

УДК 547.381 : 66.097.

Каталитические способы получения цитраля из продуктов основного органического синтеза

В. Ф. ОДЯКОВ, К. И. МАТВЕЕВ

Институт катализа имени Г. К. Борескова Сибирского отделения РАН,
проспект Академика Лаврентьева, 5, Новосибирск 630090 (Россия)

E-mail: odyakov@catalysis.nsk.su

(Поступила 26.03.2001; после доработки 31.05.2001)

Аннотация

Критически рассмотрены два современных экологически приемлемых каталитических способа получения цитраля (C_{10}) наращиванием углеродной цепи, где сырьем является либо ацетилен (C_2) и ацетон (C_3), либо побочные продукты синтеза изопрена (C_5). В 5-стадийном метилгептеновом способе с промежуточным получением 6-метилгептен-5-ола-2 (C_8) используются C_2 - и C_3 -конденсации, селективное гидрирование $C^{\circ}C \equiv CH=CH$ и перегруппировка $>C(OH)C^{\circ}CH \rightarrow >C=CHCHO$. В недавно открытом изопреноидном способе используется C_5 -конденсация пренала (3-метилбутен-2-ола) с пренолом (3-метилбутен-2-олом-1), которые в свою очередь получают в 2–3 стадии. Рассмотренные в обзоре катализаторы, реакции и способы рекомендуются использовать и для получения терпеноидных соединений C_{20} , в частности изофитола (используемого для построения боковой цепи витаминов Е и K_1) и витамина А.

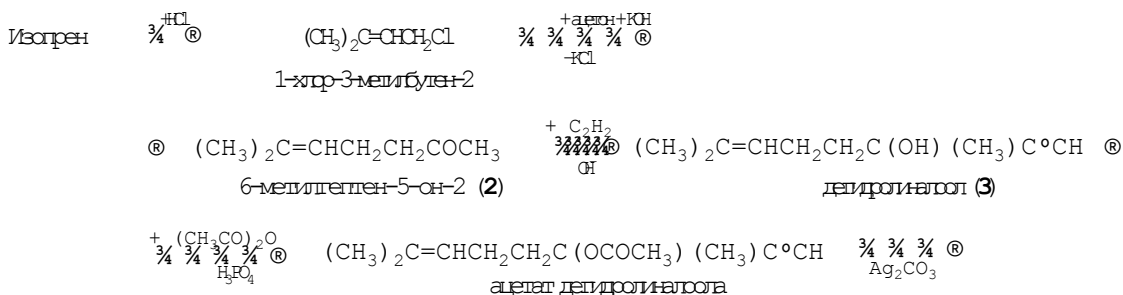
1. ВВЕДЕНИЕ

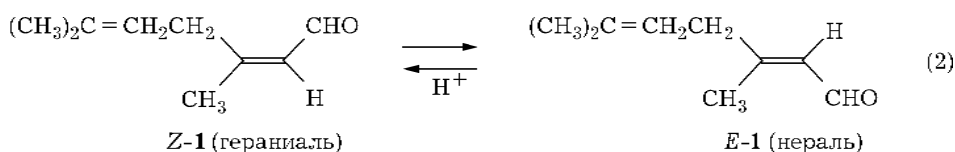
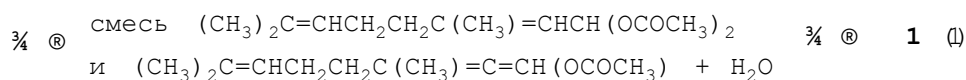
Цитраль (3,7-диметилнокта-2,6-диеналь, **1**) находит широкое применение в медицине, парфюмерии и кондитерской промышленности [1]. Он используется как антисептическое и противовоспалительное средство для лечения кератитов, конъюнктивитов, трещин сосков у кормящих матерей [2]. Его применяют также в синтезе ряда душистых соединений: виктола, метилилона, цитронеллола, псевдоинона, й-инона и т. д. [3]; из псевдоинона затем получают витамин А [4, 5]. Из **1** мож-

но синтезировать изофитол и фитол, используемые для построения боковой цепи молекул витаминов Е и K_1 [4, 6].

Природные источники **1** весьма немногочисленны и довольно ограничены. Лемонграссовое масло содержит до 80 % **1** [7]. Он входит в состав эвкалиптового, цитрусового, имбирного [1] и ряда других масел. Поскольку потребность в **1** существенно превышает его природные запасы, необходим промышленный синтез цитраля.

В России **1** раньше получали из изопрена по устаревшей шестистадийной технологии (1) [3]:





Избирательность 2-й стадии процесса (1) не превышала 71 % [8], а при ее проведении образовывались побочные продукты [9] и хлорид-содержащие отходы. 5-я стадия этого процесса требовала затрат дорогостоящего серебра. Недостатки процесса (1) в конце концов заставили отказаться от его использования.

Создание и освоение новых технологий синтеза **1** в России возможно либо на основе соединений C₂ – C₅, выпускаемых промышленностью основного органического синтеза, либо на основе природных монотерпеновых соединений C₁₀. Во всех случаях наибольшую экологичность и экономичность обеспечивают методы каталитического синтеза **1**. Однако информация о таких методах рассеяна по многим статьям и патентам, а обзор, посвященный современным методам синтеза **1**, отсутствует.

В настоящем обзоре критически рассмотрены способы синтеза **1** из промышленно доступных соединений C₂ – C₅, опубликованные за последние 20 лет. Каталитические синтезы **1** из природных терпеновых соединений C₁₀ сильно отличаются от описанных в обзоре и будут рассмотрены отдельно.

Для синтеза соединений C₁₀ из соединений C₂ – C₅ и последующего синтеза соединений C₂₀ (изофитол, витамин А) необходимы реакции конденсации с наращением углеродной цепи. Возможны два подхода к таким реакциям: 1) постепенное наращение углеродной цепи с использованием выпускаемых промыш-

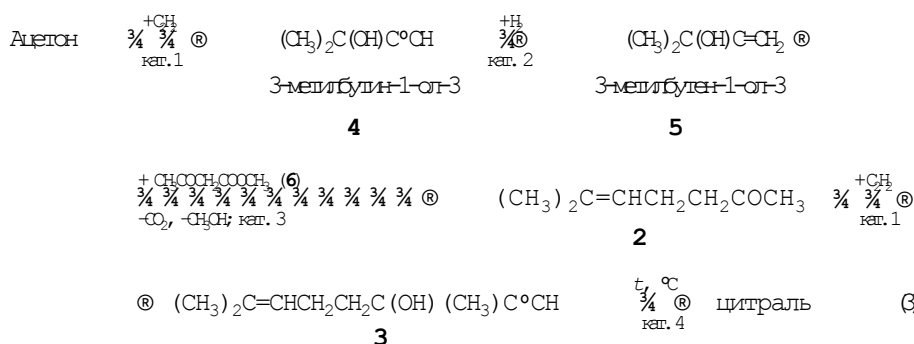
ленностью синтонов C₂ и C₃ (см. раздел 2); 2) наращение ее сразу на 5 атомов С (см. раздел 3) с предварительным синтезом синтонов C₅ (см. 3.3). Второй подход к синтезу соединений C₁₀ и C₂₀ включает меньшее число стадий, чем первый, но появляются дополнительные стадии синтеза синтонов C₅. Поэтому выбор общей стратегии синтеза **1** требует учета всех необходимых для этого реакций: 1) C₂-, C₃- или C₅-конденсаций, являющихся основными реакциями; 2) вспомогательных реакций гидрирования, перегруппировки и т. п., в которых число атомов углерода не меняется; 3) дополнительных реакций синтеза синтонов C₅.

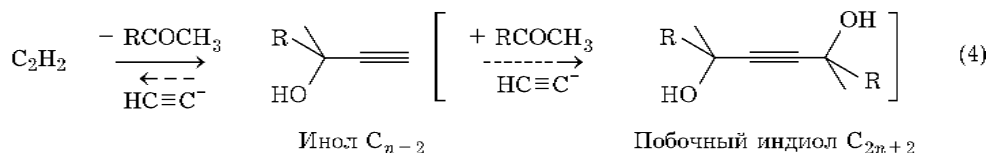
1 является смесью двух изомеров – Z (цис-) и E (транс-) [10], которые под действием слабых кислот (например, фталевой [11]) могут переходить друг в друга (схема (2)). Более сильные кислоты, например разбавленная HCl [12] и даже лимонная кислота [13], вызывают необратимую циклизацию цитраля с образованием оксипроизводных ментана.

Поскольку эти кислоты обычно являются сокатализаторами синтеза **1** (см. далее 2.4 и 3.2), то синтетический **1** получается в виде смеси изомеров и в таком составе используется.

2. МЕТИЛГЕПТЕНОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА ЦИТРАЛЯ

Этот 5-стадийный процесс с постепенным наращиванием углеродной цепи C₃ ⊗ C₅ ⊗ C₈ ⊗ C₁₀ представлен на схеме (3).





