

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292757** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2023.01.02

(51) Int. Cl. *C07C 1/34* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.03.22

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТЕРПЕНОИДНЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ**

---

(31) 20167022.1

(72) Изобретатель:

(32) 2020.03.31

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

(33) EP

(86) PCT/EP2021/057241

(74) Представитель:

(87) WO 2021/197888 2021.10.07

**Фелицына С.Б. (RU)**

(71) Заявитель:

**ДСМ АйПи АССЕТС Б.В. (NL)**

---

(57) Изобретение касается нового способа получения определенных интермедиатов, которые предпочтительно применяются в получении витамина А и/или ацетата витамина А.

**202292757**  
**A1**

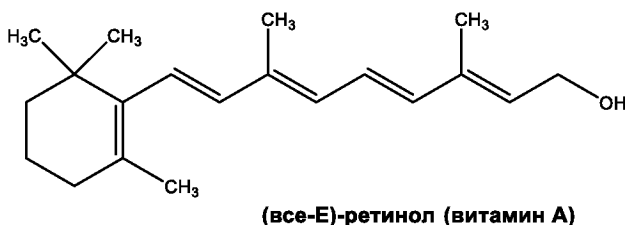
**202292757**

**A1**

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТЕРПЕНОИДНЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ

Настоящее изобретение касается нового способа получения определенных интермедиатов, которые предпочтительно применяются в получении витамина А и/или ацетата витамина А.

Витамин А

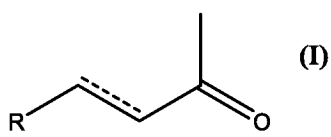


или его производные, такие как ацетат витамина А, являются важными ингредиентами для многих областей применения. Витамин А участвует в различных функциях организма, таких как, например, зрение, транскрипция генов, работа иммунной системы, метаболизм костей, гемопоэз, поддержание здоровья кожи и клеток,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

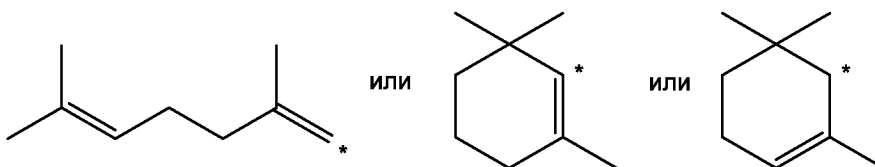
Вследствие важности витамина А (и его производных) и сложности его синтеза, имеется постоянная потребность в улучшенных способах его получения.

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

Соединение формулы (I)

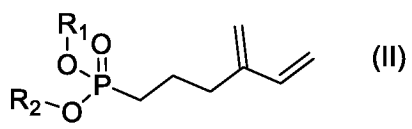


где R представляет собой одну из перечисленных ниже формул



(\* обозначает точку присоединения данного фрагмента)

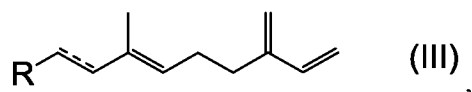
реагирует с соединением формулы (II)



где

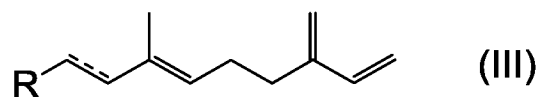
$R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляют собой  $C_1 - C_4$ -алкил.

Результатом данной реакции являются соединения формулы (III)

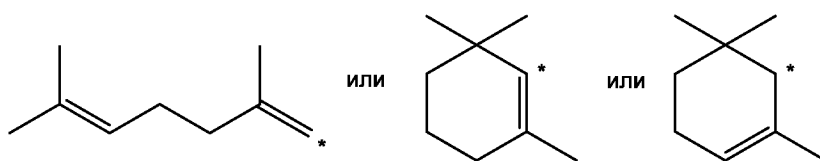


где R имеет указанное выше значение.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P) получения соединений формулы (III)

