



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 17/12 (2019.08); C07C 45/62 (2019.08); C07C 47/228 (2019.08); C07C 47/542 (2019.08); C11B 9/00 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2017113180, 12.11.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.11.2015

Дата регистрации:
11.12.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.11.2014 GB 1420111.5

(43) Дата публикации заявки: 13.12.2018 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 11.12.2019 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 13.06.2017

(86) Заявка РСТ:
EP 2015/076471 (12.11.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/075257 (19.05.2016)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

ЧИ-ЛАМ Це (CH),
ЛОВЧИК Мартин Алан (CH),
ЭЛЛВУД Саймон (CH),
ГЁКЕ Андреас (CH)

(73) Патентообладатель(и):

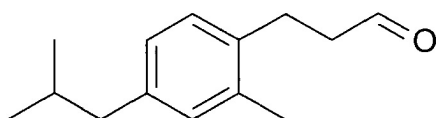
ЖИВОДАН СА (CH)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: George Wolf "Preparation of
Polycyclic Aromatic Hydrocarbons as Potential
Carcinogens¹", JOURNAL OF THE AMERICAN
CHEMICAL SOCIETY, 1953, Vol. 75, No. 11, P.
2673-2678. Dhanonjoy Nasipuri et al. "Polycyclic
Systems. Part 191. Synthesis of 8-Isobutyl-10-
methyl-11H-indeno[2,1-a]phenanthrene (Second
Diels Hydrocarbon), a Minor Dehydrogenation
Product (см. прод.)

(54) Способ получения 3-(4-изобутил-2-метилфенил)пропаналя, используемого в парфюмерной промышленности

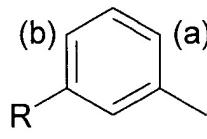
(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения
соединения формулы (I)



(I),

включающему стадию региоселективного
введения функциональной группы в
диалкилбензольное соединение



в котором соотношение соединения,
содержащего соотношение соединения,
содержащего функциональную группу в
положении (a), к соединению, содержащему
функциональную группу в положении (b),
составляет по меньшей мере 70:30, и в котором

заместитель R представляет собой изобутильную группу. 4 н. и 5 з.п. ф-лы, 1 ил., 1 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

of Cholesterol", Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1, 1979, P. 3034-3036. Akihiko Matsuo et al. "Structures of ent-Herbertane Sesquiterpenoids displaying Antifungal Properties from the Liverwort *Herberta adunca*", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1986, P. 701-710. WO 2010105873 A2, 23.09.2010. RU 2412149 C2, 20.02.2011. Scouroumounis Georges et al. "96. Synthesis of 1, 3, 4, 5 - tetrahydro - 2 - benzoxepine derivatives as conformationally restricted analogues of cyclamaldehyde-type compounds and as intermediates of highly odour-active homologues", HELVETICA CHIMICA ACTA, VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA, CH, 1996, Vol. 79, No. 4, P. 1095-1109.

R U 2 7 0 8 6 6 9 C 2

R U 2 7 0 8 6 6 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 17/12 (2006.01)*C07C 45/62* (2006.01)*C07C 47/228* (2006.01)*C07C 47/542* (2006.01)*C11B 9/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07C 17/12 (2019.08); *C07C 45/62* (2019.08); *C07C 47/228* (2019.08); *C07C 47/542* (2019.08); *C11B 9/00* (2019.08)

(21)(22) Application: **2017113180, 12.11.2015**

(24) Effective date for property rights:
12.11.2015

Registration date:
11.12.2019

Priority:

(30) Convention priority:
12.11.2014 GB 1420111.5

(43) Application published: **13.12.2018 Bull. № 35**(45) Date of publication: **11.12.2019 Bull. № 35**(85) Commencement of national phase: **13.06.2017**

(86) PCT application:
EP 2015/076471 (12.11.2015)

(87) PCT publication:
WO 2016/075257 (19.05.2016)

Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ya 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):

**CHI-LAM Tse (CH),
LOVCHIK Martin Alan (CH),
ELLWOOD Simon (CH),
GOEKE Andreas (CH)**

(73) Proprietor(s):

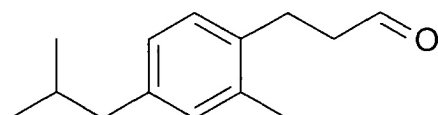
GIVAUDAN SA (CH)

(54) **METHOD OF PRODUCING 3-(4-ISOBUTYL-2-METHYLPHENYL)PROPANAL USED IN PERFUME INDUSTRY**

(57) Abstract:

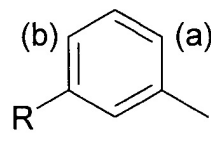
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method of producing a compound of formula (I)



(I),

comprising a step of regioselective introduction of a functional group into a dialkylbenzole compound



in which the ratio of a compound containing a ratio of a compound containing a functional group in position (a), to the compound containing a functional group in position (b) is at least 70:30, and in which the substituent R is an isobutyl group.

EFFECT: disclosed is a method of producing 3-(4-isobutyl-2-methylphenyl)propanal used in the perfume industry.

R U 2 7 0 8 6 6 9 C 2

R U 2 7 0 8 6 6 9 C 2

Настоящее изобретение в целом относится к способам получения сырьевых материалов для парфюмерной промышленности и основных промежуточных соединений, применяемых в таких способах или полученных в процессе таких способов.

5 Соединения, имеющие характеристики запаха ландыша, очень востребованы на рынке в качестве парфюмерных ингредиентов. Такие соединения являются важными ингредиентами в композициях-базах с цветочным запахом и могут вести себя как
гармонизирующие вещества во многих типах разработанных парфюмерных композиций. Соединения этого типа широко используют в средствах личной гигиены и средствах
10 ухода за пожилыми, а также в парфюмерии с утонченным ароматом для образования приятных запахов или для маскирования неприятных запахов.

Прекрасным парфюмерным ингредиентом, который высоко ценится за свою ноту запаха ландыша, является Lilial™ или 3-(4-трет-бутилфенил)-2-метилпропаналь (CAS 80-54-6). Это соединение нашло широкое применение в парфюмерии с утонченным ароматом, а также в продуктах личной гигиены и бытовой химии. Однако
15 целесообразность его применения является спорной с точки зрения последних исследований, поскольку оно демонстрирует токсическое воздействие на репродуктивные органы самцов крыс и собак. Никакого эффекта не было обнаружено в исследованиях на мышах, морских свинках и приматах, однако, тем не менее, по Всемирной
гармонизированной системе (ВГС) классификации и маркировки химических веществ
20 это соединение классифицировано как материал категории CMR 2. Для материалов категории CMR 2 необходимо установить, что количества, предложенные для применения, безопасны для потребителей. Из-за регулируемого статуса Lilial™ его заменяют другими парфюмерными ингредиентами.

