

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091499** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.10.16

(22) Дата подачи заявки
2018.12.11

(51) Int. Cl. *C07C 45/62* (2006.01)
C07C 45/67 (2006.01)
C07C 49/04 (2006.01)
C07C 49/203 (2006.01)
C07C 51/373 (2006.01)
C07C 59/76 (2006.01)

(54) **СИНТЕЗ АЛКИЛ 2-АЦЕТИЛ-5,9,13-ТРИМЕТИЛТЕТРАДЕКА-4,8,12-ТРИЕНОАТОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКИМ СПОСОБОМ**

(31) **17208961.7**

(32) **2017.12.20**

(33) **EP**

(86) **PST/EP2018/084270**

(87) **WO 2019/121134 2019.06.27**

(71) Заявитель:

ДСМ АйПи АССЕТС Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:

**Жорэ Марсель, Штемлер Рене Тобиас
(CH)**

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение касается способа получения алкил 2-ацетил-5,9,13-триметилтетрадека-4,8,12-триеноатов и алкил 2-ацетил-9,13-диметил-5-метилтетрадека-8,12-диеноата, а также 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она, 10,14-диметил-6-метилпентадека-9,13-диен-2-она и 6,10,14-триметилпентадекан-2-она.

202091499
A1

202091499

A1

СИНТЕЗ АЛКИЛ 2-АЦЕТИЛ-5,9,13-ТРИМЕТИЛТЕТРАДЕКА-4,8,12-ТРИЕНОАТОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКИМ СПОСОБОМ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается способа получения алкил 2-ацетил-5,9,13-триметилтетрадека-4,8,12-триеноатов и алкил 2-ацетил-9,13-диметил-5-метилентетрадека-8,12-диеноата, а также 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она, 10,14-диметил-6-метилентетрадека-9,13-диен-2-она и 6,10,14-триметилпентадекан-2-она.

Предшествующий уровень техники

6,10,14-Триметилпентадекан-2-он (= гексагидрофарнезил ацетон) представляет собой соединение, являющееся важным интермедиатом или исходным соединением, соответственно, для синтеза витамина Е.

Известный путь к 6,10,14-триметилпентадекан-2-ону состоит из гидрирования 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она (= фарнезил ацетон) и/или его региоизомеров по двойной связи, таких как 10,14-диметил-6-метилентетрадека-9,13-диен-2-он.

Известно несколько путей синтеза 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она. Один из этих путей начинается с бета-фарнезена. Бета-фарнезен представляет собой соединение, встречающееся в природе. Недавние разработки биотехнологического синтеза бета-фарнезена повысили интерес к этому пути.

В CN 105859534 А описан непрерывный способ синтеза 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она и 10,14-диметил-6-метилентетрадека-9,13-диен-2-она из бета-фарнезена с использованием комплексов родия и сульфированных трифенилфосфинов в реакторе для непрерывного синтеза. Время реакции, однако, довольно продолжительное, и применяются очень высокие температуры реакции. Было замечено, что селективность отчетливо и заметно снижается при высоких температурах, что происходит главным образом из-за реакции димеризации бета-фарнезена. Как следствие, такой способ вызывает только весьма ограниченный интерес в плане применения в промышленных и крупномасштабных процессах.

В WO 2016/165959 A1 описан периодический процесс в полностью турбулентных условиях перемешивания (число Рейнольдса Re выше 10000) для синтеза 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она и 10,14-диметил-6-метилентетрадека-9,13-диен-2-она исходя из бета-фарнезена, с применением тринатрия трис(3-сульфонатофенил) фосфина (= TPPTS) и комплекса родия.

В EP 0 044 771 A1 также описано применение тринатрия трис(3-

сульфонатофенил)фосфина (= TPPTS) и комплекса родия для синтеза метил-2-ацетил-9,13-диметил-5-метилентетрадека-8,12-диеноата и метил-2-ацетил-5,9,13-триметилтетрадека-4,8,12-триеноата, исходя из бета-фарнезена.

Вследствие важности аспекта затратности, в промышленности существует постоянная потребность и интерес к улучшению синтеза продуктов в промышленных масштабах.

Поэтому имеется потребность в экономически выгодном синтезе, дающем возможность осуществлять синтез в больших объемах, при низкой загрузке катализатора и с меньшим времени реакции, при этом обеспечивающем высокий выход реакций.

Краткое описание изобретения

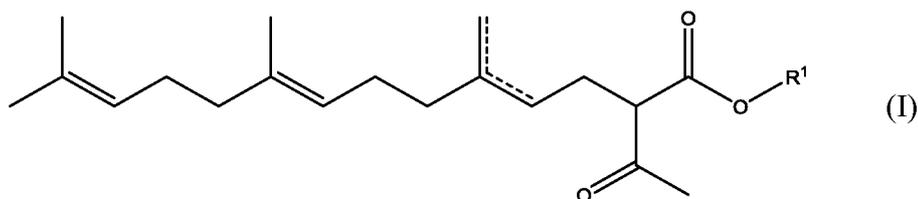
Таким образом, задача, на решение которой направлено настоящее изобретение, состоит в повышении привлекательности синтеза алкил 2-ацетил-5,9,13-триметилтетрадека-4,8,12-триеноатов и алкил 2-ацетил-9,13-диметил-5-метилентетрадека-8,12-диеноата, а также 6,10,14-триметилпентадека-5,9,13-триен-2-она, 10,14-диметил-6-метилентетрадека-9,13-диен-2-она и 6,10,14-триметилпентадекан-2-она, из бета-фарнезена.

В частности, было показано, что настоящее изобретение обеспечивает проведение процесса с высокой экономической эффективностью. В частности, это достигается, с одной стороны, применением периодического способа, а с другой стороны – применением водорастворимой соли фосфина, представляющей собой моно или дисульфированные трифенилфосфины, имеющие формулу (IV-a) или (IV-b). Неожиданно было обнаружено, что при применении этих водорастворимых солей фосфина можно достичь значительно более высокой скорости реакции, сохраняя тем не менее высокий выход, в сравнении с соответствующими трисульфированными солями трифенилфосфинов, применявшимися в предшествующем уровне техники.

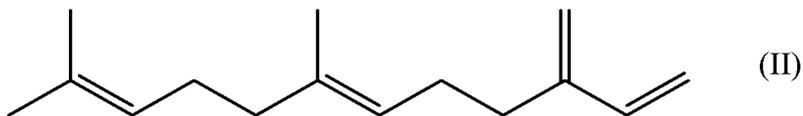
Другие аспекты настоящего изобретения являются предметом других независимых пунктов Формулы изобретения. Особенно предпочтительные варианты осуществления являются предметом зависимых пунктов Формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

В первом аспекте, настоящее изобретение касается способа получения соединения, имеющего формулу (I)



путем реакции соединения, имеющего формулу (II), с соединением, имеющим формулу (III)



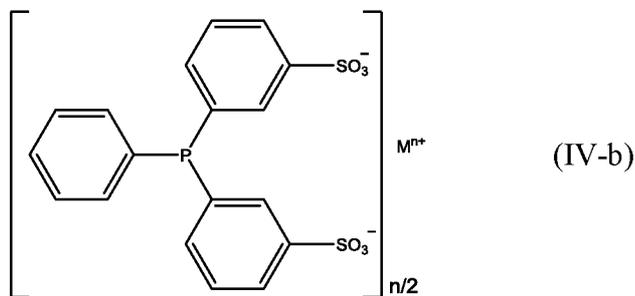
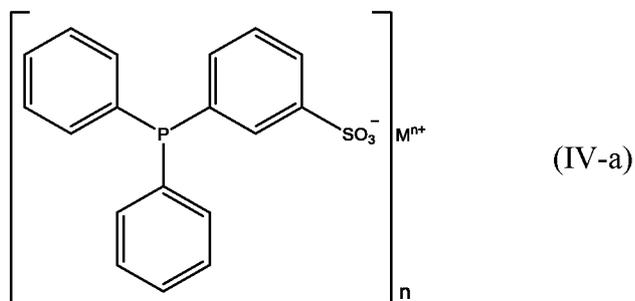
периодическим способом в присутствии