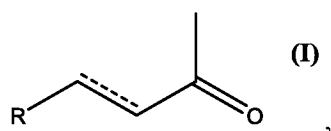


где R представляет собой одну из перечисленных ниже формул

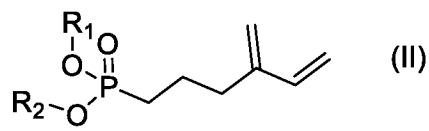


(\* обозначает точку присоединения данного фрагмента),

отличающегося тем, что соединение формулы (I)

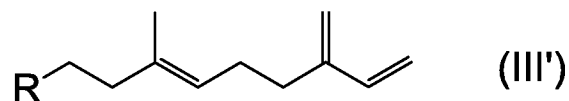


где R имеет значение, указанное для формулы (III), реагирует с соединением формулы (II)

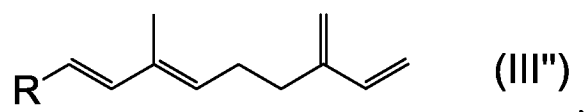


$R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляют собой  $C_1 - C_4$  алкил.

Соединения формулы (III), как видно из приведенной формулы, могут содержать дополнительную двойную связь C-C. Это означает, что соединение формулы (III) может представлять собой соединение формулы (III')

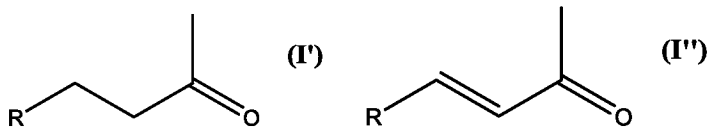


или соединение формулы (III'')



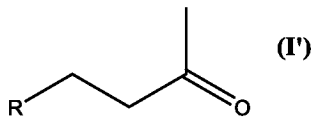
где R имеет указанное выше значение.

Очевидно, что соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (I') или соединение формулы (I'')

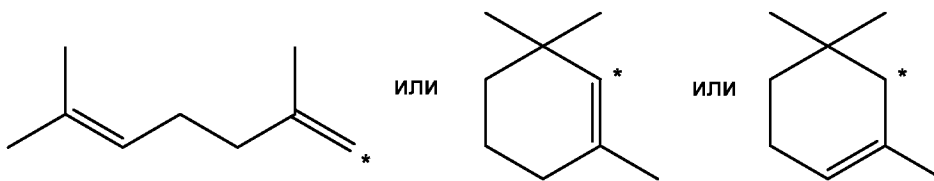


где R имеет указанное выше значение.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1), который представляет собой способ (P), где исходное вещество представляет собой соединение формулы (I')

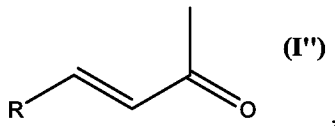


где R представляет собой одну из перечисленных ниже формул

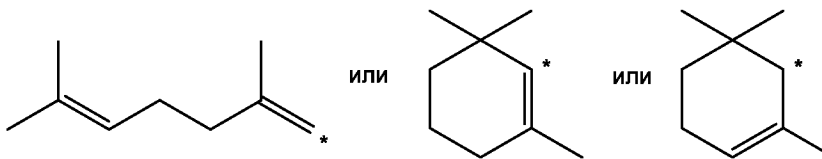


(\* обозначает точку присоединения данного фрагмента).