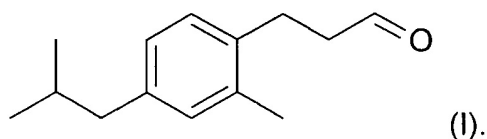
В WO 2010105 873 решают проблему замены Lilial™, причем предложенное решение
25 состоит в применении смесей известных ингредиентов, обычно присутствующих в палитре парфюмеров, для воссоздания характеристик, по существу аналогичных характеристикам Lilial™.

Аналогично, в WO 2009027957 предлагают решение, состоящее в смешивании сочетаний известных парфюмерных ингредиентов, имеющихся в палитре парфюмеров.

30 В WO 2013045301 также предлагают решение по замене Lilial™, которое состоит в подборе смесей ингредиентов, включая соединение Lilyflore™ и специфическое соединение инданилпропаналь в комбинации с другими вспомогательными ароматическими ингредиентами.

К настоящему моменту заявитель обнаружил новое соединение, которое можно
35 применять в качестве парфюмерного ингредиента в парфюмерных композициях, духах с утонченным ароматом и потребительских продуктах для придания необходимого запаха ландыша указанным композициям, духам и продуктам. В частности, новое
соединение обладает характеристиками запаха, который может восприниматься и признаваться парфюмерами как очень напоминающий запах Lilial™. Кроме того, к
40 новому соединению не относятся какие-либо проблемы с токсичностью, которые концентрируются вокруг Lilial™. Раз так, данное новое соединение можно использовать в качестве простой замены Lilial™.

Новое соединение, которое описано в параллельно поданной патентной заявке РСТ/EP/2014059427 (включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки),
45 характеризуется формулой (I):



Соединение формулы (I) обладает по существу аналогичными характеристиками запаха и свойствами при использовании, по меньшей мере настолько же хорошими, как Lilial™. Поэтому, и в противоположность предложениям уровня техники относительно замены Lilial™ на основе смесей известных ингредиентов, в настоящем изобретении предложена замена Lilial™ на основании одного соединения. Это имеет очевидное преимущество в том, что представлено эффективное с точки зрения стоимости решение по проблеме замены, которое, кроме того, упрощает процесс создания духов.

Регуляторные проблемы вокруг Lilial™ возникают из-за того, что это вещество подвергается ферментативному разложению в организме крыс и собак до трет-бутилбензойной кислоты (t-BBA). Известно, что трет-бутилбензойная кислота ингибирует синтез глюкозы и синтез жирных кислот *in vitro* (McCune et al, Arch Biochem Biophys (1982) 214 (1): 124-133).

Известно, что трет-бутилбензойная кислота является причиной нарушений работы яичек у самцов крыс (Hunter et al. Food Cosmet. Toxicol. 1965, 3: 289-298; Cagen et al. J. Am. Coll. Toxicol. 1989, 8 (5): 1027-1038).

К настоящему моменту заявитель обнаружил, что соединение формулы (I) не является восприимчивым к ферментативному разложению до соответствующего производного бензойной кислоты. Не связывая себя какой-то конкретной теорией, заявитель считает, что производное бензойной кислоты является основным промежуточным соединением, от которого происходит каскад метаболической активности, приводящей к репродуктивной токсичности у самцов и пониженному образованию спермы у самцов крыс. В частности, заявитель считает, что трет-бутилбензойная кислота и родственные разветвленные алкилзамещенные бензойные кислоты связываются с коферментом А в клетках крыс с образованием серосодержащего сложного эфира с этим кофактором. В свою очередь, считается, что данный серосодержащий сложный эфир ингибирует другие ферменты, которые ответственны за метаболизм жирных кислот в клетках крыс, и именно эта взаимосвязь с реакциями, зависимыми от CoA, приводит к наблюдаемой репродуктивной токсичности.

Неожиданное открытие, сделанное заявителем, о том, что арил-замещенные соединения-алканыли, содержащие заместитель, например, метильный заместитель, в кольце в орто-положении к группе, содержащей альдегидную функциональную группу, не чувствительны к ферментативному разложению до их соответствующих производных бензойной кислоты, обеспечило прорыв в понимании сущности происходящих процессов, до сих пор не известных в уровне техники. Этот прорыв в понимании сущности происходящих процессов позволил заявителю разработать соединение формулы (I) и структурно родственные ему производные, тем самым расширив палитру парфюмерных ингредиентов, причем новые парфюмерные ингредиенты не только применимы сами по себе, но и подходят в качестве заменителей Lilial™.

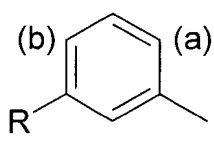
Однако, несмотря на привлекательность соединения формулы (I) (и структурно родственных производных) в качестве парфюмерного материала и на его относительно простую химическую структуру, заявитель обнаружил, что его трудно и затратно получать, используя химические способы, которые нужно масштабировать до промышленного масштаба. Трудности происходят от того, что соединение представляет собой тризамещенное арильное соединение. С одной стороны, тризамещенные арильные

исходные материалы дефицитны и дороги, но, с другой стороны, введение в ароматическое кольцо трех функциональных заместителей обычно требует длительных и сложных схем синтеза.

Следовательно, сохраняется необходимость в обеспечении экономичной и масштабируемой в промышленном масштабе схемы синтеза соединения формулы (I).

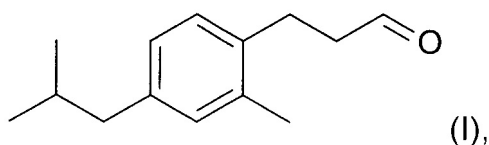
В процессе проведения своих исследований заявитель рассмотрел большое число возможных способов синтеза соединения формулы (I). Было обнаружено, что нельзя экономически эффективно ввести в кольцо метильный заместитель в процессе синтеза соединения (I). Метильный заместитель уже должен был присутствовать в легко доступном исходном материале. м-Ксилол представлял собой такой недорогой и легко доступный исходный материал, из которого легко можно было получить гомолог у одного из его метильных заместителей с получением основного промежуточного соединения (соединения II) в процессе образования соединения формулы (I). В это основное промежуточное соединение необходимо было ввести в кольцо функциональную группу, если нужно было осуществить способ синтеза, экономически пригодный в практическом плане и масштабируемый в промышленном масштабе.

