

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292772 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.11.18

(51) Int. Cl. C07D 333/48 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.03.22

---

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ СУЛЬФОЛЕНОВЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ

---

(31) 20167023.9

(32) 2020.03.31

(33) EP

(86) PCT/EP2021/057242

(87) WO 2021/197889 2021.10.07

(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 способа получения определенных новых интермедиатов, которые предпочтительно применяются в получении витамина А, ацетата витамина А или β-каротина и его производных, например кантаксантина, астаксантина или зеаксантина.

A1

202292772

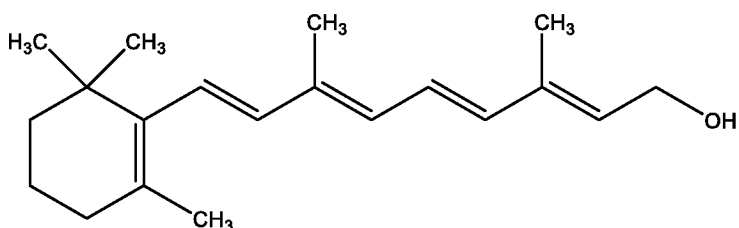
202292772

A1

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ СУЛЬФОЛЕНОВЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ

Настоящее изобретение касается нового способа получения новых определенных интермедиатов, которые предпочтительно применяются в получении витамина А, ацетата витамина А, или  $\beta$ -каротина и его производных, например, кантаксантина, астаксантина или зеаксантина. В особенности следует указать, что новые соединения могут применяться как интермедиаты (строительные блоки) в синтезе витамина А или  $\beta$ -каротина, предпочтительно витамина А.

Витамин А или его производные, такие как ацетат витамина А



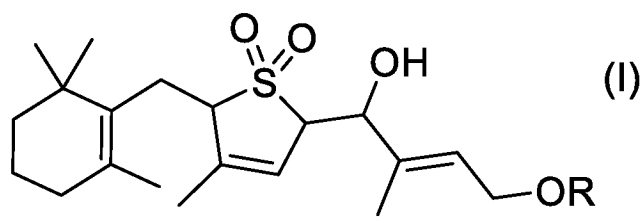
(все-Е)-ретинол (витамин А)

являются важными ингредиентами для многих областей применения. Витамин А участвует в различных функциях организма, таких как, например, зрение, транскрипция генов, работа иммунной системы, метаболизм костей, гемопоэз, поддержание здоровья кожи и клеток, антиоксидантная функция.

Вследствие важности витамина А (и его производных) и сложности его синтеза, имеется постоянная потребность в улучшенных способах его получения.

Целью настоящего изобретения является нахождение легкодоступных соединений, которые могут применяться в улучшенном синтезе витамина А или его производных, или  $\beta$ -каротина, предпочтительно витамина А (ацетата). Поставленная цель была достигнута благодаря синтезу, раскрытому и описанному ниже.

Новые интермедиаты, получаемые способом по настоящему изобретению, представляют собой соединения формулы (I)



где

R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n представляет собой целое число от 0 до 14, или

R представляет собой  $-X(C_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-X(C_6H_5)_3$ , где X представляет собой Si

или Ge

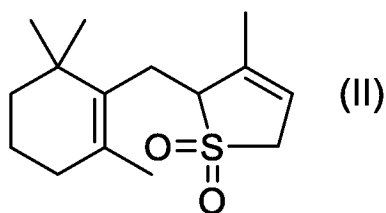
или R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметиловый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир,

которые представляют собой идеальные интермедиаты (в особенности) для получения витамина А (и/или его производных).

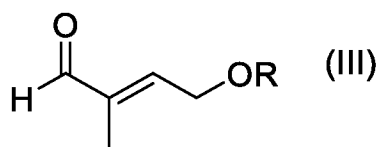
Получение витамина А (и/или его производных) раскрыто и описано ниже.

Соединения формулы (I), (II) и (III) имеют несколько диастереомерных форм. Даже когда это не выражено в явном виде, все эти формы заявлены и раскрыты формулами Маркуша соединений по настоящему изобретению.