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2), который представляет собой способ (P), где исходное вещество представляет собой соединение формулы (I'')

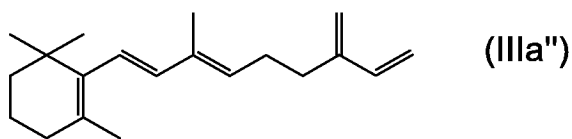
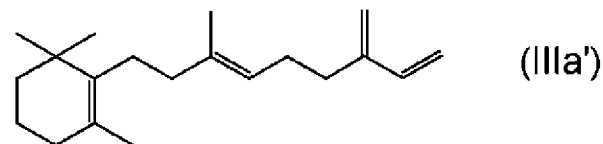


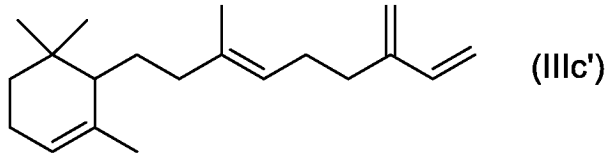
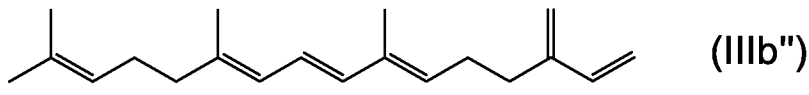
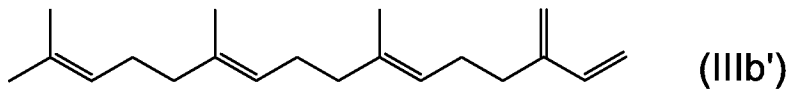
где R представляет собой одну из перечисленных ниже формул



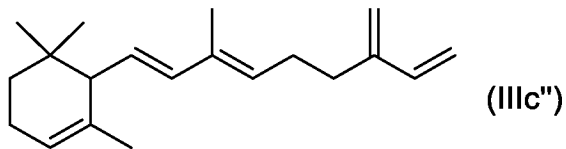
(\* обозначает точку присоединения данного фрагмента).

Соединения формулы (III), охватываемые данной формулой, представляют собой следующие:

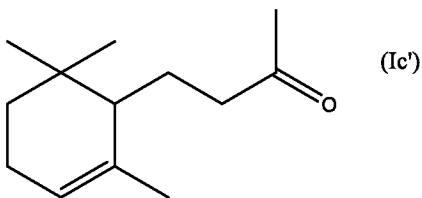
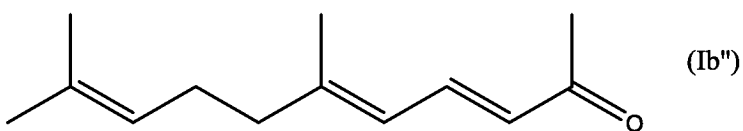
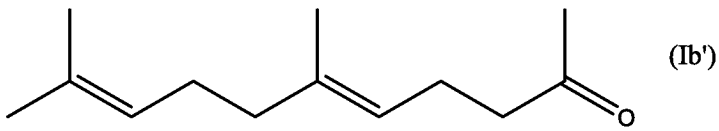
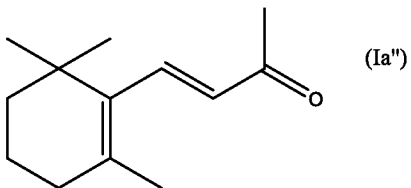
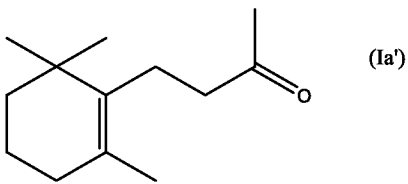




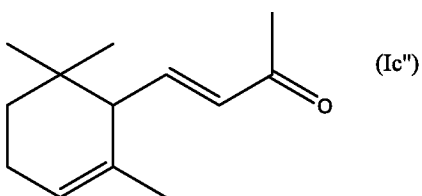
и



Исходное вещество (соединения формулы (I)) представляют собой следующие:

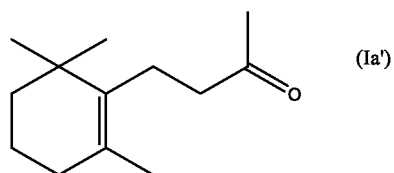


и

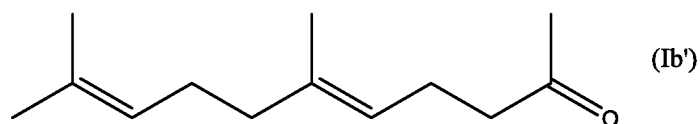


Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1'), который представляет собой способ (P) и (P1), где исходное вещество представляет собой

