1,2-metylendioksybenzen.

Eksempel 3 til 6

Den samme reaksjonen og analysen som i eksempel 2 ble utført i hvert av eksemplene 3 til 6, men mengdene av 1,2-metylendioksybenzen, 3,3-diacetoksy-

2-metylpropen og bortrifluorid-eterkompleks samt reaksjonstemperaturen og reaksjonstiden ble endret slik som det fremgår av tabell 1.

Utbyttet av reaksjonene er også fremstilt i tabell 1.

Tabell 1

		Forbindelse 1 (mmol) ^{(*)1}	Forbindelse 2 (mmol) ^{(*)2}	BF ₃ -Et ₂ O (mmol) ^{(*)4}	Reaksjons- temperatur (°C)	Reaksjons- tid (t)	Utbytte av forbindelse 3 (%) ^{(*)3}
Eksempel	3	27,99	5,55	0,54	0	2	84,6
	4	27,94	5,55	0,56	23	1	89,3
	5	27,94	5,55	0,27	23	3	86,8
	6	55,95	5,61	5,58	23	0,5	93,8

5 Merk:

(*)₁ Forbindelse 1: 1,2-metylendioksybenzen

(*)₂ Forbindelse 2: 3,3-diacetoksy-2-metylpropen

(*)₃ Forbindelse 3: 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen

(*)₄ BF₃-Et₂O: Bortrifluorid-dietyleterkompleks

10

Komparativt eksempel 1

En 25 ml trehalset kolbe ble fylt med 1,28 g (6,7 mmol) titantetraklorid og så med 0,017 g (0,12 mmol) bortrifluorid-dietyleterkompleks i argongassatmosfære. Den resulterende blandingen ble tilsatt 3,27 g (26,8 mmol) 1,2-metylen-

15 dioksybenzen dråpevis i løpet av 60 minutter med indre temperatur på 8 til 12 °C i kolben og deretter dråpevis en blanding av 1,05 g (6,1 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 100 masseprosent og 0,75 g (6,1 mmol) 1,2-metylendioksybenzen i løpet av 15 minutter. Den resulterende blandingen ble omrørt ved indre temperatur 8 til 10 °C i 30 minutter før den ble blandet med 10 ml 6 N

20 saltsyre og 10 ml diklormetan og omrørt i 30 minutter. En uløselig fraksjon ble separert fra blandingen ved filtrering, filtratet ble blandet med diklormetan for ekstraksjon. Det resulterende organiske sjiktet ble separert fra, vasket med vann og deretter en mettet vannløsning av natriumklorid før det ble tørket på vannfritt natriumsulfat. Den resulterende væsken ble filtrert og konsentrert til 3,16 g av et

25 råprodukt. Råproduktet ble analysert ved HPLC etter metoden med absolutt kalibreringskurve. Analysen viste at utbyttet av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen var 43,1 % og at reaksjonsvæsken inneholdt 1,40 g ureagert 1,2-metylendioksybenzen.

Komparativt eksempel 2

En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 0,10 g (0,5 mmol) titantetraklorid i argongassatmosfære og så ble 0,94 g (5,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 91,7 masseprosent tilsatt dråpevis ved indre

5 temperatur 4 til 5 °C. Den resulterende blandingen ble dråpevis tilsatt 6,11 g (50,0 mmol) 1,2-metylendioksybenzen. Temperaturen i reaksjonsblanding ble hevet til 23 °C og blandingen ble omrørt i 18 timer. Reaksjonsvæsken ble blandet med 20 g etylalkohol. Det flytende produktet ble analysert ved HPLC etter metoden med absolutt kalibreringskurve. Analyseresultatene viser at utbyttet av den

10 ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen var 9,8 %.

Eksempel 7

En kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med en blandet løsning av 6,83 g

15 (56,0 mmol) 1,2-metylendioksybenzen og 152 mg (1,12 mmol) sinkklorid i argongassatmosfære ved 20 °C. Deretter ble løsningen blandet med 0,96 g (5,60 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 100 masseprosent. Den blandede løsningen ble omrørt ved indre temperatur 23 °C i 3 timer for å danne en reaksjonsvæske. Reaksjonsvæsken ble blandet med 85 ml acetonitril. Den

20 resulterende blandingen ble analysert ved HPLC etter metoden med absolutt kalibreringskurve. Analyseresultatene viser at utbyttet av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen var 88,3 %.