либо

i) смеси комплекса родия и водорастворимой соли фосфина, имеющей формулу (IV-a) или (IV-b),

либо

ii) комплекса родия, полученного реакцией комплекса родия и водорастворимой соли фосфина, имеющей формулу (IV-a) или (IV-b)



и в присутствии воды и органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из C₁-C₅ спиртов, алкиловых эфиров C₁-C₅ спиртов, C₂-C₆ алкандиолов, моноалкиловых эфиров C₂-C₆ алкандиолов, диалкиловых эфиров C₂-C₆ алкандиолов, сложных эфиров C₁-C₅ карбоновых кислот или дикислот, лактонов и лактамов;

где

остаток R^1 представляет собой C_{1-10} -алкильную группу, предпочтительно C_{1-5} -алкильную группу, более предпочтительно метильную группу;

n представляет собой число от 1 до 4, предпочтительно 1;

M^{n+} представляет собой органический или неорганический катион с зарядом $+n$, предпочтительно ион щелочного металла, наиболее предпочтительно Na^+

где пунктирная линия в формуле (I) означает углерод-углеродную двойную связь, которая расположена в одном из двух указанных положений.

Для краткости некоторые термины, применяющиеся в настоящем тексте, имеют следующие значения:

В настоящем тексте “ C_{x-y} -алкильная” группа представляет собой алкильную группу, содержащую от x до y атомов углерода, т.е., например, C_{1-3} -алкильная группа представляет собой алкильную группу, содержащую 1 - 3 атомов углерода. Алкильная группа может быть линейной или разветвленной. Например $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ считается C_4 -алкильной группой.

“ C_{x-y} -алкиленовая” группа представляет собой алкиленовую группу, содержащую от x до y атомов углерода, т.е., например, C_{1-3} -алкиленовая группа представляет собой алкиленовую группу, содержащую 1 - 3 атомов углерода. Алкиленовая группа может быть линейной или разветвленной. Например, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_2-CH_3)-$ и $-C(CH_3)_2-$ все считаются C_3 -алкиленовой группой.

В случае, если одинаковые обозначения символов или групп присутствуют в нескольких формулах в настоящем тексте, определение группы или символа в контексте одной частной формулы применяется также к остальным формулам, содержащим такие же группы или символы.

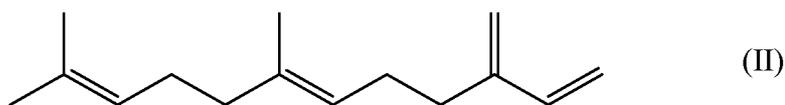
Ключевой чертой настоящего изобретения является то, что описанная выше реакция представляет собой периодический процесс. Это означает, что процесс осуществляется периодически или полупериодически. В отличие от непрерывного процесса, где исходные вещества добавляют непрерывно, и продукт покидает реактор непрерывно, периодический процесс включает загрузку реагентов в реактор, и только после прохождения реакции реакционную смесь полностью выгружают из реактора. При полупериодическом процессе один или больше реагентов добавляют в реактор в течение некоторого периода времени, и только после прохождения реакции реакционную смесь полностью выгружают из реактора.

Периодический и полупериодический процессы имеют преимущество, состоящее в том, что большие объемы соединения, имеющего формулу (I), можно получать

экономически выгодно при использовании стандартного экономичного оборудования. Поскольку время реакции является одним из ключевых факторов для экономичного производства в больших объемах, важно чтобы скорость реакции была высокой. Было обнаружено, что способ по настоящему изобретению в полной мере обладает этим преимуществом.

Было показано, что в периодических способах проведения указанной реакции, особенно при использовании микропоточных реакторов, необходимо повышать температуру для увеличения конверсии. Однако при этом селективность реакции, т.е. образование именно соединения, имеющего формулу (I), значительно снижается. В результате такого снижения селективности в продукте реакции образуется больше продуктов димеризации. Напротив, настоящее изобретение позволяет проводить синтез соединения, имеющего формулу (I), при очень низких температурах с очень высокой конверсией и за то же время, при очень высокой селективности. В частности, количество продуктов димеризации минимально.

В указанном выше способе, соединение, имеющее формулу (II), реагирует с соединением, имеющим формулу (III)



Соединение, имеющее формулу (II), также известное как бета-фарнезен, является природным и доступно из коммерческих источников.

Соединение, имеющее формулу (III), представляет собой бета-кетозфир. Подходящие бета-кето сложные эфиры можно синтезировать методами, известными квалифицированным специалистам в данной области, а также коммерчески доступны.

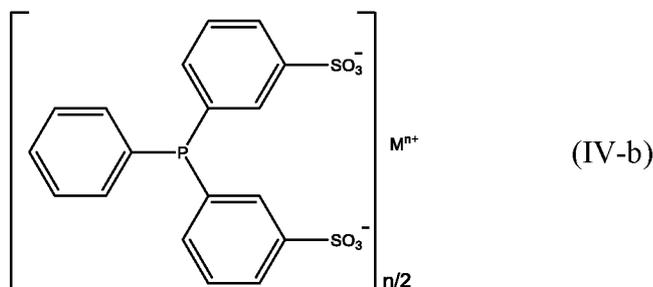
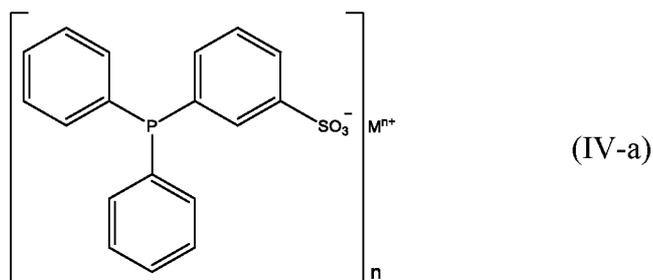
Соединение, имеющее формулу (II), реагирует с соединением, имеющим формулу (III), периодическим способом в присутствии

либо

i) смеси комплекса родия и водорастворимой соли фосфина, имеющей формулу (IV-a) или (IV-b),

либо

ii) комплекса родия, полученного реакцией комплекса родия и водорастворимой соли фосфина, имеющей формулу (IV-a) или (IV-b)



и в присутствии воды и органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из C₁-C₅ спиртов, алкиловых эфиров C₁-C₅ спиртов, C₂-C₆ алкандиолов, моноалкиловых эфиров C₂-C₆ алкандиолов, диалкиловых эфиров C₂-C₆ алкандиолов, сложных эфиров C₁-C₅ карбоновых кислот или дикислот, лактонов и лактамов.

Для этой реакции необходим комплекс родия. Этот комплекс родия можно либо сформировать *in situ* (см. вариант i) выше), либо приготовить заранее и добавить в готовом виде (см. вариант ii) выше).

Подробности касательно комплекса родия и водорастворимой соли фосфина, имеющей формулу (IV-a) или (IV-b), а также их синтез известны из EP 0 044 771 A1, EP 0 441 708 A1 и US 4,621,165.

Предпочтительный комплекс родия представляет собой комплекс родия (I), скоординированного с двумя алкенами или с диеном, в частности с циклоокта-1,5-диеном или норборнадиеном, в качестве лиганда.

Было показано, что комплекс родия [Rh(COD)X]₂ особенно хорошо подходит для применения по настоящему изобретению, где COD представляет собой циклоокта-1,5-диен, и X представляет собой галогенид, предпочтительно Cl. Наиболее предпочтительным комплексом родия является [Rh(COD)Cl]₂.

