

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291793 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.14

(51) Int. Cl. C07C 403/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.15

(54) СПОСОБ ДЕГИДРИРОВАНИЯ

(31) 19219361.3

(32) 2019.12.23

(33) EP

(86) PCT/EP2020/086170

(87) WO 2021/130057 2021.07.01

(71) Заявитель:
ДСМ АйПи АССЕТС Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:

Бонрат Вернер, Мюллер Марк-Андре,
Вюстенберг Беттина, Циммерманн
Виктор (CH)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение касается нового соединения и дегидрирования этого соединения с получением ретиналя.

A1

202291793

202291793

A1

СПОСОБ ДЕГИДРИРОВАНИЯ

Настоящее изобретение касается нового соединения, которое может применяться в способе получения ретиналя (путем дегидрирования).

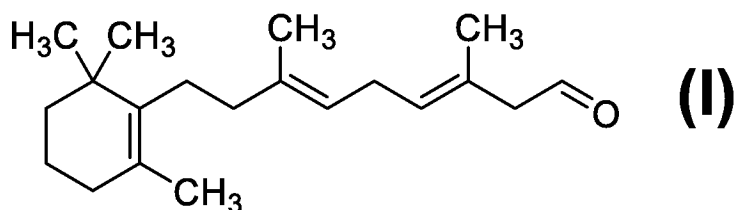
Ретиналь представляет собой важное соединение, которое может применяться само по себе или для получения других производных витамина А (таких как, например, сложные эфиры).

Вследствие его важности, всегда есть потребность в новом и улучшенном способе получения ретиналя.

Целью настоящего изобретения было нахождение нового и улучшенного способа получения ретиналя.

Было обнаружено, что найденный способ позволяет ввести две двойные связи за одну стадию в мягких условиях реакции.

В новом способе используется соединение формулы (I)

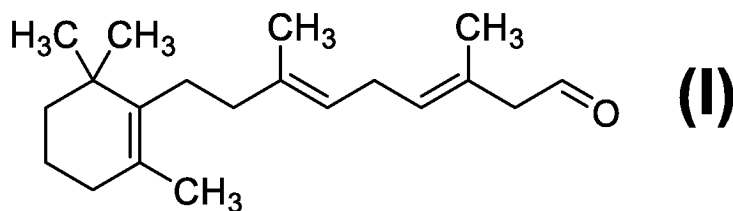


в качестве исходного вещества.

Соединение формулы (I) может находиться в любой из 4 возможных изомерных конфигураций.

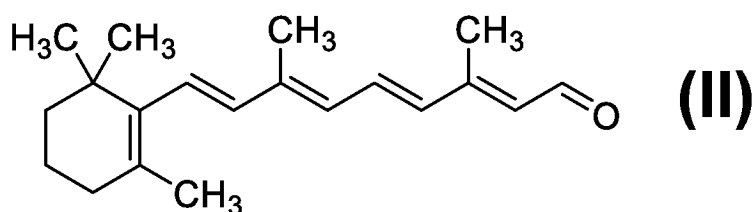
Соединение формулы (I) является новым соединением.

Таким образом, настоящее изобретение касается соединения формулы (I)



Соединение формулы (I) можно легко получить способами, известными в предшествующем уровне техники. Синтез соединения формулы (I) раскрыт ниже.

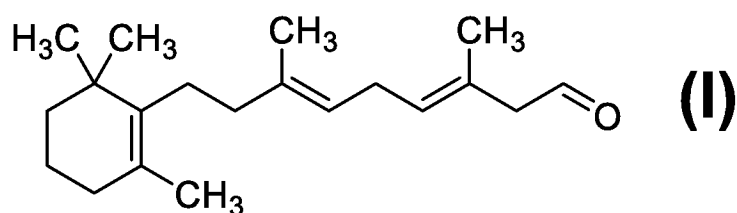
Как указано выше, соединение формулы (I) является очень полезным соединением в синтезе ретиналя, который представляет собой соединение формулы (II)



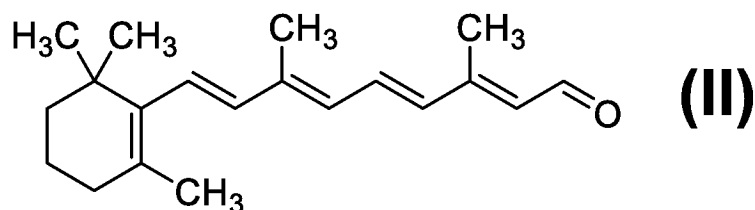
Что касается соединения формулы (I), соединение формулы (II) может иметь любую изомерную конфигурацию.