Reaksjonsvæsken inneholdt 6,06 g ureagert 1,2-metylendioksybenzen.

Eksempel 8

En kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med en blandet løsning av 2,44 g

(20,0 mmol) 1,2-metylendioksybenzen og 72 mg (0,20 mmol) kobbertriflat i argongassatmosfære ved 20 °C. Løsningen ble blandet med 0,38 g (2,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 100 masseprosent, og den blandede

30 løsningen ble omrørt ved indre temperatur 22 °C i 6 timer. Den omrørte løsningen ble blandet med 10 ml etanol.

Den resulterende reaksjonsvæsken ble analysert ved HPLC etter metoden med absolutt kalibreringskurve. Analyseresultatene viser at utbyttet av 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen var 84 %, og reaksjonsvæsken

35 inneholdt 2,17 g ureagert 1,2-metylendioksybenzen.

Eksempel 9 til 11

Den samme reaksjonen som i eksempel 7 ble utført i hvert av eksemplene 9 til 11, med følgende unntak:

- 5 Mengdene av 1,2-metylendioksybenzen, 3,3-diacetoksy-2-metylpropen og sinkklorid og reaksjonstiden ble forandret til verdiene som fremgår av tabell 2. Utbyttet fremgår også av tabell 2.

Tabell 2

		Forbindelse 1 (mmol) ^{(*)1}	Forbindelse 2 (mmol) ^{(*)2}	Sinkklorid (mmol)	Reaksjons- temperatur (°C)	Reaksjonstid (t)	Utbytte av forbindelse 3 (%) ^{(*)3}
Eksempel	9	55,97	5,95	0,54	23	6	82,1
	10	55,88	5,58	2,81	23	1	90,0
	11	27,96	5,62	1,16	23	2	81,9

10 Merk:

(*)₁ Forbindelse 1: 1,2-metylendioksybenzen

(*)₂ Forbindelse 2: 3,3-diacetoksy-2-metylpropen

(*)₃ Forbindelse 3: 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen

15 Eksempel 12

- En firehalset kolbe med kapasitet 200 ml ble fylt med 19,22 g (100 mmol) 3,3-dicaetoksy-2-metylpropen med renhet 89,6 masseprosent og 108,14 g (1,0 mol) anisol i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så i løpet av 2 minutter blandet med 1,42 g (10 mmol) bortrifluorid-dietyleterkompleks ved indre
- 20 temperatur 24 °C. Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 24 til 25 °C i en time for å la propenforbindelsen og anisolen reagere med hverandre. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble reaksjonsvæsken vasket to ganger med 20 ml vann og så med 20 ml av en mettet vannløsning av natriumklorid. Reaksjonsvæsken ble separert med en sjiktseparasjon. Det organiske sjiktet ble fjernet ved destillasjon
- 25 under redusert trykk (20 mmHg, 55 til 57 °C) og destillasjonsresten ble raffinert ved kromatografi på silikagel med elueringsmiddel: heksan/etylacetat-blanding med volumforhold 10/1. 20,58 g av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(4-metoksyfenyl)propen ble isolert i form av en fargeløs væskefraksjon med utbytte 93,4 %.

Eksempel 13

- En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 1,92 g (10 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhetsgrad 89,6 masseprosent og 13,82 g (100 mmol) hydrokinondimetyleter i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så i løpet av et minutt blandet med 0,14 g (1 mmol) bortrifluorid-dietyleter-kompleks ved indre temperatur 54 °C. Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 53 til 54 °C i en time for å la forbindelsene reagere med hverandre. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble reaksjonsvæsken blandet med 150 ml etylacetat og vasket to ganger med 20 ml av en mettet vannløsning av natriumklorid.
- 10 Reaksjonsvæsken ble separert med en sjiktseparasjon. Det organiske sjiktet ble destillert under redusert trykk (20 mmHg, 55 til 57 °C) og destillasjonsresten ble raffinert ved kromatografi på silikagel med elueringsmiddel: heksan/etylacetat-blanding i volumforhold 10/1. 1,94 g av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(2,5-dimetoksyfenyl)propen ble isolert i form av en fargeløs væskefraksjon
- 15 med et utbytte på 77,4 % i form av et fargeløst fast stoff.

Dataene for de fysiske egenskapene til 1-acetoksy-2-metyl-3-(2,5-dimetoksyfenyl)propen er angitt nedenfor.