Для получения соединения формулы (I), соединение формулы (II)



вводят в реакцию с соединением формулы (III)



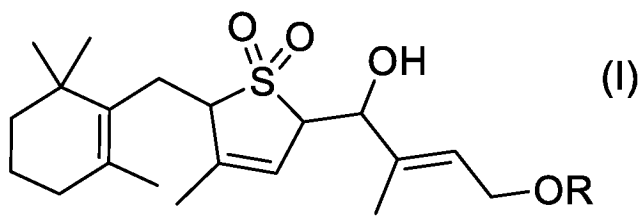
где

где R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n представляет собой целое число от 0 до 14, или

R представляет собой  $-X(C_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-X(C_6H_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge

или R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметиловый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P) получения соединения формулы (I)



где

R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n представляет собой целое число от 0 до 14, предпочтительно от 0 до 10, более предпочтительно 0 или 1, наиболее

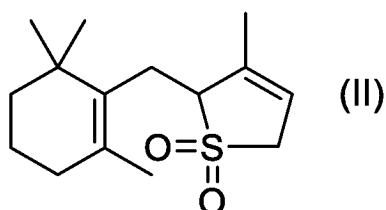
предпочтительно 1, или

R представляет собой  $-X(C_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-X(C_6H_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge,

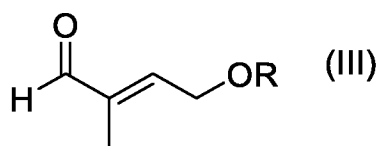
или

R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметиловый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир,

отличающегося тем, что соединение формулы (II)

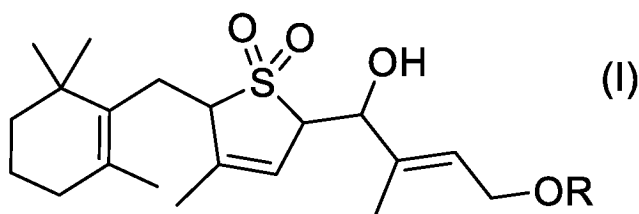


реагирует с соединением формулы (III)



где R имеет те же значения, которые указаны для соединения формулы (I).

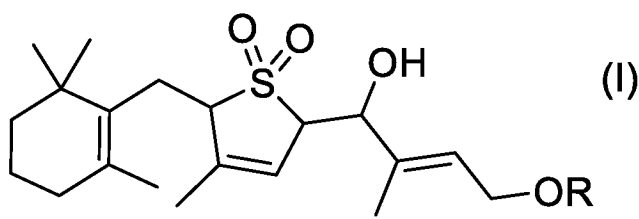
Таким образом, настоящее изобретение касается также способа (P') получения соединения формулы (I)



где

R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n представляет собой целое число от 0 до 10.

Таким образом, настоящее изобретение касается также способа (P'') получения соединения формулы (I)

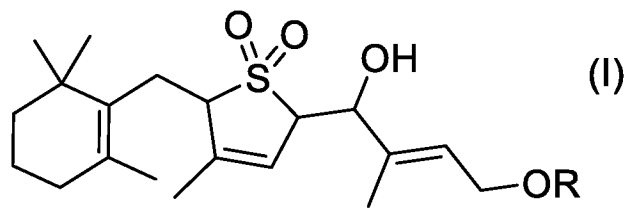


где

R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n равен 0 или 1.

Таким образом, настоящее изобретение касается также способа (P''') получения

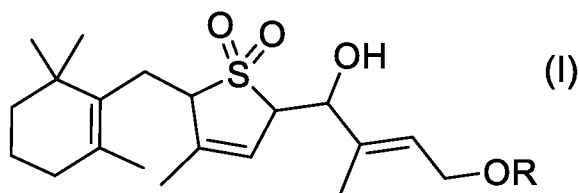
соединения формулы (I)



где

R представляет собой H или  $-(\text{CO})-(\text{CH}_2) \text{CH}_3$ .

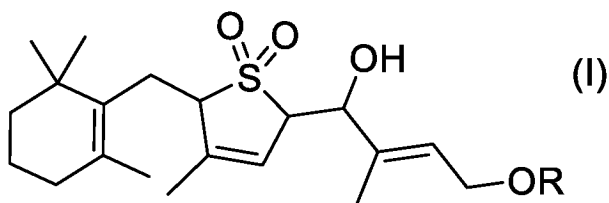
Таким образом, настоящее изобретение касается также способа (P''''') получения соединения формулы (I)



где

R представляет собой  $-\text{X}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-\text{X}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge.