Водорастворимая соль фосфина, имеющая формулу (IV-a) или (IV-b), может быть синтезирована согласно методике, приведенной в EP 0 107 006 A1.

Водорастворимая соль фосфина, имеющая формулу (IV-a), представляет собой соль (м-сульфонатофенил)дифенилфосфина, а водорастворимая соль фосфина, имеющая формулу (IV-b), представляет собой соль бис(м-сульфонатофенил)фенилфосфина. Таким образом, эта соль фосфина содержит одну или две сульфонатные (SO₃⁻) группы. Другими словами, не все их трех фенильных колец в трифенилфосфине являются

сульфированными, как это имеет место, например, в случае тринатриевой соли трис(3-сульфофенил)фосфина (= тринатрия трис(3-сульфонатофенил)фосфин = TPPTS), известной в предшествующем уровне техники.

M^{n+} представляет собой органический или неорганический катион с зарядом $+n$, предпочтительно ион щелочного металла, наиболее предпочтительно Na^+ .

Таким образом, предпочтительной водорастворимой солью фосфина, имеющей формулу (IV-a), является натрия (м-сульфонатофенил)дифенилфосфин (= натрия трифенилфосфинмоносульфонат = TPPMS), а предпочтительной водорастворимой солью фосфина, имеющей формулу (IV-b), является натрия бис(3-сульфонатофенил)фенилфосфин (=динатрия трифенилфосфиндисульфонат = TPPDS).

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение, имеющее формулу (IV-a), в частности TPPMS, и формулу (IV-b), в частности TPPDS, обеспечивает значительно более быструю реакцию по сравнению с соответствующей водорастворимой трисульфонатной солью фосфина (такой как TPPTS). Тем не менее сохраняются высокий выход и селективность. Было показано, что эти преимущества особенно хорошо выражены, когда применяется водорастворимая соль фосфина, имеющая формулу (IV-a), предпочтительно TPPMS.

Поэтому соединение, имеющее формулу (IV-a), предпочтительно TPPMS, является предпочтительной водорастворимой солью фосфина по настоящему изобретению.

Указанную выше реакцию соединения, имеющего формулу (II), с соединением, имеющим формулу (III), проводят в присутствии воды и органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из C_1 - C_5 спиртов, алкиловых эфиров C_1 - C_5 спиртов, C_2 - C_6 алкандиолов, моноалкиловых эфиров C_2 - C_6 алкандиолов, диалкиловых эфиров C_2 - C_6 алкандиолов, сложных эфиров C_1 - C_5 карбоновых кислот или дикислот, лактонов и лактамов.

Особенно подходящими C_2 - C_6 алкандиолами являются этиленгликоль, пропиленгликоли, полиэтиленгликоли (ПЭГ), такие как ПЭГ-200 или ПЭГ-600, и полипропиленгликоли (ППГ).

Особенно подходящими моноалкиловыми эфирами C_2 - C_6 алкандиолов являются моно- C_1 - C_4 алкиловые эфиры этиленгликоля, пропиленгликолей, полиэтиленгликолей (ПЭГ), таких как ПЭГ-200 или ПЭГ-600, и полипропиленгликолей (ППГ).

Особенно подходящими диалкиловыми эфирами C_2 - C_6 алкандиолов являются ди- C_1 - C_4 алкиловые эфиры этиленгликоля, пропиленгликолей, полиэтиленгликолей (ПЭГ), таких как ПЭГ-200 или ПЭГ-600, и полипропиленгликолей (ППГ).

Предпочтительно, чтобы мольное соотношение комплекса родия и

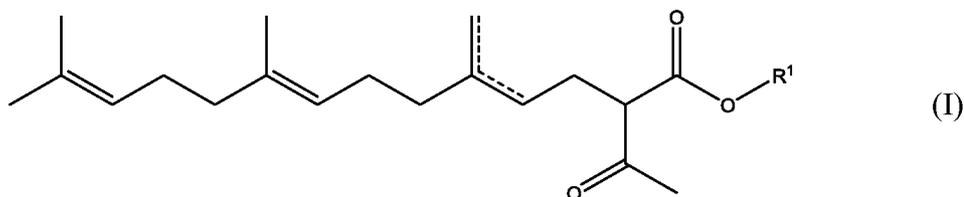
водорастворимой соль фосфина, имеющей формулу (IV-a) или (IV-b), составляло 3 - 50, предпочтительно 5 - 40, более предпочтительно 10 - 25.

Также предпочтительно, чтобы мольное соотношение соединения, имеющего формулу (III), и соединения, имеющего формулу (II), составляло 1 - 5, предпочтительно 1.2 - 3, наиболее предпочтительно 1.7 - 2.5.

Комплекс родия предпочтительно применяют в концентрации 0.01 - 0.5 мол.%, предпочтительно 0.01 - 0.05 мол.%, относительно соединения, имеющего формулу (II).

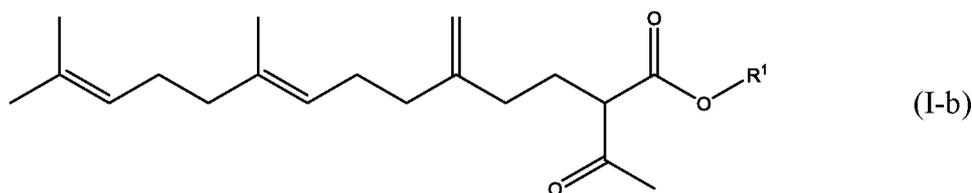
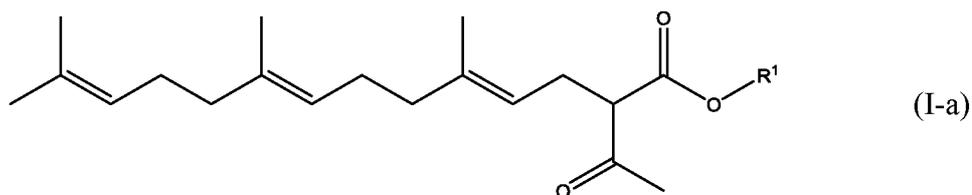
Реакцию соединения, имеющего формулу (II), с соединением, имеющим формулу (III), предпочтительно проводят в присутствии воды и спирта, в частности этанола, при объемном соотношении воды и спирта 5:1 - 1:10, в частности 2:1 - 1:4, предпочтительно 1.5 :1 - 1:2.

Описанный выше способ приводит к получению соединения, имеющего формулу(I).



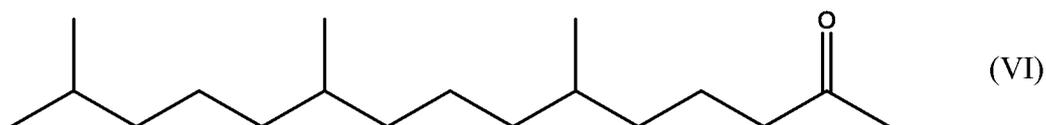
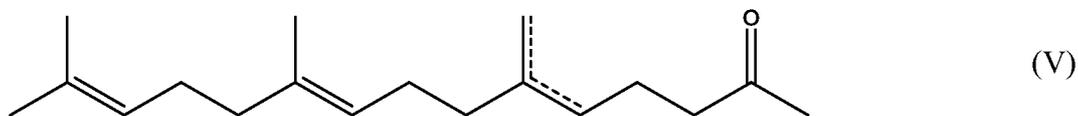
Пунктирная линия в формуле (I) означает углерод-углеродную двойную связь, которая расположена в одном из двух указанных положений.