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,63 (3H, d, J = 1,5 Hz), 2,13 (3H, s), 3,26 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,77 (3H, s), 6,70 - 6,74 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,99 (1H, q, J = 1,5 Hz).
- 20

¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 13,75, 20,76, 33,73, 55,66, 56,06, 111,57, 120,58, 128,67, 131,58, 151,98, 153,55, 168,17.

HRMS (EI)(M+)

- | | |
|---|------------|
| Beregnet for C ₁₄ H ₁₈ O ₄ | : 250,1205 |
| 25 Funnet | : 250,1198 |

Eksempel 14

- En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 1,92 g (10 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhetsgrad 89,6 masseprosent og 13,82 g (100 mmol) hydrokinondimetyleter i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så i løpet av et minutt blandet med 0,14 g (1 mmol) bortrifluorid-eterkompleks ved indre temperatur 54 °C. Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 53 til 54 °C i en time for å la forbindelsene reagere med hverandre. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble reaksjonsvæsken analysert kvantitativt ved HPLC. Det ble bekreftet
- 30

at det ble dannet 21,6 g av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(2,5-dimetoksyfenyl)propen (utbytte: 86,0 %).

Eksempel 15

- 5 En firehalset kolbe med kapasitet 100 ml ble fylt med 69,2 g (500 mmol) 1,2-dimetoksybenzen og 9,61 g (50 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhetsgrad 89,6 masseprosent i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så blandet med 1,36 g (10 mmol) sinkklorid ved indre temperatur 25 til 26 °C. Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 25 til 26 °C i 1,5 timer for å la
- 10 forbindelsene reagere med hverandre. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble reaksjonsvæsken vasket tre ganger med 50 ml av en mettet vannløsning av natriumklorid. Reaksjonsvæsken ble separert ved sjiktseparasjon. Det organiske sjiktet ble skilt fra og destillert under redusert trykk (8 til 10 mmHg, 80 til 84 °C). Destillasjonsresten ble raffinert ved kromatografi på silikagel med elusjonsløsnings-
- 15 middel: heksan/etylacetat-blanding i volumforhold 10/1. Det ble isolert 11,9 g av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-dimetoksyfenyl)propen med et utbytte på 95,1 % i form av en fargeløs væske.

Eksempel 16

- 20 En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 13,82 g (100 mmol) 1,2-dimetoksybenzen og 1,87 g (10 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhetsgrad 92,0 masseprosent i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så blandet med 0,142 g (1 mmol) bortrifluorid-eterkompleks ved indre temperatur 18 til 19 °C. Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 22 til 23 °C i 2 timer. Etter
- 25 at reaksjonen var fullstendig, ble reaksjonsvæsken analysert kvantitativt ved HPLC. Resultatet viser at den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-dimetoksyfenyl)propen ble isolert med et utbytte på 94,4 % (masse: 2,36 g).

Komparativt eksempel 3

- 30 En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 1,18 g (62 mmol) titantetraklorid og deretter med 0,016 g (0,11 mmol) bortrifluorid-eterkompleks i argongassatmosfære. Blandingen ble i løpet av 30 minutter tilsatt 3,40 g (24,6 mmol) 1,2-dimetoksybenzen dråpevis ved indre temperatur på 8 til 12 °C og deretter dråpevis en blanding av 0,96 g (5,6 ml) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen
- 35 med renhet 100 masseprosent og 0,77 g (5,6 mmol) 1,2-dimetoksybenzen i løpet

- av 5 minutter. Den resulterende blandingen ble omrørt ved indre temperatur 8 til 10 °C i 60 minutter før den ble blandet med 10 ml 6 N saltsyre og 10 ml diklormetan og omrørt i 30 minutter. Reaksjonsvæsken ble filtrert for å fjerne en uløselig fraksjon. Filtratet ble ekstrahert med diklormetan, det organiske sjiktet ble vasket med vann og deretter en mettet vannløsning av natriumklorid før det ble tørket over Na_2SO_4 . Reaksjonsvæsken ble filtrert og filtratet ble konsentrert til 4,54 g av et råprodukt. Råproduktet analysert kvantitativt ved HPLC. Analysen viste at den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-dimetoksyfenyl)propen var isolert med et utbytte på 12 % (mengde: 0,18 g).
- 10 Produktet var brunt i fargen og det ble bekreftet ved HPLC-analyse at det inneholdt mange biprodukter.

