



(10) 授权公告号 CN 113677662 B

(45) 授权公告日 2024.07.16

(21) 申请号 202080028170.4

(22) 申请日 2020.04.03

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113677662 A

(43) 申请公布日 2021.11.19

(30) 优先权数据
19169206.0 2019.04.15 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.10.12

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/059477 2020.04.03

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/212163 EN 2020.10.22

(73) 专利权人 帝斯曼知识产权资产管理有限公司
地址 荷兰海尔伦

(72) 发明人 维尔纳·邦拉蒂
马克-安德烈·米勒
贝蒂娜·乌斯特伯格

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理
有限责任公司 11258
专利代理师 谭玲玲

(51) Int.Cl.
C07C 403/12 (2006.01)
C07C 403/14 (2006.01)

(56) 对比文件
Wing C.LAW等.the necessity of an
intact polyene for the biological
isomerization of vitamin A.
《J.AM.Chem.Soc.》.1988,第110卷参见table1.
O.O.Tutorskaya等.(synthetic
investigations in the chemistry of
polyene compounds LII.*Synthesis of
retinoic and dihydroretinoic esters by the
reformatskii reaction.《Journal of organic
chemistr of the USSR》.1991,第27卷(第7期),
P1237-1240.

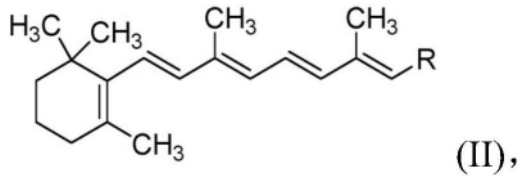
审查员 邹雯

权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称
特定的脱氢方法(I)

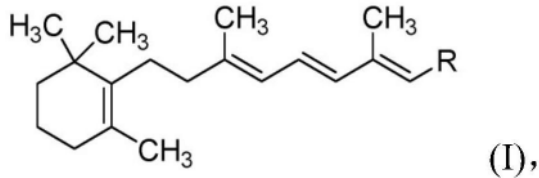
(57) 摘要
本发明涉及特定化合物的新的脱氢方法。

1. 式 (II) 化合物的制备方法,



其中,

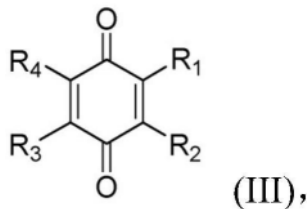
R 为 $-\text{CH}=\text{O}$ 或 $-\text{COOR}'$, 其中 R' 为 $-\text{C}_1-\text{C}_{16}$ 烷基,
所述方法通过式 (I) 化合物的选择性脱氢进行,



其中,

R 具有与式 (II) 化合物中相同的含义,

其中, 脱氢在至少一种式 (III) 的氧化反应物的存在下进行,



其中,

R_1 为 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{F}$,

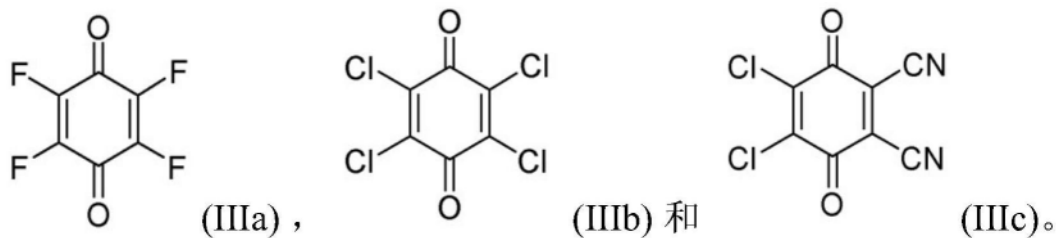
R_2 为 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{F}$,

R_3 为 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{F}$, 且

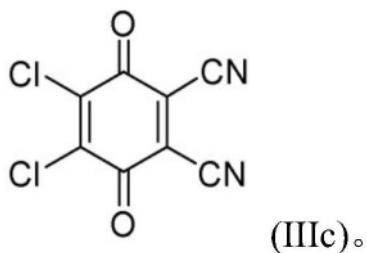
R_4 为 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{F}$,

