

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 047615

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.08.14

(51) Int. Cl. C07F 15/00 (2006.01)  
C07C 403/12 (2006.01)

(21) Номер заявки  
202390067

(22) Дата подачи заявки  
2021.06.08

---

(54) УЛУЧШЕННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ  $\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫХ  
КАРБОКСИЛАТОВ

---

(31) 20180970.4

(32) 2020.06.19

(33) EP

(43) 2023.03.09

(86) PCT/EP2021/065204

(87) WO 2021/254811 2021.12.23

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

(72) Изобретатель:  
Бонрат Вернер, Кане-Мартинес  
Эстель, Гой Роман (CH), Хинтермэйр  
Ульрих (GB), Медлок Джонатан Алан  
(CH), Саиб Асад (GB)

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

(56) WO-A1-03037856

ESTHER B. BOYAR ET AL.: JOURNAL  
OF THE CHEMICAL SOCIETY. DALTON  
TRANSACTIONS, no. 9, 1 January 1986  
(1986-01-01), pages 1771-1778, XP055744527, GB,  
ISSN: 0300-9246, DOI: 10.1039/DT9860001771,  
abstract; table 1

US-A-4766225

HANS LEHMANN ET AL.: "Oxo-centred  
triruthenium formate complexes. Diphosphine adducts  
of oxo-centred triruthenium acetates", JOURNAL  
OF THE CHEMICAL SOCIETY. DALTON  
TRANSACTIONS, no. 1, 1 January 1981  
(1981-01-01), page 191, XP055744472, GB, ISSN:  
0300-9246, DOI: 10.1039/dt9810000191, the whole  
document

WO-A1-2020127158

---

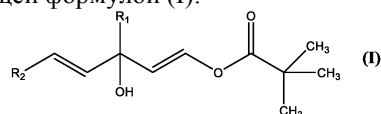
(57) Изобретение касается способа получения специфических  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбоксилатов.

047615 B1

047615 B1

Настоящее изобретение касается способа получения специфических  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбоксилатов.

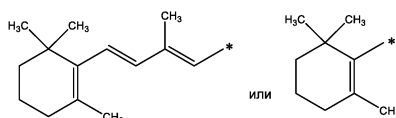
Специфические  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные карбоксилаты, на получение которых направлено настоящее изобретение, представлены следующей формулой (I):



где

$R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкильный фрагмент, предпочтительно  $-CH_3$  или  $-CH_2CH_3$ , и

$R_2$  представляет собой



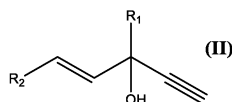
(\* показывает место связывания).

Такие специфические  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные карбоксилаты представляют собой соединения, имеющие различное применение. Их можно использовать как таковые или в качестве полезных интермедиатов для получения других соединений, таких как витамины (в особенности Витамин А ацетат (путем восстановления с последующим ацелированием)).

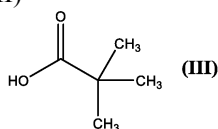
Вследствие важности таких полезных интермедиатов имеется постоянная потребность в хороших способах получения этих соединений.

Новый способ получения указанных соединений включает применение рутениевого катализатора и мягких условий реакции.

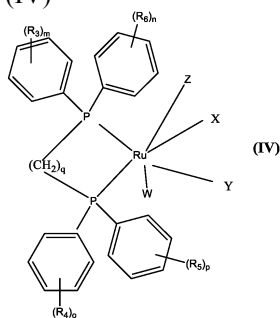
Способ получения указанных соединений по настоящему изобретению заключается в следующем: соединение формулы (II)



реагирует с соединением формулы (III)



где  $R_1$  и  $R_2$  имеют значения, указанные выше для соединения формулы (I) в присутствии по меньшей мере одного катализатора формулы (IV)



где

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_6$  независимо друг от друга представляют собой  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NO_2$  или галоген,