R = CH₃ : ацетон @ инол **4** (1-я стадия) (4а)

R = (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂- : 6-метилгептен-5 @ енинол **3** (4-я стадия) (4б)

В 90-е гг. процесс (3) реализован Б. А. Трофимовым и его сотрудниками (ИрИХ СО РАН) в пилотном масштабе [14]¹. Ключевой стадией этого процесса является 3-я стадия – получение кетона **2** конденсацией енола **5** с метилацетоацетатом, относящаяся к конденсациям Кэрролла RR'C(OH)CH=CH₂ @ RR'C=CH(CH₂)₂COCH₃ (см. обзор [16]). В процессе (3) дважды используется реакция Фаворского – конденсация кетона с C₂H₂ с получением этинилкарбинола (инола) **4** на 1-й стадии и соответственно инола **3** на 4-й стадии процесса (см. 5-ю главу монографии [17]). Очень важной и трудной стадией процесса (3) является каталитическая перегруппировка **3** в **1** (см. 2.4), относящаяся к перегруппировкам Мейера–Шустера (МШ) RR'C(OH)C°N @ RR'C=CHCHO (см. обзор [18]).

Для проведения первых двух и 4-й стадии процесса (3) используются легко доступные C₂H₂ и H₂. Для получения **2** на 3-й его стадии нужен менее доступный **6**, поэтому конкурентоспособными могут оказаться и другие способы получения **2** (см. 2.3).

2.1. Синтез 3-метилбутин-1-ола-3 и дегидролиналола

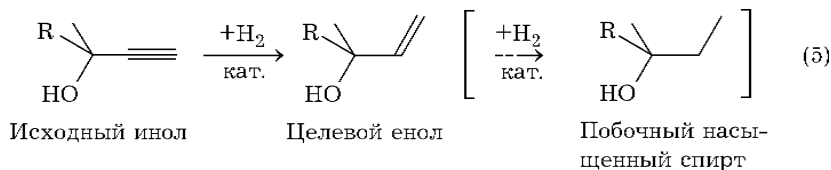
Синтезы инолов **4** и **3** по реакциям (4а) и (4б) протекают лишь в присутствии сильных оснований, сила которых должна быть достаточной для кислотной ионизации ацетиленна с образованием аниона HC≡C⁻ [17]. Поскольку pK_a ацетиленна » 25 [19], то обычные водные растворы щелочей (рН_{max} ~ 18.5) для этого непригодны [20], а необходимы суперос-

новные системы с показателем кислотности H₋ = pK_a + lg ([A⁻] / [HA]) > ~ 23. Наиболее распространенными из них были системы на основе жидкого NH₃, в котором растворяли КОН или другие щелочи [17]. Их каталитическая активность возрастала в ряду NaOH < КОН ~ KOEt < KC°SN < KNH₂ [21]. В ряде случаев щелочь использовали в 1.2–2-кратном избытке по сравнению с количеством вводимого в реакцию RCOCH₃ [17]. Реакционная способность кетона **2** была в ~ 3 раза ниже, чем ацетона [17, 22]; тем не менее в жидком NH₃ вполне достижим был высокий выход как **4**, так и **3**, доходящий до 97–98 % [23].

Чтобы уменьшить побочное образование индиолов C_{2n+2}, реакции (4а) и (4б) проводили в присутствии избытка C₂H₂ при относительно низкой температуре (до 40 °C [15]) под суммарным давлением (C₂H₂ + NH₃) до 20 ата [17]. Выше 45 °C эти реакции становятся обратимыми [24], что создавало опасность обратного распада полученного RC(CH₃)(OH)C°N на RCOCH₃ и C₂H₂. Поэтому после удаления NH₃ и избытка C₂H₂ каталитическую систему обычно разбавляли водой и полученный RC(CH₃)(OH)C°N экстрагировали [25, с. 43–47]. При этом для уменьшения потерь инола использованную щелочь (или по крайней мере часть ее) приходилось нейтрализовать кислотными агентами (карбонowymi кислотами, H₃BO₃ [26], CO₂, NH₄Cl и т. п. [27]), что уменьшало срок службы щелочного катализатора и приводило к образованию сточных вод. Чтобы сэкономить используемую щелочь, в жидкий NH₃ вводили различные аниониты в OH⁻ форме, например АВ-17, амберлит IRA-410 и т. п., которые можно использовать повторно, но в среде жидкого NH₃ аниониты были недолговечны [17].

Для проведения реакции (4а) предлагались и другие растворители: 1,2-диметоксиэтан, диплим, тетрагидрофуран [26], 4-метилтетрагидропиран [28], 4,4-диметил-1,3-диоксан

¹Первые две стадии процесса (3) являются также стадиями промышленного синтеза изопрена, реализованного итальянской фирмой SNAM Progetti [15, с. 209–212]. Поэтому в перспективе полупродукты **4** и **5** могут стать многотоннажными, и тогда синтез цитраля из **5** станет трехстадийным.



R = CH₃- : инол **4** ® енол **5** (5а)

R = (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂ : енинол **3** ® линалоол (см. обзор [36]) (5б)

[29], в которых C₂H₂ хорошо растворим². Наиболее эффективным оказалось применение (CH₃)₂SO [27, 31], в котором раствор КОН имеет показатель *n_D* от 30 до 32 [32]. В присутствии системы КОН + (CH₃)₂SO выход инола **4** (реакция (4а)) достигал 98 %, а молярное отношение КОН : ацетон удалось уменьшить до 0.05–0.6 [27]. Однако выход инола **3** (реакция (4б)) в присутствии КОН + (CH₃)₂SO был ниже (~ 85 % [14]), чем в жидком NH₃ (94–96 % [23]).

Недавно было предложено проводить реакции (4а) и (4б) в присутствии только анионитов в OH⁻-форме (АВ-17, амберлит IRA-410 и т. п.) без КОН, используя такие растворители, как HCON(CH₃)₂, N-метилпирролидон и (CH₃)₂SO [33]. При этом достигалась высокая селективность при получении **4**, **3** и их высших гомологов, превышающая 97 %. КОН использовался только для получения OH⁻-формы анионитов и их периодической активации.

2.2. Селективное гидрирование

3-метилбутин-1-ола-3 в 3-метилбутен-1-ол-3

Необходимость селективного гидрирования связи -C≡C- до связи -CH=CH- возникает очень часто, поэтому катализаторы и условия проведения реакций типа (5) хорошо изучены (см. монографии [34, с. 13–30; 35, с. 184–188]).

Поскольку целевой енол **5**, получаемый из инола **4**, и "перегидрированный" трет-амиловый спирт кипят при близких температурах ((99 ± 3) °C [37]), то их очень трудно разделить. Поэтому к селективности катализаторов гидрирования (5) предъявляются более жесткие требования, чем ко всем другим катализаторам процесса (3).

Гидрирование (5) протекает в мягких условиях – при атмосферном давлении и умеренных температурах в растворах спиртов, углеводородов и т. п. [34, с. 16]. Его катализаторами, как правило, являются металлы VIII группы, модифицированные различными добавками. Наиболее известны из них катализаторы Линдлара (Pd + Pb) на носителях, которыми обычно являются CaCO₃, BaSO₄ и т. д. [34]. При получении **5** из **4** максимальная селективность (~ 95 %) получена на катализаторе состава (6 % Pd + 4 % Pb)/Al₂O₃ [38].

Добавление Pb – не единственный способ модификации Pd-катализаторов: вместо Pb предлагались добавки Zn, Cd, Bi (в виде металлов или их катионов); эффективными были также добавки щелочей и органических сульфидов R₂S [35, с. 184–185]. Наиболее активным и достаточно селективным катализатором получения **5** (~ 98 %) оказался нанесенный Pd-катализатор, полученный из раствора Pd^{II} в водных растворах полиоксометаллатов (например, гептамолибдата Mo₇O₂₄⁶⁻); оптимальным оказалось атомное отношение Mo : Pd = 1 [39]. Предполагается, что увеличение селективности при модифицировании Pd-катализаторов металлами связано с изменением состояния H₂, адсорбированного и растворенного в катализаторе [35, с. 186–187].

Высокоселективные катализаторы гидрирования **4** ® **5** получены также при нанесении Pd (без модификаторов) на азотсодержащие носители, в частности на анионит АВ-17-2П, содержащий (CH₃)₃N⁺-группы [40], или на гидролизный лигнин [41]; селективность при этом достигала 99.5–100 % по **5**. Однако при нанесении Pd на поливинилпиридин [42] не наблюдалось увеличения селективности, а при нанесении его на анионит с пиридинными группами возникла необходимость дополнительной активации катализатора действием NaBH₄ [40].

²Последние два растворителя являются отходами производства изопрена по реакции Принса [30].

2.3. Способы синтеза 6-метилгептен-5-она-2

Известны несколько экологически чистых способов получения кетона **2**, альтернативных его получению из 1-хлор-3-метилбутена-2. В первом из этих способов использовалась конденсация Кэрролла (6) [16] – взаимодействие *трет*-енола **5** со сложным эфиром **6** (схема (6)).

Конденсацию (6) обычно проводили в присутствии $\text{Al}[\text{O}(\text{iC}_3\text{H}_7)]_3$ (реже $\text{Al}(\text{OPh})_3$ [43]), а способы ее проведения различались лишь выбором условий. При введении **5** в раствор $\text{Al}(\text{OiPr})_3$ в **6** при 110–190 °C выход **2** за 8 ч составлял ~ 80 % [44]. (Такой же выход **2** достигался и в отсутствие катализатора [45].) В удачно подобранном растворителе выход **2** возрастал: в *g*-бутиролактоне – до 85 %, в 1,2-пропиленкарбонате – до 88 %; реакция шла от 0.5 до 2 ч при 170–180 °C [46]. При регулируемом повышенном давлении (1.7–4 ат) выход **2** в присутствии $\text{Al}(\text{OiPr})_3$ возрос до ~92 % [47].