Другими словами, представленная выше формула соединения (I) представляет собой схематическое изображение двух следующих формул (I-a) и (I-b)

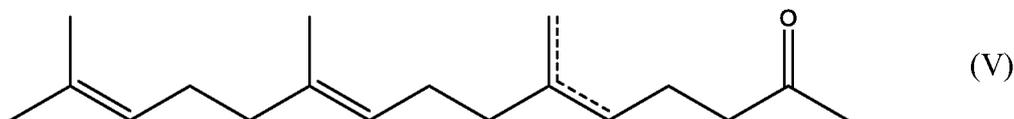


В типичном случае указанный способ получения дает смесь соединений, имеющих формулы (I-a) и (I-b). Разделение такой смеси на индивидуальные изомеры, имеющие формулу (I-a) и (I-b), в целом возможно при использовании подходящих методик разделения, но трудно осуществимо. Однако принимая во внимание, что соединение, имеющее формулу (I), можно превратить в соединение, имеющее формулу (V), которое затем предпочтительно гидрируется на стадии d) в соединение, имеющее формулу (VI),

как описано ниже в настоящей заявке, разделение указанных двух изомеров, а именно – имеющих формулу (I-a) и (I-b), не является необходимым, поскольку углерод-углеродная двойная связь, являющаяся причиной их различия, затем гидрируется, и оба изомера дают один и тот же продукт при гидрировании, а именно соединение, имеющее формулу (VI)



В другом аспекте, настоящее изобретение касается способа получения соединения, имеющего формулу (V)



включающего стадии:

а) получение соединения, имеющего формулу (I), согласно способу, подробно описанному выше;

б) декарбоксилирование соединения, имеющего формулу (I) и полученного на стадии а), в присутствии воды с получением соединения, имеющего формулу (V).

Соединение, имеющее формулу (I), можно выделить после стадии а) или напрямую превратить в соединение, имеющее формулу (V), на стадии б).

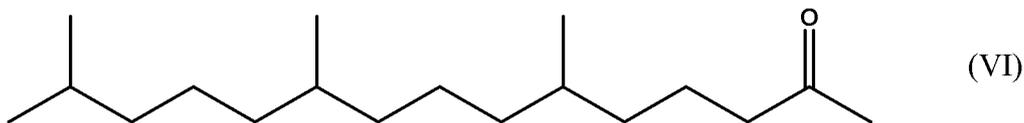
Стадию декарбоксилирования б) можно проводить с основанием или без основания.

Если стадия декарбоксилирования б) проводится в присутствии основания, то подходящими основаниями являются, в частности, гидроксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, гидрокарбонаты щелочных и щелочно-земельных металлов, карбонаты щелочных и щелочно-земельных металлов, фосфаты щелочных металлов или алканолиты щелочных металлов, являющиеся производными C₁-C₆-алканолов. Предпочтительно применение гидроксидов щелочных металлов, таких как гидроксид натрия или гидроксид калия, карбонатов щелочных металлов, таких как карбонат натрия или карбонат калия, гидрокарбонатов щелочных металлов, таких как гидрокарбонат натрия или гидрокарбонат калия, фосфатов щелочных металлов, таких как Na₃PO₄ или K₃PO₄, или алканолитов щелочных металлов, таких как метоксид натрия, этоксид натрия, пропоксид натрия, бутоксид натрия, метоксид калия, этоксид калия или бутоксид калия, в качестве основания.

Особенно предпочтительно применение карбоната натрия, карбоната калия и фосфата натрия. Еще более предпочтительно применение карбоната натрия.

В частном варианте осуществления, стадию b) проводят в присутствии карбоната натрия.

В другом аспекте, настоящее изобретение касается способа получения соединения, имеющего формулу (VI)



включающего стадии

c) получение соединения, имеющего формулу (V), согласно способу, подробно описанному выше;

d) гидрирование соединения, имеющего формулу (VI), полученного на стадии c), с получением соединения, имеющего формулу (VI).

Другими словами, указанный выше способ включает стадии

a) получение соединения, имеющего формулу (I), согласно способу, подробно описанному выше;

b) декарбоксилирование соединения, имеющего формулу (I), полученного на стадии a), в присутствии воды с получением соединения, имеющего формулу (V)

и

d) гидрирование соединения, имеющего формулу (VI), полученного на стадии c), с получением соединения, имеющего формулу (VI).

Стадию d) гидрирования соединения, имеющего формулу (VI), и соединения, имеющего формулу (VI), обычно осуществляют посредством реакции с молекулярным водородом в присутствии катализатора гидрирования. Катализатор гидрирования предпочтительно представляет собой катализатор на основе благородного металла.

Подходящими катализаторами гидрирования являются палладиевые катализаторы на подложке. Подходящие подложки включают много материалов, например, оксид алюминия, керамические подложки, уголь или графит. Материалы подложки для таких катализаторов известны квалифицированным специалистам в данной области и обычно применяются в тонко измельченном виде, которые опционально можно прессовать в pellets. Особенно предпочтительно применение угля, в частности активированного угля, в качестве материала подложки. Также предпочтительно применение оксида алюминия в качестве материала подложки. Особое предпочтение отдается применению палладия на угле.

Особенно предпочтителен катализатор гидрирования, выбранный из группы, состоящей из палладия на угле, палладия на силикагеле (SiO_2), палладия на TiO_2 и палладия на оксиде алюминия (Al_2O_3).

Гидрирование на стадии d) предпочтительно проводят под давлением, предпочтительно под давлением от 1 до 20 бар, более предпочтительно – от 1 до 6 бар.

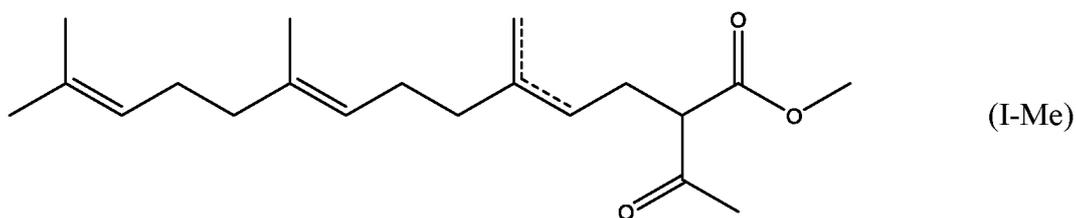
Указанная реакция дает целевое соединение, т.е. соединение, имеющее формулу (VI), с высоким выходом, конверсией и селективностью. Соединение, имеющее формулу (VI), можно выделить и очистить, при необходимости, из реакционной смеси после стадии гидрирования d) посредством экстракции, хроматографии, перегонки и других методов, известных квалифицированным специалистам в данной области.

Эту реакцию предпочтительно проводят согласно методикам, описанным в патентах US 4,460,786 и US, 4,621,165, выданных компании Rhône-Poulenc, полное содержание которых включено в настоящий текст посредством ссылки.

Примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано приведенными далее примерами.

Синтез соединения, имеющего формулу (I-Me), периодическим способом



В 350-миллилитровую 4-горлую колбу, оснащенную вводом аргона, магнитной мешалкой, масляной баней и термометром, загружали соответствующие мольные количества натрия (м-сульфonatoфенил)дифенилфосфина (= натрия трифенилфосфинмоносульфонат = TPPMS), динатрия бис(3-сульфonatoфенил)фенилфосфина (= динатрия трифенилфосфиндисульфонат = TPPDS) или тринатриевой соли трис(3-сульфофенил) фосфина (= тринатрия трис(3-сульфonatoфенил)фосфин = TPPTS) (для сравнения), указанные в таблице 1, которые были растворены в системе растворителей (20 мл), указанной в таблице 1, в атмосфере аргона. Затем добавляли указанные в таблице 1 количества хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) димера, и карбонат натрия (0.3 мол.%) с образованием гомогенного желто-оранжевого раствора. Затем добавляли метил ацетоацетат (MAA) (2.5 эквивалентов относительно BFN) и транс- β -фарнезен (BFN, 48.2 ммоль, $d = 0.83$ г/мл, 98.2% по ГХ, 1.0 экв.). Полученную двухфазную реакционную смесь перемешивали и

кипятили (внутренняя температура 77-87°C, в зависимости от системы растворителей; например, в Ср. 6 (только вода) внутренняя температура составляла 80°C) в течение времени, указанного в таблице 1. Затем смесь охлаждали до 23°C.