Новый способ дегидрирования по настоящему изобретению позволяет ввести две двойные связи за одну стадию.

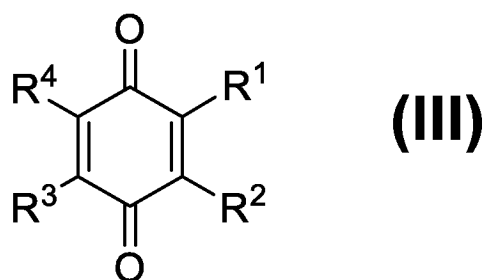
Таким образом, настоящее изобретение касается также дегидрирования (ДГ) следующего соединения формулы (I)



до соединения формулы (II)



в присутствии по меньшей мере одного окислителя формулы (III)



где

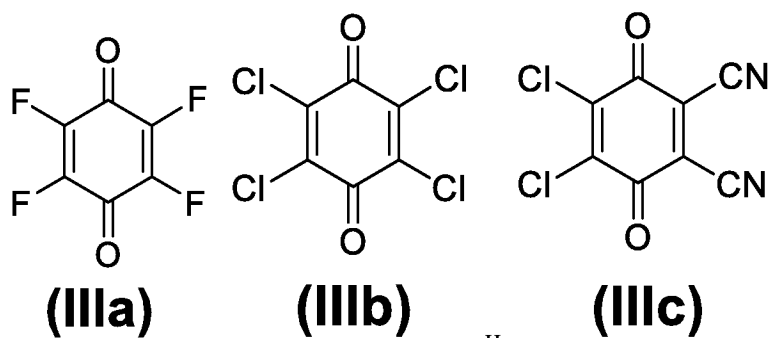
R¹ представляет собой CN, Cl или F,

R² представляет собой CN, Cl или F,

R³ представляет собой H, CH₃, Cl или F, и

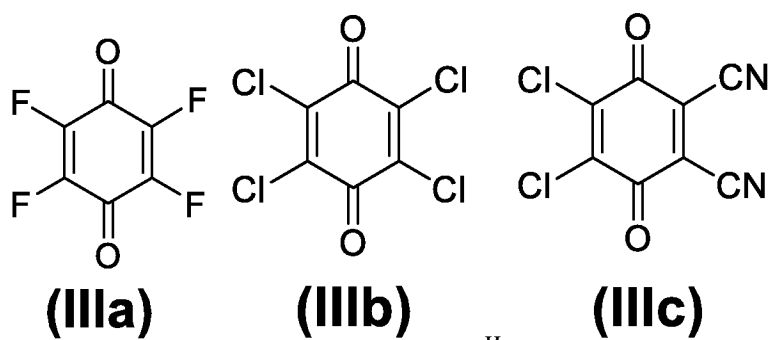
R⁴ представляет собой H, CH₃, Cl или F.

Предпочтительными окислителями формулы (III) являются окислители, имеющие следующие формулы (IIIa), (IIIb) и (IIIc):

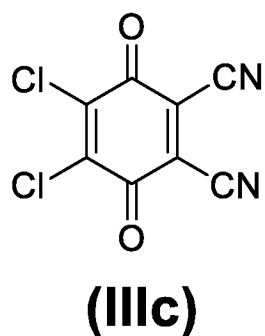


Особенно предпочтительным является соединение формулы (IIIc).

Таким образом, настоящее изобретение касается дегидрирования (ДГ1), которое представляет собой дегидрирование (ДГ), где окислитель выбран из группы, состоящей из соединений формул (IIIa), (IIIb) и (IIIc)



Таким образом, настоящее изобретение касается дегидрирования (ДГ1), которое представляет собой дегидрирование (ДГ), где окислитель представляет собой соединение формулы (IIIc)



Количество окислителя формулы (III), применяющегося в способе по настоящему изобретению, может варьироваться. Количество окислителя формулы (III) обычно составляет от 0.5 моль-эквивалентов до 5 моль-эквивалентов (относительно соединения формулы (I)). Предпочтительно от 0.5 до 3 моль-эквивалентов (относительно соединения формулы (I)).

Таким образом, настоящее изобретение касается дегидрирования (ДГ2), которое представляет собой дегидрирование (ДГ) или (ДГ1), где количество окислителя формулы

(III) составляет от 0.5 моль-эквивалентов до 5 моль-эквивалентов (относительно соединения формулы (I)).

Таким образом, настоящее изобретение касается дегидрирования (ДГ2'), которое представляет собой дегидрирование (ДГ) или (ДГ1), где количество окислителя формулы (III) составляет от 0.5 моль-эквивалентов до 3 моль-эквивалентов (относительно соединения формулы (I)).

