

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045706**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.19

(21) Номер заявки
202292247

(22) Дата подачи заявки
2021.02.16

(51) Int. Cl. **C07C 67/293** (2006.01)
C07C 69/16 (2006.01)
C07C 69/78 (2006.01)

(54) **СИНТЕЗ ВИТАМИНА К2**

(31) **20159175.7**

(32) **2020.02.25**

(33) **EP**

(43) **2022.10.17**

(86) **PCT/EP2021/053706**

(87) **WO 2021/170449 2021.09.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДСМ АйПи АСЕТС Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Бонрат Вернер, Кюнц Рольф (CH)

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

(56) YOSHITOMO SUHARA ET AL.:
"Method for the Determination of Vitamin K
Homologues in Human Plasma Using High-
Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass
Spectrometry", ANALYTICAL CHEMISTRY, vol.
77, no. 3, 1 February 2005 (2005-02-01), pages
757-763, XP055441579, ISSN: 0003-2700, DOI:
10.1021/ac0489667, Scheme 1; page 759, right-hand
column, line 27 - line 40; compound 6b
US-A1-2007060761

(57) Настоящее изобретение касается нового способа получения менахинона 4, который известен также как витамин К2.

B1

045706

045706

B1

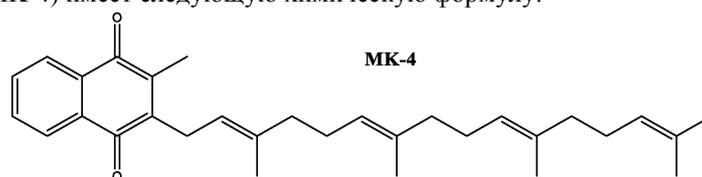
Настоящее изобретение касается нового способа получения менахинона 4, который также известен как витамин К2.

Витамин К2 или менахинон представляет собой один из трех типов витамина К, а остальные представляют собой витамин К1 (филлохинон) и К3 (менадион). К2 является бактериальным продуктом и обычно обнаруживается в ферментированной пище или продуктах животного происхождения, таких как яйца, молочные продукты и мясо, а также в ферментированных продуктах, таких как сыр или йогурт.

Существует девять химических вариантов витамина К2, определяемых по числу изопренильных фрагментов в их боковых цепях.

Наиболее распространенным в диете человека является короткоцепочечный менахинон 4 (МК-4), который обычно образуется путем бактериальной конверсии витамина К1.

Менахинон 4 (МК-4) имеет следующую химическую формулу:



Витамин К2 имеет много интересных и важных свойств.

Он принимает участие в свертывании крови и заживлении ран.

Кроме того, витамин К2 может понижать риск сердечно-сосудистых повреждений и улучшать общее состояние здоровья сердца.

Витамин К2 обеспечивает здоровую минеральную плотность костей посредством карбоксилирования остеокальцина - белка, связывающего кальций в костях.

В работе 2016 года исследовались эффекты витамина К2 на крысах с метаболическим синдромом, высоким уровнем глюкозы в крови и симптомами тревожности, депрессии и дефицита памяти.

За 10 недель лечение витамином К нормализовало уровень глюкозы в крови и уменьшило симптомы тревожности и депрессии.

Витамин К2 обладает антиоксидантными свойствами, которые могут защищать организм от рака. Кроме того, выявленные факты говорят о том, что К2 может подавлять генетические процессы, ведущие к росту опухоли.

Витамин К2 найден в яйцах, молочных продуктах и мясе, а также в ферментированных продуктах, таких как сыр и йогурт.

Витамин К2 может также быть получен химическим способом. В предшествующем уровне техники известно несколько путей получения витамина К2. Например, они описаны в патенте США US 2007/0060761 или работе Kozlov, E.I., Meditsinskaya Promyshlennost SSSR (1965), 19(4), 16-21.

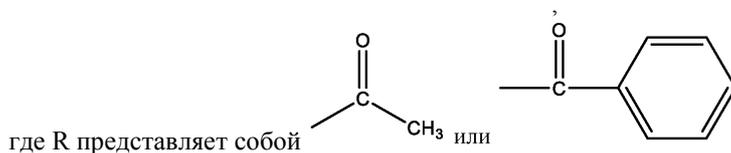
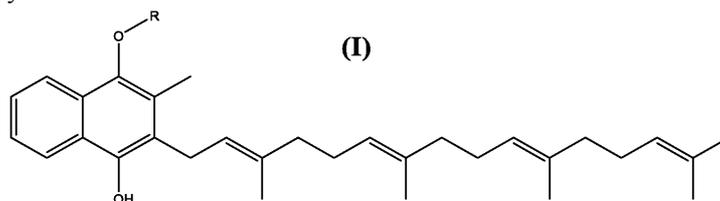
Но способы, описанные в предшествующем уровне техники, к сожалению, имеют недостаток в виде побочных реакций, которые приводят к низкому выходу и сложному процессу разделения для выделения целевого продукта из реакционной смеси.