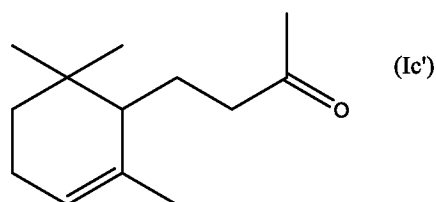
соединение формулы (Ia')



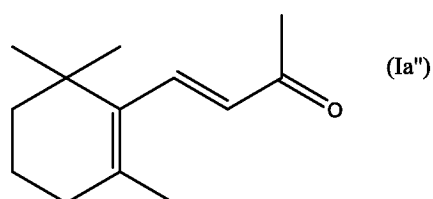
Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1''), который представляет собой способ (P) и (P1), где исходное вещество представляет собой соединение формулы (Ib')



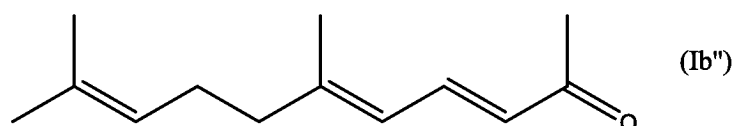
Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1'''), который представляет собой способ (P) и (P1), где исходное вещество представляет собой соединение формулы (Ic')



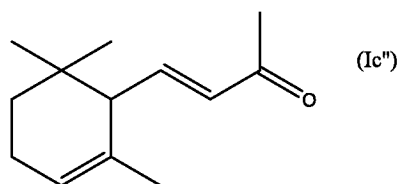
Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2'), который представляет собой способ (P) или (P2), где исходное вещество представляет собой соединение формулы (Ia'')



Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2''), который представляет собой способ (P) и (P1), где исходное вещество представляет собой соединение формулы (Ib'')



Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2'''), который представляет собой способ (P) и (P1), где исходное вещество представляет собой соединение формулы (Ic'')



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 (P3), который представляет собой способ (P), (P1), (P1'), (P1''), (P1'''), (P2), (P2'), (P2'') или (P2'''), где процесс проводят в присутствии по меньшей мере одного сильного основания.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P3'), который представляет собой способ (P3), 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, гидроксида металла, алкоксида металла и гексаметилдисилазана натрия.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P3''), который представляет собой способ (P3), 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 металл выбран из группы, состоящей из Na, K и Cs; гексаметилдисилазана лития; гидроксида металла, где металл выбран из группы, состоящей из Na, Mg, K и Cs; алкоксида металла; где металл выбран 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).

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P4), который

представляет собой способ (P), (P1), (P1'), (P1''), (P1'''), (P2), (P2'), (P2''), (P2'''), (P3), (P3') или (P3''), где процесс проводят в по меньшей мере одном инертном растворителе.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P4'), который представляет собой способ (P4), где растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P4''), который представляет собой способ (P4) 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 (P4'''), который представляет собой способ (P4) или (P4'), где указанный по меньшей мере один растворитель выбран из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, ТГФ, метил ТГФ и диэтилового эфира, 1,4-диоксана, 1,2-диметоксиэтана и краун-эфиров.

Способ по настоящему изобретению можно осуществлять в диапазоне температур от -10°C до 100°C, предпочтительно в диапазоне температур от -5°C до 80°C, более предпочтительно в диапазоне температур от -5°C до 30°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P5), который представляет собой способ (P), (P1), (P1'), (P1''), (P1'''), (P2), (P2'), (P2''), (P2'''), (P3), (P3'), (P3'') (P4), (P4'), (P4'') или (P4'''), где процесс проводят в диапазоне температур от -10°C до 100°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P5'), который представляет собой способ (P), (P1), (P1'), (P1''), (P1'''), (P2), (P2'), (P2''), (P2'''), (P3), (P3'), (P3'') (P4), (P4'), (P4'') или (P4'''), где процесс проводят в диапазоне температур от -5°C до 80°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P5''), который представляет собой способ (P), (P1), (P1'), (P1''), (P1'''), (P2), (P2'), (P2''), (P2'''), (P3), (P3'), (P3'') (P4), (P4'), (P4'') или (P4'''), где процесс проводят в диапазоне температур от -5°C до 30°C.