Способ по настоящему изобретению можно также проводить в присутствии по меньшей мере одного дополнительного соединения. Такое дополнительное соединение обычно выбирают из группы, состоящей из триэтанолamina, пиридина, бутилгидрокситолуола, гидрохинона и триэтоксиamina.

Дополнительное соединение(-я) добавляют в количестве 0.001 – 1 моль-эквивалентов (относительно соединения формулы (I)), предпочтительно 0.003 – 1 моль-эквивалентов (относительно соединения формулы (I)).

Таким образом, настоящее изобретение касается дегидрирования (ДГ3), которое представляет собой дегидрирование (ДГ), (ДГ1), (ДГ2) или (ДГ2'), где процесс проводят в присутствии по меньшей мере одного дополнительного соединения.

Таким образом, настоящее изобретение касается дегидрирования (ДГ3'), которое представляет собой дегидрирование (ДГ), (ДГ1), (ДГ2) или (ДГ2'), где дополнительное соединение выбрано из группы, состоящей из триэтанолamina, пиридина, бутилгидрокситолуола, гидрохинона и триэтоксиamina.

Таким образом, настоящее изобретение касается дегидрирования (ДГ3''), которое представляет собой дегидрирование (ДГ), (ДГ1), (ДГ2) или (ДГ2'), где дополнительное соединение добавляют в количестве 0.001 – 1 моль-эквивалентов (относительно соединения формулы (I)).

Таким образом, настоящее изобретение касается дегидрирования (ДГ3'''), которое представляет собой дегидрирование (ДГ), (ДГ1), (ДГ2) или (ДГ2'), где дополнительное соединение добавляют в количестве 0.003 – 1 моль-эквивалентов (относительно соединения формулы (I)).

Реакцию обычно проводят в инертном растворителе. Растворитель обычно представляет собой апротонный растворитель, такой как ароматический углеводород (например, бензол или толуол), этилацетат, ТГФ, 2-метилтетрагидрофуран или 1,4-диоксан.

Таким образом, настоящее изобретение касается дегидрирования (ДГ4), которое представляет собой дегидрирование (ДГ), (ДГ1), (ДГ2), (ДГ2'), (ДГ3), (ДГ3'), (ДГ3'') или

(ДГЗ'''), где процесс проводят в присутствии по меньшей мере одного инертного растворителя.

Таким образом, настоящее изобретение касается дегидрирования (ДГ4'), которое представляет собой дегидрирование (ДГ4), где растворитель представляет собой протонный растворитель.

Таким образом, настоящее изобретение касается дегидрирования (ДГ4''), которое представляет собой дегидрирование (ДГ4), где растворитель выбран из группы, состоящей из ароматического углеводорода (например, бензол или толуол), этилацетата, ТГФ, 2-метилтетрагидрофурана или 1,4-диоксана.

Процесс по настоящему изобретению обычно проводят при повышенных температурах. Обычно процесс по настоящему изобретению проводят при температуре от 0°C до 150°C, предпочтительно от 30°C до 150°C, более предпочтительно от 60°C до 150°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается дегидрирования (ДГ5), которое представляет собой дегидрирование (ДГ), (ДГ1), (ДГ2), (ДГ2'), (ДГ3), (ДГ3'), (ДГ3''), (ДГ3'''), (ДГ4), (ДГ4') или (ДГ4''), где процесс проводят при температуре от 0°C до 150°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается дегидрирования (ДГ5'), которое представляет собой дегидрирование (ДГ), (ДГ1), (ДГ2), (ДГ2'), (ДГ3), (ДГ3'), (ДГ3''), (ДГ3'''), (ДГ4), (ДГ4') или (ДГ4''), где процесс проводят при температуре от 30°C до 150°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается дегидрирования (ДГ5''), которое представляет собой дегидрирование (ДГ), (ДГ1), (ДГ2), (ДГ2'), (ДГ3), (ДГ3'), (ДГ3''), (ДГ3'''), (ДГ4), (ДГ4') или (ДГ4''), где процесс проводят при температуре от 60°C до 150°C.

Как указано выше, новое соединение формулы (I) можно получить способом, известным в предшествующем уровне техники.