Вследствие важности витамина К2 есть постоянная потребность в разработке нового и улучшенного способа получения витамина К2.

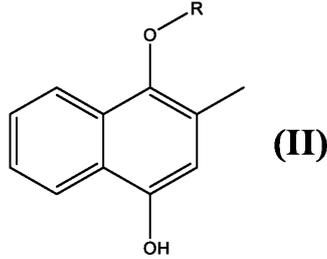
Таким образом, целью настоящего изобретения является нахождение нового способа получения менахинона 4 (или интермедиата, который можно применять в производстве менахинона 4).

Было обнаружено, что при использовании в качестве исходного вещества 4-гидрокси-2-метилнафталин-1-ил бензоата (соединение формулы (II)) и при применении специфического катализатора можно получить интермедиат для синтеза витамина К2 с хорошим выходом. Кроме того, в новом способе применяется гетерогенный катализатор, который можно отделить легко, по сравнению с гомогенным катализатором.

Способ по настоящему изобретению касается получения соединения формулы (I), которое является интермедиатом в получении менахинона 4



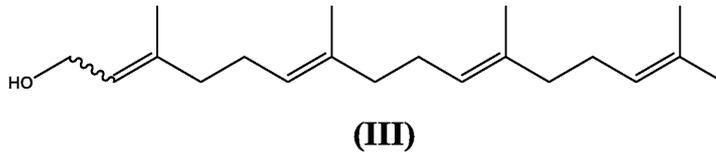
В новом способе по настоящему изобретению применяется соединение формулы (II)



где R представляет собой или в качестве исходного вещества.

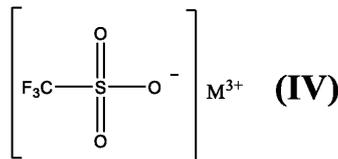
4-Гидрокси-2-метилнафталин-1-ил бензоат можно приобрести у коммерческих поставщиков, или его можно легко синтезировать (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 1996, A27, 488-506).

Для получения соединения формулы (I), соединение формулы (II) используют в реакции конденсации с геранил гераниолом, представляющим собой соединение формулы (III)



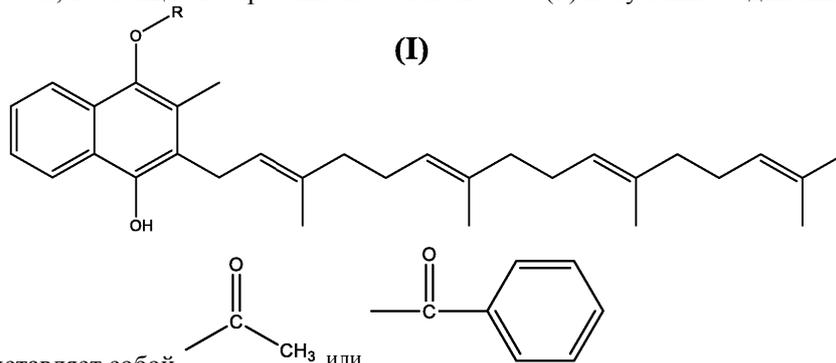
Новый и улучшенный способ по настоящему изобретению осуществляют в присутствии гетерогенного катализатора.

Гетерогенный катализатор, применяющийся в способе по настоящему изобретению, представляет собой трифлатный катализатор. Предпочтительными трифлатными катализаторами являются катализаторы формулы (IV)