Продукты, получаемые способом по настоящему изобретению (соединение формулы (III)), представляют собой идеальные интермедиаты. В особенности для производства витамина А и его производных.

Приведенные ниже примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения. Температура дана в °C, а все проценты приведены по весу.



## Примеры

### Пример 1. Синтез соединения формулы IIIa'

В 10-миллилитровой двугорлой колбе растворяли C<sub>7</sub>-фосфонат (соединение формулы II) (161 мг, 0.6 ммоль) и дигидро-β-ионон (соединение формулы Ia') (108 мг, 0.5 ммоль) в безводном ТГФ (3.0 мл). При 24°C добавляли диизопропиламид лития (0.50 мл, 2М в ТГФ) по каплям в течение 5 минут и перемешивали 2 часа. После этого анализ методом ГХ показал, что реакция прошла полностью. Осторожно добавляли (1 мл) воду, и смесь переносили в делительную воронку, используя 15 мл дихлорметана и 15 мл полунасыщенного водного раствора хлорида натрия. Слои разделяли, и органический слой промывали 15 мл полунасыщенного водного раствора хлорида натрия. Объединенные органические слои экстрагировали 15 мл дихлорметана. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении (ротаторный испаритель) при температуре водяной бани 35°C. Сырой продукт (соединение формулы IIIa') (231 мг, 34.45% чистота согласно данным количественного ЯМР) получали с выходом 58% и очищали методом колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>/гептан).

### Пример 2. Синтез соединения формулы IIIa''

В 10-миллилитровой двугорлой колбе растворяли C<sub>7</sub>-фосфонат II (161 мг, 0.6 ммоль) и β-ионон (соединение формулы Ia'') (100 мг, 0.5 ммоль) в безводном ТГФ (3.0 мл). При 24°C добавляли диизопропиламид лития (0.50 мл, 2М в ТГФ) по каплям в течение 5 минут и перемешивали 2 часа. После этого анализ методом ГХ показал, что реакция прошла полностью. Осторожно добавляли воду (1 мл), и смесь переносили в делительную воронку, используя 15 мл дихлорметана и 15 мл полунасыщенного водного раствора хлорида натрия. Слои разделяли, и органический слой промывали 15 мл полунасыщенного водного раствора хлорида натрия. Объединенные органические слои экстрагировали 15 мл дихлорметана. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении (ротаторный испаритель) при температуре водяной бани 35°C. После очистки методом колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>/гептан) получали 55.3 мг продукта – соединения формулы IIIa'').

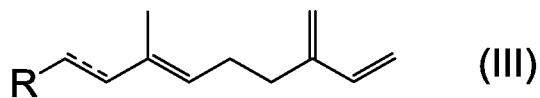
### Пример 3. Синтез соединения формулы IIIc''

В 10-миллилитровой двугорлой колбе растворяли C<sub>7</sub>-фосфонат (соединение формулы II) (161 мг, 0.6 ммоль) и α-ионон (соединение формулы Ic'') (100 мг, 0.5 ммоль) в безводном ТГФ (3.0 мл). При 24°C добавляли диизопропиламид лития (0.50 мл, 2М в ТГФ) по каплям в течение 5 минут и перемешивали 2 часа. После этого анализ методом ГХ показал, что реакция прошла полностью. Осторожно добавляли воду (1 мл), и