Таким образом, настоящее изобретение касается также способа (P''''') получения соединения формулы (I)



где

R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметиловый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир.

В предшествующем уровне техники описано как получать соединения формулы (II) (например, см. Desai et al. Tetrahedron, 1992, 48, 481 – 490 или Kienzle et al. Helvetica Chimica Acta, 1975, 58, 27 – 40.)

Способ по настоящему изобретению обычно осуществляют в присутствии сильного основания, такого как основание Шлезингера, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин, диизопропиламид лития, н-бутиллитий, гексиллитий, трет-бутиллитий, втор-бутиллитий, амид металла (таких металлов как Na, K и Cs), гексаметилдисилазан лития, гидрид металла (таких металлов как Na, Mg, K и Cs), гидроксид металла (таких металлов как Na, K и Cs), алкоксид металла (таких металлов как Na, K и Cs) или гексаметилдисилазан

натрия.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P''''), (P''''') или (P'''''), где процесс проводят в присутствии по меньшей мере одного сильного основания.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1'), который представляет собой способ (P1), где указанное по меньшей мере одно сильное основание выбрано из группы, состоящей из основания Шлезингера, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, диизопропиламида лития, н-бутиллития, гексиллития, трет-бутиллития, втор-бутиллития, амида металла (где металлы выбраны из группы, состоящей из Na, K и Cs), гексаметилдисилазана лития, гидрида металла (где металлы выбраны из группы, состоящей из Na, Mg, K и Cs), гидроксида металла (где металлы выбраны из группы, состоящей из Na, K и Cs), алкоксида металла (где металлы выбраны из группы, состоящей из Na, K и Cs) и гексаметилдисилазана натрия.

Способ по настоящему изобретению обычно осуществляют в инертном растворителе. Предпочтительно, растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. Более предпочтительно, растворитель выбран из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, ТГФ, метил ТГФ или простых эфиров (таких как диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и краун-эфиры).

Можно также применять смесь растворителей, в которой один растворитель также может представлять собой неполярный растворитель (такой как гептан, н-пентан и другие углеводороды).

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P''''), (P'''''), (P1) или (P1'), где процесс проводят в по меньшей мере одном инертном растворителе.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2'), который представляет собой способ (P2), где растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2''), который представляет собой способ (P2) или (P4'), где указанный по меньшей мере один растворитель выбран из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, ТГФ, метил ТГФ и простых эфиров.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2'''), который представляет собой способ (P2) или (P4'), где указанный по меньшей мере один растворитель выбран из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, ТГФ, метил ТГФ и простых эфиров, выбранных из группы, состоящей из диэтилового эфира, 1,4-

диоксана, 1,2-диметоксиэтана и краун-эфиров.

Способ по настоящему изобретению обычно осуществляют при низкой температуре. Обычно диапазон температуры составляет от  $-100^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ , предпочтителен диапазон температур от  $-95^{\circ}\text{C}$  до  $5^{\circ}\text{C}$ .

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P3), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P'''), (P'''), (P1), (P1'), (P2), (P2'), (P2'') или (P2'''), где процесс проводят в диапазоне температур от  $-100^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ .

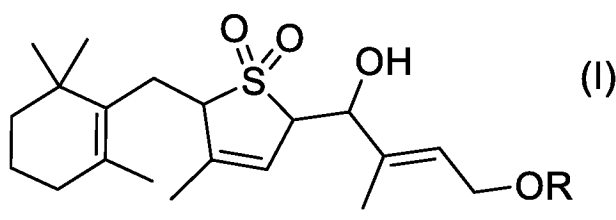
Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P3'), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P'''), (P'''), (P1), (P1'), (P2), (P2'), (P2'') или (P2'''), где процесс проводят в диапазоне температур от  $-95^{\circ}\text{C}$  до  $5^{\circ}\text{C}$ .