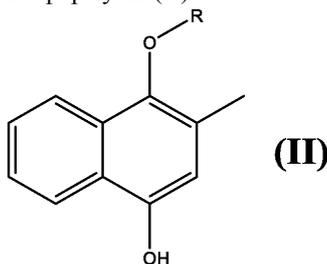


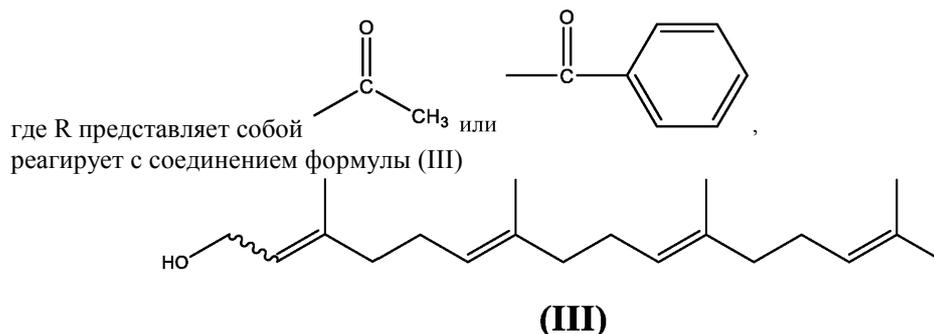
где M представляет собой Al, Bi или Sc.

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



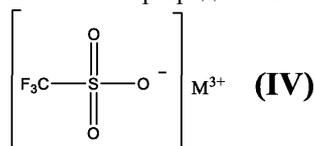
где R представляет собой или отличающийся тем, что соединение формулы (II)





в присутствии гетерогенного трифлатного катализатора.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P'), который представляет собой способ (P), в котором указанный гетерогенный катализатор представляет собой соединение формулы (IV)



где M представляет собой Al, Vi или Sc.

Как указано выше, гетерогенный катализатор можно легко отделить от реакционной смеси. Кроме того, Al, Vi и Sc катализаторы по настоящему изобретению более эффективны, чем Zn катализатор, который применялся в предшествующем уровне техники. Кроме того, требуется гораздо меньше катализатора по настоящему изобретению, чем описано в предшествующем уровне техники.

Способ по настоящему изобретению обычно осуществляют в системах с инертным растворителем.

Система с инертным растворителем может быть неполярной или полярной, а также может представлять собой смесь этих растворителей.

Подходящими системами растворителей являются двухфазные системы растворителей с неполярной фазой на основе линейных или разветвленных C₆-C₁₂ алифатических углеводородов (таких как 2-этилгексан, гептан, декан или додекан) и полярной фазой на основе этиленкарбоната или пропиленкарбоната (или смеси этиленкарбоната и пропиленкарбоната (обычно 1:1 смесь)).

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1), который представляет собой способ (P) или (P'), в котором процесс проводят в инертной системе растворителей.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1'), который представляет собой способ (P1), где система растворителей представляет собой двухфазную систему растворителей с неполярной фазой на основе линейных или разветвленных C₆-C₁₂ алифатических углеводородов (таких как 2-этилгексан, гептан, декан или додекан) и полярной фазой на основе этиленкарбоната или пропиленкарбоната (или смеси этиленкарбоната и пропиленкарбоната (обычно 1:1 смесь)).

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1''), который представляет собой способ (P1) или (P1'), где неполярный растворитель выбран из группы, состоящей из 2-этилгексана, гептана, декана или додекана, и полярный растворитель выбран из группы, состоящей из этиленкарбоната и пропиленкарбоната.

Способ по настоящему изобретению обычно осуществляют при повышенной температуре.

Обычно способ по настоящему изобретению проводят при температуре от 30 до 150°C, предпочтительно 50-120°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2), который представляет собой способ (P), (P'), (P1), (P1') или (P1''), в котором процесс проводят при повышенной температуре.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2'), который представляет собой способ (P), (P'), (P1), (P1') или (P1'') в котором процесс проводят при температуре от 30 до 150°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2''), который представляет собой способ (P), (P'), (P1), (P1') или (P1'') в котором процесс проводят при температуре 50-120°C.

Способ по настоящему изобретению обычно осуществляют при атмосферном давлении.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P3), который представляет собой способ (P), (P'), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2') или (P2''), в котором процесс проводят при атмосферном давлении.

В способе по настоящему изобретению соединение формулы (II) и соединение формулы (III) можно применять в эквимольном соотношении.

Также можно использовать одно из исходных соединений (соединение формулы (II) и соединение формулы (III)) в избытке. В таком случае можно применять до двукратного избытка (в мольных эквивалентах) одного из исходных соединений.

Это значит, что мольное соотношение соединения формулы (II) и соединения формулы (III) может составлять от 1:2 до 2:1, предпочтительно от 1:1.5 до 1.5:1.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P4), который представляет собой способ (P), (P'), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P2'') или (P3), в котором соединение формулы (II) и соединение формулы (III) используются в эквимольном соотношении.

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

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P4''), который представляет собой способ (P), (P'), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P2'') или (P3), в котором мольное соотношение соединения формулы (II) и соединения формулы (III) составляет от 1:1.5 до 1.5:1.