В безводные примеры из таблицы 1 (Ср.4, Ср.5, Ср.7) добавляли гексан (80 мл) и воду (20 мл), верхнюю гексановую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали гексаном (40 мл). Объединенные верхние фазы упаривали в вакууме (40°C, от 150 до 40 мбар), получая сырое соединение, имеющее формулу (I-Me). Конверсия, селективность и выход указаны в таблице 1.

Во все другие примеры из таблицы 1 добавляли гексан (50 мл). После 2 минут перемешивания фазы разделяли, и нижнюю полярную H₂O/спиртовую фазу экстрагировали гексаном (25 мл). Объединенные верхние фазы упаривали в вакууме (40°C, от 150 до 40 мбар), получая сырое соединение, имеющее формулу (I-Me). Конверсия, селективность и выход указаны в таблице 1.

Идентичность соединения, имеющего формулу (I-Me) (смеси обоих изомеров (см. пунктирные линии)), подтверждали методами ¹H ЯМР и ¹³C ЯМР спектроскопии:

¹H ЯМР (смесь изомеров, соотношение ~55:45, 300 МГц, хлороформ-d) δ 1.51 (ушир.с, 1.3 Н), 1.52 (ушир.с, 4.7 Н), 1.56 (с, 1.3 Н), 1.60 (д, J=1.3 Гц, 3 Н), 1.85-2.09 (м, 9.1 Н), 2.14 (с, 1.3 Н), 2.15 (с, 1.7 Н), 2.48 (т, J = 7.4 Гц, 0.9 Н), 3.38 (м, 1 Н), 3.64 (с, 1 Н), 3.64, (с, 1.3 Н), 3.66 (с, 1.7 Н), 4.66 (ушир.с, 0.55 Н), 4.70 (ушир.с, 0.55 Н), 4.93-5.07 (м, 2.45 Н) м.д..

¹³C ЯМР (смесь изомеров, соотношение ~55:45, 75 МГц, хлороформ-d) δ 15.86, 15.89, 15.95, 17.55, 25.55, 26.03, 26.09, 26.37, 26.59, 26.64, 26.85, 28.88, 29.03, 33.54, 35.57, 39.57, 39.59, 52.14, 52.20, 58.72, 59.46, 110.19, 119.51, 123.67, 123.74, 124.22, 131.09, 135.03, 135.20, 138.40, 147.73, 169.88, 170.07, 202.72, 202.74 м.д..

Таблица 1. Подробности проведения реакции и результаты

	Соль фосфина	PS/BFN ¹ [мол.%]	Rh/BFN ² [мол.%]	Система р-рителей	об/об ³	ВР ⁴ [час]	конв. ⁵ [%]	сел. ⁶ [%]	выход ⁷ [%]
Ср.1	TPPTS	2	0,1	EtOH/H ₂ O	1:1	1,5	6,8	н.о.	н.о.
Ср.2	TPPTS	2	0,1	EtOH/H ₂ O	1:1	7,5	24,4	н.о.	н.о.
Ср.3	TPPTS	2	0,1	EtOH/H ₂ O	1:1	24	75,1	н.о.	н.о.
1	TRPMS	2	0,1	EtOH/H ₂ O	1:1	1,5	30,6	н.о.	н.о.
2	TRPMS	2	0,1	EtOH/H ₂ O	1:1	3	49,9	н.о.	н.о.
3	TRPMS	2	0,1	EtOH/H ₂ O	1:1	5	78,1	н.о.	н.о.
4	TRPMS	2	0,1	EtOH/H ₂ O	1:1	8	97,9	94,2	92,2

5	TPPDS	1	0,05	EtOH/H ₂ O	1:1	23	99,6	98,0	97,7
6	TPPMS	1	0,05	EtOH/H ₂ O	1:1	23	100,0	95,5	95,5
7	TPPMS	1	0,05	MeOH/H ₂ O	1:1	24	99,2	95,4	94,6
8	TPPMS	1	0,05	EtOH/H ₂ O	1:1	24	100,0	95,5	95,5
9	TPPMS	1	0,05	i-PrOH/H ₂ O	1:1	24	99,9	92,1	92,0
10	TPPMS	1	0,05	1-BuOH/H ₂ O	1:1	24	99,9	93,6	93,5
Ср.4	TPPMS	1	0,05	MeOH/гексан	1:1	24	24,3	н.о.	н.о.
Ср.5	TPPMS	1	0,05	MeOH	-	24	87,1	63,1	55,0
Ср.6	TPPMS	1	0,05	H ₂ O	-	24	88,2	93,4	82,4
11	TPPMS	1	0,05	MeOH/H ₂ O	1:1	6	92,2	н.о.	н.о.
Ср.7	TPPMS	1	0,05	MeOH	-	8	69,4	н.о.	н.о.
Ср.8	TPPMS	1	0,05	H ₂ O	-	5	48,3	н.о.	н.о.
12	TPPMS	1	0,05	MeOH/H ₂ O	1:1	6	18,4	н.о.	н.о.
13	TPPMS	1	0,05	MeOH/H ₂ O	10:1	6	10,0	н.о.	н.о.

¹ PS/BFN = мольное соотношение соли фосфина и транс-β-фарнезена (в мол.%)

² Rh/BFN = мольное соотношение [Rh(COD)Cl]₂ и транс-β-фарнезен (в мол.%)

³ об/об = объемное соотношение растворителя А и растворителя В в системе растворителей А/В

⁴ ВР = время реакции (в часах)

⁵ конв. = конверсия BFN (определена как относительный % площади методом ГХ (газовая хроматография))

⁶ сел. = селективность образования соединения, имеющего формулу (I-Me) (по ГХ)

⁷ выход приведен суммарно для соединений, имеющих формулу (I-Me) и (V), и определен методом количественного ЯМР.

н.о. = не определяли

Сравнение результатов в таблице 1 для Ср.1-Ср.3 и 1-4 показывает, что реакция с использованием TPPMS значительно быстрее (более высокая конверсия), чем с использованием TPPTS. Это также визуализировано на фиг. 1. Примеры 5 и 6 показывают, что TPPMS и TPPDS настолько эффективны, что даже при половинной концентрации соли фосфина реакция показывает более высокую конверсию через 23 часа по сравнению с TPPTS (Ср.3). Реакция протекает с очень высокой селективностью. Примеры 7-10 показывают, что смеси воды с различными спиртами (метанол, этанол, изопропанол и 1-бутанол) дают примерно одинаково быстрые реакции (и высокую конверсию). Когда спирт используется в комбинации с другим растворителем (Ср.4) или когда применяются

только спирт (Ср.5) или вода (Ср.6) в отдельности, реакция протекает значительно медленнее (ниже конверсия), и целевые продукты образуются с заметно меньшей селективностью.

Сравнение результатов примера 11 и Ср.7 и Ср.8 показывает, что когда применяются отдельно только спирт или только вода, реакция протекает значительно медленнее. Наконец, сравнение примеров 12 и 13 показывает, что объемное соотношение спирт/вода = 1:1 приводит к более быстрой конверсии, чем объемное соотношение 10:1.

Синтез соединения, имеющего формулу (V)

В 500-миллилитровую 4-горлую круглодонную колбу, оснащенную вводом аргона, магнитной мешалкой, масляной баней, коротким холодильником Либиха и термометром, загружали сырое соединение, имеющее формулу (I-Me) (синтез описан выше) (271.8 г, 670 ммоль, ~79.0 вес.% чистота по данным количественного ЯМР, содержит некоторое количество МАА). МАА отгоняли из смеси в течение 6 часов при 85°C (температура масляной бани) при давлении от 15 до 1 мбар. Остаток от упаривания состоял из 234 грамм концентрированного сырого соединения, имеющего формулу (I-Me), в виде бесцветного масла (660 ммоль, 90.4 вес.% по данным количественного ЯМР, 98.5% выход).