Исходные вещества, которые представляют собой соединения формулы (II) и формулы (III), можно применять в эквимольных количествах. Но можно также использовать избыток одного из исходных веществ. Обычно мольное соотношение соединения формулы (II) к соединению формулы (III) составляет от 1:2 до 2:1.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P4), который представляет собой способ (P), (P), (P'), (P''), (P'''), (P'''), (P'''), (P1), (P1'), (P2), (P2'), (P2''), (P2'''), (P3) или (P3'), где мольное соотношение соединения формулы (II) к соединению формулы (III) составляет от 1:2 до 2:1.

Продукты, получаемые способом по настоящему изобретению (соединение формулы (I)), представляют собой новые идеальные интермедиаты. Особенно для получения витамина А и его производных.

Таким образом, настоящее изобретение касается соединений формулы (I)



где

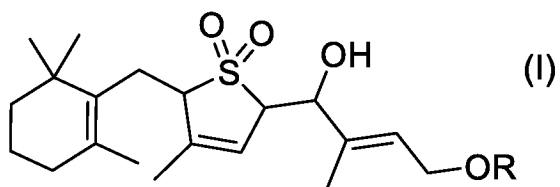
R представляет собой H или  $-(\text{CO})-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ , где n представляет собой целое число от 0 до 14, или

R представляет собой  $-\text{X}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-\text{X}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge,

или

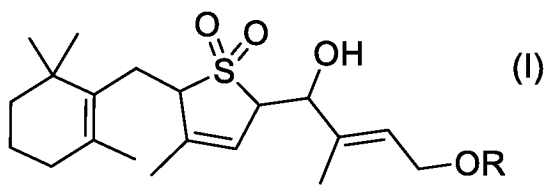
R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметиловый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир.

Предпочтительно, настоящее изобретение касается соединений формулы (I)



где R представляет собой  $-(\text{CO})-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ , где n представляет собой целое число от 0 до 10.

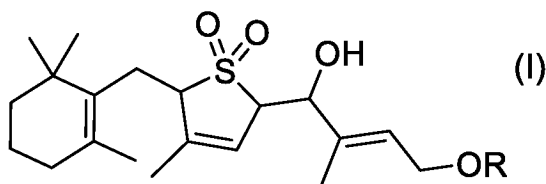
Более предпочтительно, настоящее изобретение касается соединений формулы (I)



где R представляет собой  $-(\text{CO})-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ , где n равен 0 или 1.

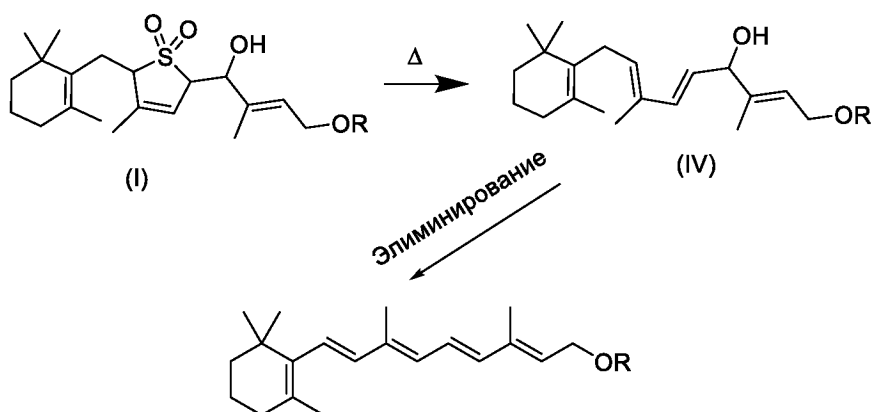
Наиболее предпочтительно, настоящее изобретение касается соединения формулы

(I)



где R представляет собой  $-(\text{CO})-(\text{CH}_2)\text{CH}_3$ .

На следующей схеме изображено как можно получить витамин А (или его производные).



R имеет значения, указанные выше.

Приведенные ниже примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения.

Температура дана в  $^{\circ}\text{C}$ , а все проценты приведены по весу.