所述方法在至少一种添加剂化合物的存在下进行, 并且所述添加剂化合物为三乙氧基胺。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 氧化反应物选自式 (IIIa)、式 (IIIb) 和式 (IIIc) 的化合物:



3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 氧化反应物为式 (IIIc) 化合物:



4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,式(III)的氧化反应物的量为0.5摩尔当量至5摩尔当量,相对于式(II)化合物。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,所述添加剂化合物的加入量为0.001至1摩尔当量,相对于式(II)化合物。

6. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,所述方法在至少一种惰性溶剂的存在下进行。

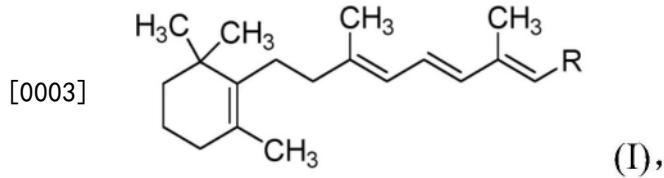
7. 根据权利要求6所述的方法,其中,溶剂是芳族溶剂。

8. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,所述方法在0°C-120°C的温度下进行。

特定的脱氢方法(I)

[0001] 本发明涉及新的脱氢方法。

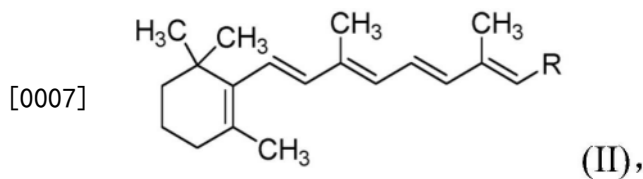
[0002] 本发明的新脱氢方法是下列式(I)化合物的脱氢



[0004] 其中,

[0005] R为-CH=O或-COOR',其中,R'为C₁-C₁₆烷基。

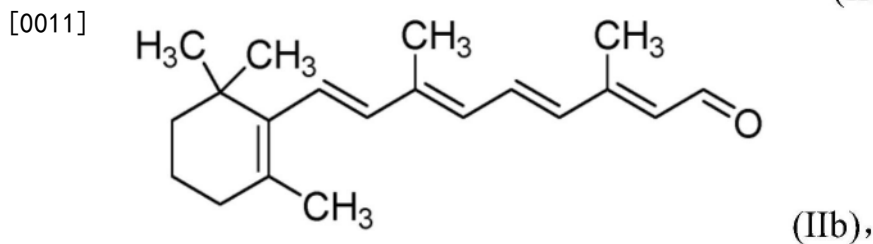
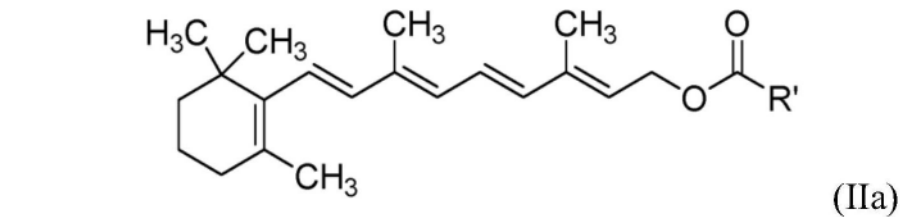
[0006] 脱氢发生在7,8位。所得产物为式(II)化合物



[0008] 其中

[0009] R为-CH=O或-COOR',其中R'为C₁-C₁₆烷基(优选-CH₃或-(CH₂)₁₄CH₃)。

[0010] 两种脱氢产物为式(IIa)和式(IIb)的产物



[0012] 其中R'具有如上定义的不同含义。

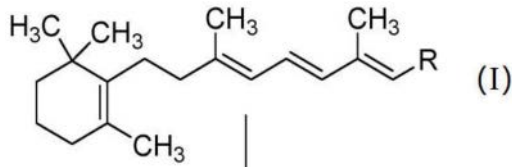
[0013] 式(I)化合物以及式(II)化合物可以具有任何可能的立体异构形式。由于有3个或4个C-C-双键,所以存在多种立体异构形式。对于本发明,式(I)和(II)化合物的立体化学不是必要的。