Побочными продуктами синтеза **2** были изопрен (из *трет*-енола **5**) и ацетон (по-видимому, из **6**) [47]. Наблюдалась также изомеризация **5** в малореакционноспособный 3-метилбутен-2-ол-1 (**7**) [48], однако в присутствии H_3PO_4 енол **7** можно изомеризовать в исходный термодинамически более устойчивый енол **5** [49].

В 1967 г. был открыт еще один вариант конденсации *трет*-аллиловых спиртов в при-

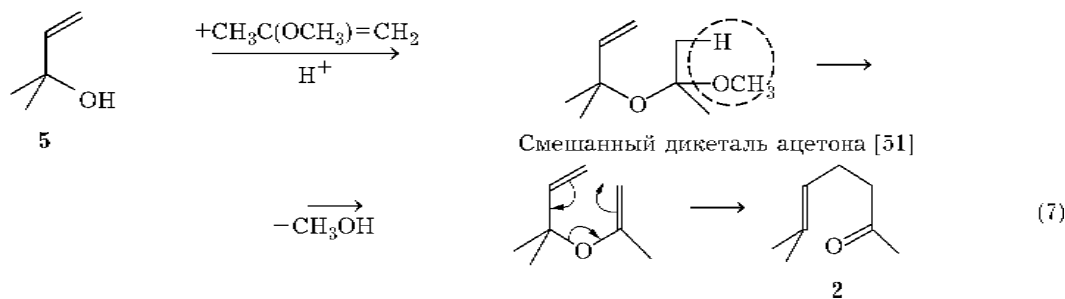
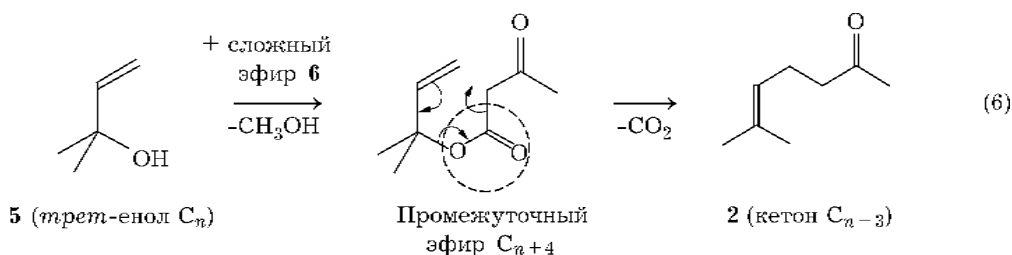
сутствии H_3PO_4 , в котором вместо сложного эфира **6** были использованы простые эфиры енольной формы ацетона, например 2-метоксипропен-1 (**8**) [50] (схема (7)).

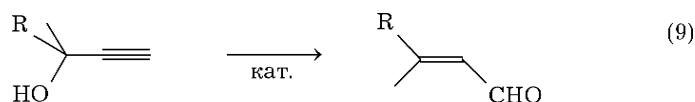
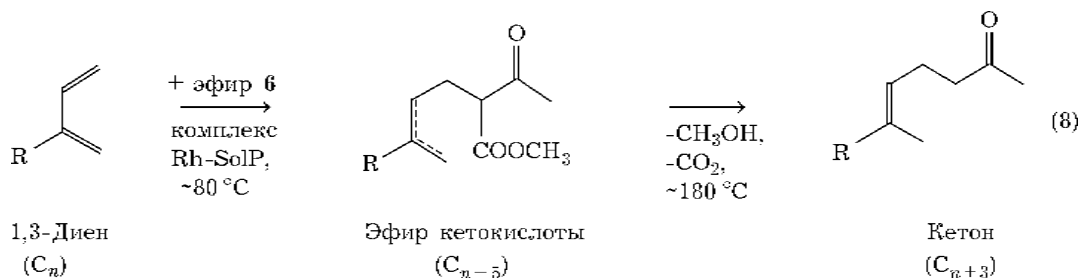
Конденсацию (7) проводили при 125 °C и 5–7 ат в течение 13–15 ч с выходом **2** до 94 % [50]. При использовании в качестве катализаторов эфиров H_3PO_4 , например $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{=O})\text{OH}$, выход **2** за 8 ч составлял ~ 86–93 % [52]. Если вместо простого эфира **8** для конденсации (7) использовать дикеталь ацетона (2,2-диметоксипропан, **9**), то выход **2** оказывался ниже ~ 78 % [53].

2.3.1. Синтез 6-метилгептен-5-она-2 из изопрена

В 80-е гг. были открыты важные реакции конденсации 2-замещенных 1,3-бутадиенов с **6** при ~ 80 °C с получением непредельных сложных кетозэфиров [54]. При этом **6** присоединялся по 1,2- и 1,4-положениям бутадиена. При более высокой температуре (~ 180 °C) эти кетозэфиры разлагались с образованием непредельных кетонов [55, 56] (схема (8)). В частности, этим способом из изопрена можно получить метилгептенон **2** [55].

Реакции типа (8) проводились в двухфазной системе в присутствии растворимых в воде комплексов родия с солями сульфированных третичных фосфинов. В присутствии комплекса Rh с натриевой солью сульфированного трифенилфосфина (SolP) выход **2** из





R = $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2$: дегидролиналоол **8** цитраль (9a)

R = CH_3 : инол **4** **3**-метилбутен-2-аль **10** (см. 3.3.1) (9b)

изопрена и **6** составлял ~ 90 % [55]. Таким же был выход **2** в присутствии комплекса Rh с натриевой солью сульфированного 1,2-бис(-дифенилфосфино)этана [57].

Получение **2** по реакции (8) заменило бы собой первые две стадии процесса (1) или первые три стадии процесса (3). Но эту реакцию использовали в основном для получения не **2** (R = CH_3 -), а его гомолога геранилацетона (R = $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ -) [58], поскольку катализатор Rh-SolP слишком дорог.

2.4. Перегруппировка дегидролиналоола в цитраль

Перегруппировка МШ **3** **1** (9a) заменяет собой сразу три заключительные стадии устаревшей технологии (1), поэтому ее катализаторам было уделено много внимания (см. обзор [18]). Однако наряду с перегруппировкой МШ могут протекать и нежелательные превращения **3**: 1) дегидратация **3** в смесь 3,7-диметилоктадиен-3,6-ина-1 и его 3-метиленового изомера [59]; 2) циклизация **3** в 2,6,6-триметил-2-этинилтетрагидропиран [60] (на кислых катализаторах), а затем в смесь 1-ацетил-3,3-диметилциклогексена-1 и -5 [60, 61]; 3) обратная реакция Фаворского с образованием C_2H_2 и **2** (в присутствии ряда оксидов) [25, с. 138-141; 62]. Кроме того, образующийся **1** может претерпевать нежелательные реакции димеризации и циклодимеризации [63]. Поэтому подобрать избирательные катализаторы для перегруппировки (9a) (которые не

должны быть ни кислыми, ни щелочными) оказалось довольно непросто.

1. В качестве катализаторов перегруппировок **3** **1** и **4** **10** использовались преимущественно соединения ванадия, реже - других металлов IV-VIII групп. Этими соединениями обычно были эфиры ортованадиевой кислоты H_3VO_4 с силанолами, имеющие состав $(\text{R}_3\text{SiO})_3\text{VO}$, где R - алкилы, арилы, замещенные арилы и т. п. [18]. Реже использовались эфиры H_3VO_4 с обычными спиртами $(\text{RO})_3\text{VO}$, которые менее устойчивы [18, 64, 65]. Были предложены также полимерные эфиры H_3VO_4 с силандиолами - поливанадоорганосилоксаны (ПВОС) с молекулярной массой ~ 3200 [66, 67], которые содержали фрагменты $[-\text{V}(=\text{O})(-\text{OSiR}_2\text{O}-)]_n$. Однако в присутствии ПВОС высокая селективность превращения **3** **1** достигалась лишь при добавлении в систему дифенилсиландиола $\text{Ph}_2\text{Si}(\text{OH})_2$ и ангидридов слабых кислот (янтарной, фталевой и т. п.) [68].

На ванадийсодержащих катализаторах перегруппировку МШ обычно проводили при 140-160 °C в таких растворителях, как ксилолы, ундекан, парафиновое масло и т. п. [69]. В кислородсодержащих растворителях (кетонах, простых эфирах) она шла медленнее, а в протонных растворителях - спиртах, амидах и т. п. - вообще не шла [66, 67].

С начала 80-х гг. интерес к мономерным и полимерным эфирам H_3VO_4 упал. Последними из ванадиевых катализаторов перегруппировки **3** **1** были эфир $(\text{Ph}_3\text{GeO})_3\text{VO}$ [70]

(аналог $(R_3SiO)_3VO$), а также система полибороксиванадоксицидифенилсилан (ПВВДС) + янтарная кислота [71]. В присутствии $(Ph_3GeO)_3VO$ (при 150–170 °C в парафине) конверсия **3** достигала 97 % при 89–90%-й селективности по **1**. В присутствии системы ПВВДС + RCOOH (при 150 °C в орто-ксилоле) селективность по **1** составила ~ 91%. Решающую роль в отказе от эфиров H_3VO_4 сыграла трудность синтеза, выделения и, главное, регенерации таких соединений [72]³. Вместо них был предложен весьма доступный катализатор ($V_2O_5 + MnSO_4$) [14, 72], который при кипячении **3** без растворителя (т. е. при ~ 220 °C⁴) за 15 мин обеспечивал ~ 95%-ю селективность по **1** при ~ 40%-й конверсии **3**.

2. Катализаторы перегруппировки **3** @ **1** на основе молибдена первоначально считались неперспективными, поскольку в присутствии эфиров H_2MoO_4 при 170 °C выход **1** на превращенный **3** не превышал 46 % [73], а в присутствии полимолибдоорганосилоксанов наряду с **1** образовывалось до 12 % 3-метил-2-оксиметил-1-изопропилциклопентана [63]. Однако недавно была найдена весьма эффективная каталитическая система (ацетилацетонат $MoO_2^{2+} + R_2SO + RCOOH$, где $R = C_6H_5CH_2$, 4-трет- $C_4H_9C_6H_4$ и т. п.); она работала уже при 100 °C (в растворе толуола) [77] и обеспечивала ~ 87%-й выход **1** при 93–99%-й конверсии **3** [78].

3. Пока еще недостаточно исследованы в качестве катализаторов перегруппировки **3** @ **1** соединения таких металлов, как титан, рутений и рений. Каталитическая система [$(C_2H_5O)_4Ti + CuCl$] при 125 °C в орто-дихлорбензоле обеспечила лишь 64%-й выход **1**

³При дезактивации органических эфиров H_3VO_4 и ПВОС побочно образующимися димерами и циклодимерами C_{20} нет возможности регенерировать эти эфиры прокаливанием. Такая регенерация возможна лишь для неорганических катализаторов типа V_2O_5 /носитель. Но поскольку каталитическая активность V_2O_5 / Al_2O_3 была ниже, чем эфиров H_3VO_4 (см. пример 21 патента [73]), такой катализатор первоначально сочли неперспективным.

⁴Известна некаталитическая термоциклизация **3** с образованием 1-изопропенил-2-метилен-3-метилциклопентанола-3, протекающая при 238 °C [74, 75] и даже при 180 °C [76]. Поэтому описываемая в [72] высокая селективность перегруппировки **3** @ **1** при 220 °C нуждается в проверке.

при 98%-й конверсии **3** [79, 80]. Более эффективным низкотемпературным катализатором (70–100 °C) была весьма дорогая система $Ru[h^3-CH_2C(Me)CH_2]_2(Ph_2PCH_2CH_2PPh_2) + C_6H_5COOH$, обеспечившая в растворе толуола 73–81%-й выход **1** [81]; побочным продуктом реакции был кетозэфир

$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)(COCH_3)OCOC_6H_5$. Самой низкотемпературной оказалась каталитическая система $[n-Bu_4N]ReO_4 + p-CH_3C_6H_4SO_3H$ в растворе CH_2Cl_2 [82], но перегруппировка МШ при этом сопровождалась заметной дегидратацией спиртов. (Для перегруппировки спиртов **3** или **4** соединения Re не использовались.)

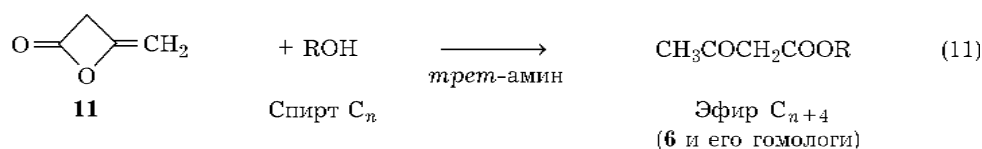
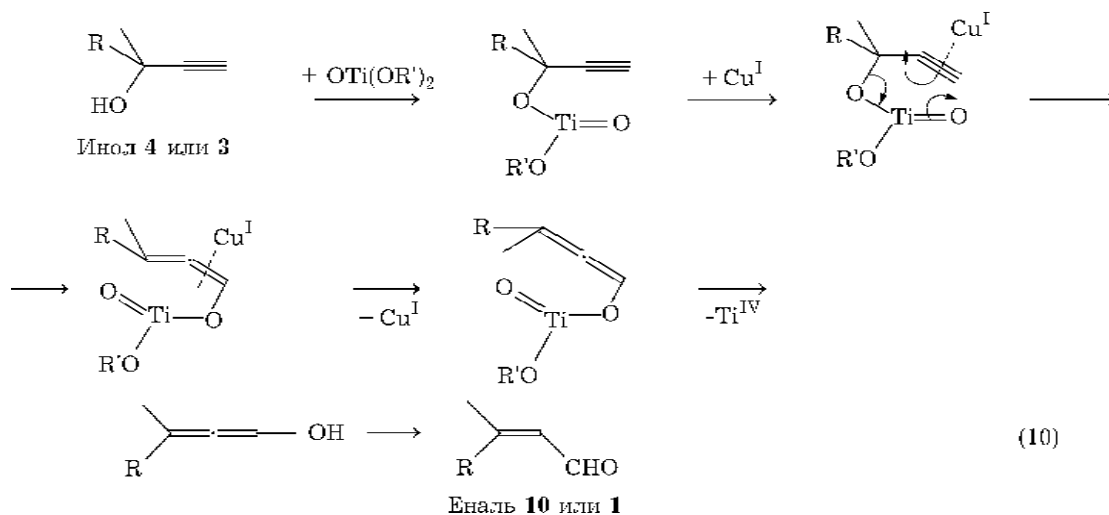
В итоге катализаторами перегруппировки МШ оказались соединения переходных металлов, способных образовывать оксокатионы VO^{3+} , MoO_2^{2+} , TiO^{2+} , ReO_x^{n+} и т. п., а также соединения Ru. Давно предполагалось, что промежуточными продуктами перегруппировки МШ являются производные аллениловых спиртов $RC(CH_3)=C=CH(OH)$ [83]. Но лишь совсем недавно предложено важное дополнение к механизму перегруппировки МШ [84], по которому исходные ($-C^{\circ}C-$) и промежуточные ($-C=C=C-$) связи реагента образуют р-комплексы с Cu^I , в результате чего эти связи перестают быть линейными; это облегчает их дальнейшее взаимодействие с кислородом оксокатиона металла с последующей перегруппировкой по схеме (10).

Таким образом, к настоящему времени сложилось четкое представление о путях подбора катализаторов селективной перегруппировки МШ, позволяющих свести к минимуму побочные реакции.

2.5. Синтез вспомогательных реагентов (ацетоуксусный эфир, 2-метоксипропен-1)

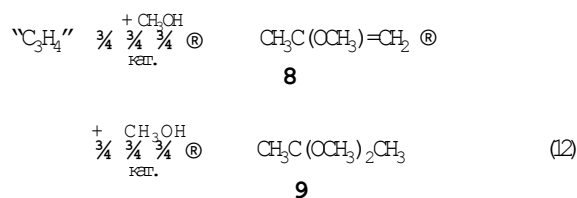
Сложный эфир **6** и его гомологи, необходимые для конденсаций Кэрролла (см. 2.3) легко получают из дикетена (2-метиленоксетанона-4, **11**) [85] (схема (11)).

Реакции типа (11) гладко протекают лишь в присутствии третичных аминов, например 4-диметиламинопиридина [86], $(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)_2$ [87] и т. п. Эти реакции весьма экзотермичны (127 кДж/моль [88]); поэтому по реакции (11) предпочтительнее



получать эфир **6** ($R = \text{CH}_3$), а не его гомологи с енолами, которые менее устойчивы к нагреву. В свою очередь **11** обычно получают пиролизом CH_3COOH или ацетона при 600–750 °C с последующей самопроизвольной димеризацией промежуточно образующегося $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ [85, 89].

Непредельный эфир **8** и дикеталь **9** лучше всего получать взаимодействием метанола со смесью $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2$ и $\text{CH}_3\text{C}^\circ\text{CH}$ ("C₃H₄"), содержащейся в C₃-фракции газов пиролиза [90, 91]:



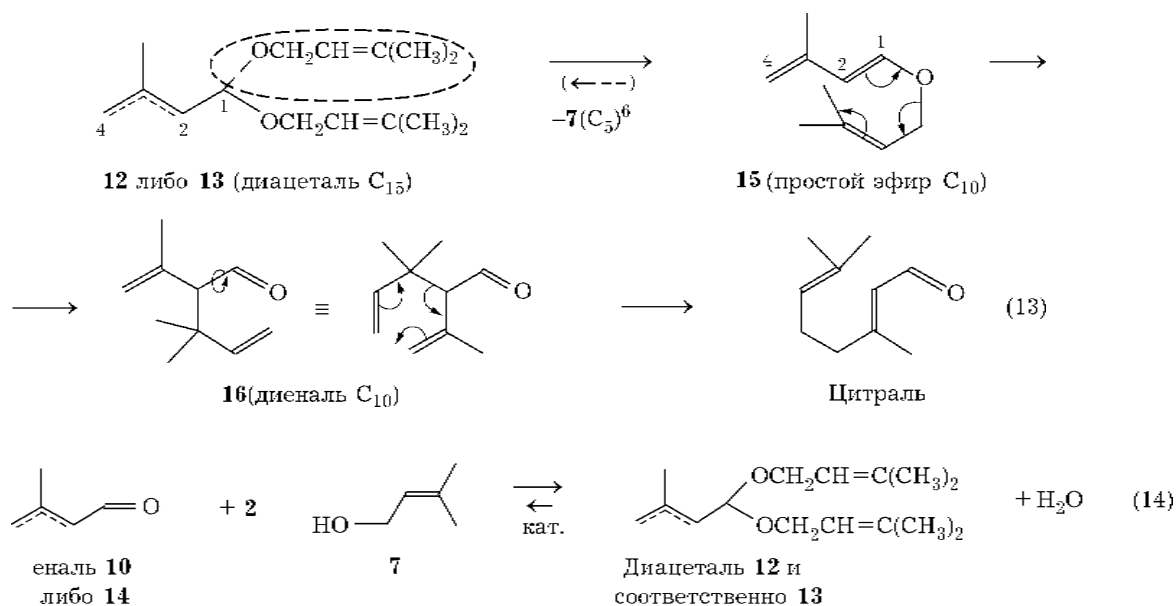
Лучшими катализаторами процесса (12) оказались соли Zn на угле или SiO₂, которые при 275 °C обеспечили 97–98%-й выход **8** [92]. Смешанные силикаты Zn состава Zn₃Si₄O₁₀(OH)₂ × 4H₂O [93, 94] обеспечили ~ 78%-й выход **8** при ~ 96%-м выходе суммы (**8** + **9**) [94]. Лишнюю молекулу CH₃OH от дикетала **9** можно отщепить в присутствии морденита (Na₂O : Al₂O₃ ~ 1) при 310 °C с ~ 99%-м [95] или в присутствии α-Al₂O₃ при 220 °C с 97%-м выходом **8** [96].

