

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046622**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.03.29

(21) Номер заявки
202291820

(22) Дата подачи заявки
2020.12.15

(51) Int. Cl. **C07C 29/03** (2006.01)
C07C 33/02 (2006.01)
C07C 403/08 (2006.01)

(54) **ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ 1,3-АЛЬФА-ДИЕНОВ (II)**

(31) **19219363.9**

(32) **2019.12.23**

(33) **EP**

(43) **2022.09.12**

(86) **PCT/EP2020/086177**

(87) **WO 2021/130059 2021.07.01**

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

(72) Изобретатель:
**Бонрат Вернер, Имбери Феликс,
Мюллер Марк-Андре, Вустенберг
Беттина (CH)**

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

(56) **DE-B-1235309
JP-B1-S4920163
US-A-2990422**

(57) Настоящее изобретение касается функционализации некоторых 1,3-альфа-диенов (путем гидроборирования). Эти функционализированные 1,3-альфа-диены представляют собой важные интермедиаты в органическом синтезе (особенно в синтезе каротиноидов, витамина А и/или производных витамина А).

B1

046622

046622

B1

Настоящее изобретение касается функционализации некоторых 1,3-альфа-диенов. Эти функционализованные 1,3-альфа-диены представляют собой важные интермедиаты в органическом синтезе (особенно в синтезе каротиноидов, витамина А и/или производных витамина А).

Целью настоящего изобретения является нахождение интермедиатов в синтезе каротиноидов, витамина А и/или производных витамина А, и простого и эффективного способа их получения.

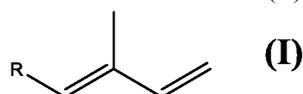
Настоящее изобретение касается функционализации некоторых 1,3-альфа-диенов путем гидроборирования с последующим окислением до соответствующих спиртов.

Гидроборирование представляет собой реакцию, хорошо известную в данной области.

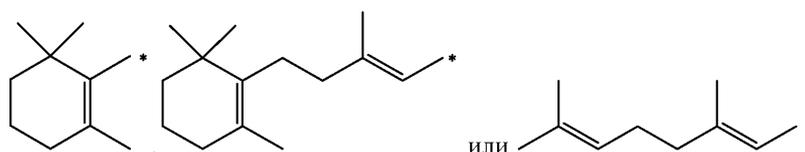
Получаемый продукт, который представляет собой терминальный спирт, является очень интересным интермедиатом в органическом синтезе, особенно в синтезе каротиноидов, витамин А и производные витамина А.

Таким образом, есть потребность в способе гидроборирования, который позволяет получить определенные и важные терминальные спирты с высоким выходом.

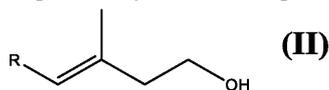
Таким образом, настоящее изобретение касается способа (С), в котором соединение формулы (I)



где R представляет собой



(где звездочка указывает место связывания), реагирует с комплексом боран-тетрагидрофуран и затем окисляется до соответствующего спирта. Получаемый спирт имеет следующую формулу (II)



где R имеет такое же значение, как в соединении формулы (I).

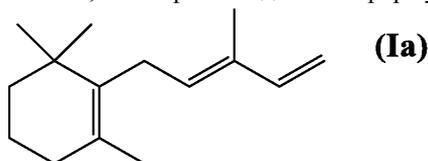
Гидроборирование можно проводить с растворителем или без растворителя. Если используется растворитель, то растворитель должен быть инертным. Обычно применяется ТГФ или смесь ТГФ с по меньшей мере одним другим инертным растворителем (таким как, например, циклогексен).

Предпочтительно, гидроборирование проводят в инертном растворителе.

Таким образом, настоящее изобретение касается также способа гидроборирования (С1), который представляет собой способ гидроборирования (С), где процесс проводят в инертном растворителе.

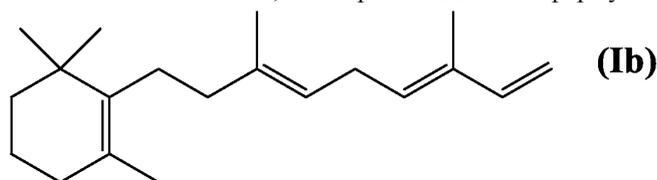
Таким образом, настоящее изобретение касается также способа гидроборирования (С1'), который представляет собой способ гидроборирования (С1), где процесс проводят в ТГФ и, необязательно, по меньшей мере в еще одном растворителе.

Предпочтительным является способ, в котором соединение формулы (Ia)



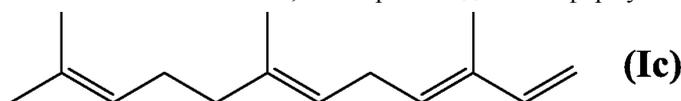
применяется в качестве исходного вещества.

Также предпочтительным является способ, в котором соединение формулы (Ib)



применяется в качестве исходного вещества.

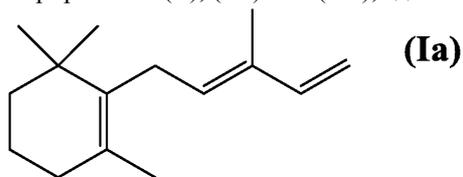
Также предпочтительным является способ, в котором соединение формулы (Ic)



применяется в качестве исходного вещества.

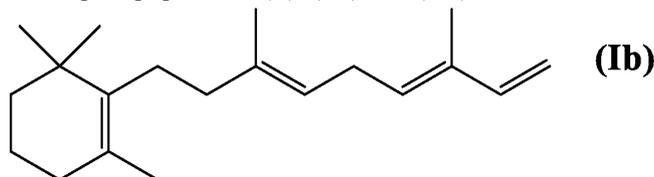
Таким образом, настоящее изобретение касается также способа гидроборирования (С2), который

представляет собой способ гидроборирования (C), (C1) или (C1'), где соединение формулы (Ia)



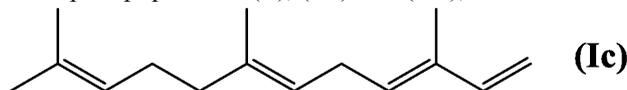
применяется в качестве исходного вещества.

Таким образом, настоящее изобретение касается также способа гидроборирования (C3), который представляет собой способ гидроборирования (C), (C1) или (C1'), где соединение формулы (Ib)



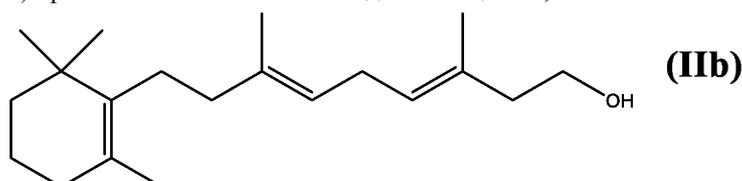
применяется в качестве исходного вещества.

Таким образом, настоящее изобретение касается также способа гидроборирования (C4), который представляет собой способ гидроборирования (C), (C1) или (C1'), где соединение формулы (Ic)



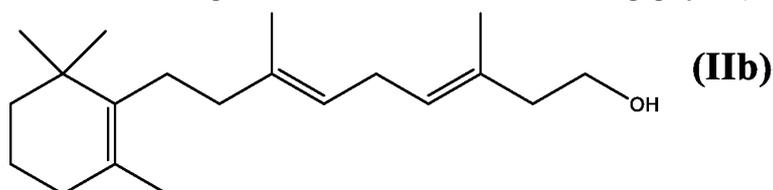
применяется в качестве исходного вещества.

Кроме того, соединение формулы (IIb), которое представляет собой спирт, получаемый, когда соединение формулы (Ib) применяется в качестве исходного вещества,



является новым.

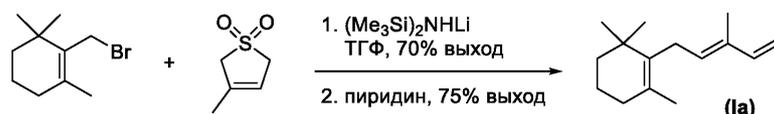
Таким образом, настоящее изобретение касается также соединению формулы (IIb)



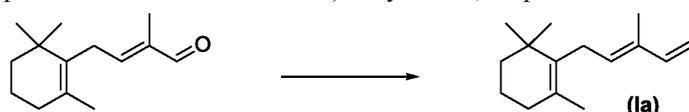
Исходное вещество, применяемое в способе по настоящему изобретению, можно получить общеизвестными методами.

Цикло-альфа-фарнезен (соединение формулы (Ia)) можно получить по методике, известной в литературе (Desai, Shailesh R. et al., Tetrahedron 1992, 48(3), 481-90), с общим выходом 52.5%.

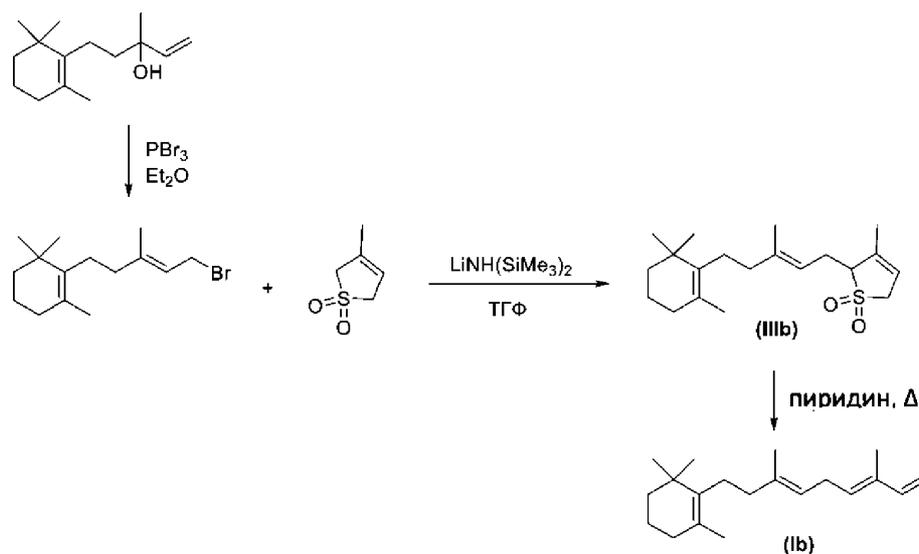
Схема реакции:



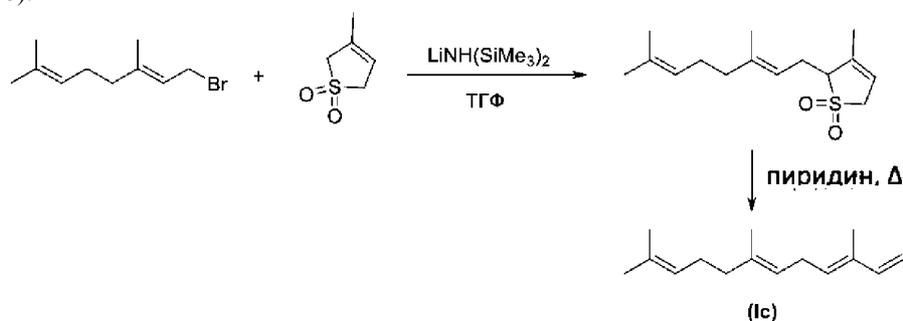
Альтернативно, соединение формулы (Ia) можно получить, используя коммерчески доступный (2E)-2-метил-4-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-ил)-2-бутеналь, по реакции Виттига:



Соединение формулы (Ib), известное в предшествующем уровне техники, можно получить следующим образом:



Соединение формулы (IIIb) также представляет собой новое соединение. Соединение формулы (Ic) получают следующим образом (согласно Synth. Commun. 1990, 20(4), 523-533; J. Agric. Food Chem. 2016, 64, 6809-6818):



Комплекс боран-тетрагидрофуран (BH_3 -ТГФ комплекс), являющийся коммерчески доступным, добавляют в реакционную смесь в эквимольном (или слегка избыточном) количестве относительно соединения формулы (I). Предпочтительно, комплекс боран-тетрагидрофуран добавляют в небольшом избытке (от 1.1 до 2 экв.) относительно соединения формулы (I).

Таким образом, настоящее изобретение касается также способа гидроборирования (C5), который представляет собой способ гидроборирования (C), (C1), (C1'), (C2), (C3) или (C4), где комплекс боран-тетрагидрофуран добавляют в реакционную смесь в эквимольном количестве относительно соединения формулы (I).

Таким образом, настоящее изобретение касается также способа гидроборирования (C5'), который представляет собой способ гидроборирования (C), (C1), (C1'), (C2), (C3) или (C4), где комплекс боран-тетрагидрофуран добавляют в небольшом избытке (от 1.1 до 2 экв.) относительно соединения формулы (I).

Реакцию гидроборирования обычно проводят в интервале температур от -10 до 30°C . Предпочтительно применение повышенных температур (от -5 до 25°C).

Таким образом, настоящее изобретение касается также способа гидроборирования (C6), который представляет собой способ гидроборирования (C), (C1), (C1'), (C2), (C3), (C4), (C5) или (C5'), где процесс проводят в интервале температур от -10 до 30°C .

Таким образом, настоящее изобретение касается также способа гидроборирования (C6'), который представляет собой способ гидроборирования (C6), где процесс проводят в интервале температур от -5 до 25°C .

Кроме того, реакцию гидроборирования можно проводить в атмосфере инертного газа (обычно газообразный N_2).

Таким образом, настоящее изобретение касается также способа гидроборирования (C7), который представляет собой способ гидроборирования (C), (C1), (C1'), (C2), (C3), (C4), (C5), (C5'), (C6) или (C6'), где процесс проводят в атмосфере инертного газа (обычно газообразный N_2).

Для получения интермедиатов, которые хорошо подходят для органического синтеза (особенно для получения каротиноидов, витамина А и производных витамина А), продукты реакции гидроборирования согласно способу по настоящему изобретению (соединения формул (III) и (III')) превращают в спирты путем окислительного расщепления.

Окислительное расщепление проводят по хорошо известным методикам. Обычно и предпочтитель-

но, окислительное расщепление проводят в присутствии пероксида водорода и основания.

Настоящее изобретение касается также способа гидроборирования (С8), который представляет собой способ гидроборирования (С), (С1), (С1'), (С2), (С3), (С4), (С5), (С5'), (С6) или (С6') или (С7), где на второй стадии продукт реакции превращают в спирты путем окислительного расщепления в присутствии пероксида водорода и основания.

Приведенный ниже пример иллюстрирует настоящее изобретение. Все части представляют собой весовые части, а температуры даны в °С.

Примеры

Пример 1.

В 25-миллилитровой колбе в атмосфере инертного газа охлаждали комплекс боран-тетрагидрофуран (1М, 1.666 мл, 1.666 ммоль) до 0°С. Циклогексен (0.169 мл, 1.666 ммоль) в сухом ТГФ (4.00 мл) добавляли в течение 5 мин. Через 10 мин получали мутную белую реакционную смесь, и перемешивание продолжали 1 ч при 0°С. Затем добавляли цикло- α -фарнезен (соединение формулы (Ia)) (200 мг, 0.833 ммоль) в сухом ТГФ (2.00 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, и прохождение реакции отслеживали методом ВЭЖХ. Через 1 ч 15 мин наблюдалось полное завершение реакции. После этого добавляли гидроксид натрия (5.00 мл, 9.99 ммоль) и пероксид водорода (30%, 0.595 мл, 5.83 ммоль), и перемешивание продолжали еще 1 ч. Затем реакционную смесь разводили диэтиловым эфиром (20 мл), переносили в делительную воронку и промывали деионизованной водой. Слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водные слои еще раз экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт (соединение формулы (IIa)) получали в виде бесцветного масла (263 мг, содержание согласно колич. ЯМР: 56.4 вес.%, 100% конверсия, 80.0% выход).

Пример 2.

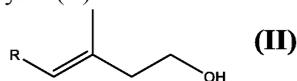
В 25-миллилитровой колбе в атмосфере инертного газа охлаждали комплекс боран-тетрагидрофуран (1М, 1.869 мл, 1.869 ммоль) до 0°С. Циклогексен (0.190 мл, 1.869 ммоль) в сухом ТГФ (4.50 мл) добавляли в течение 5 мин. Через 10 мин получали мутную белую реакционную смесь, и перемешивание продолжали 1 ч при 0°С. Затем добавляли α -фарнезен (соединение формулы (Ic)) (200 мг, 0.935 ммоль) в сухом ТГФ (2.25 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2.5 ч добавляли гидроксид натрия (5.61 мл, 11.22 ммоль) и пероксид водорода (30%, 0.668 мл, 6.54 ммоль), и перемешивание продолжали еще 1 ч. Затем реакционную смесь разводили диэтиловым эфиром (20 мл), переносили в делительную воронку и промывали деионизованной водой. Слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водные слои еще раз экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт (соединение формулы (IIc)) получали в виде бесцветного масла (416 мг, содержание согласно колич. ЯМР: 42.0 вес.%, 91.9% конверсия, 84.0% выход).

Пример 3.

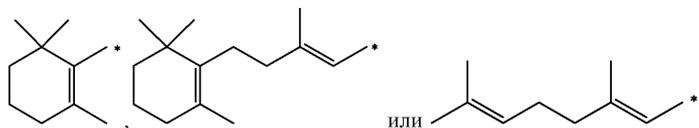
В 25-миллилитровой колбе в атмосфере инертного газа охлаждали комплекс боран-тетрагидрофуран (1М, 2.433 мл, 2.433 ммоль) до 0°С. Циклогексен (0.345 мл, 3.41 ммоль) в сухом ТГФ (6.25 мл) добавляли в течение 5 мин. Через 15 мин получали мутную белую реакционную смесь, и перемешивание продолжали 1 ч при 0°С. Затем добавляли 1,3-диен (соединение формулы (Ib)) (500 мг, 1.703 ммоль) в сухом ТГФ (2.50 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1.5 ч добавляли гидроксид натрия (5.11 мл, 10.22 ммоль) и пероксид водорода (30%, 0.609 мл, 5.96 ммоль), и перемешивание продолжали еще 1 ч. Затем реакционную смесь разводили диэтиловым эфиром (20 мл), переносили в делительную воронку и промывали деионизованной водой. Слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водные слои еще раз экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт (соединение формулы (IIb)) получали в виде бесцветного масла (892 мг, содержание согласно колич. ЯМР: 36.4 вес.%, 90.3% конверсия, 66.4% выход).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

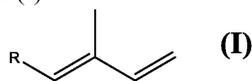
1. Способ получения спирта формулы (II)



где R представляет собой



и звездочка указывает место связывания, путем реакции соединения формулы (I)

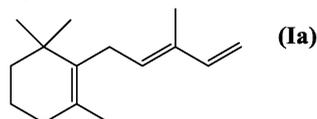


где R имеет такие значения, как определено для формулы (II), с комплексом боран-тетрагидрофуран и последующего окисления до соответствующего спирта.

2. Способ по п. 1, где процесс проводят в инертном растворителе.

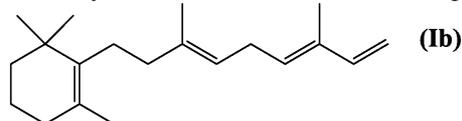
3. Способ по п. 1, где процесс проводят в тетрагидрофуране (ТГФ) и необязательно по меньшей мере еще в одном другом растворителе.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где соединение формулы (Ia)



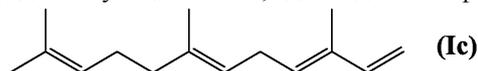
применяется в качестве исходного вещества.

5. Способ по любому из предшествующих пп. 1-3, где соединение формулы (Ib)



применяется в качестве исходного вещества.

6. Способ по любому из предшествующих пп. 1-3, где соединение формулы (Ic)



применяется в качестве исходного вещества.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, где комплекс боран-тетрагидрофуран добавляют в реакционную смесь в эквимольном количестве относительно соединения формулы (I).

8. Способ по любому из предшествующих пп. 1-6, где комплекс боран-тетрагидрофуран добавляют в небольшом избытке, предпочтительно от 1.1 до 2 экв. относительно соединения формулы (I).

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, где процесс проводят в интервале температур от -10 до 30°C.

10. Способ по любому из предшествующих пп. 1-8, где процесс проводят в интервале температур от -5 до 25°C.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, где процесс проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно газообразного N₂.

12. Способ по любому из предшествующих пунктов, где на второй стадии продукт реакции превращают в спирт путем окислительного расщепления в присутствии пероксида водорода и основания.

13. Соединение формулы (IIb)