В 500-миллилитровую 4-горлую круглодонную колбу, оснащенную вводом аргона, магнитной мешалкой, масляной баней, термометром, шприцевым насосом, септой и насадкой Дина-Старка, загружали 229 грамм полученного концентрированного сырого соединения, имеющего формулу (I-Me) (646 ммоль), и нагревали до внутренней температуры 180°C (масляная баня 190°C). Затем вводили дистиллированную воду (18.1 мл, 1.01 моль, 1.56 экв.) шприцевым насосом ниже уровня субстрата в течение 6.5 часов. Прохождение реакции отслеживали методом ГХ. Через один час после окончания добавления реакцию охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и разбавляли гексаном (50 мл). Полученную смесь экстрагировали деионизованной водой (2x 100 мл). Объединенные водные фазы экстрагировали гексаном (50 мл). Объединенные органические фазы затем сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме (45°C, давление от 200 до 40 мбар), получая сырое соединение, имеющее формулу (V), в форме прозрачного светло-желтого масла [184.9 г, 641 ммоль, 91.0% чистота по данным количественного ЯМР как сумма изомеров, выход 97.8% из соединения, имеющего формулу (I-Me). Идентичность соединения, имеющего формулу (V) (смесь обоих изомеров (см. пунктирные линии)), подтверждали методом ¹H ЯМР:

¹H ЯМР (смесь изомеров, соотношение ~56:44, 300 МГц, хлороформ-d) δ 1.60

(ушир.с, 6 Н), перекрывается с 1.57-1.63 (м, 1 Н), 1.68 (ушир.д, J = 1.3 Гц, 3 Н), перекрывается с 1.67-1.79 (м, 1.2 Н), 1.91-2.14 (м, 10 Н), перекрывается с 2.13 (с, 3 Н), 2.19-2.32 (м, 0.9 Н), 2.43 (т, J = 7.4 Гц, 1.4 Н), 4.69-4.77 (м, 1.1 Н), 5.03-5.21 (м, 2.4 Н) м.д..

Синтез соединения, имеющего формулу (VI)

В стальной автоклав объемом 1 л загружали соединение, имеющее формулу (V) (150 г, 89.5% по данным количественного ЯМР, 512 ммоль), и растворяли в гептане (150 г). Добавляли Pd катализатор (5% на угле, 1.0 г, 0.47 ммоль, 0.1 мол.%). После заполнения инертным газом, перемешиваемую суспензию нагревали до 60°C при атмосферном давлении. Затем запускали реакцию, подавая H₂ под давлением 10 бар. Через 10 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали небольшим количеством гептана. Фильтрат упаривали в вакууме, получая сырой 6,10,14-триметилпентадекан-2-он (соединение, имеющее формулу (VI) (151.9 г).

146.8 г полученного сырого 6,10,14-триметилпентадекан-2-она очищали на перегонке с колонкой Вигро (15 см). Основную фракцию собирали при 108°C/0.26 мбар (вакуум измеряли по насосу), получая очищенный 6,10,14-триметилпентадекан-2-он (129.4 г, 98.4% по данным количественного ЯМР, 474 ммоль, выход 96%). Идентичность соединения, имеющего формулу (VI), подтверждали методом ¹H ЯМР:

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 0.84 (д, J = 7.4 Гц, 3 Н), перекрывается с 0.86 (д, J = 6.6 Гц, 3 Н), перекрывается с 0.87 (д, J = 6.8 Гц, 6 Н), 0.98 - 1.68 (м, 19 Н), 2.14 (с, 3 Н), 2.40 (т, J = 7.5 Гц, 2 Н) м.д.

Синтез соединения, имеющего формулу (I-Me), непрерывным способом (сравнение)

В описанной далее серии экспериментов проводили реакцию с применением TPPTS или TRPMS в качестве водорастворимой соли фосфина в микропоточном реакторе.

Использовали микрореактор Syrris Asia для проведения реакций в потоке с использованием проточных ячеек 250 мкл и 1000 мкл, соответственно. Использовали два входящих потока: β-фарнезен (чистый) и раствор [Rh(cod)Cl]₂, фосфинового лиганда, метил ацетоацетата и карбоната натрия в смеси MeOH/вода.

TPPTS

В первой серии экспериментов проведения реакции непрерывным способом, реакцию проводили при разных температурах и временах пребывания в ячейке (указаны в таблице 2), используя TPPTS в качестве соли фосфина:

Условия: Syrris Asia 250 мкл проточные ячейки, MeOH/вода 1:5 (об/об, 40 мл), 15 бар, мольное соотношение MAA/BFN = 2.3, [Rh(cod)Cl]₂ (0.4 мол.%), соотношение

TRPTS/Rh 20:1, Na₂CO₃ (0.25 мол.%).

Таблица 2. Подробности реакции в микрореакторе с использованием TRPTS в качестве соли фосфина

	Температура [°C]	Время пребывания [мин]	конв. ⁵ [%]	сел. ⁶ [%]	выход ⁷ [%]
Ср.9	90	13	3.1	0.4	0.4
Ср.10	110	13	9.8	5.5	5.5
Ср.11	130	13	21.9	14.7	14.7

⁵ конв. = конверсия BFN (определена как относительный % площади методом ГХ (газовая хроматография))

⁶ сел. = селективность образования соединения, имеющего формулу (I-Me) (по ГХ)

⁷ выход приведен суммарно для соединений, имеющих формулу (I-Me) и (V), и определен по ГХ-площади%.

TRPMS

Во второй серии экспериментов проведения реакции непрерывным способом, реакцию проводили при разных температурах и временах пребывания в ячейке (указаны в таблице 3), используя TRPMS в качестве соли фосфина:

Условия: Syrris Asia 1000 мкл проточные ячейки, MeOH/вода 7.5:2.5 (об/об, 40 мл), 19 бар, мольное соотношение МAA/BFN = 1.7, [Rh(cod)Cl]₂ (0.6 мол.%), соотношение TRPMS/Rh 10:1, Na₂CO₃ (1 мол.%).

Таблица 3. Подробности реакции в микрореакторе с использованием TRPMS в качестве соли фосфина

	Температура [°C]	Время пребывания [мин]	конв. ⁵ [%]	сел. ⁶ [%]
Ср.12	90	7	5,3	97,1
Ср.13	90	13	16,0	96,8
Ср.14	90	20	20,0	96,3
Ср.15	110	3	18,1	95,5
Ср.16	110	7	44,3	93,5
Ср.17	110	13	88,3	88,4
Ср.18	110	20	96,3	88,6
Ср.19	140	3	46,1	90,6
Ср.20	140	7	91,9	82,3
Ср.21	140	13	99,0	75,6

Ср.22	180	0	0,0	100
Ср.23	180	3	59,4	76,4
Ср.24	180	7	80,3	66,5
Ср.25	180	13	88,8	65,4

⁵ конв. = конверсия BFN (определена как относительный % площади методом ГХ (газовая хроматография))

⁶ сел. = селективность образования соединения, имеющего формулу (I-Me) (по ГХ)

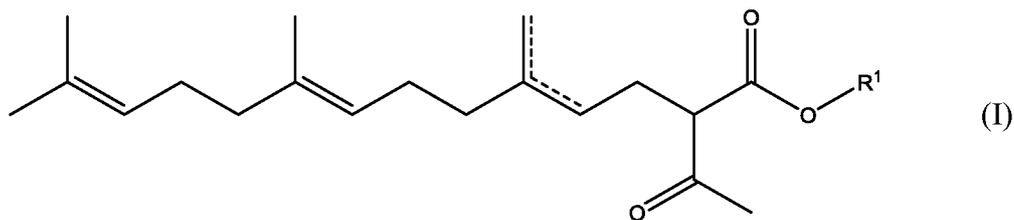
Результаты в таблицах 2 и 3 показывают, что в реакциях, проводимых непрерывным способом, можно достичь либо высокой конверсии и низкой селективности, либо низкой конверсии и высокой селективности, как изображено на фиг. 2 и 3.