Eksempel 17

- En trehalset kolbe med kapasitet 100 ml ble fylt med 1,86 g (3 mmol) ytterbiumtriflat (ytterbiumtrifluormetansulfonat) og deretter 61,38 g (502,6 mmol) 1,2-metylendioksybenzen i argongassatmosfære. Den blandede væsken i kolben ble i løpet av 30 minutter blandet med 19,30 g (100,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 89,2 masseprosent ved indre temperatur 38 til 40 °C. Denne blandingen ble omrørt ved indre temperatur 40 til 41 °C i 3 timer. Den resulterende reaksjonsvæsken ble vasket tre ganger med 16 ml vann. Etter at hvert vasketrinn var ferdig, ble vaskevannet inndampet til tørrhet for å gjenvinne ytterbiumtriflatet. Separat ble den vannvaskede organiske fraksjonen av reaksjonsvæsken analysert kvantitativt ved HPLC. Det ble funnet at det var fremstilt 19,57 g av det ønskede 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen med et utbytte på 83,6 %.

Eksempel 18

- En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 3,44 g (17,8 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 89,2 masseprosent og 12,2 g (100,0 mmol) 1,2-metylendioksybenzen i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så blandet med 0,23 g (0,6 mmol) ytterbiumtriklorid-heksahydrat ved indre temperatur 39 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved indre temperatur 39 til 40 °C i 3 timer.
- Den resulterende reaksjonsvæsken ble fortynnet med acetonitril og analysert kvantitativt ved HPLC. Det ble funnet at det var fremstilt 3,89 g av den

ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen med utbytte 93,1 %.

Eksempel 19

5 En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 3,86 g (20,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 89,2 masseprosent og 12,212 g (100,0 mmol) 1,2-metylendioksybenzen i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så blandet med 0,37 g (0,6 mmol) ytterbiumtriflat (gjenvunnet i eksempel 17) ved indre temperatur 38 °C. Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 39 til 40
10 °C i 3 timer.

Den resulterende reaksjonsvæsken ble fortynnet med acetonitril og analysert kvantitativt ved HPLC. Det ble funnet at det var fremstilt 3,64 g av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen med utbytte 77,7 %.

15

Eksempel 20

En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 3,86 g (20,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 89,2 masseprosent og 12,21 g (100,0 mmol) 1,2-metylendioksybenzen i argongassatmosfære. Denne blandingen
20 ble så blandet med 0,25 g (0,6 mmol) tinntriflat ved indre temperatur 38 °C. Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 39 til 40 °C i 3 timer.

Den resulterende reaksjonsvæsken ble fortynnet med acetonitril og analysert kvantitativt ved HPLC. Det ble funnet at det var fremstilt 4,10 g av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen med
25 utbytte 87,6 %.

Eksempel 21

En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 3,86 g (20,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 89,2 masseprosent og 12,21 g
30 (100,0 mmol) 1,2-metylendioksybenzen i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så blandet med 0,16 g (0,6 mmol) tinntriklorid ved indre temperatur 38 °C. Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 39 til 40 °C i 3 timer.

Den resulterende reaksjonsvæsken ble fortynnet med acetonitril og analysert kvantitativt ved HPLC. Det ble funnet at det var fremstilt 4,15 g av den

ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen med utbytte 88,5 %.

Eksempel 22

- 5 En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 3,86 g (20,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 89,2 masseprosent og 12,21 g (100,0 mmol) 1,2-metylendioksybenzen i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så blandet med 0,36 g (0,6 mmol) ceriumtriflat ved indre temperatur 38 °C. Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 39 til 40 °C i 3 timer.
- 10 Den resulterende reaksjonsvæsken ble fortynnet med acetonitril og analysert kvantitativt ved HPLC. Det ble funnet at det var fremstilt 3,64 g av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen med utbytte 77,7 %.

15 Eksempel 23

- En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 3,86 g (20,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 89,2 masseprosent og 12,21 g (100,0 mmol) 1,2-metylendioksybenzen i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så blandet med 0,37 g (0,6 mmol) ceriumtriflat ved indre temperatur 38 °C.
- 20 Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 39 til 40 °C i 3 timer.
- Den resulterende reaksjonsvæsken ble fortynnet med acetonitril og analysert kvantitativt ved HPLC. Det ble funnet at det var fremstilt 3,26 g av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen med utbytte 69,6 %.