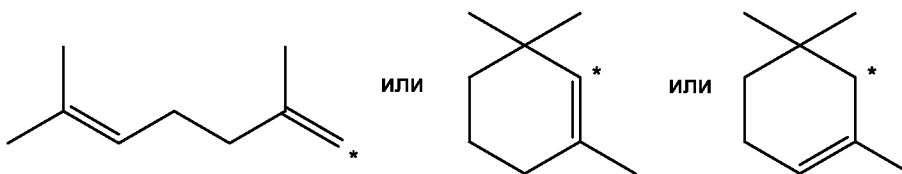
смесь переносили в делительную воронку, используя 15 мл дихлорметана и 15 мл полунасыщенного водного раствора хлорида натрия. Слои разделяли, и органический слой промывали 15 мл полунасыщенного водного раствора хлорида натрия. Объединенные органические слои экстрагировали 15 мл дихлорметана. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении (ротаторный испаритель) при температуре водяной бани 35°C. После очистки методом колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ /гептан) получали продукт – соединение формулы (IIIc'') – с выходом 36% (48.7 мг).

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (III)

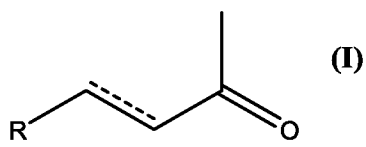


где R представляет собой одну из перечисленных ниже формул

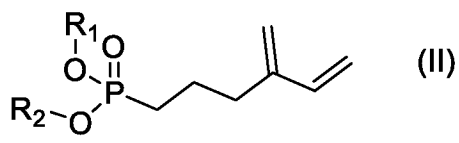


(\* обозначает точку присоединения данного фрагмента),

отличающийся тем, что соединение формулы (I)



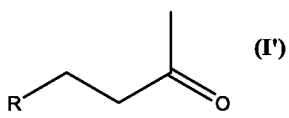
где R имеет значение, указанное для формулы (III), реагирует с соединением формулы (II)



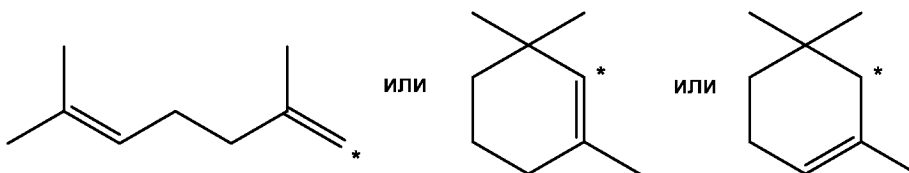
R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо друг от друга представляют собой C<sub>1</sub> – C<sub>4</sub> алкил.

2. Способ по п. 1, где исходное вещество представляет собой соединение формулы

(I')



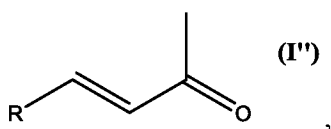
где R представляет собой одну из перечисленных ниже формул



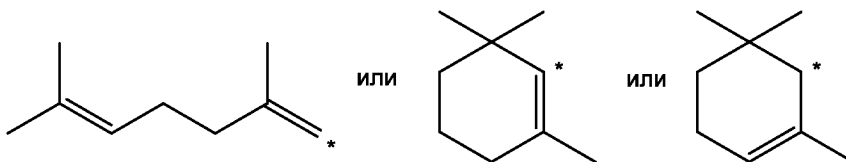
(\* обозначает точку присоединения данного фрагмента).

3. Способ по п. 1, где исходное вещество представляет собой соединение формулы

(I'')



где R представляет собой одну из перечисленных ниже формул



(\* обозначает точку присоединения данного фрагмента).

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где способ проводят в присутствии по меньшей мере одного сильного основания.

5. Способ по п. 4, 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.

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

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

8. Способ по п. 6 или п. 7, где указанный по меньшей мере один растворитель выбран из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, ТГФ, метил ТГФ и простых эфиров.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, где способ проводят в диапазоне температур от  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ .