

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.01.11

(51) Int. Cl. *C07C 1/213* (2006.01)
C07C 11/21 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.03.06

(54) НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СПРИНГЕНА

(31) 18160810.0

(32) 2018.03.08

(33) EP

(86) PCT/EP2019/055511

(87) WO 2019/170712 2019.09.12

(71) Заявитель:

ДСМ АйПи АССЕТС Б.В. (NL)

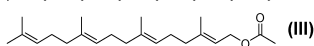
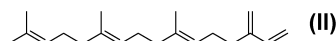
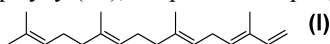
(72) Изобретатель:

**Бёмер Рафаэль, Бонрат Вернер,
Мюллер Марк-Андре, Вустенберг
Беттина (CH)**

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

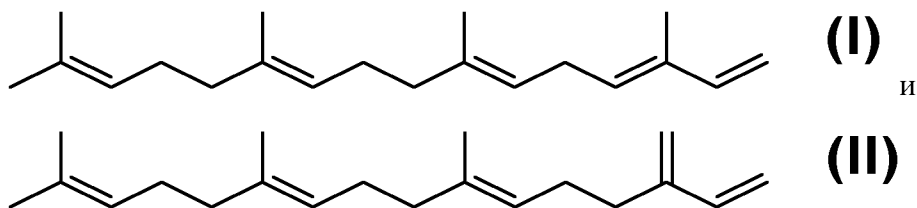
(57) Настоящее изобретение касается нового способа получения спрингена, в частности способа получения смеси соединения, имеющего формулу (I), и соединения, имеющего формулу (II), в котором соединение, имеющее формулу (III), нагревают в присутствии катализатора.



НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СПРИНГЕНА

Настоящее изобретение относится к новому способу получения спрингена (смесь α -спрингена и β -спрингена).

Спринген в контексте настоящего изобретения представляет собой смесь α -спрингена (соединение, имеющее формулу (I)) и β -спрингена (соединение, имеющее формулу (II))



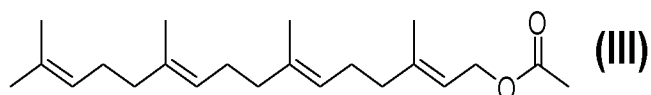
В природе спринген обнаруживается в половом аттрактанте спрингбока (южноафриканская газель).

Спринген является очень полезным соединением в области химии изопреноидов.

Вследствие важности спрингена существует постоянная потребность в эффективном способе его получения.

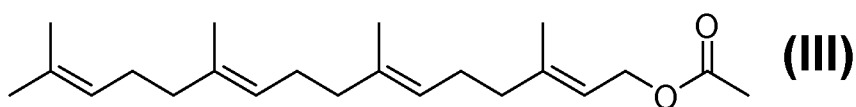
Целью настоящего изобретения является нахождение улучшенного способа синтеза спрингена.

Было неожиданно обнаружено, что спринген можно получить из геранилгеранилацетата (соединение, имеющее формулу (III))

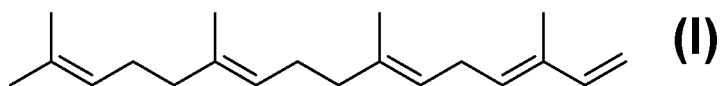


с хорошим выходом.

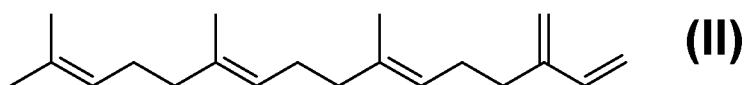
Редакционная схема следующая:



↓ стадия (i)



+



При использовании геранилгераниола или гераниллиналаола в качестве исходного соединения, конверсии в данной реакции не наблюдали.

Поэтому было неожиданным, что данная реакция очень хорошо работает при использовании геранилгеранилацетата в качестве исходного соединения.

Исходное вещество (соединение, имеющее формулу (III)) доступно из коммерческих источников, или его можно получить конденсацией более распространенного натурального терпена гераниола с уксусной кислотой.

Стадия (i)

На стадии (i) в качестве исходного соединения используется соединение, имеющее формулу (III).

Реакцию на стадии (i) обычно проводят в по меньшей мере одном растворителе.

Подходящими растворителями являются полярные апротонные растворители, такие как ДМСО, карбонаты, сложные эфиры и кетоны.

Реакцию на стадии (i) обычно проводят при повышенной температуре (обычно выше 30°C, обычно в диапазоне 30°C – 80°C).

Реакцию на стадии (i) обычно проводят в атмосфере инертного газа.

Реакция на стадии (i) представляет собой реакцию элиминирования, которую обычно и предпочтительно проводят в присутствии катализатора.

Реакцию предпочтительно проводят в присутствии сильного гетероциклического органического основания и металлсодержащего катализатора. Подходящими органическими основаниями являются:

1,8-диазабигло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабигло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), основание Трегера ((1*RS*,9*RS*)-5,13-диметил-1,9-дiazатетрацикло[7.7.1.0^{2,7}.0^{10,15}]гепта-

дека-2(7),3,5,10(15),11,13-гексаен), полиаминофосфазены (супероснования Швезингера) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO).

Металлсодержащие катализаторы предпочтительно выбраны из группы Ni, Pd и Pt, и таких соединений, как $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Ni}(\text{P}o\text{Tol}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{P}o\text{Tol}_3)_4$, $\text{Pt}(\text{P}o\text{Tol}_3)_4$, $\text{Ni}(\text{OPPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OPPh}_3)_4$, $\text{Pt}(\text{OPPh}_3)_4$, $\text{Ni}(\text{P}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})_3)_4$, $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})_3)_4$ и $\text{Pt}(\text{P}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})_3)_4$, где $\text{C}_{1-6}\text{-алкил}$ может быть линейным или разветвленным.

Полученный продукт (соединения, имеющие формулу (I) и (II)) можно затем выделить и очистить известными методами. Соединения, имеющие формулу (I) и (II), можно разделить, если это необходимо.

Смесь, которую получают способом по настоящему изобретению, обычно содержит больше соединения, имеющего формулу (II), чем соединения, имеющего формулу (I).

Получают смесь, имеющую соотношение соединения, имеющего формулу (II), к соединению, имеющему формулу (I), от 10:1 до 2:1.

Выходы, которых можно добиться в способе по настоящему изобретению, хорошие.

Полученный продукт можно применять сам по себе или как указано выше в качестве структурного элемента (билдинг-блока) в области химии терпеноидов.

Приведенные ниже примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения. Температура приведена в °C, и все проценты даны по массе.

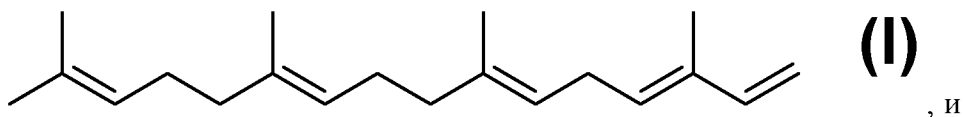
Примеры

Пример 1: Отщепление уксусной кислоты от геранилгеранилацетата

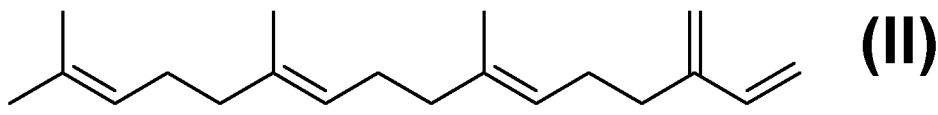
В атмосфере инертного газа растворяли геранилгеранилацетат (1,3 ммоль) в безводном ДМСО (2,5 мл). При перемешивании добавляли DBU (2 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7 мол.%), и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 15 минут. По прошествии 3 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в делительную воронку, содержащую 20 мл этилацетата. Органическую фазу промывали водой (2 x 20 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл). Водные слои экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и упаривали при пониженном давлении. Продукт получали в виде изомерной смеси β- и α-спрингена (7:3) с выходом 66%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

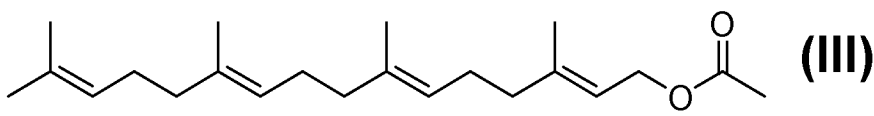
1. Способ получения смеси соединения, имеющего формулу (I)



соединения, имеющего формулу (II)



в котором соединение, имеющее формулу (III)



нагревают в присутствии катализатора.

2. Способ по п. 1, где указанную реакцию проводят в по меньшей мере одном полярном апротонном растворителе (предпочтительно ДМСО).

3. Способ по любому из предшествующих пунктов, где реакцию на стадии (i) проводят при температуре 30°C – 120°C.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где реакцию на стадии (i) проводят в атмосфере инертного газа.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, где катализатор выбирают из сильного основания, выбранного из группы, состоящей из 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), основания Трегера ((1RS,9RS)-5,13-диметил-1,9-дiazатетрацикло[7.7.1.0²,7.0¹⁰,15]гептадека-2(7),3,5,10(15),11,13-гексаена), полиаминофосфазенов (супероснования Швезингера) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), и комплекса переходного металла, выбранного из группы, состоящей из Ni(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₄, Pt(PPh₃)₄, Ni(P*o*Tol₃)₄, Pd(P*o*Tol₃)₄, Pt(P*o*Tol₃)₄, Ni(OPPh₃)₄, Pd(OPPh₃)₄, Pt(OPPh₃)₄, Ni(P(C₁₋₆-алкил)₃)₄, Pd(P(C₁₋₆-алкил)₃)₄ и Pt(P(C₁₋₆-алкил)₃)₄, где C₁₋₆-алкил может быть линейным или разветвленным.