25

Eksempel 24

- En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 3,86 g (20,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 89,2 masseprosent og 12,21 g (100,0 mmol) 1,2-metylendioksybenzen i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så
- 30 blandet med 0,37 g (0,6 mmol) holmiumtriflat ved indre temperatur 38 °C. Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 39 til 40 °C i 3 timer.
- Den resulterende reaksjonsvæsken ble fortynnet med acetonitril og analysert kvantitativt ved HPLC. Det ble funnet at det var fremstilt 3,56 g av den

ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen med utbytte 76,1 %.

Eksempel 25

- 5 En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 3,86 g (20,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 89,2 masseprosent og 12,21 g (100,0 mmol) 1,2-metylendioksybenzen i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så blandet med 0,37 g (0,6 mmol) lutetiumtriflat ved indre temperatur 38 °C. Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 39 til 40 °C i 3 timer.
- 10 Den resulterende reaksjonsvæsken ble fortynnet med acetonitril og analysert kvantitativt ved HPLC. Det ble funnet at det var fremstilt 3,91 g av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen med utbytte 83,5 %.

15 Eksempel 26

- En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 3,86 g (20,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 89,2 masseprosent og 12,21 g (100,0 mmol) 1,2-metylendioksybenzen i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så blandet med 0,370 g (0,6 mmol) thuliumtriflat ved indre temperatur 38 °C.
- 20 Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 39 til 40 °C i 3 timer.
- Den resulterende reaksjonsvæsken ble fortynnet med acetonitril og analysert kvantitativt ved HPLC. Det ble funnet at det var fremstilt 3,89 g av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen med utbytte 82,9 %.

25

Eksempel 27

- En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 3,86 g (20,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 89,2 masseprosent og 12,21 g (100,0 mmol) 1,2-metylendioksybenzen i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så blandet med 0,37 g (0,6 mmol) erbiumtriflat ved indre temperatur 38 °C.
- 30 Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 39 til 40 °C i 3 timer.
- Den resulterende reaksjonsvæsken ble fortynnet med acetonitril og analysert kvantitativt ved HPLC. Det ble funnet at det var fremstilt 3,77 g av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen med
- 35 utbytte 80,5 %.

Eksempel 28

En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 3,86 g (20,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 89,2 masseprosent og 10,82 g (100,0 mmol) anisol i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så blandet med 0,22 g (0,6 mmol) kobbertriflat ved indre temperatur 38 °C. Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 39 til 40 °C i 3 timer.

Den resulterende reaksjonsvæsken ble fortynnet med acetonitril og analysert kvantitativt ved HPLC. Det ble funnet at det var fremstilt 4,09 g av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(4-metoksyfenyl)propen med utbytte 92,7 %.

Eksempel 29

En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med 3,86 g (20,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 89,2 masseprosent og 11,0 g (101,8 mmol) anisol i argongassatmosfære. Denne blandingen ble så blandet med 0,37 g (0,6 mmol) ytterbiumtriflat ved indre temperatur 38 °C. Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 39 til 40 °C i 3 timer.

Den resulterende reaksjonsvæsken ble fortynnet med acetonitril og analysert kvantitativt ved HPLC. Det ble funnet at det var fremstilt 4,15 g av den ønskede forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(4-metoksyfenyl)propen med utbytte 94,2 %.

Eksempel 30

En trehalset kolbe med kapasitet 25 ml ble fylt med en blanding av 7,04 g (51,7 mmol) 1,2-etylendioksybenzen med renhet 97 masseprosent og 0,97 g (5,0 mmol) 3,3-diacetoksy-2-metylpropen med renhet 89,2 masseprosent i argongassatmosfære, og denne blandingen ble så blandet med 71 mg (0,5 mmol) bortrifluorid-eterkompleks ved indre temperatur 24 °C. Blandingen ble omrørt ved indre temperatur 24 °C i 2 timer.

Den resulterende reaksjonsvæsken ble blandet med 50 ml etylacetat og det organiske laget ble vasket to ganger med 50 ml vann og tørket over vannfritt natriumsulfat før løsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon. Destillasjonsresten ble kolonnekromatografert på silikagel og eluert med et elueringsmiddel: etylacetat/*n*-heksan-blanding i volumforhold 1/5. Det ble fremstilt 0,97 g av den ønskede

forbindelsen 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-etylendioksyfenyl)propen i en oljeaktig tilstand. Isolasjonsutbyttet for den ønskede forbindelsen var 78,2 %.