3. СИНТЕЗЫ ЦИТРАЛЯ КОНДЕНСАЦИЕЙ 3-МЕТИЛБУТЕН-2-ОЛА-1 (ПРЕНОЛА) С ИЗОПРЕНОИДНЫМИ АЛЬДЕГИДАМИ C₅

Эти синтезы **1** были открыты в начале 70-х гг. Они известны только по патентам, а в обзорах [6, 97, 98] приведена лишь краткая информация о них. Ключевой стадией этих способов является термokatалитическая перегруппировка в **1** диацетала $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}[\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]_2$ (**12**) либо его изомера $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}[\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]_2$ (**13**), полученных соответственно из пренала **10** и пренола **7**, либо из изопренала (3-метилбутен-3-аля, **14**) и того же пренола **7** (схема (13)).

В ходе перегруппировки (13) вначале от **12** или **13** отщепляется молекула **7** с образованием простого эфира $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CHOCCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (**15**). Последний претерпевает перегруппировку Кляйзена с образованием 2,4,4-триметил-3-формилгексадиена-1,5 (диенала **16**); последний затем перегруппировывается по Коупу с получением цитраля [6, 99].

Помимо **12** и **13** в перегруппировку (13) может вступать также дипренилацеталь $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}[\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]_2$ (**17**), полученный из оксиальдегида $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CHO}$ (**18**) [100], который эк-



вивалентен гидратированной форме еналей **10** или **14**. При этом в ходе перегруппировки происходит дегидратация альдегидной части молекулы **17** (см. 3.2). Характерно, что для перегруппировки (12) ни разу не были использованы диизопренилацетали, образованные альдегидами **10**, **14** или **18** с изопренолом $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**19**). При использовании **19** вместо промежуточного эфира **15** образовался бы изомерный ему эфир $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CHOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ с концевой связью $\text{CH}_2=\text{C}<$ в моноеновой части молекулы, не способный нормально перегруппироваться в цитраль согласно схеме (13). В то же время эфир **15** при 180–200 °С перегруппировывался в цитраль даже в отсутствие дипренилацеталей **12** или **13** [100а].

Уже в раннем патенте [101] было показано, что при перегруппировке диацетала **13** в присутствии свободного альдегида **14** выход **1** уменьшается до 43–34 % (см. примеры 55–57 этого патента). Таким образом, объединение стадии получения дипренилацеталей со стадией их перегруппировки в **1** невыгодно. Поэтому необходимо предварительно получить дипренилацетали **12** и **13** (см. 3.1) и лишь затем перегруппировывать их в **1** (см. 3.2).

⁵Отщепление пренола **7** от диацетала **12** или **13**, вероятно, является равновесной реакцией, и применение вакуума помогает сдвинуть равновесие вправо.

3.1. Синтез дипренилацеталей изопреноидных альдегидов C_5

Реакция альдегида со спиртом в присутствии кислотных катализаторов (HCl, *p*-толуолсульфокислота) или хлоридов (NH_4Cl , CaCl_2 , FeCl_3) является классическим способом получения диацеталей с низшими спиртами $C_1 - C_3$. Для связывания воды, выделяющейся в этой реакции, обычно использовали ди-кеталь **9** [102].

При получении дипренилацеталей **12** и **13** (схема (14)) образующуюся воду не обязательно связывать: ее можно отгонять в слабом вакууме (60–135 мм Hg) при ~ 80 °С в атмосфере азота в виде азеотропа с толуолом [103], гептаном [104], гексаном [105] и т. п.

В кислой среде возможна перегруппировка первичного пренола **7** в третичный енол **5** в присутствии кислот Бренстеда [106], поэтому для получения диацеталей **12** либо **13** предпочтительны катализаторы типа кислот Льюиса. Лучшими катализаторами получения **12** при 100 °С были хлориды либо ацетилацетонаты металлов: в присутствии $\text{CeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ или BiCl_3 выход **12** за 6 ч составлял ~ 88–89.5 %, в присутствии $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ или ацетилацетонатов Ti^{IV} – 94–96 % [105]. Хорошая селективность (~ 96 %) наблюдалась также в присутствии MgSO_4 [107], NiSO_4 , CoSO_4 и $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ [104], хотя конверсия **10** при 54 °С не превышала 57 % [104]. При использовании бренстедовской кислоты H_3PO_4 селектив-

ность образования **12** из **7** при 72–90 °С составляла лишь ~ 76 % [108].

В патентах 70-х гг. [101, 109] сообщалось также о промежуточном получении дипренилацетата **13** из изопреналя **14**. Из оксиальдегида **18** дипренилацеталь **17** получали при атмосферном давлении: в присутствии $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и гексана при 80 °С с выходом ~ 90 % [100]. В аналогичных условиях получали дипренилацеталь метоксиальдегида $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CHO}$ [100].

3.2. Перегруппировка дипренилацеталей C_{15} в цитраль

Для перегруппировки дипренилацеталей **12** либо **13** в **1** (реакция (13)) нужны более высокие температуры (~ 120–145 °С [99, 103]), чем для их получения (реакция (14)). Это типично для перегруппировок Кляйзена и Коупа [110]. Пренол **7**, отщепляющийся при реакции (13), обычно отгоняли в вакууме [99, 103]⁶.

О катализаторах перегруппировки (13) информации мало: LiCl , используемый для получения **12** (см. 3.1), применяли для его перегруппировки с 70%-м выходом **1** [103]. Фосфорная кислота (не лучший катализатор получения **12**), при 145–175 °С и 20–50 мм Hg оказалась хорошим катализатором его перегруппировки с 89.1–97.6%-й селективностью по **1** [111]. Необычным гомогенным катализатором перегруппировки **12** @ **1** была система $\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}(\text{OH})_2$ + триэтаноламин (1 : 2.33): в ее присутствии выход **1** при 160 °С и 80 мм Hg составил 93.0 % [112]⁷. Гетерогенные катализаторы для перегруппировки **12** @ **1** оказались неподходящими: выход **1** на них при ~ 250 °С не превышал 85 % [113].

При перегруппировке **13** @ **1** в присутствии H_3PO_4 и гидрохинона (145 °С, 90 мм Hg) выход **1** составил лишь 72 % [99], что значительно ниже, чем при перегруппировке **12** @ **1**. Отсюда следует, что предпочтительнее получать и перегруппировывать диацеталь **12**, а не **13**. Дегидратацию и пере-

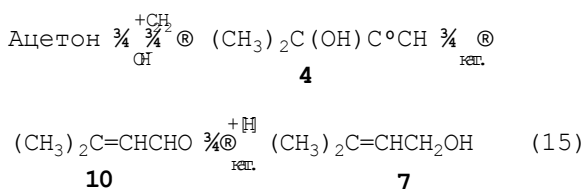
группировку оксиальдегидного диацетала **17** проводили при 160 °С и атмосферном давлении в присутствии Al_2O_3 , терефталевой кислоты либо пара-толуолсульфоната пиридиния с 86.8–89.8%-м выходом **1** [100].

3.3. Синтезы исходных изопреноидных альдегидов C_5 и пренола

Пренол **7** и преналь **10**⁸, используемые для синтеза дипренилацетала **12**, можно получить несколькими способами, в которых имеется либо восстановительная стадия (**10** @ **7**), либо окислительная (**7** @ **10**). При получении этих соединений фирма Rhone-Poulenc (Франция) использовала восстановление **10** @ **7** (см. 3.3.1), а фирма BASF (ФРГ), наоборот, окисление **7** @ **10** и **19** @ **14** (см. 3.3.2) [6].

3.3.1. Синтезы, включающие восстановление пренала в пренол

Исходный преналь **10** получали из инола **4** перегруппировкой МШ (см. 2.4), а тот в свою очередь – из ацетона [6] (см. 2.1):



Перегруппировки МШ и **3** @ **1** (см. 2.4), **4** @ **10** однотипны, поэтому катализаторы, найденные для одной из них, часто использовали и для другой. Но поскольку инол **4** (C_5) кипит уже при 131 °С [37], его перегруппировку приходилось проводить либо в жидкой фазе при возможно более низких температурах, либо в паровой фазе.