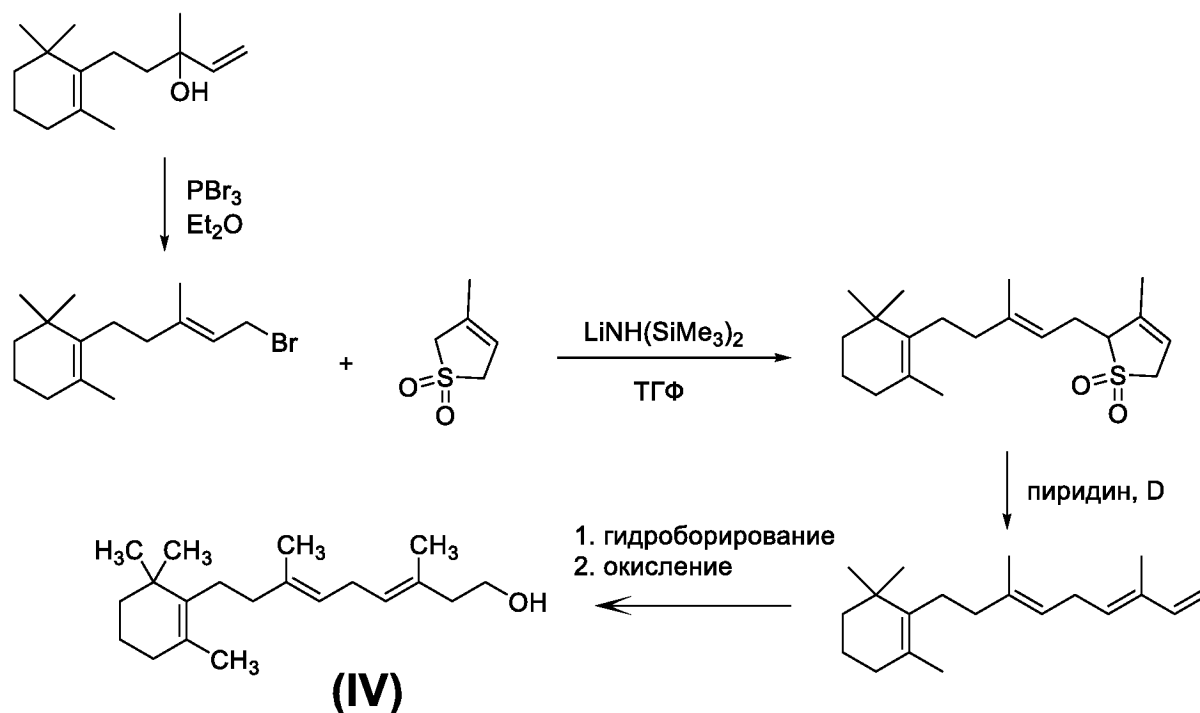
Предпочтительным путем синтеза соединения формулы (I) является следующий:

Соединение формулы (IV) окисляют до соединения формулы (I):



Используют такие же условия реакции, как описано в работе J. M. Hoover, S. S. Stahl, J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 16901-16910.

Соединение формулы (IV) можно получить согласно следующей схеме синтеза:



Приведенный ниже пример служит для иллюстрации настоящего изобретения. Температура приведена в °С, все проценты даны по весу.

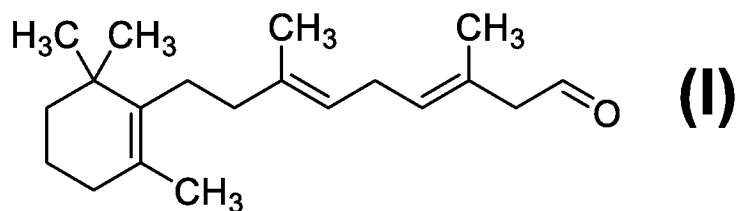
Примеры

Пример 1:

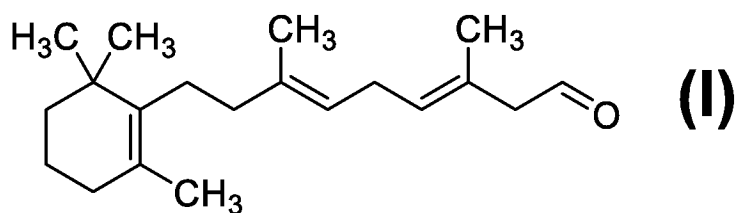
(3E,6E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-3,6-диеналь (88 мг, 0.3 ммоль; 1.0 экв), триэтаноламин (3.1 мг, 0.02 ммоль, 0.07 экв) и сухой толуол (4.0 мл) помещали в высушенную двугорлую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и обратным холодильником, в атмосфере аргона. Добавляли раствор DDQ (71 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв) в 1.0 мл сухого толуола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 часа. Смесь нагревали до 90°C и добавляли раствор DDQ (73 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв) в 1.0 мл сухого толуола. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 30 минут. Затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через стеклянный фильтр. Все летучие компоненты упаривали при пониженном давлении (40°C, 5 мбар), получая продукт в виде темно-красного масла.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