Dataene for de fysiske egenskapene til 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-etylendioksyfenyl)propen er angitt nedenfor.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,59 (3H, d, $J=1,5$ Hz), 2,14 (3H, s), 3,15 (2H, s), 4,23 (4H, s), 6,64 (1H, dd, $J=8,1$ Hz, $J=2,0$ Hz), 6,69 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 6,77 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,02 (1H, q, $J=1,5$ Hz).

HRMS (EI)(M+)

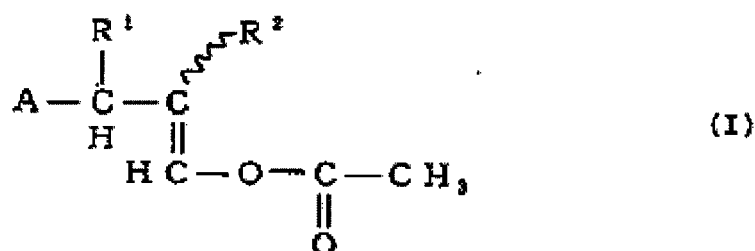
- | | | |
|----|---|-----------|
| | Beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$: | 248,1049. |
| 10 | Funnet: | 248,1051. |

OPPFINNELSENS EGNETHET FOR INDUSTRIEN

- Fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen gjør det mulig å produsere et høyt utbytte av en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propen-
- 15 forbindelse som kan brukes som et mellomprodukt for produksjon av parfymer, farmasøytiske kjemikalier, landbrukskjemikalier og andre organiske syntetiske kjemikalier. Dette betyr at fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelser i høy grad er egnet for industrien. Dessuten finnes det nye forbindelser blant de 1-
- 20 acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen.

Patentkrav

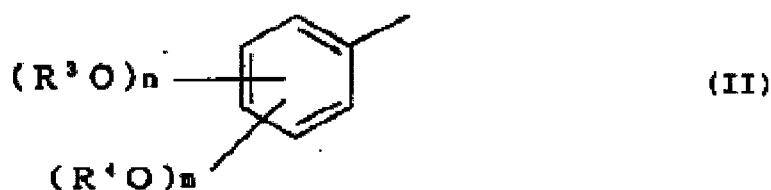
1. Fremgangsmåte for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse som representeres ved den generelle formelen (I):



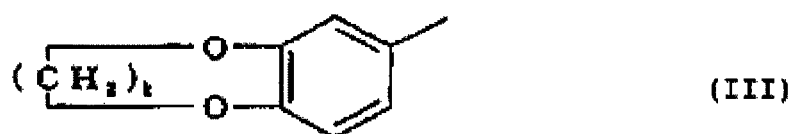
5

hvor R^1 og R^2 i formel (I) hver for seg og uavhengig av hverandre representerer et medlem valgt fra gruppene bestående av et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 10 karbonatomer, og A representerer et medlem valgt fra en gruppe med substituerte fenylgrupper som kan representeres ved formel (II) eller (III):

10

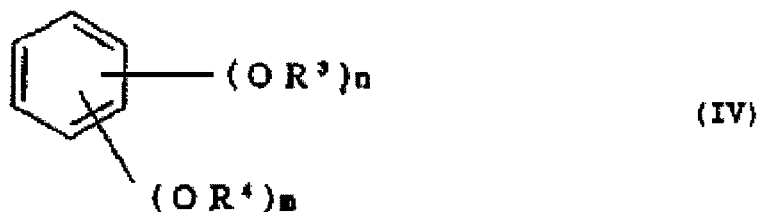


eller

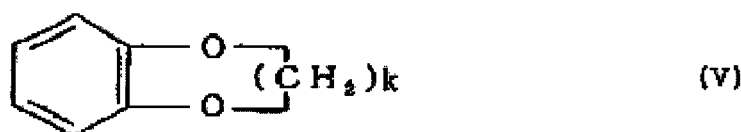


15 hvor R^3 og R^4 hver for seg og uavhengig av hverandre er en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, m er et heltall på 0 eller 1 til 4, n er et heltall på 1 til 5 og k er et heltall på 1 eller 2,

som omfatter å la en benzenforbindelse valgt blant de som kan representeres ved den generelle formelen (IV) eller (V):