### Примеры

#### Пример 1: Синтез интермедиата

3-Метил-2-((2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2,5-дигидротиофена 1,1-



диоксид (5.65 г, 20.1 ммоль; 1.0 экв.), (Е)-3-метил-4-оксобут-2-ен-1-ил ацетат (2.95 г, 20.8 ммоль; 1.03 экв.) и безводный тетрагидрофуран (40.0 мл) помещали в сухую четырехгорлую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, термометром и обратным холодильником, в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до  $-76^{\circ}\text{C}$ . Диизопропиламид лития (20.0 мл, 20.0 ммоль, 0.99 экв., 1М раствор в смеси тетрагидрофуран/гексан,  $d = 0.719$  г/мл) добавляли по каплям в течение 40 минут. Реакционную смесь перемешивали при  $-76^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. После этого убирали охлаждающую баню и добавляли полунасыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл). Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (150 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали диэтиловым эфиром (150 мл). Органические слои промывали полунасыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл), водой ( $2 \times 100$  мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл). Объединенные органические слои фильтровали через слой хлопковой ваты. Все летучие компоненты упаривали при  $40^{\circ}\text{C}$  (5 мбар).

Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ), получая продукты с выходом 45%.

#### **Пример 2:** Синтез соединения IV

(Е)-4-гидрокси-3-метил-4-(4-метил-1,1-диоксидо-5-((2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2,5-дигидротиофен-2-ил)бут-2-ен-1-ил ацетат (55 мг, 0.13 ммоль; 1.0 экв.) и пиридин (3.0 мл) помещали в сухую двугорлую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и обратным холодильником, в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 5 часов. Все летучие компоненты упаривали при пониженном давлении ( $50^{\circ}\text{C}$ , 5 мбар), получая целевой продукт с выходом 82%.

#### **Пример 3:** Синтез ацетата витамина А из соединения I

(Е)-4-гидрокси-3-метил-4-(4-метил-1,1-диоксидо-5-((2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2,5-дигидротиофен-2-ил)бут-2-ен-1-ил ацетат (продукт, полученный в Примере 1) (263 мг, 0.6 ммоль; 1.0 экв.) и безводный толуол (5.0 мл) помещали в сухую двугорлую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и обратным холодильником, в атмосфере аргона. Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов. Все летучие компоненты упаривали при пониженном давлении ( $40^{\circ}\text{C}$ , 5 мбар), получая целевой продукт с выходом 71%.

#### **Пример 4:** Получение ретинил пропионата

3-Метил-2-((2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2,5-дигидротиофена 1,1-диоксид (310 мг, 1.1 ммоль; 1.0 экв.), (Е)-3-метил-4-оксобут-2-ен-1-ил пропионат (190 мг, 1.2 ммоль; 1.1 экв.) и безводный толуол (2.0 мл) помещали в сухую двугорлую

круглодонную колбу в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до  $-76^{\circ}\text{C}$ . Диизопропиламид лития (1.2 мл, 1.2 ммоль, 1.1 экв., 1М раствор в смеси тетрагидрофуран/гексан,  $d = 0.719$  г/мл) добавляли в течение 7 минут. Реакционную смесь перемешивали при  $-76^{\circ}\text{C}$  в течение 7 минут. Затем убирали охлаждающую баню и добавляли полунасыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл). Реакционную смесь разбавляли и экстрагировали толуолом (10 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали толуолом (10 мл). Органические слои промывали водой ( $2 \times 10$  мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия ( $1 \times 10$  мл). Объединенные органические слои фильтровали через слой хлопковой ваты. Все летучие компоненты упаривали при  $40^{\circ}\text{C}$  (5 мбар) до получения прозрачного желтого масла.

Полученное масло помещали в сухую двугорлую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и обратным холодильником, и растворяли в толуоле (5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов. Все летучие компоненты упаривали при пониженном давлении ( $50^{\circ}\text{C}$ , 5 мбар), получая целевой продукт (399 мг), выход = 52%.