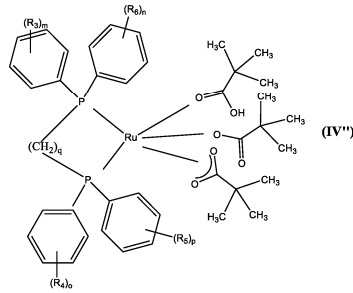
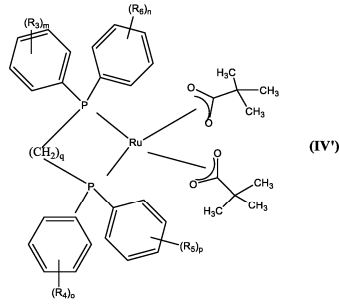
$W$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  независимо друг от друга представляют собой нейтральный или ионный лиганд, где  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  могут быть монодентатными или бидентатными, при условии, что координационное число Ru всегда равно шести, и

$m$ ,  $n$ ,  $o$  и  $p$  представляют собой целые числа, равные 0, 1, 2 или 3,

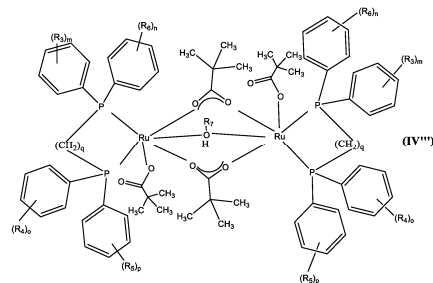
$q$  представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4.

Катализатор всегда электронно нейтрален. Кроме того, очевидно, что когда один или два из лигандов  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  или  $Z$  являются бидентатными, то присутствуют всего два или три лиганда.

После окончания реакции (1-й цикл) катализатор формулы (IV) превращается в следующую форму, имеющую формулу (IV'), (IV'') и/или (IV''')



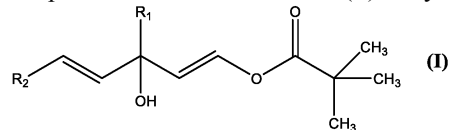
ИЛИ



где все заместители имеют значения, указанные выше, и где  $R_7$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$ -алкильный фрагмент.

Соединения формул (IV'), (IV'') и (IV''') являются новыми.

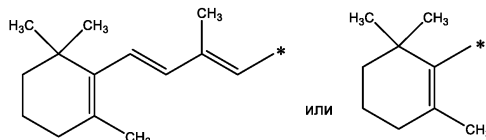
Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P) получения соединения формулы (I)



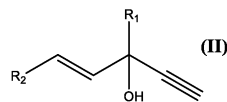
где

$R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкильный фрагмент, предпочтительно  $-CH_3$  или  $-CH_2CH_3$ ,

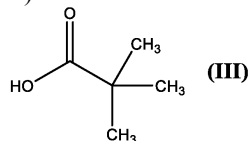
$R_2$  представляет собой



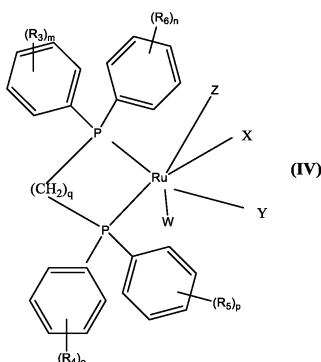
(\* показывает место связывания) и где соединение формулы (II)



реагирует с соединением формулы (III)



где  $R_1$  и  $R_2$  имеют значения, указанные выше для соединения формулы (I) в присутствии по меньшей мере одного катализатора формулы (IV)



где

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_6$  независимо друг от друга представляют собой  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NO_2$  или галоген,

$W$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  независимо друг от друга представляют собой нейтральный или ионный лиганд, где  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  могут быть монодентатными или бидентатными при условии, что координационное число  $Ru$  всегда равно шести, и

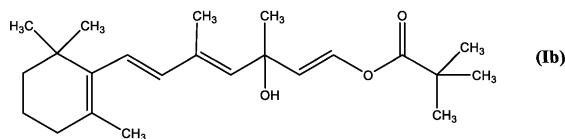
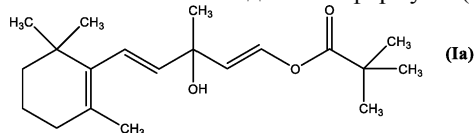
$m$ ,  $n$ ,  $o$  и  $p$  представляют собой целые число, равные 0, 1, 2 или 3

$q$  представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4.