При сравнении с данным в таблице 1 становится очевидно, что при проведении реакции периодическим способом можно легко достичь как конверсии выше 90%, и даже выше 95%, так и селективности выше 90%, и даже выше 92%, в частности выше 95%.

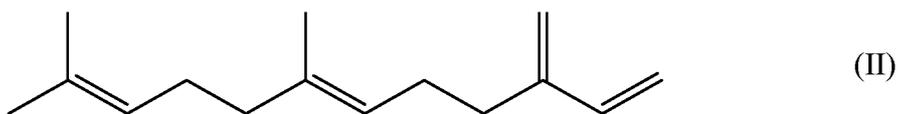
Кроме того, данные в таблицах 2 и 3 также показывают, что также для реакции, проводимой непрерывным способом, водорастворимая соль фосфина TRPMS предпочтительнее, чем TPPTS.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения, имеющего формулу (I)



путем реакции соединения, имеющего формулу (II), с соединением, имеющим формулу (III)



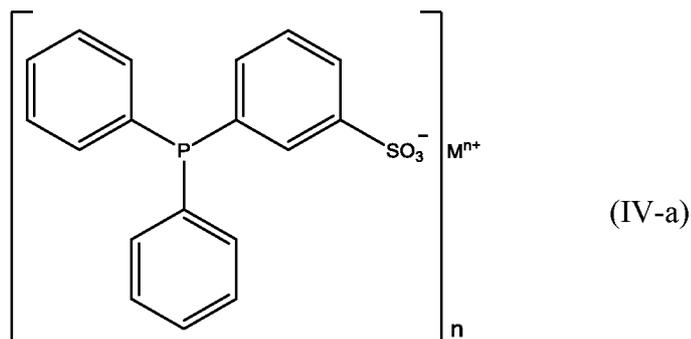
периодическим способом в присутствии

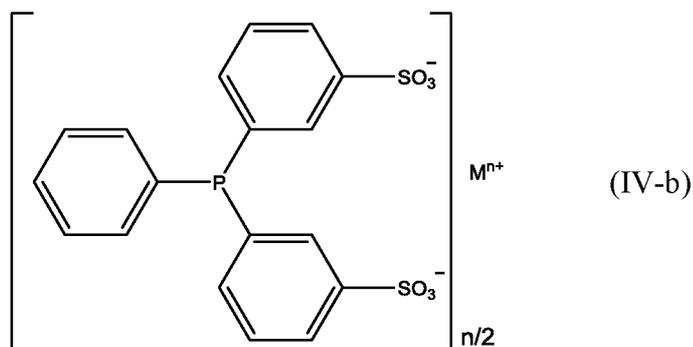
либо

i) смеси комплекса родия и водорастворимой соли фосфина, имеющей формулу (IV-a) или (IV-b),

либо

ii) комплекса родия, полученного реакцией комплекса родия и водорастворимой соли фосфина, имеющей формулу (IV-a) или (IV-b)





и в присутствии воды и органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из C₁-C₅ спиртов, алкиловых эфиров C₁-C₅ спиртов, C₂-C₆ алкандиолов, моноалкиловых эфиров C₂-C₆ алкандиолов, диалкиловых эфиров C₂-C₆ алкандиолов, сложных эфиров C₁-C₅ карбоновых кислот или дикислот, лактонов и лактамов;

где

остаток R¹ представляет собой C₁₋₁₀-алкильную группу, предпочтительно C₁₋₅-алкильную группу, более предпочтительно метильную группу;

n представляет собой число от 1 до 4, предпочтительно 1;

Mⁿ⁺ представляет собой органический или неорганический катион с зарядом +n, предпочтительно ион щелочного металла, наиболее предпочтительно Na⁺,

где пунктирная линия в формуле (I) означает углерод-углеродную двойную связь, которая расположена в одном из двух указанных положений.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что водорастворимая соль фосфина имеет формулу (IV-a).

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что комплекс родия представляет собой комплекс родия (I), скоординированного с двумя алкенами или с диеном, в частности с циклоокта-1,5-диеном или норборнадиеном, в качестве лиганда.

4. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что комплекс родия представляет собой [Rh(COD)X]₂, где COD означает циклоокта-1,5-диен, и X представляет собой галогенид, предпочтительно Cl.

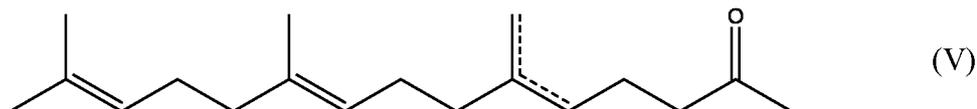
5. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что мольное соотношение комплекса родия и водорастворимой соли фосфина, имеющей формулу (IV-a) или (IV-b), составляет 3 - 50, предпочтительно 5 - 40, более предпочтительно 10 - 25.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что мольное соотношение соединения, имеющего формулу (III), и соединения, имеющего формулу (II), составляет 1 - 5, предпочтительно 1.2 - 3, наиболее предпочтительно 1.7 - 2.5.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что комплекс родия применяется в концентрации 0.01 - 0.5 мол.%, предпочтительно 0.01 – 0.05 мол.%, относительно количества соединения, имеющего формулу (II).

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что реакцию соединения, имеющего формулу (II), с соединением, имеющим формулу (III), проводят в присутствии воды и спирта, в частности этанола, при объемном соотношении воды и спирта от 5:1 до 1:10, в частности от 2:1 до 1:4, предпочтительно от 1.5:1 до 1:2.

9. Способ получения соединения, имеющего формулу (V)

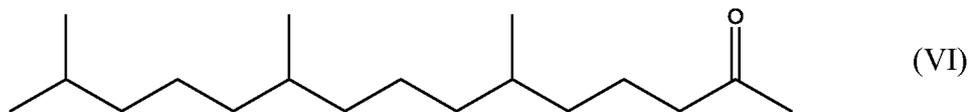


включающий стадии:

- a) получение соединения, имеющего формулу (I), способом по любому из пп. 1-8;
- b) декарбоксилирование соединения, имеющего формулу (I), полученного на стадии a), в присутствии воды с получением соединения, имеющего формулу (V);