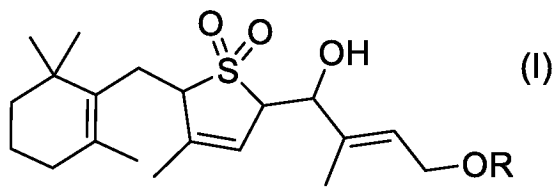
**Пример 5: Получение ретинил ацетата**

3-Метил-2-((2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2,5-дигидротиофена 1,1-диоксид (308 мг, 1.1 ммоль; 1.0 экв.), (Е)-3-метил-4-оксобут-2-ен-1-ил ацетат (161 мг, 1.1 ммоль; 1.0 экв.) и безводный толуол (2.0 мл) помещали в сухую двугорлую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до  $-76^{\circ}\text{C}$ . Диизопропиламид лития (1.2 мл, 1.2 ммоль, 1.1 экв., 1М раствор в смеси тетрагидрофуран/гексан,  $d = 0.719$  г/мл) добавляли по каплям в течение 8 минут. Реакционную смесь перемешивали при  $-76^{\circ}\text{C}$  в течение 7 минут. Затем убирали охлаждающую баню и добавляли полунасыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл). Реакционную смесь разбавляли толуолом (10 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали толуолом (10 мл). Органические слои промывали водой ( $2 \times 10$  мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия ( $1 \times 10$  мл). Объединенные органические слои фильтровали через слой хлопковой ваты. Все летучие компоненты упаривали при  $40^{\circ}\text{C}$  (5 мбар).

Полученное масло помещали в сухую двугорлую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, и растворяли в толуоле (5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь кипятили в течение 1 часа. Все летучие компоненты упаривали при пониженном давлении ( $40^{\circ}\text{C}$ , 5 мбар). После очистки получали целевой продукт с выходом 34%.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (I)



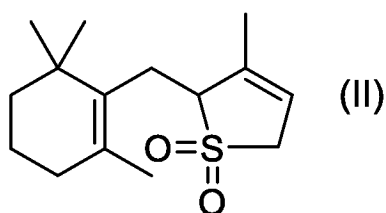
где

R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n представляет собой целое число от 0 до 14, или

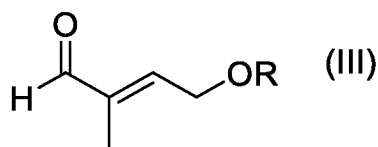
R представляет собой  $-X(C_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-X(C_6H_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge,

или R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметилловый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир,

отличающийся тем, что соединение формулы (II)



реагирует с соединением формулы (III)



где R имеет те же значения, которые указаны для соединения формулы (I).

2. Способ по п. 1, где

R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n равен 0 или 1, или

R представляет собой  $-X(C_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-X(C_6H_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge,

или R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметилловый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир.

3. Способ по п. 1 или 2, где способ проводят в присутствии по меньшей мере одного сильного основания.

4. Способ по п. 3, где указанное по меньшей мере одно сильное основание выбрано из группы, состоящей из основания Шлезингера, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина,

диизопропиламида лития, н-бутиллития, гексиллития, трет-бутиллития, втор-бутиллития, амида металла, гексаметилдисилазана лития, гидрида металла, гидроксида металла, алкоксида металла и гексаметилдисилазана натрия.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, где способ проводят в по меньшей мере одном инертном растворителе.

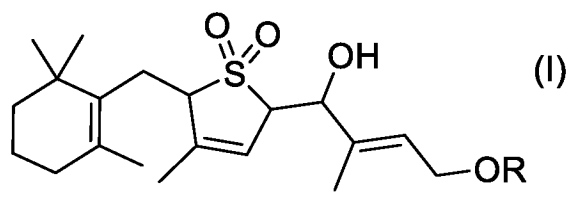
6. Способ по п. 5, где растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель.

7. Способ по п. 5 или п. 6, где указанный по меньшей мере один растворитель выбран из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, ТГФ, метил ТГФ и простых эфиров (таких как диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и краун-эфиры).

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, где способ проводят в диапазоне температур от  $-100^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ .

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, где мольное соотношение соединения формулы (II) к соединению формулы (III) составляет от 1:2 до 2:1.

10. Соединение формулы (I)



где

R представляет собой H или  $-(\text{CO})-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ , где n представляет собой целое число от 0 до 14, или

R представляет собой  $-\text{X}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-\text{X}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge,

или R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметилловый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир.

11. Соединение по п. 10, где R представляет собой  $-(\text{CO})-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ , и n представляет собой целое число от 0 до 10.

12. Соединение по п. 10, где R представляет собой  $-(\text{CO})-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ , и n равен 0 или 1.