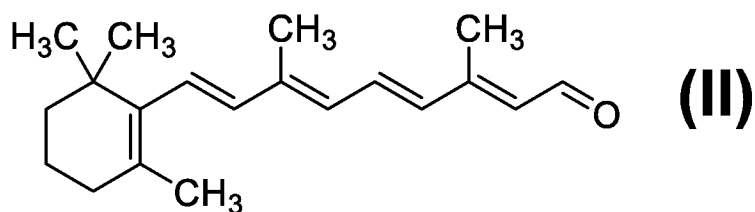
1. Соединение формулы (I)



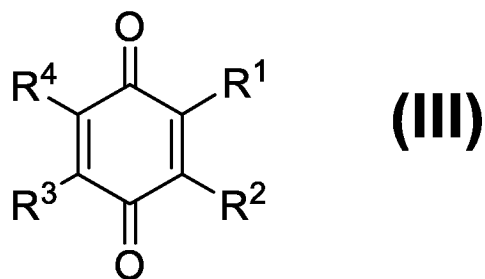
2. Дегидрирование соединения формулы (I)



до соединения формулы (II)



в присутствии по меньшей мере одного окислителя формулы (III)



где

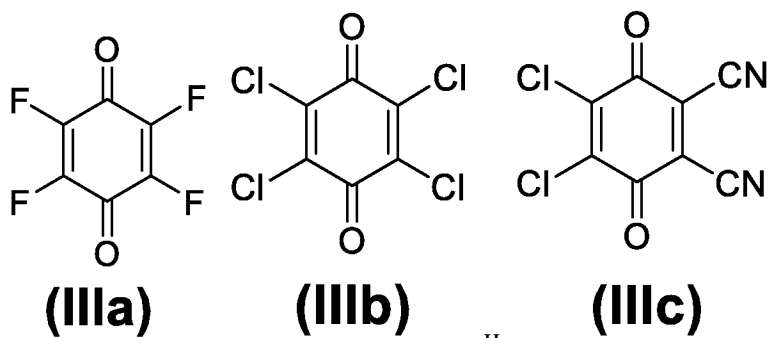
R^1 представляет собой CN, Cl или F,

R^2 представляет собой CN, Cl или F,

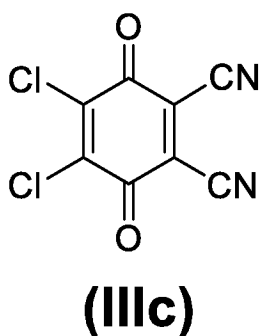
R^3 представляет собой H, CH_3 , Cl или F, и

R^4 представляет собой H, CH_3 , Cl или F.

3. Дегидрирование по п. 2, где окислитель формулы (III) выбран из группы, состоящей из соединений формул (IIIa), (IIIb) и (IIIc)



4. Дегидрирование по п. 2, где окислитель представляет собой соединение формулы (IIIc)



5. Дегидрирование по любому из предшествующих пп. 2 - 4, где количество окислителя формулы (III) составляет от 0.5 моль-эквивалентов до 5 моль-эквивалентов (относительно соединения формулы (I)).
6. Дегидрирование по любому из предшествующих пп. 2 - 4, где количество окислителя формулы (III) составляет от 0.5 моль-эквивалентов до 3 моль-эквивалентов (относительно соединения формулы (I)).
7. Дегидрирование по любому из предшествующих пп. 2 - 6, где процесс проводят в присутствии по меньшей мере одного дополнительного соединения.
8. Дегидрирование по п. 7, где дополнительное соединение выбрано из группы, состоящей из триэтанолamina, пиридина, бутилгидрокситолуола, гидрохинона и триэтоксиamina.
9. Дегидрирование по пп. 7 или 8, где дополнительное соединение добавляют в количестве 0.001 – 1 моль-эквивалентов (относительно соединения формулы (I)).

10. Дегидрирование по пп. 7 или 8, где дополнительное соединение добавляют в количестве 0.003 – 1 моль-эквивалентов (относительно соединения формулы (I)).
11. Дегидрирование по любому из предшествующих пп. 2 -10, где процесс проводят в присутствии по меньшей мере одного инертного растворителя.
12. Дегидрирование по п. 11, где растворитель выбран из группы, состоящей из ароматического углеводорода (например, бензол или толуол), этилацетата, ТГФ, 2-метилтетрагидрофурана или 1,4-диоксана.
13. Дегидрирование по любому из предшествующих пп. 2 - 11, где процесс проводят при температуре от 0°C до 150°C.
14. Дегидрирование по пп. 7 или 8, где процесс проводят при температуре от 6°C до 150°C.