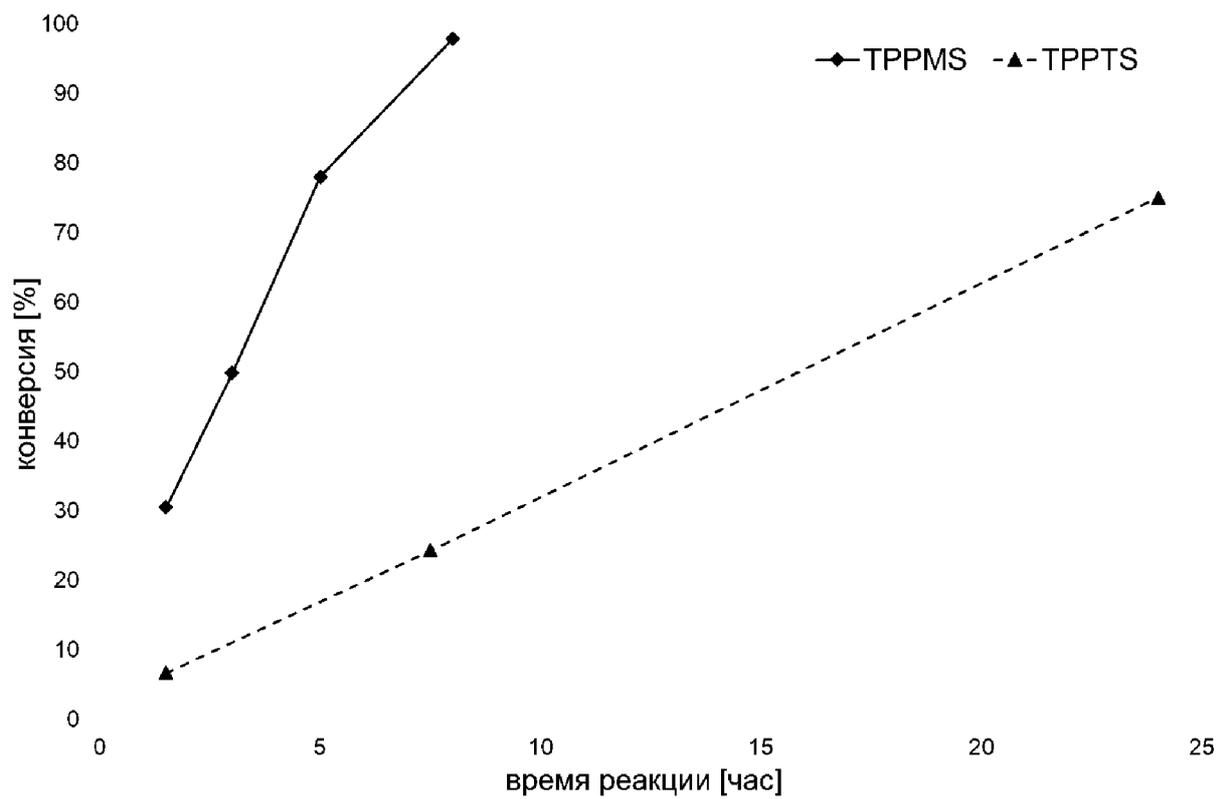
отличающийся тем, что пунктирная линия в формуле (V) означает углерод-углеродную двойную связь, которая расположена в одном из двух указанных положений.

10. Способ получения соединения, имеющего формулу (VI)

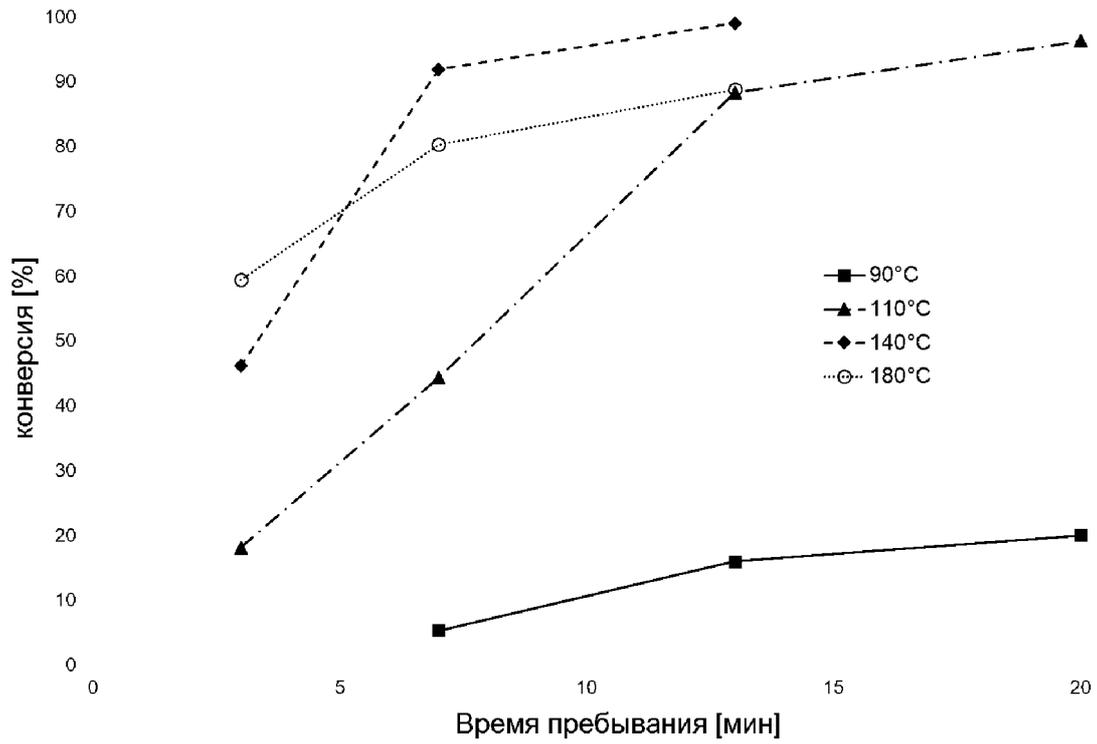


включающий стадии:

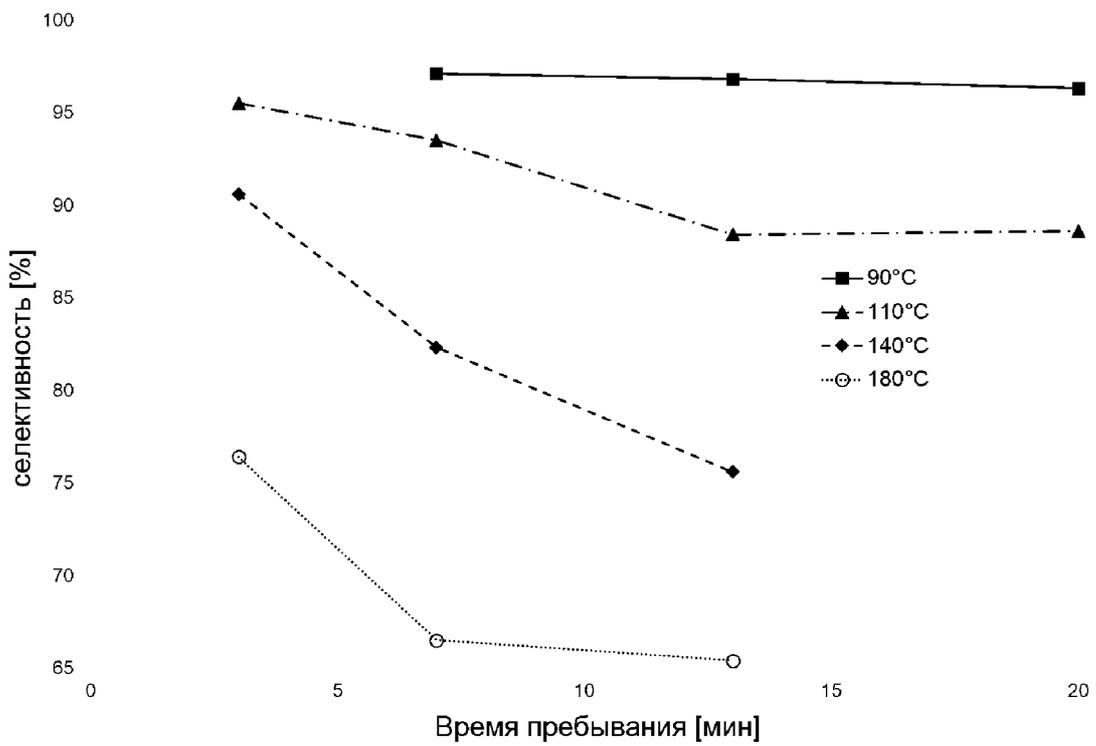
- c) получение соединения, имеющего формулу (V), способом по п. 9;
- d) гидрирование соединения, имеющего формулу (V), полученного на стадии c), с получением соединения, имеющего формулу (VI).



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3