Соответственно, в первом аспекте изобретения предложен способ региоселективного введения функциональной группы в положение (a) кольца алкилтолуола - соединения (II)

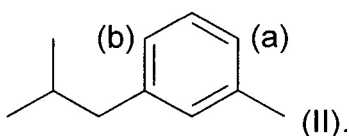


где заместитель R представляет собой изобутильную группу.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ образования соединения формулы (I)



включающий стадию региоселективного введения функциональной группы в положение (a) в кольцо 3-метил-1-изобутилбензола (соединения II):



Под "региоселективностью" понимают, что процесс введения функциональной группы преимущественно направлен в положение (a) в кольцо, а не в положение (b). Более конкретно, "региоселективность" означает, что соотношение (a):(b) составляет по меньшей мере 70:30, более предпочтительно по меньшей мере 80:20, еще более предпочтительно по меньшей мере 85:15, и еще более предпочтительно по меньшей мере 90:10.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено применение 3-метил-1-изобутилбензола (соединения II) в качестве промежуточного соединения в синтезе соединения (I).

Как указано выше, заявитель обнаружил, что существенным для экономически пригодного в практическом плане и масштабируемого в промышленном масштабе

способа синтеза соединения (I) является то, что метильная группа уже расположена в доступном исходном материале. Этот факт определяет то, что соединение (II) (3-метил-1-изобутилбензол) является основным промежуточным соединением в любом способе, и что введение функциональной группы в это соединение должно протекать с такого

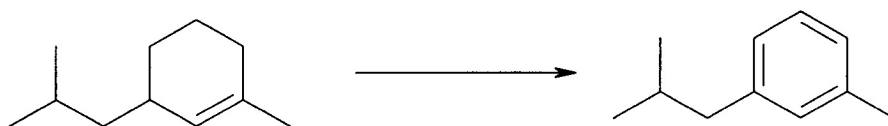
рода высокой региоселективностью. Кроме того, идея получения соединения формулы (I) через основное промежуточное соединение, соединение (II), является неочевидной, так как в уровне техники озвучено предубеждение против ее осуществления. В частности, Rao et al. в Indian Journal of Chemistry vol. 16B, May 1978 вводит альдегидную функциональную группу в 3-метил-1-изобутилбензол (III e в указанной статье). Полученное соединение представляло собой 2-изобутил-4-метилбензальдегид (III g), демонстрируя, что изобутильная группа направляет альдегидную функциональную группу в орто-положение, а не в пара-положение к изобутильной группе. Другими словами, изобутильная группа не способствует высокой региоселективности в пара-положение относительно нее.

По собственным наблюдениям заявителя, которые суммированы в таблице 1 ниже, неожиданно и в противоположность Rao et al., при карбонилировании соединений 1-бутил-3-метилбензола в присутствии монооксида углерода (примерно 4 МПа (40 бар)) и трифлатной кислоты получили, что третичный бутильный и втор-бутильный заместители в кольце вообще не являются эффективными для селективного направления карбонилирования в пара-положение кольца относительно бутильного заместителя. В то же время н-бутильный заместитель, который по существу более эффективен, чем третичный бутильный и втор-бутильный заместители, является менее эффективным по сравнению с изобутильным заместителем.

Таблица 1

Бутильный заместитель 1-бутил-3-метилбензола	Скорость конверсии через 1 ч, в %	Соотношение альдегидов (a):(b)
н-бутил	100	2,58
втор-бутил	90	1,17
изобутил	100	3,00
трет-бутил	80	альдегидов не обнаружено

Согласно настоящему изобретению, 3-метил-1-изобутилбензол (соединение II) можно получить из 3-изобутил-1-метилциклогекс-1-ена (соединение (Ia)) в соответствии с известными способами. В частности, (Ia) можно дегидрировать при пониженном давлении при использовании палладиевого катализатора, закрепленного на оксиде алюминия или углероде. Дегидрирование можно проводить при комнатной температуре или повышенных температурах, предпочтительно при 200°C.



(Ia)

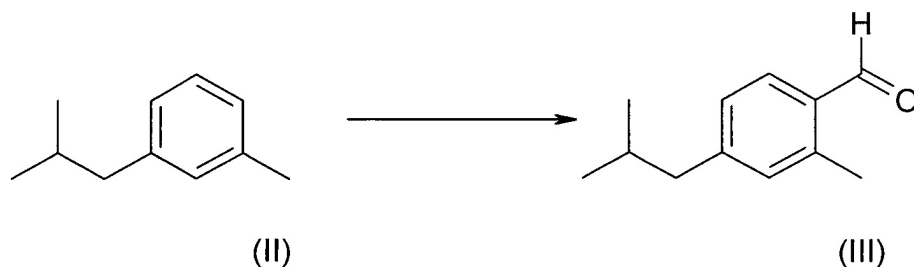
(II)

Выбор функциональной группы, которую можно ввести в пара-положение (относительно изобутильной группы) 3-метил-1-изобутилбензола (соединение II) может

существенно различаться.

Региоселективное введение бензальдегидной функциональной группы является предпочтительным воплощением изобретения. Введение этой функциональной группы может быть достигнуто несколькими способами. Один способ состоит в том, чтобы
5 сначала хлорметилировать соединение (II), перед тем, как превратить 1-хлорметил-2-метил-4-изобутилбензол в 2-метил-4-изобутилбензальдегид. Однако по причинам экономической эффективности способа хлорметилирование соединения (II) не является предпочтительным воплощением настоящего изобретения.

Прямое введение бензальдегидной функциональной группы в кольцо путем
10 карбонилирования является предпочтительным воплощением изобретения.

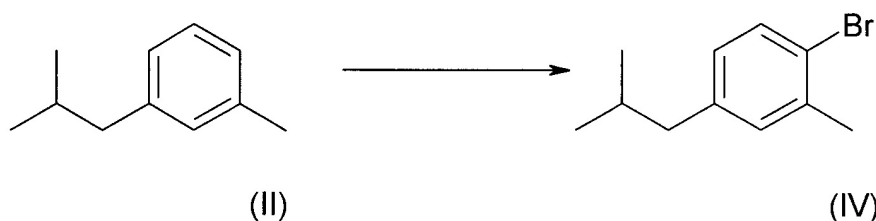


В частном воплощении изобретения, эту реакцию можно осуществлять в 6,8 молярных эквивалентах трифлатной кислоты в автоклаве при примерно 4-6 кПа (примерно 40-60
20 атмосферах) монооксида углерода. Карбонилирование обеспечит смесь региоизомеров, которая может содержать 70%, и более предпочтительно 80% (и даже более высокие количества) соединения (III).

Альтернативно, реакцию можно проводить в HF/BF_3 в условиях, обычно известных в уровне техники. Эту реакцию часто называют химической реакцией Мицубиси.

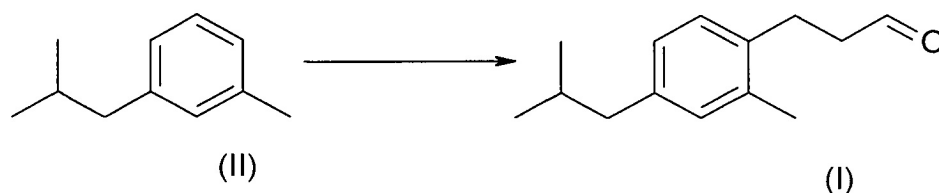
Пример, иллюстрирующий химическую реакцию Мицубиси, описан в US 3962343, который включен в настоящую заявку посредством ссылки.

В другом воплощении по изобретению, соединение формулы (II) можно бромировать в условиях реакции, обычно известных в уровне техники



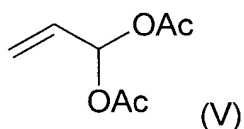
35 Рабочими условиями реакции являются обработка чистого соединения (II) эквимольным количеством брома в присутствии 0,05 молярного эквивалента порошка железа при 10°C.

В еще одном воплощении изобретения соединение формулы (II) можно напрямую превратить в соединение формулы (I)

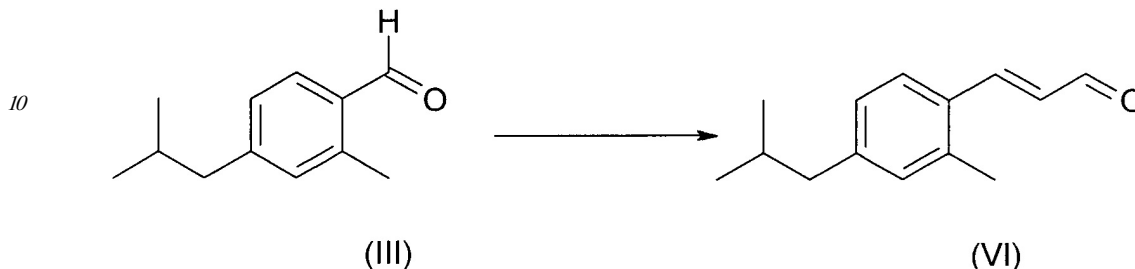


45 Условия реакции этого превращения в целом известны в уровне техники, которое может проходить по реакции соединения (II) с тетрахлоридом титана и соединением формулы (V) в дихлорметане при -70°C. Гидролиз енол-ацетатного интермедиата

разбавленной серной кислотой дает до 40% соединения (VI) в виде смеси региоизомеров.



Соединение формулы (III) можно превратить в соединение (VI) в условиях реакции Мюллера-Конради-Пэро (Muller Conradi-Pieroh), в целом известных в уровне техники.



15 Специфические условия реакции включают превращение бензальдегида (III) в диметилацеталь посредством обработки триметил ортоформиатом с последующей реакцией с этилвиниловым эфиром в присутствии каталитических количеств эфирата трифторида бора при комнатной температуре. Промежуточные этоксиметоксиацетали подвергали гидролизу в присутствии 5%-ной HCl с получением соединения (VI).

20 Другое обладающее преимуществом сопутствующее действие, связанное с включением метильного заместителя в исходный материал, состоит в том, что, в отличие от, например, твердого 4-изобутилбензальдегида, применяемого в качестве исходного материала в синтезе хорошо известного парфюмерного ингредиента Bourgeonal[®], присутствие метильного заместителя в соединении (III) переводит соединение в жидкость, что облегчает обращение с ним в промышленном масштабе.

25 Следовательно, соединение формулы (VI) можно гидрировать с получением соединения формулы (I). Условия гидрирования в целом хорошо известны в уровне техники и включают каталитическое гидрирование двойной связи в пропенальной боковой цепи над палладием на 5%-ном углероде при давлении 0,05 МПа (500 мбар).

30 Соединение (IV), описанное выше, можно подвергнуть дальнейшим превращениям в соответствии со схемами реакций:

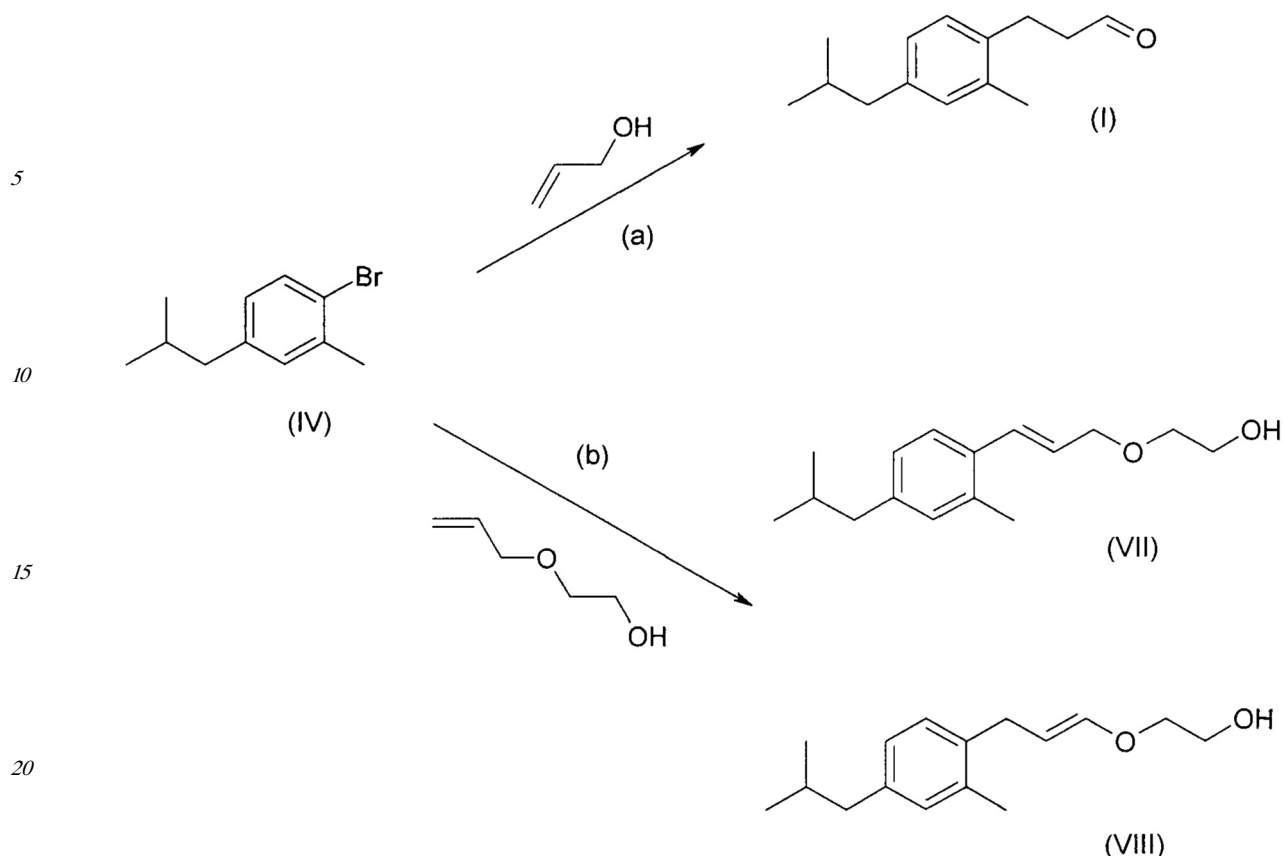
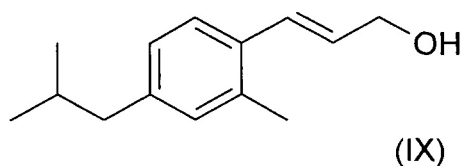


Схема реакции (a) описывает превращение соединения (IV) в соединение (I). Эту реакцию можно осуществить посредством реакции Хека (Heck reaction) из соединения (IV) с аллиловым спиртом, катализируемой палладием в присутствии вторичного амина с последующим окислением полученной пропанольной боковой цепи в условиях, в целом известных в уровне техники, с получением соединения (I).

Схема реакции (b) описывает аналогичный способ взаимодействия аллилового простого эфира с соединением формулы (IV) в условиях реакции Хека с получением смеси соединений (VII) и (VIII). Специалисту будет понятно, что кислотный гидролиз смеси соединений (VII) и (VIII) приведет к смеси соединения (IX) и целевого соединения (I), и, таким образом, схема синтеза, проходящая через образование смеси, с этой точки зрения, не выглядит многообещающей.



Однако, к удивлению заявителя, оба соединения (VII) и (VIII) превращались в соединение (I) в условиях кислотного гидролиза, что предполагает, что соединение (VII) подверглось миграции двойной связи, вызванной кислой средой, с образованием соединения (VIII), перед превращением в соединение (I).

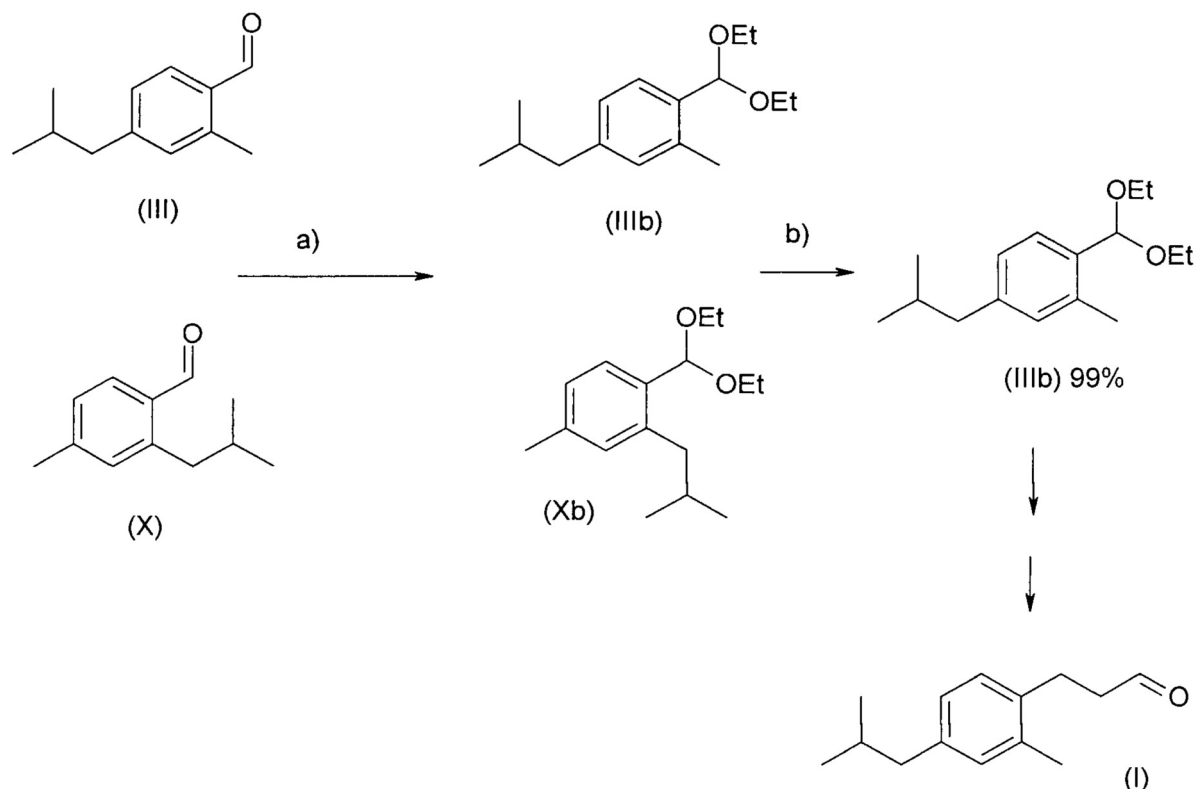
Соответственно, в другом аспекте настоящего изобретения предложен способ образования соединения формулы (I), включающий стадию образования смеси соединений (VII) и (VIII).