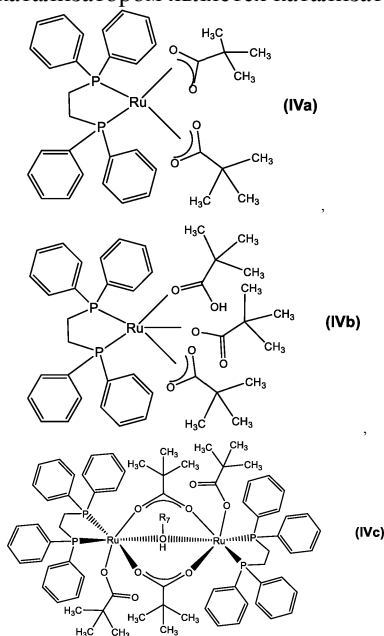
Предпочтительными являются соединения формулы (I), где  $R_1$  представляет собой  $-CH_3$  или  $-CH_2CH_3$ .

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1), который представляет собой способ (P), где  $R_1$  представляет собой  $-CH_3$  или  $-CH_2CH_3$ .

Наиболее предпочтительными являются соединения формулы (Ia) и (Ib)

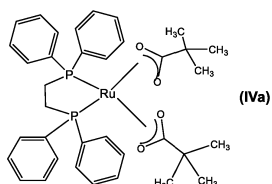


Особенно предпочтительным катализатором является катализатор формулы (IVa), (IVb) или (IVc)

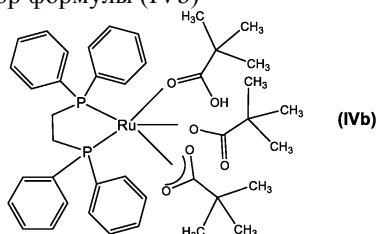


где  $R_7$  представляет собой  $H$  или  $CH_3$ .

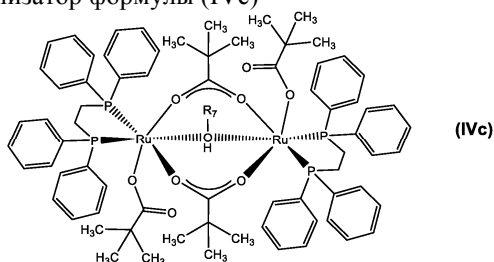
Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P3), который представляет собой способ (P), (P1), где применяется катализатор формулы (IVa)



Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P3'), который представляет собой способ (P), (P1), где применяется катализатор формулы (IVa)



Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P3''), который представляет собой способ (P), (P1), где применяется катализатор формулы (IVc)



где R<sub>7</sub> представляет собой H или CH<sub>3</sub>.

Соотношение субстрата (исходное соединение) и катализатора (мольное) обычно составляет от 5000:1 до 10:1, предпочтительно от 1000:1 до 20:1.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P4), который представляет собой способ (P), (P1), (P3), (P3') или (P3''), где соотношение субстрата (исходное соединение) и катализатора (мольное) составляет от 5000:1 до 10:1.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P4'), который представляет собой способ (P), (P1), (P3), (P3') или (P3''), где соотношение субстрата (исходное соединение) и катализатора (мольное) составляет от 1000:1 до 20:1.

Процесс по настоящему изобретению проводят без какого-либо растворителя или по меньшей мере в одном неполярном апротонном органическом растворителе.

В качестве растворителя в рамках настоящего изобретения могут в целом применяться неполярные апротонные органические растворители, особенно алифатические, циклические и ароматические углеводороды, такие как, например, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-алканы, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалканы, бензол, толуол и нафталин, а также смеси этих растворителей, например парафиновое масло (смесь насыщенных алифатических углеводородов). Также могут применяться карбоксилатные эфиры, такие как этилацетат.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P5), который представляет собой способ (P), (P1), (P3), (P3'), (P3''), (P4) или (P4'), где процесс проводят без какого-либо растворителя.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P6), который представляет собой способ (P), (P1), (P3), (P3'), (P3''), (P4) или (P4'), где процесс проводят по меньшей мере в одном неполярном апротонном органическом растворителе.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P6'), который представляет собой способ (P), (P1), (P3), (P3'), (P3''), (P4) или (P4'), где неполярный апротонный органический растворитель выбран из группы, состоящей из алифатических углеводородов, циклических углеводородов, ароматических углеводородов и карбоксилатных эфиров.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P6''), который представляет собой способ (P6'), где неполярный апротонный органический растворитель выбран из группы, состоящей из C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-алканов, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалканов, бензола, толуола, нафталина, парафинового масла и этилацетата.

Процесс по настоящему изобретению обычно проводят в очень мягких условиях реакции. Температура реакции обычно составляет от -5 до 60°C. Предпочтительно от 0 до 50°C. Более предпочтительно от 5 до 45°C. Наиболее предпочтительно от 5 до 40°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P7), который представляет собой способ (P), (P1), (P3), (P3'), (P3''), (P4), (P4'), (P5), (P6), (P6') или (P6''), где процесс проводят при температуре от -5 до 60°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P7'), который представляет собой способ (P), (P1), (P3), (P3'), (P3''), (P4), (P4'), (P5), (P6), (P6') и (P6''), где процесс проводят при температуре от

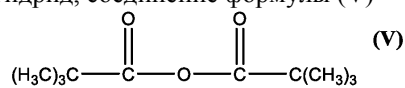
0°C до 50°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P7''), который представляет собой способ (P), (P1), (P3), (P3'), (P3''), (P4), (P4'), (P5), (P6), (P6') или (P6''), где процесс проводят при температуре от 5 до 45°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P7'''), который представляет собой способ (P), (P1), (P3), (P3'), (P3''), (P4) или (P4'), (P5), (P6), (P6') или (P6''), где процесс проводят при температуре от 5 до 40°C.

Все реагенты добавляют вместе и перемешивают. Реакционную смесь нагревают до температуры, при которой протекает реакция перегруппировки, катализируемая катализатором на основе переходного металла, получая результирующую смесь.

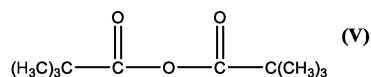
Кроме того, пивалиновый ангидрид, соединение формулы (V)



можно добавлять в реакционную смесь.

Пивалиновый ангидрид можно добавлять в количестве 0.01-0.75 мол. экв. (относительно соединения формулы (II)), предпочтительно, 0.05-0.4 мол. экв. (относительно соединения формулы (II)), 0.1-0.25 мол. экв. (относительно соединения формулы (II)).

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P8), который представляет собой способ (P), (P1), (P3), (P3'), (P3''), (P4), (P4'), (P5), (P6), (P6'), (P6''), (P7), (P7'), (P7'') или (P7'''), где соединение формулы (V)



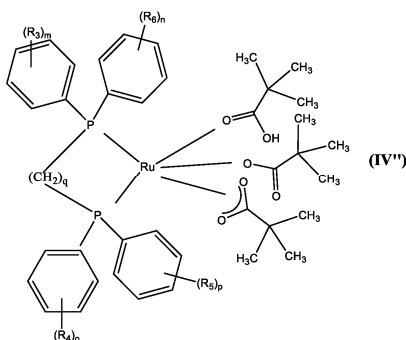
добавляют в реакционную смесь.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P8'), который представляет собой способ (P8), где соединение формулы (V) добавляют в количестве 0.01-0.75 мол. экв. (относительно соединения формулы (II)).

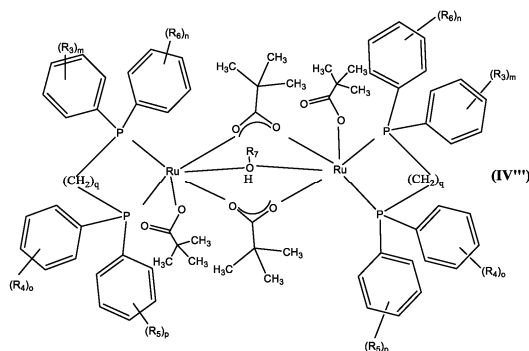
Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P8''), который представляет собой способ (P8), где соединение формулы (V) добавляют в количестве 0.05-0.4 мол. экв. (относительно соединения формулы (II)).

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P8'''), который представляет собой способ (P8), где соединение формулы (V) добавляют в количестве 0.1-0.25 мол. экв. (относительно соединения формулы (II)).

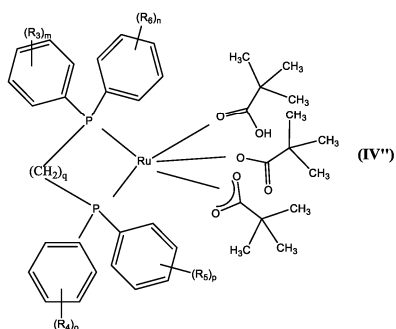
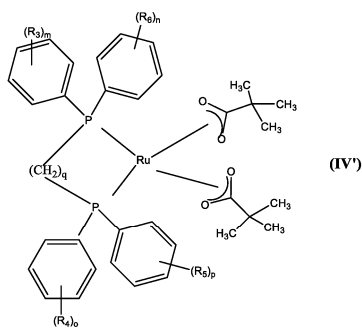
После реакции катализатор (соединение формулы (IV'), (IV'') и (IV'''))



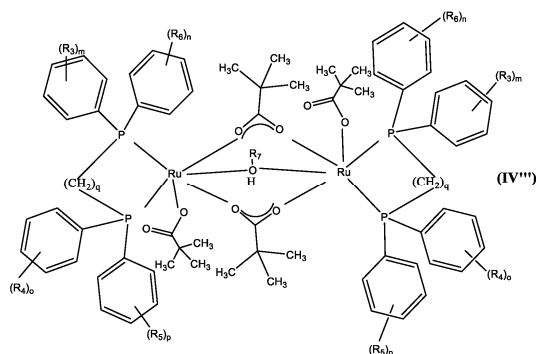
ИЛИ



где все заместители имеют значения, указанные выше, можно выделить общеизвестными методами. Кроме того, катализаторы формулы (соединение формулы (IV'), (IV'') и (IV'''))



ИЛИ



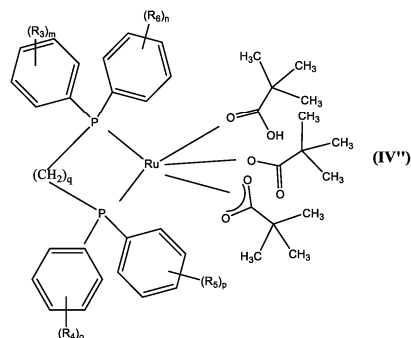
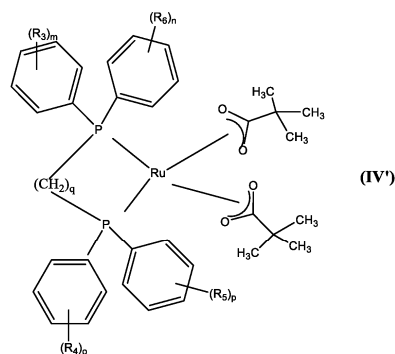
где

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_6$  независимо друг от друга представляют собой  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NO_2$  или галоген,  
 $W$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  независимо друг от друга представляют собой нейтральный или ионный лиганд, где  $W$ ,  
 $X$ ,  $Y$  и  $Z$  могут быть монодентатными или бидентатными, при условии, что координационное число  $Ru$   
 всегда равно шести, и