Катализатор (соединение формулы (IV)) по настоящему изобретению применяется в каталитических количествах.

Соотношение субстрата к катализатору составляет от 2000:1 до 50000:1, предпочтительно от 1500:1 до 30000:1. Это соотношение рассчитывается по мольным количествам соединения формулы (II) и катализатора формулы (IV).

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P5), который представляет собой способ (P), (P'), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P2''), (P3), (P4), (P4') или (P4''), в котором соотношение субстрата к катализатору (Рассчитывается по мольным количествам соединения формулы (II) и катализатора формулы (IV)) составляет от 2000:1 до 50000:1.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P5'), который представляет собой способ (P5), в котором соотношение субстрата к катализатору (Рассчитывается по мольным количествам соединения формулы (II) и катализатора формулы (IV)) составляет от 1500:1 до 30000:1.

Способ по настоящему изобретению можно осуществлять в атмосфере инертного газа. Инертным газом может служить любой широко применяющийся инертный газ (или их смесь).

Подходящими газами являются N₂ или аргон.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P6), который представляет собой способ (P), (P'), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P2''), (P3), (P4), (P4'), (P4''), (P5) или (P5'), в котором процесс проводят в атмосфере инертного газа.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P6'), который представляет собой способ (P6), в котором инертный газ выбран из группы, состоящей из N₂ или аргона.

Полученный продукт формулы (I) может быть выделен из реакционной смеси (после окончания реакции) для получения витамина K2.

Путь получения витамина K2 из соединения формулы (I) известен в предшествующем уровне техники.

Для получения витамина K2, соединение формулы (I) окисляют после омыления. Омыление можно проводить с помощью NaOH (водн.), и окисление можно проводить кислородом.

Приведенные ниже примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1.

В 100-миллилитровую колбу, оснащенную мешалкой, вводом аргона, вводом реагентов, насадкой Дина-Старка для отделения воды с интенсивно охлаждаемым водой обратным холодильником и счетчиком пузырьков, помещали 4.22 г (99%, 15 ммоль, 1.5 экв.) менадиол-1-бензоата с 12 г этиленкарбоната, 15 мл н-гептана и 0.949 мг (99.9%, 2.0 мкмоль, 0.0002 экв.) Al(OTf)₃. Затем ~10 мл н-гептана помещали в насадку Дина-Старка. При интенсивном перемешивании (~1000 об/мин) при 100°C начинали добавление 3.23 г (90%, 10 ммоль, 1 экв.) геранил гераниола, растворенного в ~2 мл н-гептана в течение 2 часов.

Перемешивали при той же температуре 30 минут, затем охлаждали смесь до 80°C и добавляли 15 мл н-гептана. Реакционную смесь помещали в делительную воронку и отделяли нижнюю этиленкарбонатную фазу.

Органическую фазу упаривали на роторном испарителе при 40°C и 17 мбар, и дегазировали 30 минут в высоком вакууме <0.1 мбар при 40°C.

Продукт (соединение формулы (I)) получали с выходом 52.5% (конверсия > 99%, селективность 0.52).

Пример 2.

В 100-миллилитровую колбу, оснащенную мешалкой, вводом аргона, вводом реагентов, насадкой Дина-Старка для отделения воды с интенсивно охлаждаемым водой обратным холодильником и счетчиком пузырьков, помещали 4.22 г (99%, 15 ммоль, 1.5 экв.) менадиол-1-бензоата с 12 г этиленкарбоната, 15 мл н-гептана и 1.326 мг (99.9%, 2.0 мкмоль, 0.0002 экв.) Vi(OTf)₃. Затем ~10 мл н-гептана помещали в насадку Дина-Старка. При интенсивном перемешивании (~1000 об/мин) при 100°C начинали добавление 3.23 г (90%, 10 ммоль, 1 экв.) геранил гераниола, растворенного в ~2 мл н-гептана в течение 2 часов.

Перемешивали при той же температуре 30 мин, затем охлаждали смесь до 80°C и добавляли 15 мл н-гептана. Реакционную смесь помещали в делительную воронку и отделяли нижнюю этиленкарбонатную фазу. Органическую фазу упаривали на роторном испарителе при 40°C и 17 мбар, и дегазировали 30 мин в высоком вакууме <0.1 мбар при 40°C. Продукт (соединение формулы (I)) получали с выходом

57.5% в виде сырого продукта (конверсия > 99%, селективность 0.57).

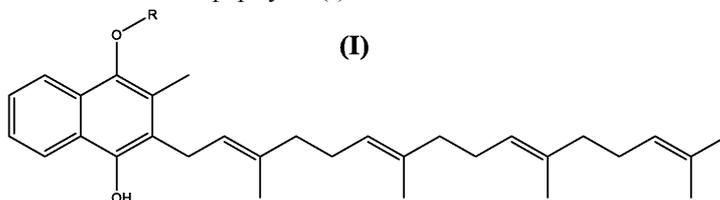
Пример 3.

В 100-миллилитровую колбу, оснащенную мешалкой, вводом аргона, вводом реагентов, насадкой Дина-Старка для отделения воды с интенсивно охлаждаемым водой обратным холодильником и счетчиком пузырьков, помещали 3.35 г (96.7%, 15 ммоль, 1.5 экв.) менадиол-1-ацетата с 12 г этиленкарбоната, 15 мл н-гептана и 0.949 мг (99.9%, 2.0 мкмоль, 0.0002 экв.) $Al(OTf)_3$. Затем ~10 мл н-гептана помещали в насадку Дина-Старка. При интенсивном перемешивании (~1000 об/мин) при 100°C начинали добавление 3.23 г (90%, 10 ммоль, 1 экв.) геранил гераниола, растворенного в ~2 мл н-гептана в течение 2 ч.

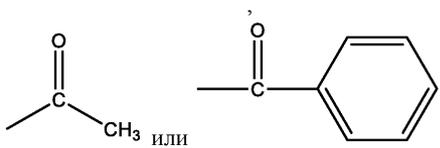
Перемешивали при той же температуре 30 минут, затем охлаждали смесь до 80°C и добавляли 15 мл н-гептана. Реакционную смесь помещали в делительную воронку и отделяли нижнюю этиленкарбонатную фазу. Органическую фазу упаривали на роторном испарителе при 40°C и 13 мбар, и дегазировали 30 мин в высоком вакууме <0.1 мбар при 40°C. Продукт (соединение формулы (I)) получали с выходом 23.2% в виде сырого продукта (конверсия > 99%, селективность 0.23).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

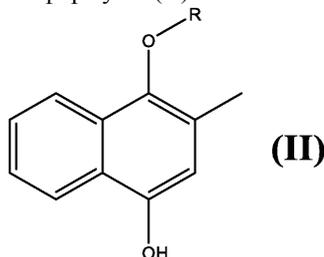
1. Способ получения соединения формулы (I)



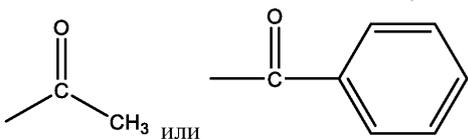
где R представляет собой



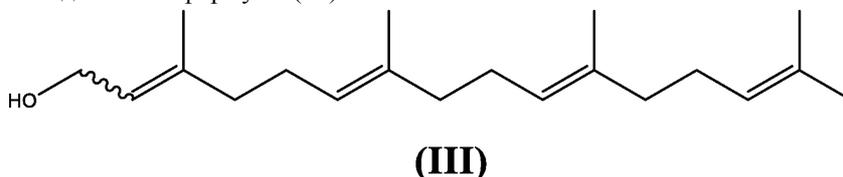
отличающийся тем, что соединение формулы (II)



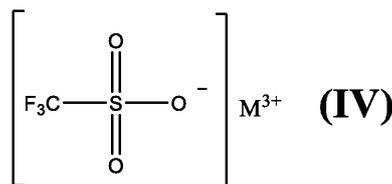
где R представляет собой



реагирует с соединением формулы (III)



в присутствии гетерогенного трифлатного катализатора, где гетерогенный катализатор представляет собой соединение формулы (IV)



где M представляет собой Al, Bi или Sc.

2. Способ по п.1, в котором процесс проводят в инертной системе растворителей.

3. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором процесс проводят при повышенной температуре (предпочтительно от 30 до 150°C).

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где соединение формулы (II) и соединение формулы (III) применяются в эквимольных количествах.

5. Способ по любому из предшествующих пп.1-3, где мольное соотношение соединения формулы (II) и соединения формулы (III) составляет от 1:2 до 2:1.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором соотношение субстрата к катализатору (рассчитывается по мольным количествам соединения формулы (II) и катализатора формулы (IV)) составляет от 2000:1 до 50000:1.

7. Способ по п.6, в котором соотношение субстрата к катализатору составляет от 1500:1 до 30000:1.