Жидкофазная перегруппировка **4** @ **10** на ванадиевых катализаторах была эффективной лишь в присутствии труднодоступных ванадодгерманатных эфиров $(\text{Ph}_3\text{GeO})_3\text{VO}$: при 140 °С в парафине была достигнута 98%-я конверсия **4** с 96%-й селективностью по **10** [70]. В присутствии V_2O_5 на монтмориллони-

⁶Отщепление **7** от диацетала **12** или **13**, вероятно, является равновесной реакцией, и применение вакуума помогает сдвинуть равновесие вправо.

⁷В присутствии системы $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ + триэтаноламин выход **1** составлял лишь 63 % [112].

⁸Использование изопреналя **14** менее рационально (см. 3.2).

те (при 140 °C в кипящем ксилоле) выход **10** составил всего 82 % [114], а в присутствии ЛВОС (см. 2.4) (при 140 °C в диглиме) конверсия **4** составляла всего 41 % при 91%-й селективности по **10** [67].

Из каталитических систем, содержащих другие металлы, весьма эффективной была система $Ti(OC_4H_9)_4 + CuCl$ + пара-толуиловая кислота, обеспечивавшая (при 120–130 °C в растворе орто-дихлорбензола) 90%-ю селективность по **10** при 98%-й конверсии **4** [79, 84]. Еще лучше была система ацетилацетонат $MoO_2^{2+} + (C_4H_9)_2SO$, иногда с добавкой пара-трет- $C_4H_9C_6H_4COOH$, в присутствии которой при ~ 100–140 °C достигнута 98–99%-я селективность перегруппировки **4** @ **10** [77].

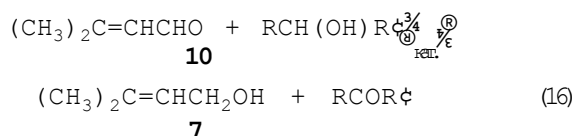
В парофазной перегруппировке **4** @ **10** при ~ 300–400 °C в присутствии MoO_3/SiO_2 наряду с ~ 85 % **10** образовывались ацетон и C_2H_2 , а в отдельных случаях $CH_2=C(CH_3)COCH_3$ и смолы [115]; это свидетельствовало о побочных реакциях **4** – перегруппировке Рупе [116] и обратной реакции Фаворского [62]. По данным [117], в присутствии MoO_3/SiO_2 побочно получалось до 24 % $CH_2=C(CH_3)C^{\circ}CH$, немного еналя **14** и полимеров, что свидетельствовало о дегидратации **4**. Таким образом, высокотемпературная (парофазная) перегруппировка **4** @ **10** протекала неизбирательно и не нашла применения.

Для восстановления **10** @ **7** использовались три способа: 1) восстановление водородом при 20–60 °C и 30–50 ат (см. монографии [34, с. 74–77; 35, с. 145–156]); 2) восстановление низшими спиртами по Меервейну–Пондорфу–Верлею (МПВ) [118]; 3) восстановление действием CO или $HCOOH$.

Для восстановления **10** @ **7** водородом необходимы модифицированные катализаторы на основе металлов VIII группы, адсорбирующие **10** только по группе $-CH=O$, а не по связи $>C=C<$ [35, с. 146], иначе будет происходить побочное гидрирование связи $>C=C<$ с образованием 3-метилбутанала и 3-метилбутанола-1 (т. кип. = 132 °C), который трудно отделить от **7** (т. кип. = 137 °C [37]). Пока еще не найдены катализаторы со 100%-й селективностью по **7**. Так, на Pt-катализаторе, модифицированном ионами Fe^{2+} и Zn^{2+} [119], и на нанесенном катализаторе (Pt + Co) / уголь (Pt : Co = 7 : 3) [120] селективность вос-

становления **10** @ **7** составляла ~ 93 %. В присутствии комплексов Ru с PPh_3 в растворе изопропанола селективность восстановления **10** @ **7** (20 ат H_2) доходила до 91 % [121, 122], а при 72%-й конверсии **10** – до 97 % [121]. В присутствии комплексов Ru с SolP (Na-солью сульфированного PPh_3 , SolP : Ru ~ 4.3) в двухфазной системе толуол + вода селективность по **7** доходила до 98 % [121, 123]. Повышенная (~ 95 %) селективность по **7** наблюдалась также в присутствии комплексов Rh с SolP [122]⁹.

Восстановление **10** @ **7** спиртами (изо- C_3H_7OH , бутанолом-2 и т. п.) по МПВ



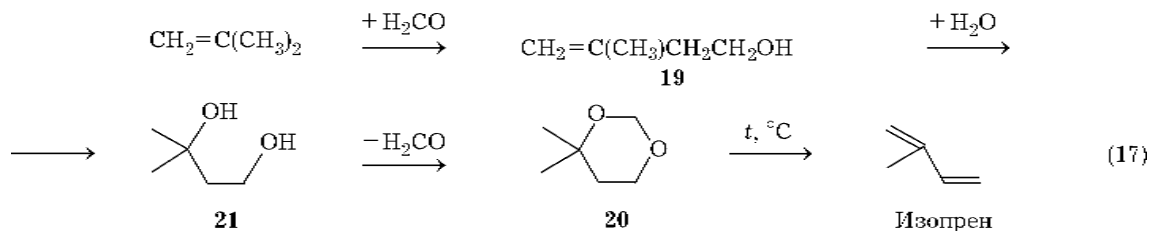
пока использовалось редко, хотя, казалось бы, при этом исключается гидрирование связи $>C=C<$. При восстановлении **10** спиртами в присутствии оксидной системы $MgP_{0.01}Ti_{0.1}O_x$ при 270 °C был достигнут лишь 82.2%-й [125], а в присутствии MgO – 96%-й выход **7** [126]. Дальнейшему увеличению выхода **7** мешает, скорее всего, обратимость реакции (16).

При восстановлении **10** смесью $H_2 + CO$ (при 30 ат) [127] или муравьиной кислотой [128] селективность по **7** достигала 99 %. Катализаторами такого восстановления были комплексы Rh с 4-(диметиламино)пиридином или его полимерными аналогами [128]. Таким образом, эти восстановители еналей оказались наиболее селективными.

3.3.2. Синтезы, включающие окисление пренола или изопренола в соответствующие альдегиды

В окислительных схемах получения еналей **10** и **14** исходным соединением, как правило, был енол **19** (изопренол) – промежуточный продукт промышленного синтеза изопрена из изобутилена и H_2CO по Принсу [129, с. 12–125], содержащийся как примесь в по-

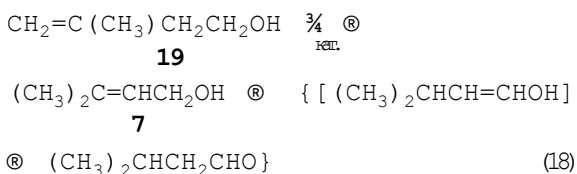
⁹Были синтезированы также водорастворимые фосфиновые лиганды, не содержащие групп SO_3H , в присутствии которых Ru-комплексы давали 90–96 %-ю селективность по **7** [124].



лупродукте – 4,4-диметил-1,3-диоксане (**20**) (схема (17)).

Из **20**–сырца енол **19** предлагали выделять с помощью азеотропа $\text{CH}_3\text{OH} + (\text{CH}_3\text{O})_3\text{B}$ [130]. **19** промежуточно образуется также при получении изопрена дегидратацией 3-метилбутандиола-1,3 (**21**) [131].

Полученный (или выделенный из смесей) изопренол **19** необходимо изомеризовать в пренол **7** и затем окислить в преналь **10**. Изомеризацию **19** @ **7** необходимо проводить селективно, чтобы не “переизомеризовать” его в более устойчивый 3-метилбутаналь [132]:



Обычно изомеризацию **19** @ **7** проводили на Pd-катализаторах в присутствии H_2 . На Pd / ThO_2 при 150 °C были достигнуты 44%-я конверсия **19** и 95%-я селективность по **7** [133], на каталитической системе (Pd + Se) / SiO_2 (Pd : Se ~ 10) при 80–100 °C – 55–75%-я конверсия **19** с 91.5–94%-й селективностью по **7** [134, 135]. В присутствии H_2 возможно побочное гидрирование **7** с образованием изоамилового спирта. От этого недостатка свободен лишь катализатор MgO; на нем в атмосфере N_2 при 250 °C и 54–64%-й конверсии **19** достигнута 98–99%-я селективность по **7** [136].

Известны жидкофазные и парофазные способы окисления **7** @ **10** и **19** @ **14**, из которых фирма BASF предпочла парофазные. При окислении **7** при ~ 300–450 °C на смешанных катализаторах (Ag + Cu + MgO) / Al_2O_3 (Ag : Cu = 9) при молярном отношении O_2 к **7** от 0.2 до 0.3 конверсия **7** составила 36–38 %, селективность по **10** – 94.7–97.5 % [137]. На катализаторе Ag / стеатит при 390 °C (O_2 : **7** ~ 0.32) при 65.8%-й конверсии **7** селектив-

ность по **10** составила 87.5 %; побочно образовывались легко отделяемые CO, CO_2 , изобутилен и изопрен [138]. В этих же условиях енол **19** окислялся в смесь еналей **14** и **10** с конверсией 55–79 % и суммарной селективностью 78–89.5 % [138]. Меньшая селективность (76–78 % по еналю **14**) наблюдалась при окислении **19** на катализаторе (Cu + Co) / стеатит [139].

Для увеличения селективности окисления **7** или **19** на Ag-катализаторах были разработаны многотрубчатые реакторы с теплоотводом [140, 141], в которых время контакта **7** составило ~ 0.01 с [97]. Окисление в них **19** проводили при 380–385 °C с 90–92.5%-й селективностью по смеси еналей (**14** + **10**) [140]. При снижении температуры до 250 °C продуктом окисления **19** был невыгодный (см. 3.2) еналь **14** [141].

В жидкофазном низкотемпературном окислении **7** @ **10** (при 60 °C) наиболее эффективными оказались гигантские кластеры палладия состава $[\text{Pd}_{561}\text{phen}_{60}(\text{OAc})_{180}]$: в растворе бензола их селективность по **10** составляла 97–99 %, а при нанесении кластеров на TiO_2 она достигла 100 % [142]. Другие жидкофазные катализаторы – RuO_2 [143], (Pt + Bi) / C [144] – обеспечивали лишь 76–81%-й выход **10**.

Таким образом, наиболее перспективными оказались окислительные способы получения пренола **7** и еналей **10** и **14**, сырьем в которых являются побочные продукты синтеза изопрена по Принсу.

4. ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

На сегодняшний день разработаны два способа получения цитрала **1** из продуктов основного органического синтеза, которые условно названы метилгептеновым (см. 2) и изопреноидным (см. 3). В 1-м способе возможны 2–3 варианта в зависимости от способа получения промежуточного метилгептена **2**

(см. 3.3). Во 2-м способе возможны два варианта в зависимости от методов получения исходных соединений C_5 : восстановительный (с включением стадии восстановления еналя **10** в енол **7** – см. 3.3.1) и окислительный (с включением стадии окисления **7** или **19** в соответствующий еналь – см. 3.3.2).

В метилгептеноновом способе и в 1-м варианте изопреноидного способа сырьем является ацетон. Во 2-м варианте изопреноидного способа в качестве сырья выступают промежуточные и побочные продукты синтеза изопрена, такие как **19**, **20** и **21**. Оба способа получения **1** из ацетона являются пятистадийными¹⁰. Изопреноидные способы получения **1** насчитывают от 4 до 6 стадий в зависимости от того, возможно ли извлечь енол **19** из полупродуктов синтеза изопрена или же его придется синтезировать из других полупродуктов.

В обоих вариантах изопреноидных способов получения **1** все стадии являются каталитическими (см. раздел 3), и соответствующие катализаторы можно считать оптимально подобранными. В метилгептеноновом способе хорошие селективные катализаторы имеются еще не для всех стадий. Например, для селективного гидрирования **4** @ **5** известно много катализаторов (см. 2.2), а для конденсации Кэрролла пока использовались лишь изопропилат и фенолят Al (см. 2.3) – высокотемпературные и недостаточно активные катализаторы. Таким образом, окислительный вариант изопреноидного способа синтеза **1** на сегодня наиболее перспективен.

Вместе с тем метилгептеноновый способ получения **1** более гибок. Если вместо последней его стадии **3** @ **1** наладить селективное гидрирование **3** @ линалоол (см. обзор [36]), то можно создать производство сразу двух соединений, являющихся как душистыми веществами, так и исходными соединениями для дальнейших синтезов, включая синтез изофитола для витаминов E и K₁. Кроме того, если изопрен будут получать не по реакции Принса, а через енол **5** [129, с. 205–217; 15, с. 326–331], то метилгептеноновый способ по-

лучения **1** из **5** окажется всего лишь трехстадийным и потому более привлекательным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 И. Н. Братус, *Химия душистых веществ*, 2-е изд., Агропромиздат, Москва, 1992, с. 151–154.
- 2 М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, т. 2, 11-е изд., Медицина, Москва, 1988, с. 418.
- 3 А. М. Шулов, Л. А. Хейфиц, *Душистые вещества и полупродукты парфюмерно-косметического производства*, Агропромиздат, Москва, 1990, с. 141–143.
- 4 Т. П. Евстигнеева, *Тонкий органический синтез*, Химия, Москва, 1991, с. 85–95.
- 5 C. Mercier, P. Chabardes, *Pure and Appl. Chem.*, 66, 7 (1994) 1509.
- 6 H. Mimoun, *Chimia (Switz.)*, 50, 12 (1996) 620.
- 7 Дж. Теддер, А. Нехватал, А. Джубб, *Промышленная органическая химия*, Пер. с англ., Мир, Москва, 1977, с. 616–632.
- 8 Пат. 56-59722 Япония, 1981.
- 9 H. Omichi, Sh. Sato, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi*, 28, 1 (1970) 54.
- 10 S. Dev (Ed.), *Handbook of Terpenoids, Monoterpenoids*, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton (Florida), 1982, pp. 64–65.
- 11 Пат. 620891, Швейцария, 1980.
- 12 B. C. Clark, C. C. Powell, F. Radford, *Tetrahedron*, 33, 17 (1977) 2187.
- 13 D. McHale, W. A. Laurie, R. L. Baxter, 7th Intern. Congress Essential Oils: Pap., 1977, Vol. 7, Tokyo, 1979, pp. 250–253.
- 14 В. К. Станкевич, Б. А. Трофимов, *Хим. пром-сть*, 9 (1999) 585.
- 15 О. Н. Темкин, Г. К. Шестаков., Ю. А. Трегер, *Ацетилен. Химия. Механизмы реакций. Технология*, Под ред. О. Н. Темкина, Химия, Москва, 1991.
- 16 Л. А. Яновская, В сб.: *Реакции и методы исследования органических соединений*, кн. 12, Под ред. В. А. Казанского и др., Госхимиздат, Москва, 1963, с. 259–308.
- 17 Н. Ф. Кононов, С. А. Островский, Л. А. Устьянко, *Новая технология некоторых синтезов на основе ацетилена*, Наука, Москва, 1977, с. 11–15, гл. V, с. 106–172.
- 18 L. Červený, V. Růžička, *Parfumerie und Kosmetik*, 69, 1 (1988) 9.
- 19 О. А. Реутов, И. П. Белецкая, К. П. Бутин, *СН-кислоты*, Наука, Москва, 1980, с. 23.
- 20 А. М. Васильцов, В. А. Трофимов, С. В. Амосова, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 8 (1987) 1785.
- 21 А. И. Кузьмичев, И. А. Есикова, С. С. Юфит, *Кинетика и катализ*, 25, 1 (1984) 44.
- 22 И. А. Есикова, А. И. Кузьмичев, С. С. Юфит, Там же, 25, 1 (1984) 49.
- 23 Пат. 816321 Европа, 1998.
- 24 С. С. Юфит, И. А. Есикова, А. И. Кузьмичев, *Кинетика и катализ*, 25, 2 (1984) 272.
- 25 А. В. Шелкунов, Р. Л. Васильева, Л. А. Кричевский, *Синтез и взаимные превращения монозамещенных ацетиленов*, Наука, Алма-Ата, 1976.
- 26 Пат. 56-156226 Япония, 1981.
- 27 Пат. 2059597 Россия, 1996.

¹⁰В метилгептеноновом способе к пяти основным стадиям могут добавиться одна-две стадии получения вспомогательных реагентов **6** и **8**.

- 28 В. А. Геворкян, А. С. Меликян, П. И. Казарян, С. В. Авакян, *Армян. хим. журн.*, 30, 9 (1977) 791.
- 29 А. А. Геворкян, П. И. Казарян, С. В. Авакян, Там же, 33, 2 (1980) 176.
- 30 А. А. Геворкян, П. И. Казарян, *ЖВХО им. Д. И. Менделеева*, 36, 4 (1991) 485.
- 31 Б. А. Трофимов, Л. И. Собенина, С. Е. Коростова и др., *Журн. прикл. химии*, 60, 6 (1987) 1366.
- 32 Б. А. Трофимов, *Журн. орган. химии*, 22, 9 (1986) 1991.
- 33 Пат. 982282 Европа, 2000.
- 34 P. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Acad. Press, New York etc., 1979.
- 35 А. М. Пак, Д. В. Сокольский, *Селективное гидрирование непредельных оксосоединений*, Наука, Алма-Ата, 1983.
- 36 L. Červený, V. Růžička, *Seifen, Öle, Fette, Wachse*, 114, 15 (1988) 605.
- 37 Dictionary of Organic Compounds, Fifth Edn., Vol. 4, Chapman and Hall, New York etc., 1982, pp. 3778-3784.
- 38 S. Karski, A. Lewicki, *Zeszyt Nauk. Politech. Lodz. Chem.*, 616, 43 (1991) 518.
- 39 А.с. 1420714 СССР, 1995.
- 40 А.с. 1476834 СССР, 1993.
- 41 Пат. 2053841 Россия, 1996.
- 42 Д. В. Сокольский, А. К. Жармагамбетова, С. Г. Мухамеджанова и др., *ДАН СССР*, 283, 3 (1985) 678.
- 43 Пат. 2729975 ФРГ, 1979.
- 44 Пат. 216360 СССР, 1984.
- 45 Пат. 2078075 Россия, 1997.
- 46 Пат. 842917 Европа, 1998.
- 47 Пат. 19853908 ФРГ, 2000.
- 48 Л. Н. Собенина, А. И. Михалева, О. В. Петрова и др., *Журн. орган. химии*, 33, 7 (1997) 1111.
- 49 Пат. 941979 Европа, 1999.
- 50 G. Saucy, R. Marbet, *Helv. Chim. Acta*, 50, 7 (1967) 2091.
- 51 М. М. Авруцкий, М. А. Миропольская, М. Г. Романюк и др., *Хим.-фарм. журн.*, 15, 11 (1981) 80.
- 52 Пат. 19649564 ФРГ, 1998.
- 53 Пат. 3953518 США, 1976.
- 54 Пат. 44771 Европа, 1982.
- 55 Пат. 441708 Европа, 1991.
- 56 Пат. 475820 Европа, 1992.
- 57 Пат. 04 108757 Япония, 1992.
- 58 М. Н. Bortoletto, L. Lavenot, C. Larpent et al., *Appl. Catalysis, A: General*, 156, 2 (1997) 347.
- 59 Пат. 3816576 ФРГ, 1989.
- 60 Пат. 852918 Бельгия, 1977.
- 61 Пат. 5234902 США, 1993.
- 62 А. В. Щелкунов, Н. Ф. Яцуба, Оценка сравнения эффективности катализатора в реакции, обратной реакции Фаворского, Деп. в ВИНТИ № 5144-80, 1982.
- 63 М. Б. Эрман, И. С. Аульченко, Л. А. Хейфец, *Журн. орган. химии*, 16, 1 (1980) 23.
- 64 P. Chabardes, E. Kuntz, J. Varagnat, *Tetrahedron*, 33, 14 (1977) 1775.
- 65 Yo. Fujita, Yo. Ninagawa, T. Nishida, K. Inoi, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi*, 37, 3 (1979) 224.
- 66 М. В. Erman, I. S. Aul'chenko, L. A. Kheifits et al., *Tetrahedron Lett.*, 34 (1976) 2981.
- 67 М. Б. Эрман, И. С. Аульченко, Л. А. Хейфец и др., *Журн. орган. химии*, 12, 5 (1976) 921.
- 68 А.с. 662542 СССР, 1979.
- 69 H. Pauling, D. A. Andrews, N. C. Hindley, *Helv. Chim. Acta*, 59, 4 (1976) 1233.
- 70 Пат. 55-153735 Япония, 1980.
- 71 Пат. 264720 СССР, 1989.
- 72 Пат. 2091364 Россия, 1997.
- 73 Пат. 3920751 США, 1975.
- 74 W. Pickenhagen, G. Ohloff, R. K. Russel, W. Roth, *Helv. Chim. Acta*, 61, 6 (1978) 2249.
- 75 М. Б. Эрман, Г. В. Черкаев, С. Е. Гульий, В. Б. Мочалин, *Журн. орган. химии*, 27, 3 (1991) 655.
- 76 Пат. 2405568 ФРГ, 1973.
- 77 C. Y. Lorber, J. A. Osborn, *Tetrahedron Lett.*, 37, 6 (1996) 853.
- 78 Пат. 947492 Европа, 1999.
- 79 Пат. 240431 Европа, 1987.
- 80 P. Chabardes, *Tetrahedron Lett.*, 29, 48 (1988) 6253.
- 81 M. Picquet, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Comm.*, 13 (1997) 1201.
- 82 K. Narasaka, H. Kusama, Yu. Hayashi, *Chem. Lett.*, 8 (1991) 1413.
- 83 F. Theron, M. Verny, R. Vessiere, in S. Patai (Ed.), *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, Part 1, J. Wiley and Sons, Chichester etc., 1978, pp. 401-402.
- 84 C. Y. Lorber, M.-T. Youinou, J. Kress, J. A. Osborn, *Polyhedron*, 19, 14 (2000) 1693.
- 85 R. J. Clemens, *Chem. Revs*, 86, 2 (1986) 241.
- 86 A. Nudelman, R. Kelner, N. Braidia, H. E. Gottlieb, *Synthesis*, 5 (1989) 387.
- 87 Пат. 138709 Польша, 1988.
- 88 Е. Б. Лопатин, В. В. Попов, Н. А. Эпштейн и др., *Хим.-фарм. журн.*, 26, 6 (1992) 76.
- 89 D. Borrmann, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weil)* 4. Auflage Band VII/4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968, s. 68-73, 76-78, 228-229.
- 90 А. М. Табер, Е. А. Мушина, Е. А. Кренцель, *Алленовые углеводороды. Получение, свойства, применение*, Наука, Москва, 1987, с. 192.
- 91 В. Махо, Ш. Моравек, Я. Илавски, Д. Мравец, *Нефтехимия*, 31, 5 (1991) 691.
- 92 Пат. 267629 ГДР, 1989.
- 93 Пат. 98-58894 Европа, 1998.
- 94 K. Brenner, J. H. Teles, D. Demuth et al., *Angew. Chemie, Intern. Ed. Engl.*, 38, 10 (1999) 1401.
- 95 Пат. 3535128 ФРГ, 1987.
- 96 Пат. 776879 Европа, 1997.
- 97 W. F. Hölderich, in L. Guzzi et al. (Eds.), *New Frontiers in Catalysis (Proc. of the 10th Intern. Congress on Catalysis)*, Part A, Akad. Kiadó, Budapest, 1993, pp. 146-147.
- 98 Р. А. Шелдон, *Рос. хим. журн. (ЖРХО им. Д. И. Менделеева)*, 44, 2 (2000) 9.
- 99 Пат. 21074 Европа, 1981.
- 100 Пат. 09-188645 Япония, 1997.
- 100a Пат. 2411530 ФРГ, 1974.
- 101 Пат. 2439140 ФРГ, 1975.
- 102 H. Meerwein, *Methode der organischen Chemie (Houben-Weil)* 4. Auflage, Sauerstoffverbindungen, Teil 3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, s. 204-213.
- 103 Пат. 344043 Европа, 1989.
- 104 Пат. 61-22038 Япония, 1986.
- 105 Пат. 771779 Европа, 1997.
- 106 Пат. 860415 Европа, 1998.
- 107 Пат. 61-22037 Япония, 1986.
- 108 Пат. WO 91-09830 Европа, 1991.
- 109 Пат. 2423409, ФРГ, 1974.
- 110 S. J. Rhoads, N. R. Raulins, in W. G. Dauden et al. (Eds.), *Organic Reactions*, Vol. 22, J. Wiley and Sons, New York etc., 1975, pp. 1-252.

- 111 Пат. 992477 Европа, 2000.
112 Пат. 11-116525 Япония, 1999.
113 Пат. 454588 Европа, 1991.
114 В. М. Choudary, А. Durga Prasad, V. L. K. Valli, *Tetrahedron Lett.*, 31, 51 (1990) 7521.
115 А. В. Мушегян, Р. Х. Джулакян, А. Р. Цагикян, *Кинетика и катализ*, 25, 1 (1984) 77.
116 S. Swaminathan, K. V. Narayanan, *Chem. Revs.*, 71, 5 (1971) 429.
117 С. Mercier, G. Allmang, M. Aufrand, *Appl. Catal. A*, 114, 1 (1994) 51.
118 А. Choplin, В. Coutant, С. Dubuisson *et al.*, *Studies Surf. Sci. Catal.*, 108 (1997) 353.
119 Пат. 52-84193 Япония, 1977.
120 Пат. 332522 Европа, 1989.
121 Пат. 319406 Европа, 1989.
122 J. M. Gosselin, С. Mercier, G. Allmang, F. Grass, *Organometallics*, 10, 7 (1991) 2126.
123 Пат. 320339 Европа, 1989.
124 E. Valls, J. Suades, R. Mathieu, *Organometallics*, 18, 26 (1999) 5475.
125 Пат. 183225 Европа, 1986.
126 Пат. 12-154157 Япония, 2000.
127 К. Kaneda, Т. Mizugaki, *Organometallics*, 15, 15 (1996) 3247.
128 Т. Mizugaki, Yo. Kanayama, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Organ. Chem.*, 63, 7 (1998) 2378.
129 С. К. Огородников, Г. С. Идлис, Производство изопрена, Под ред. Ю. А. Горина, Химия, Ленинград, 1973.
130 Пат. 2028285 Россия, 1995.
131 В. З. Шарф, Л. Х. Фрейдлин, В. И. Хейфец и др., В сб.: XI Менделеевский съезд по общей и прикл. химии: Реф. докл. и сообщений № 2, Наука, Москва, 1974, с. 285.
132 Пат. 59-184144 Япония, 1984.
133 Пат. 4219683 США, 1980.
134 Пат. 2751766 ФРГ, 1979.
135 Пат. 841090 Европа, 1998.
136 Пат. 08-268939 Япония, 1996.
137 Пат. 60-246340 Япония, 1985.
138 Пат. 3633885 ФРГ, 1988.
139 Пат. 3717254 ФРГ, 1987.
140 Пат. 3612213 ФРГ, 1987.
141 Пат. 881206 Европа, 1998.
142 К. Kaneda, Yo. Fujie, K. Ebitani, *Tetrahedron Lett.*, 38, 52 (1997) 9023.
143 М. Matsumoto, N. Watanabe, *J. Organ. Chem.*, 49, 18 (1984) 3435.
144 Пат. 112261 Европа, 1984.