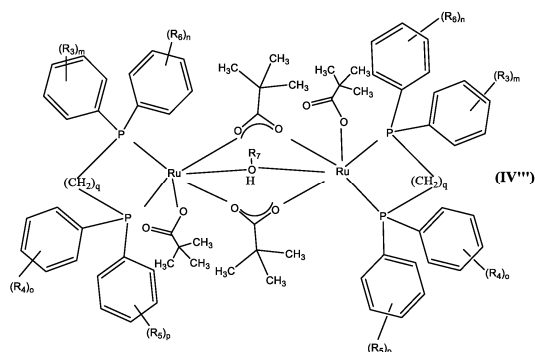
$m$ ,  $n$ ,  $o$  и  $p$  представляют собой целые числа, равные 0, 1, 2 или 3

$q$  представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4, являются новыми.

Таким образом, другим вариантом осуществления настоящего изобретения являются соединения  
 формул (IV'), (IV'') и (IV''')



ИЛИ



где

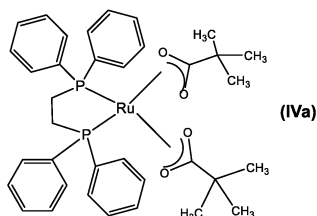
$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_6$  независимо друг от друга представляют собой  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NO_2$  или галоген,

$W$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  независимо друг от друга представляют собой нейтральный или ионный лиганд, где  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  могут быть монодентатными или бидентатными, при условии, что координационное число  $Ru$  всегда равно шести, и

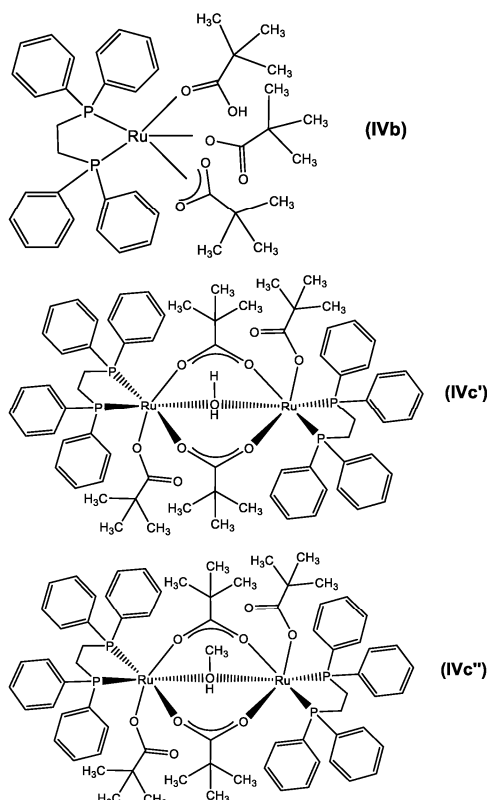
$m$ ,  $n$ ,  $o$  и  $p$  представляют собой целые числа, равные 0, 1, 2 или 3,

$q$  представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4.

Предпочтительными соединениями формул (IV'), (IV'') и (IV''') являются соединения формул (IVa), (IVb), (IVc') и (IVc'')







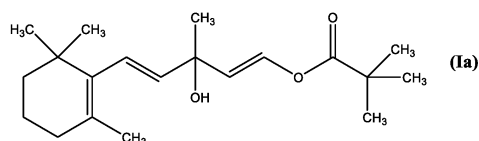
Приведенные ниже примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, но не ограничивают его. Все проценты и доли даны по весу, а температуры приведены в °С, если специально не указано иное.

### Примеры

#### Пример 1.

3-Метил-1-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)пент-1-ен-4-ин-3-ол (2.33 г, 10 ммоль) и 2,2-диметилпропановую кислоту (1.53 г, 15 ммоль, 1.5 экв.) растворяли в безводном этилацетате (10 мл) в атмосфере аргона. В токе аргона добавляли 61 мг (0.1 ммоль, 1.0 мол.%) [(dppe)Ru(2-метилаллил)<sub>2</sub>], который формировал катализатор формулы (IVa). После перемешивания в течение 24 ч при 20°С светло-желтую-коричневую реакционную смесь упаривали при пониженном давлении (роторный испаритель, температура водяной бани 20°С). Полученный сырой продукт сушили еще 2 ч при 20 мбар, получая светло-коричневое масло.