Если соединение (III) получают в виде смеси региоизомеров, в частности, в смеси с 2-изобутил-4-метилбензальдегидом (X), их трудно разделить путем перегонки. Однако отделение соединения (III) можно обеспечить путем перегонки соответствующих

диалкилацеталей, предпочтительно соответствующих диметилацеталей (IIIa+Xa) или диэтилацеталей (IIIb+Xb). Это продемонстрировано путем сопоставления увеличенной разницы времен удерживания при разделении посредством газовой хроматографии, которые являются указанием на улучшенное разделение путем перегонки (Фиг. 1).

Следовательно, соответствующие диалкилацетальные соединения формулы (III), в частности, диэтилацетальное соединение формулы (IIIb), которое представляет собой соединение (IIIb), является промежуточным соединением, пригодным для получения целевого соединения формулы (I) и является основой следующего аспекта настоящего изобретения.

Смесь региоизомеров (III) и (X) превращают на первой стадии а) в соответствующую смесь диэтилацеталей (IIIb+Xb) путем обработки триэтилортоформиатом и каталитическими количествами $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$. На второй стадии б), после нейтрализации неочищенной реакционной смеси, осуществляют перегонку с получением диэтилацетала (IIIb) в по существу чистой форме. Соединение формулы (IIIb) можно гидролизовать до соединения формулы (III) или превратить непосредственно в соединение формулы (VI) аналогичным способом, описанным выше.



Альтернативно, $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ можно заменить п-толуолсульфоновой кислотой (p-TSA) и после удаления нежелательного изомера можно осуществить реакцию Мюллера-Конради, даже в присутствии p-TSA. Таким образом, образование ацетала, перегонку и реакцию Мюллера-Конради можно осуществить способом в одном реакционном сосуде без выделения промежуточных соединений.

Соответственно, в еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ очистки и отделения соединения (III) и, тем самым, обеспечения чистоты продуктов, полученных в последующих реакциях, в частности, соединения формулы (I).

Далее приведен ряд примеров, которые служат для иллюстрации настоящего изобретения.

Пример 1: синтез 3-(4-изобутил-2-метилфенил)пропаналя

А) 3-изобутилтолуол (II)

Смесь свежеперегнанных 3- и 5-изобутил-1-метилциклогекс-1-енов (700 г, 4,6 моль) пропускали в вертикальном направлении через стеклянную трубку (2X50 см), заполненную 100 г палладия на пластинках из оксида алюминия (Aldrich, арт. 205745), и нагревали до 200°C. Циклогексен пропускали через колонку со скоростью 2 мл/мин при 3,2 кПа (32 мбар). Неочищенное соединение (II) конденсировали и собирали в приемник в нижней части колонки. Продукт, содержащий 90% соединения (II) и 10% 1-изобутил-3-метилциклогексана очищали путем перегонки (температура кипения 105°C, 8,8 кПа (88 мбар)) над колонкой со слоем 50 см с получением чистого соединения (II) (566 г, выход 83%).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ , м.д. (миллионные доли) = 7,24 (дд, $J=7,58$ Гц, 1H), 7,05 (м, 3H), 2,52 (д, $J=7,07$ Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,94 (м, 1H), 0,99 (д, $J=6,82$ Гц, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, CDCl_3): δ , м.д.=141,7 (с), 137,6 (с), 130,0 (д), 128,0 (д), 126,4 (д), 126,2 (д), 45,5 (т), 30,3 (д), 22,5 (2 к), 21,5 (к). ГХ/МС (ЭИ) (газовая хроматография/масс-спектрометрия) (электронная ионизация): 148 (M^+ , 26), 106 (42), 105 (100), 103 (8), 91 (18), 79 (7), 77 (11), 43 (8), 41 (8), 39 (8).

В) 2-метил-4-изобутилбромид (IV)

Реактор продували азотом и добавляли соединение (II) (5440 г, 36,7 моль). Порошок железа (102 г, 1,8 моль) и иод (1 г) добавляли при перемешивании. Смесь охлаждали до 10°C и по каплям добавляли бром (5860 г, 36,7 моль) в течение периода 6 часов при 10°C. Во время добавления образовывался один молярный эквивалент бромоводородной кислоты, которую нужно было абсорбировать с помощью подходящих средств. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем промывали 10 л 2М-ного NaOH. Смесь дважды экстрагировали гексаном, затем органические фракции объединяли, промывали водой и насыщенным раствором соли и упаривали под вакуумом. Перегонка на короткой колонке (120°C, 0,8 кПа (8 мбар)) давала соединение (IV) (4580 г, выход 55%).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ , м.д.=7,46 (д, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,87 (д, $J=8,07$ Гц, 1H), 2,45 (д, $J=7,09$ Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,88 (м, 1H), 0,95 (д, $J=6,60$ Гц, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, CDCl_3): δ , м.д.=141,0 (с), 137,2 (с), 132,0 (д), 131,7 (д), 128,3 (д), 122,0 (с), 44,7 (т), 30,1 (д), 22,9 (к), 22,3 (2к). ГХ/МС (ЭИ): 228 (M^+ , 20), 226 (M^+ , 20), 186 (21), 185 (97), 184 (23), 183 (100), 105 (19), 104 (14), 103 (17), 77 (13).

С) 2-метил-4-изобутилбензальдегид (III)

Магниевые стружки (171 г, 7 моль) помещали в реактор и заливали ТГФ. Добавляли небольшое количество (6 мл) соединения (IV) и посредством при легком нагревании инициировали реакцию. Оставшееся соединение (IV) (1589 г, 7 моль) смешивали с ТГФ (3 л) и по каплям добавляли при неактивном кипении с обратным холодильником (70-85°C) без применения внешнего нагревания. По окончании добавления смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение дополнительного часа. Реакционную смесь охлаждали до 10°C и по каплям в течение 1 часа добавляли диметилформамид (566 г, 7,7 моль), поддерживая температуру ниже 30°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем быстро охлаждали ледяной HCl (2М). Смесь экстрагировали гексаном, органические фракции объединяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. Раствор сушили над MgSO_4 и упаривали под вакуумом. Перегонка над колонкой слоем 100 см (т. кип. 105°C, 0,25 кПа (2,5 мбар)) давала чистое соединение (III) (592 г, выход 48%).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ , м.д.=10,22 (с, 1H), 7,71 (д, $J=7,82$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=7,58$ Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,50 (д, $J=7,34$ Гц, 2H), 1,91 (м, 1H), 0,92 (д, $J=6,85$ Гц, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, CDCl_3): δ , м.д.=192,3 (д), 148,2 (с), 140,5 (с), 132,6 (д), 132,3 (д), 132,2 (с), 127,1 (д), 45,4 (т), 30,1 (д), 22,4 (2к), 19,6 (к) ppm. ГХ/МС (ЭИ): 176 (М+, 53), 134 (100), 133 (38), 106 (14), 105 (70), 103 (14), 91 (37), 77 (19), 43 (30), 41 (14).