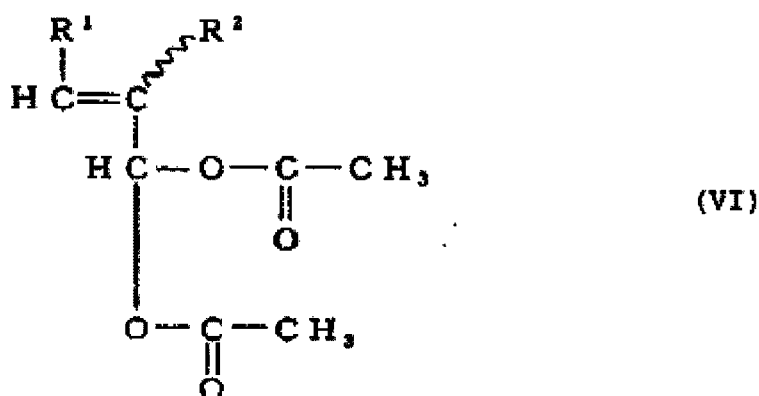


eller



5

hvor R^3 og R^4 og n , m og k er som definert ovenfor, reagere med en 2-alkenylidendiacetatforbindelse som representeres ved den generelle formelen (VI):



10

hvor R^1 og R^2 i formel (VI) er som definert ovenfor,

i nærvær av en katalysator som omfatter minst en forbindelse som er valgt fra en gruppe som består av (a) halogenforbindelser av bor, (b) triflatforbindelser av grunnstoffer fra gruppe 11 i det periodiske systemet, (c) halogenforbindelser av grunnstoffer fra gruppe 12 i det periodiske systemet og (d) triflatforbindelser og halogenforbindelser av tinn og lantanidegrunnstoffer med atomnummer 58 og 66 til 71.

2. Fremgangsmåten for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse i henhold til krav 1, hvor benzenforbindelsene som

representeres ved formel (IV) er valgt fra gruppen som består av anisol, veratrol, hydrokinondimetyleter, pyrogalloltrimetyleter og hydroksyhydrokinontrimetyleter.

3. Fremgangsmåten for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert
5 fenyl)propenforbindelse i henhold til krav 1, hvor benzenforbindelsene som representeres ved formel (V) er valgt fra gruppen som består av 1,2-metylendioksybenzen og 1,2-etylendioksybenzen.

4. Fremgangsmåten for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert
10 fenyl)propenforbindelse i henhold til krav 1, hvor alkenylidendiacetatet er valgt fra gruppen som består av 3,3-diacetoksy-2-metylpropen, 3,3-diacetoksypropen, 3,3-diacetoksy-1-metylpropen, 3,3-diacetoksy-2-etylpropen, 3,3-diacetoksy-1-etylpropen og 3,3-diacetoksy-1-etyl-2-metylpropen.

15 5. Fremgangsmåten for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse i henhold til krav 1, hvor reaksjonen utføres slik at molforholdet mellom benzenforbindelsen og alkenylidendiacetatforbindelsen er fra 1:1 til 50:1.

20 6. Fremgangsmåten for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse i henhold til krav 1, hvor det er 0,005 til 1 mol katalysator til stede pr. mol av alkenylidendiacetatforbindelsen.

7. Fremgangsmåten for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert
25 fenyl)propenforbindelse i henhold til krav 1, hvor halogenforbindelsene av bor (a) som kan brukes som katalysator velges blant borfluorider, borfluorid-dietyleterkomplekser, bortrifluorid-tetrahydrofurankomplekser, bortrifluorid-eddiksyrekomplekssalt, bortrifluoriddihydrat og bortrifluorid-n-butyleterkomplekser.

30

8. Fremgangsmåten for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert
fenyl)propenforbindelse i henhold til krav 1, hvor triflatforbindelsene (b) av grunnstoffer fra gruppe 11 i det periodiske systemet som kan brukes som katalysator velges fra gruppen som består av kobbertriflat og sølvtriflat.

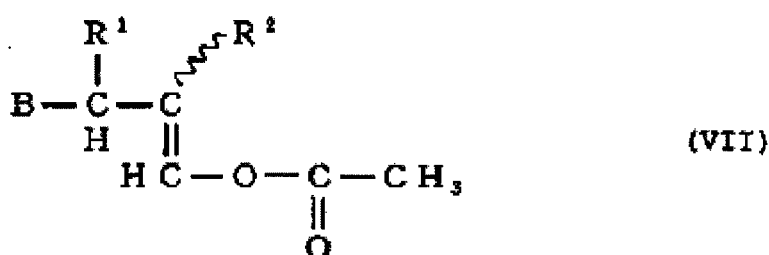
35

9. Fremgangsmåten for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse i henhold til krav 1, hvor halogenforbindelsene (c) av grunnstoffer fra gruppe 12 som kan brukes til katalysator velges fra gruppen som består av sinkfluorid, sinkklorid, sinkbromid, sinkjodid, kadmiumfluorid, 5 kadmiumklorid, kadmiumbromid, kadmiumjodid, kvikksølvfluorid, kvikksølvklorid, kvikksølvbromid og kvikksølvjodid.