[0014] 式(IIb)化合物是有机合成(尤其是维生素A和/或其衍生物的合成)中的重要中间体。

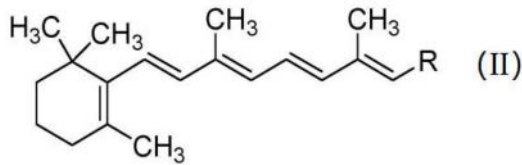
[0015] 从O.O.Tutorskaya等人(Zh.Org.i Khim.1991,27,1414)已知类似的脱氢,但其中获得的收率低(31%)并且获得的化合物羧酸酯更难转化维生素A乙酸酯。

[0016] 由于维生素A乙酸酯及其中间体的重要性,总是需要提供制备此类化合物的新方法。

[0017] 令人惊奇的是,发现式 (II) 化合物可以通过式 (I) 化合物的特定的脱氢来制备。



[0018]

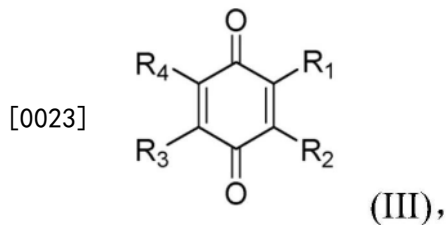


[0019] 其中,R具有如上定义的同含义。

[0020] 所述方法易于操作,并且可以提供缩短维生素A(及其衍生物)合成的可能性。

[0021] 本发明的方法在至少一种特定氧化反应物的存在下进行。

[0022] 本发明方法中使用的氧化反应物具有下式 (III)



[0024] 其中,

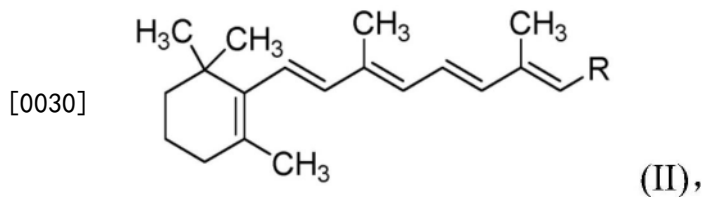
[0025] R₁为-CN、-Cl或-F,

[0026] R₂为-CN、-Cl或-F,

[0027] R₃为-H、-CH₃、-Cl或-F,且

[0028] R₄为-H、-CH₃、-Cl或-F。

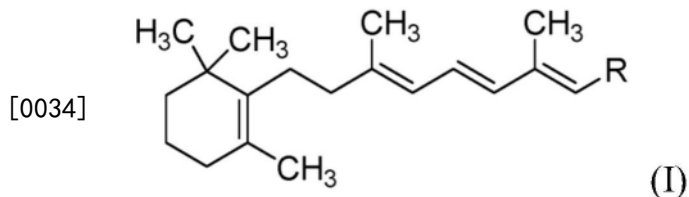
[0029] 因此,本发明涉及用于制备式 (II) 化合物的方法 (P)



[0031] 其中,

[0032] R为-CH=O或-COOR',其中,R'为-C₁-C₁₆烷基(优选-CH₃或-CH₂CH₃),

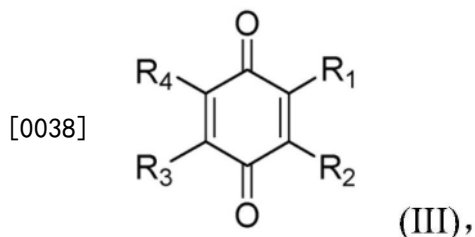
[0033] 所述方法通过式 (I) 化合物的选择性脱氢进行,



[0035] 其中,

[0036] R具有与式 (II) 化合物中相同的含义,

[0037] 其中,脱氢在至少一种式(III)的氧化反应物的存在下进行,



[0039] 其中,

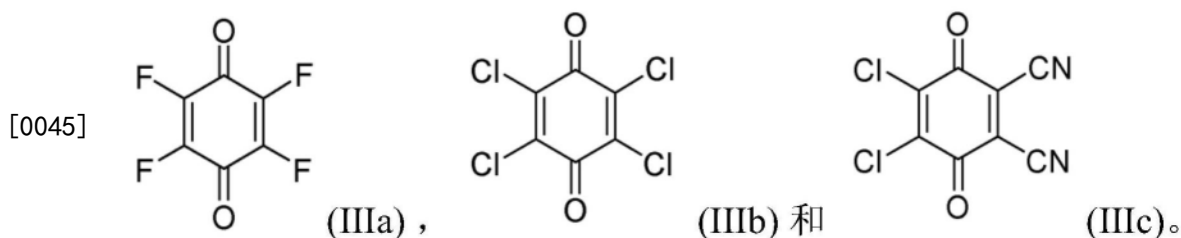
[0040] R₁为-CN、-Cl或-F,

[0041] R₂为-CN、-Cl或F,

[0042] R₃为-H、-CH₃、-Cl或-F,且

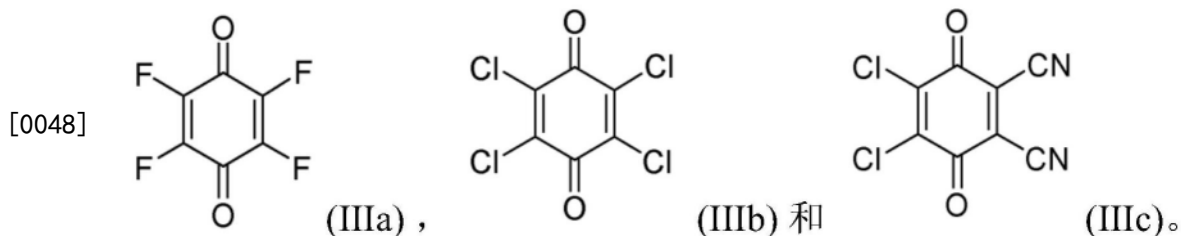
[0043] R₄为-H、-CH₃、-Cl或-F。

[0044] 优选的式(III)的氧化反应物为如下式(IIIa)、式(IIIb)和式(IIIc)的化合物:



[0046] 非常优选的是式(IIIc)化合物。

[0047] 因此,本发明涉及用于制备式(II)化合物的方法(P1),其为方法(P),其中氧化反应物选自式(IIIa)、式(IIIb)和式(IIIc)化合物:



[0049] 因此,本发明涉及用于制备式(II)化合物的方法(P2),其为方法(P),其中氧化反应物为式(IIIc)化合物。

[0050] 本发明方法中使用的式(III)氧化反应物的量可以变化。式(III)的氧化反应物的量通常为0.5摩尔当量至5摩尔当量(相对于式(II)化合物)。优选地为1摩尔当量至3摩尔当量(相对于式(II)化合物)。

[0051] 因此,本发明涉及一种用于制备式(II)化合物的方法(P2'),其为方法(P2),其中式(III)的氧化反应物的量为0.5摩尔当量至最高达5摩尔当量(相对于式(II)化合物)。

[0052] 因此,本发明涉及一种用于制备式(II)化合物的方法(P2''),其为方法(P2),其中式(III)的氧化反应物的量为1摩尔当量至3摩尔当量(相对于式(II)化合物)。

[0053] 本发明的方法也可以在至少一种添加剂化合物的存在下进行。这种添加剂化合物通常选自吡啶、丁基羟基甲苯(butylhydroxytoluol)、氢醌和三乙氧基胺(triethoxyamine)。

[0054] 添加剂化合物的加入量为0.001-1摩尔当量(相对于式(II)化合物),优选0.003-1

摩尔当量(相对于式(II)化合物)。

[0055] 因此,本发明涉及用于制备式(II)化合物的方法(P3),其为方法(P)、(P1)、(P2)、(P2')或(P2''),其中所述方法在至少一种添加剂化合物的存在下进行。

[0056] 因此,本发明涉及用于制备式(II)化合物的方法(P3'),其为方法(P3),其中添加剂化合物选自吡啶、丁基羟基甲苯、氢醌和三乙氧基胺。

[0057] 因此,本发明涉及一种用于制备式(II)化合物的方法(P3''),其为方法(P3)或(P3'),其中添加剂化合物的添加量为0.001-1摩尔当量(相对于式(II)化合物)。

[0058] 因此,本发明涉及一种用于制备式(II)化合物的方法(P3'''),其为方法(P3)或(P3'),其中添加剂化合物的添加量为0.003-1摩尔当量(相对于式(II)化合物)。