Д) 3-(4-изобутил-2-метилфенил)пропен-2-аль (VI)

В реактор загружали соединение (III) (1 кг, 5,68 моль), метанол (400 мл) и триметилортоформиат (900 г, 8,49 моль). Реакционную смесь охлаждали до -10°C и добавляли соляную кислоту (37%, 1 г). Реакция была экзотермическая, температуре позволяли повышаться до 25°C , смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакцию быстро охлаждали ацетатом натрия (20 г) и летучие вещества удаляли путем упаривания под вакуумом. Оставшийся ацеталь загружали во второй реактор и добавляли эфират трифторида бора (1 г), а этилвиниловый эфир (538 г, 7,5 моль) добавляли по каплям в течение 4 часов при поддержании температуры $25-30^\circ\text{C}$. Реакционную массу быстро охлаждали насыщенным раствором карбоната натрия (500 мл). Оставшиеся неочищенные метоксиэтоксиацетали гидролизовали водой (500 мл), содержащей соляную кислоту (37%, 50 г), при 90°C в течение 5 часов. Промежуточное соединение (VI) отгоняли на короткой колонке при 120°C .

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ , м.д.=9,87 (с, 1H), 7,78 (д, $J=15,89$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,31$, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,96 (м, 1H), 6,68 (м, 1H), 2,50 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,88 (м, 1H), 0,94 (д, $J=6,60$ Гц, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, CDCl_3): δ , м.д.=194,0 (д), 150,4 (д), 145,5 (с), 137,8 (с), 131,9 (д), 130,3 (с), 128,7 (д), 127,5 (д), 126,7 (д), 45,3 (т), 30,1 (д), 22,40 (2к), 19,8 (к). ГХ/МС (ЭИ): 202 (М+, 8), 187 (42), 159 (31), 145 (100), 141 (13), 131 (30), 129 (20), 128 (22), 116 (18), 115 (34).

Е) 3-(4-Изобутил-2-метилфенил)пропаналь (I)

Отгонянное соединение (VI) загружали в автоклав и добавляли изопропанол (200 мл). Ненасыщенный альдегид гидрировали над палладием (5%) на углероде при давлении водорода 0,05 МПа (0,5 бар). Смесь отфильтровывали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством перегонки над колонкой со слоем 50 см (т.кип. 116°C , 5 Па (0,05 мбар)) с получением продукта (I) (926 г, выход 80% в пересчете на соединение (III)).

Запах: цветочный, альдегидный, зеленый, нестойкий, лилиаль, влажный. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ , м.д.=9,88 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,0-6,95 (м, 2H), 2,98-2,93 (м, 2H), 2,79-2,74 (м, 2H), 2,46 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,95-1,82 (м, 1H), 0,95 (д, $J=6,6$ Гц, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, CDCl_3): δ , м.д.=202,2 (д), 140,2 (с), 136 (с), 135,9 (с), 131,6 (д), 128,6 (д), 127,3 (д), 45,4 (т), 44,6 (т), 30,6 (д), 25,5 (т), 22,9 (к), 19,7 (к). ГХ/МС (ЭИ) (газовая хроматография/масс-спектрометрия) (электронная ионизация): 204 (М+, 23), 161 (100), 147 (26), 143 (49), 119 (84), 118 (34), 117 (33), 115 (33), 105 (59), 91 (36).

Пример 2: Синтез 1-(диэтоксиметил-4-изобутил-2-метилбензола (IIIb))

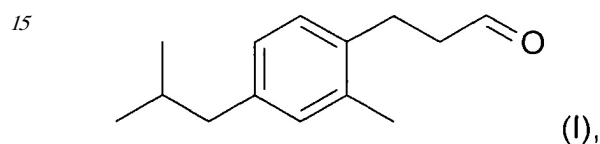
Смесь 85:15 соединений (III) и (X) (200 г, 1,13 моль) помещали в реактор и добавляли комплекс трифторида бора-ТГФ (1 г, 0,01 моль). Триэтилортоформиат (200 г, 1,35 моль) добавляли в течение 20 минут при $25-30^\circ\text{C}$ при охлаждении ледяной баней. Темно-красную реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут и затем добавляли

триэтиламин (2 мл, 0,01 моль), и смесь, содержащую соединения (IIIb) и (Xb), перегоняли над колонкой размером 30 см, заполненной сетчатыми цилиндрами (2×3 мм) с получением чистого соединения (IIIb) (т.кип. 100°C, 0,26 кПа (2,6 мбар), 197 г, выход 69%).

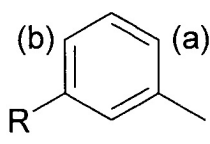
5 Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ , м.д.=7,46 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 6,96 (дд, $J=7,58$, 1,47 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,56 (м, 4H), 2,42 (д, $J=7,09$ Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,84 (дт, $J=13,39$, 6,88х(2) Гц, 1H), 1,22 (т $J=7,09$ х(2) Гц, 6H), 0,89 (д, $J=6,60$ Гц, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, CDCl_3): δ , м.д.=141,7 (с), 135,8 (с), 134,1 (с), 131,3 (д), 126,2 (2д), 100,2 (д), 61,3 (2 т), 45,1 (т), 30,2 (д), 22,4 (2к), 18,9 (к), 15,25 (2к). ГХ/МС (ЭИ): 250 (M^+ , 1), 206 (15), 205 (100), 177 (27), 162 (8), 134 (10), 105 (22), 103 (8), 91 (13), 57 (10), 29 (7).

(57) Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы (I)



20 включающий стадию региоселективного введения функциональной группы в диалкилбензолное соединение



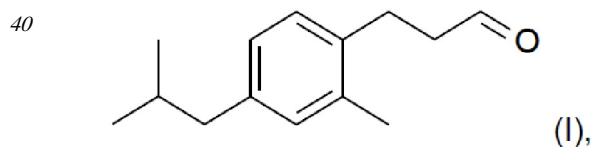
25 в котором соотношение соединения, содержащего функциональную группу в положении (a), к соединению, содержащему функциональную группу в положении (b), составляет по меньшей мере 70:30, и в котором заместитель R представляет собой изобутильную группу.