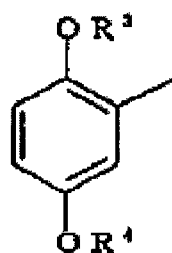
10. Fremgangsmåten for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse i henhold til krav 1, hvor triflatet og halogenforbindelsene 10 (d) av tinn og lantanidegrunnstoffer med atomnummer 58 og 66 til 71 velges fra gruppen som består av triflater, fluorider, klorid, bromider og jodid av tinn, cerium, dysprosium, holmium, erbium, thulium, ytterbium og lutetium.

11. Fremgangsmåten for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert 15 fenyl)propenforbindelse i henhold til krav 1, hvor reaksjonen utføres i en atmosfære som består av en gass som ikke er reaktiv overfor de ovennevnte forbindelsene av formel (IV), (V) og (VI), den ovennevnte katalysatoren eller reaksjonsproduktene.

- 20 12. Fremgangsmåten for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse i henhold til krav 1, hvor forbindelsene av formel (I) velges blant forbindelsene som representeres ved den generelle formel (VII):

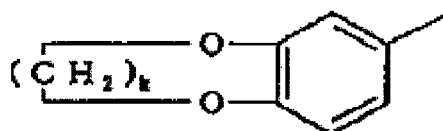


- 25 hvor R^1 , R^2 i formel (VII) er som definert ovenfor og B representerer et medlem valgt fra en gruppe av substituerte fenylgrupper som kan representeres ved formel (VIII) eller (IX):



(VIII)

eller



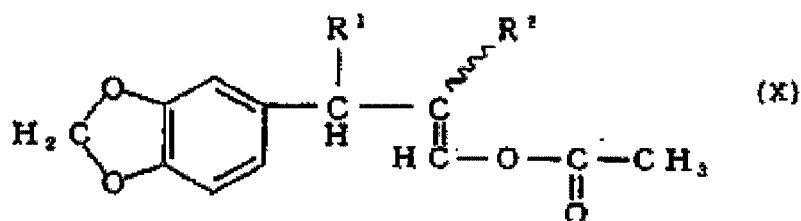
(IX)

hvor R^3 og R^4 og k i formlene (VIII) og (IX) er som defineret ovenfor.

5

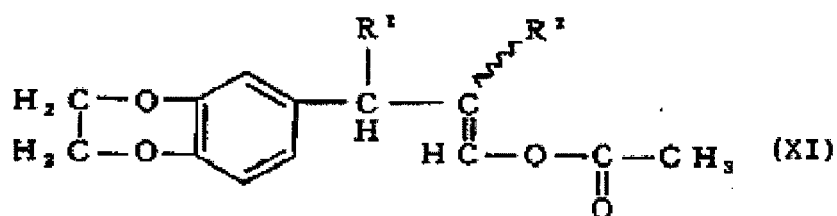
13. Fremgangsmåden for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substitueret fenyl)propenforbindelse i henhold til krav 1, hvor forbindelsen av formel (I) velges blant 1-acetoksy-3-(3,4-C1 til C2-alkylendioksyfenyl)propenene som representeres ved formel (X) og (XI):

10



(X)

og



(XI)

der R^1 og R^2 er som defineret ovenfor.

15

14. Fremgangsmåten for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse i henhold til krav 12, hvor R^1 og R^2 i formel (X) og (XI) er henholdsvis et hydrogenatom og en metylgruppe.

5 15. Fremgangsmåten for å fremstille en 1-acetoksy-3-(substituert fenyl)propenforbindelse i henhold til krav 1, hvor forbindelsen av formel (I) velges fra gruppen som består av 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)propen, 1-acetoksy-2-metyl-3-(3,4-etylendioksyfenyl)propen, 1-acetoksy-2-metyl-3-(4-metoksyfenyl)propen, 1-acetoksy-2-metyl-3-(2,5-dimetoksyfenyl)propen og 1-
10 acetoksy-2-metyl-3-(3,4-dimetoksyfenyl)propen.