Продукт формулы (Ia)



получали с выходом 99%.

В приведенной ниже таблице показаны еще соединения формулы (Ia), полученные аналогично примеру 1. Варьировали также время реакции и/или температуру проведения реакции и/или количество этилацетата (растворителя).

Карбоновая кислота (соединение формулы (III))	T [°C]	t [ч]	Количество этилацетата [мл]	Выход карбоксилата [%]
2,2-диметилпропановая кислота	20	24	10	>99
	10	24	0	>99
	20	6	0	>99
	30	4	0	>99
	40	2	0	95

#### Пример 2.

3-Метил-1-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)пент-1-ен-4-ин-3-ол (2.18 г, 10 ммоль), 2,2-диметилпропановую кислоту (1.32 г, 11 ммоль) и 2,2-диметилпропановый ангидрид (0.4 мл, 2 ммоль) растворяли в безводном этилацетате (10 мл) в атмосфере аргона. В токе аргона добавляли раствор 61 мг (0.1 ммоль, 1.0 мол.%) [(dppe)Ru(2-метилаллил)<sub>2</sub>] в безводном ацетоне (5 мл), который формировал катализатор формулы (IVa). После перемешивания в течение 18 ч при 20°С наблюдали 89% конверсию 3-метил-1-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)пент-1-ен-4-ин-3-ола.

В приведенной ниже таблице описано получение других соединений формулы (Ia) аналогично при-

меру 3. Варьировали другие добавки и/или растворитель.

Растворитель	T [°C]	t [ч]	Добавка	Конверсия соединения формулы (II) [%]
этилацетат	20	18	-	81
этилацетат	20	18	Ангидрид 2,2-диметилпропановой кислоты (2 ммоль)	89
этилацетат	20	18	H <sub>2</sub> O (0.5 мол.%)	49
ацетон	20	18	-	79
ацетон	20	18	Ангидрид 2,2-диметилпропановой кислоты (2 ммоль)	85

Пример 3.

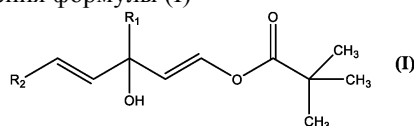
2,2-Диметилпропановую кислоту (1.0 г, 9.8 ммоль) и 60 мг (0.1 ммоль) рутениевого катализатора формулы (IV) растворяли в безводном этилацетате (15 мл) в атмосфере аргона. Через 0.5 ч растворитель упаривали в течение 2 ч (40°C). Оставшееся твердое вещество растворяли в безводном н-гексане при кипячении и оставляли постепенно охлаждаться с 60 до -20°C, при этом выпадали острые желтые кристаллы рутениевого катализатора формулы (IVb).

Пример 4.

2,2-Диметилпропановую кислоту (5.0 г, 49 ммоль) и 60 мг (0.1 ммоль) рутениевого катализатора формулы (IV) растворяли в безводном этилацетате (10 мл) в атмосфере аргона. Через 0.5 ч растворитель упаривали в течение 2 ч (40°C). Оставшееся твердое вещество растворяли в ацетоне и проводили медленное диффундирование н-гексана, при этом выпадали острые желтые кристаллы рутениевого катализатора формулы (IVc').

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

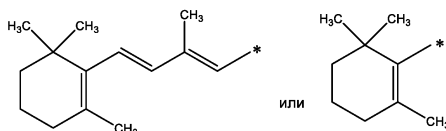
1. Способ получения соединения формулы (I)



где

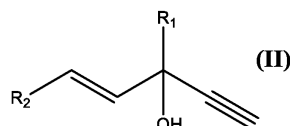
R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкильный фрагмент и

R<sub>2</sub> представляет собой

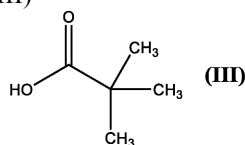


(\* показывает место связывания) и

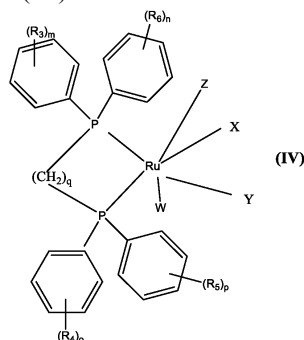
где соединение формулы (II)



реагирует с соединением формулы (III)



где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имеют значения, указанные выше для соединения формулы (I), в присутствии по меньшей мере одного катализатора формулы (IV)



где

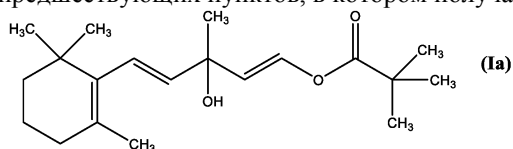
$R_3, R_4, R_5$  и  $R_6$  независимо друг от друга представляют собой  $-CH_3, -OCH_3, -NO_2$  или галоген,  
 $W, X, Y$  и  $Z$  независимо друг от друга представляют собой нейтральный или ионный лиганд, где  $W, X, Y$  и  $Z$  могут быть монодентатными или бидентатными при условии, что координационное число  $Ru$  всегда равно шести, и

$m, n, o$  и  $p$  представляют собой целые числа, равные 0, 1, 2 или 3,

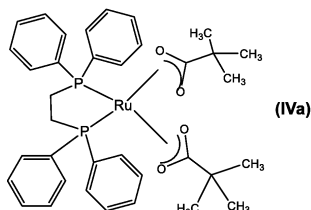
$q$  представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4.

2. Способ по п.1, в котором  $R_1$  представляет собой  $-CH_3$  или  $-CH_2CH_3$ .

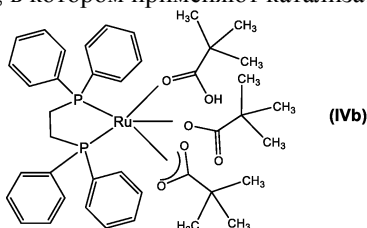
3. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором получают соединения формулы (Ia)



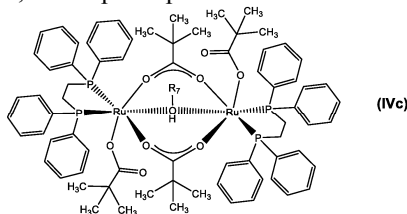
4. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором применяют катализатор формулы (IVa)



5. Способ по любому из пп.1-3, в котором применяют катализатор формулы (IVb)



6. Способ по любому из пп.1-3, в котором применяют катализатор формулы (IVc)



где  $R_7$  представляет собой H или  $CH_3$ .

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором соотношение субстрата (исходное соединение) и катализатора (мольное) составляет от 5000:1 до 10:1.

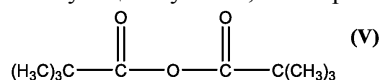
8. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором процесс проводят без какого-либо растворителя.

9. Способ по любому из пп.1-7, в котором процесс проводят по меньшей мере в одном неполярном апротонном органическом растворителе.

10. Способ по п.9, в котором неполярный апротонный органический растворитель выбран из группы, состоящей из алифатических углеводородов, циклических углеводородов, ароматических углеводородов и карбоксилатных эфиров.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором процесс проводят при температуре от  $-5$  до  $60^\circ C$ .

12. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором соединение формулы (V)



добавляют в реакционную смесь.

13. Способ по п.12, в котором соединение формулы (V) добавляют в количестве 0.01-0.75 мол. экв. относительно соединения формулы (II).

14. Соединения формул (IVa), (IVb), (IVc') и (IVc'')