30 2. Способ по п.1, в котором соотношение соединения, содержащего функциональную группу в положении (a), к соединению, содержащему функциональную группу в положении (b), составляет по меньшей мере 80:20.

3. Способ по п.1, в котором соотношение соединения, содержащего функциональную группу в положении (a), к соединению, содержащему функциональную группу в положении (b), составляет по меньшей мере 85:15.

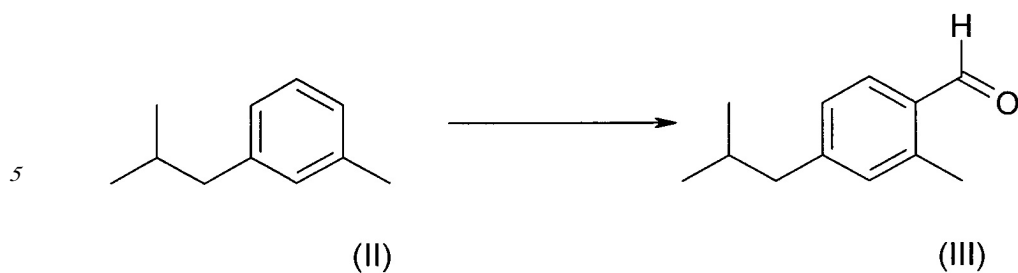
35 4. Способ по п.1, в котором соотношение соединения, содержащего функциональную группу в положении (a), к соединению, содержащему функциональную группу в положении (b), составляет по меньшей мере 90:10.

5. Способ получения соединения формулы (I)

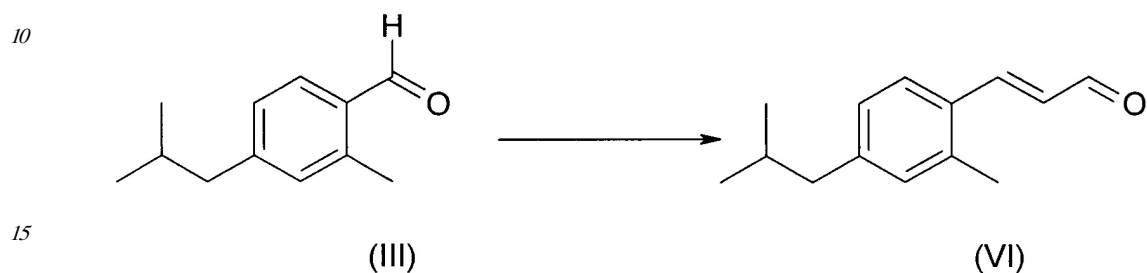


включающий стадии:

45 А)



В)

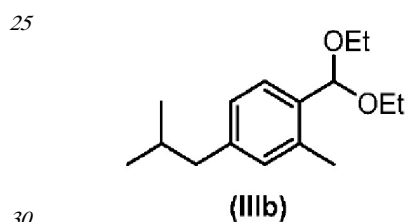


и

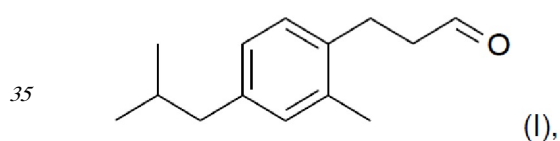
С) гидрирования соединения (VI) с получением соединения (I).

6. Способ по п.5, в котором превращение соединения формулы (III) в соединение формулы (VI) на стадии (В) осуществляют путем превращения соединения формулы (III) в соответствующий диалкилацеталь соединения формулы (III) и затем превращения указанного диалкилацетала в соединение формулы (VI).

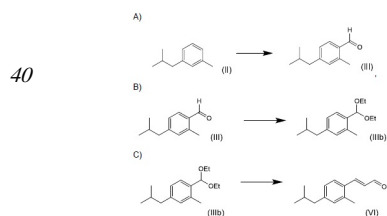
7. Способ по п.6, в котором соответствующий диалкилацеталь представляет собой диэтилацеталь формулы IIIb



8. Способ получения соединения формулы (I)



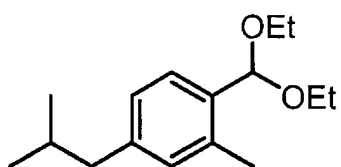
включающий стадии:



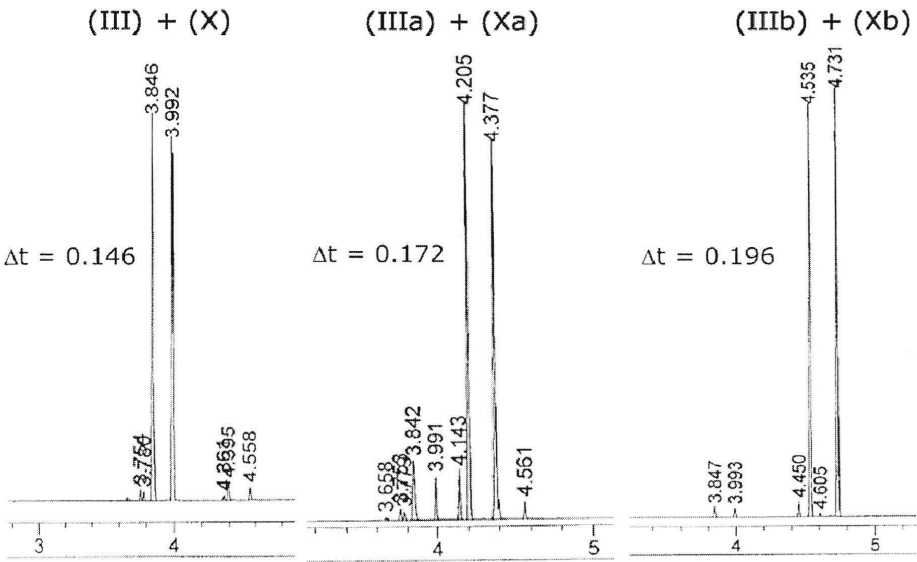
и

D) гидрирования соединения (VI) с получением соединения (I).

9. Соединение формулы IIIb

**(IIIb)**

которое применяют в качестве промежуточного соединения в способе получения соединения формулы (I) по п.8.



Фиг. 1