[0059] 所述反应通常在惰性溶剂中进行。溶剂通常是芳族烃,例如苯或甲苯。

[0060] 因此,本发明涉及制备式(II)化合物的方法(P4),其为方法(P)、(P1)、(P2)、(P2')、(P2''),(P3)、(P3')、(P3'')或(P3'''),其中所述方法在至少一种惰性溶剂的存在下进行。

[0061] 因此,本发明涉及用于制备式(II)化合物的方法(P4'),其为方法(P4),其中所述溶剂为芳族溶剂。

[0062] 因此,本发明涉及用于制备式(II)化合物的方法(P4''),其为方法(P4),其中溶剂选自苯和甲苯。

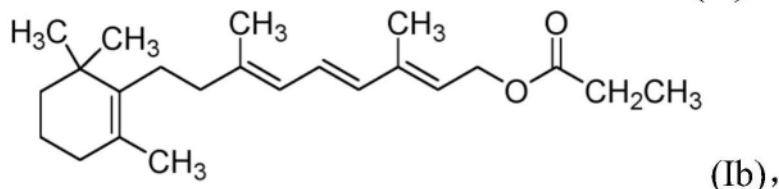
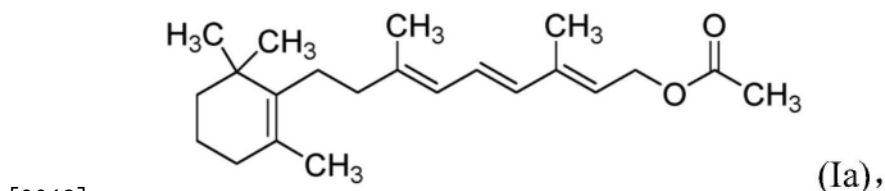
[0063] 本发明的方法通常在升高的温度下进行。通常,本发明的方法在0°C-120°C的温度下进行,优选在5°C-100°C的温度下进行。

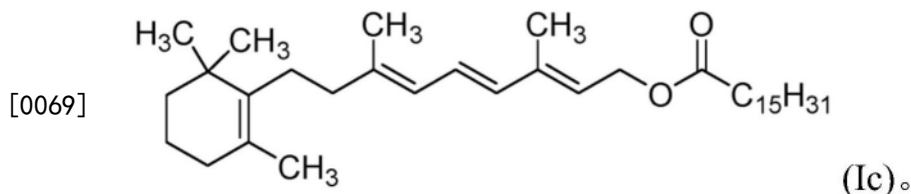
[0064] 因此,本发明涉及制备式(II)化合物的方法(P5),其为方法(P)、(P1)、(P2)、(P2')、(P2''),(P3)、(P3')、(P3'')、(P3''')、(P4)、(P4')或(P4''),其中所述方法在0°C-120°C的温度下进行。

[0065] 因此,本发明涉及一种用于制备式(II)化合物的方法(P5'),其为方法(P)、(P1)、(P2)、(P2')、(P2'')、(P3)、(P3')、(P3'')、(P3''')、(P4)、(P4')或(P4''),其中所述方法在5°C-100°C的温度下进行。

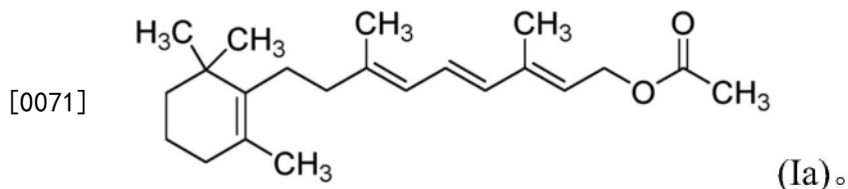
[0066] 此外,用于本发明的方法的一些起始材料是新的。

[0067] 以下三种化合物(式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)是新的:

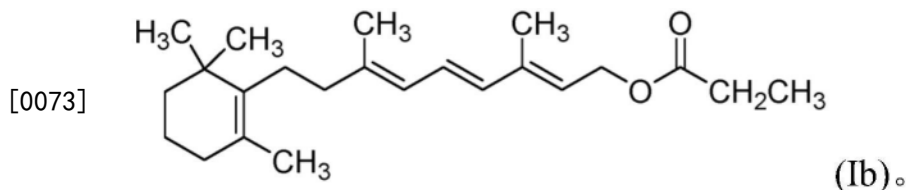




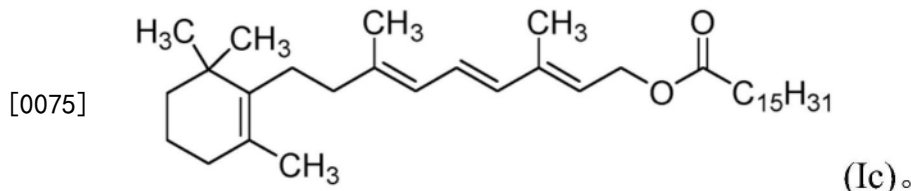
[0070] 因此,本发明还涉及式 (Ia) 化合物:



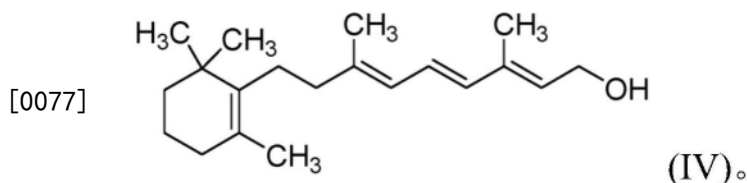
[0072] 因此,本发明还涉及式 (Ib) 化合物:



[0074] 因此,本发明还涉及式 (Ic) 的化合物:



[0076] 这些新化合物用相应的酸酐根据公知的方法起始于式 (IV) 化合物(根据Law, Wing C. et al. Journal of the American Chemical Society, 1988, vol. 110, (17), p. 5915-5917 获得) 制备。



[0078] 如上所述,本发明的方法是合成维生素A (和/或其衍生物) 的一个重要步骤。

[0079] 以下实施例用于说明本发明。温度以 $^{\circ}\text{C}$ 给出,且所有百分比均与重量相关。

实施例

[0080] 实施例1:

[0081] 将7,8-二氢视黄醇乳酸酯 (7,8-Dihydroretinylactate) (150mg, 1.0eq) 溶解在甲苯 (5mL) 中,并加入DDQ (1.0eq) 和三乙氧基胺 (0.5mol%)。将反应混合物在 90°C 下搅拌0.5小时。溶液经硅胶塞过滤,且所有挥发物在减压下蒸发。通过柱色谱纯化得到所需产物(收率54%)。

[0082] 实施例2:

[0083] 将7,8-二氢视黄醇乳酸酯 (150mg, 1.0eq) 溶解在甲苯 (5mL) 中,并加入DDQ

(1.0eq)。将反应混合物在90°C下搅拌4小时。溶液经硅胶塞过滤,且所有挥发物在减压下蒸发。通过柱色谱纯化得到所需产物(收率30%)。

[0084] 实施例3:

[0085] 将7,8-二氢视黄醛(150mg,1.0eq)溶解在甲苯(5mL)中,并加入四氟苯醌(fluorani1)(2.0eq)。将反应混合物在60°C下搅拌24小时。溶液经硅胶塞过滤,且所有挥发物在减压下蒸发。通过柱色谱纯化得到所需产物(收率29%)。

[0086] 实施例4:

[0087] 将7,8-二氢视黄醇乙酸酯(180mg,1.0eq)溶解在乙酸乙酯(20mL)中,并加入DDQ(1.0eq)和三乙氧基胺(0.5mol%)。将反应混合物在77°C下搅拌0.5小时。溶液经硅胶塞过滤,且所有挥发物在减压下蒸发。通过柱色谱纯化得到所需产物(收率74%)。

[0088] 实施例5:

[0089] 将7,8-二氢视黄基乙酸酯(181mg,1.0eq)溶解在乙酸乙酯(5mL)中,并加入DDQ(1.0eq)和三乙氧基胺(0.5mol%)。将反应混合物在室温下搅拌0.5小时并在77°C下搅拌0.5小时。溶液经硅胶塞过滤,所有挥发物在减压下蒸发。通过柱色谱纯化得到所需产物(收率75%)。