



(51) МПК

C07C 45/69 (2006.01)*C07C 45/62* (2006.01)*C07C 49/04* (2006.01)*C07C 49/24* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004124826/04, 13.01.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.01.2003(30) Конвенционный приоритет:
14.01.2002 EP 02356006.3

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2006

(45) Опубликовано: 27.08.2007 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: SU 789489 A1, 23.12.1980. EP 0816321
A1, 07.01.1998. EP 0737663 A1, 16.10.1998. FR
1428150 A, 02.11.1966. CA 2323301 A1,
15.04.2001. DE 1118191 B, 30.11.1961. DE
1215694 B, 05.05.1966.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
16.08.2004(86) Заявка РСТ:
EP 03/00231 (13.01.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 03/057654 (17.07.2003)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. Т.С.Фомичевой

(72) Автор(ы):

АНСЕЛЬ Жан Эрик (FR)

(73) Патентообладатель(и):

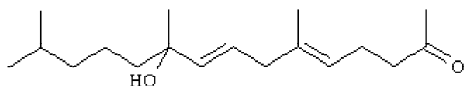
АДИССЕО ФРАНС С.А.С (FR)

RU 2 305 091 C2

RU 2 305 091 C2

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФИТОНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения
соединения формулы (I),

(I)

включающему взаимодействие соединения
формулы (II) с соединением формулы (III)

(II)



(III)

в присутствии катализатора, выбранного из
катионных комплексов двухвалентного рутения, и
полярного органического растворителя.
Изобретение также относится к новому соединению
формулы (I), которое используют при получении
фитона и витамина Е, а также к способу получения
фитона. 3 н. и 17 з.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

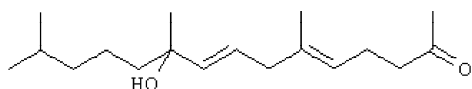
(51) Int. Cl.

C07C 45/69 (2006.01)*C07C 45/62* (2006.01)*C07C 49/04* (2006.01)*C07C 49/24* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004124826/04, 13.01.2003**(24) Effective date for property rights: **13.01.2003**(30) Priority:
14.01.2002 EP 02356006.3(43) Application published: **27.01.2006**(45) Date of publication: **27.08.2007 Bull. 24**(85) Commencement of national phase: **16.08.2004**(86) PCT application:
EP 03/00231 (13.01.2003)(87) PCT publication:
WO 03/057654 (17.07.2003)Mail address:
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. T.S.Fomichevoj**(72) Inventor(s):
ANSEL' Zhan Ehrik (FR)(73) Proprietor(s):
ADISSEO FRANS S.A.S (FR)**(54) METHOD FOR PREPARING PHYTON**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method for synthesis of compound of the formula (I):



(I)

. Method involves interaction of compound of the formula (II)



(II)

with compound of the formula (III)
in the presence of

(III)

a catalyst chosen from cationic complexes of bivalent ruthenium and polar organic solvent. Also, invention relates to a novel compound of the formula (I) that is used in synthesis of phyton and vitamin E, and to a method for synthesis of phyton also.

EFFECT: improved method of synthesis.

20 cl, 3 ex

Настоящее изобретение относится к способу получения промежуточных соединений, используемых при получении фитона и/или витамина Е.

В течение длительного периода времени витамин Е синтезируют с использованием многих различных химических способов. Обычно этот витамин получают из промежуточного соединения, известного как фитон, который имеет следующую химическую структуру:



10 ФИТОН

В Европейском патенте 0544588 раскрыт способ получения витамина Е посредством конденсации производного полиненасыщенного аллилового спирта. В патенте США №3867408 описано получение новых кеталевых соединений, которые могут быть использованы при получении фитона, который, в свою очередь, является промежуточным соединением при получении витамина Е.

Заявители в настоящее время синтезировали новое соединение, которое может быть использовано в качестве промежуточного соединения в синтезе фитона и при желании в синтезе витамина Е.

Соответственно, в настоящем изобретении разработан способ получения соединения формулы (I)



25 (I)

который включает взаимодействие соединения формулы (II)



30

(II)

с соединением формулы (III)



35

(III)

в присутствии катализатора и полярного растворителя.

40 Соединение (I) является новым соединением и представляет собой другой аспект настоящего изобретения.

Способ получения соединения (I) осуществляют в присутствии полярного растворителя. Подходящие растворители включают апротонные полярные растворители, такие как диметилацетамид, диметилформамид, N-метилпирролидон и диметилсульфоксид.

45 Предпочтительным растворителем является диметилацетамид. Растворитель может присутствовать в концентрации от 0,01 до 5 моль/л, предпочтительно от 0,1 до 1 моль/л.

В растворитель может быть добавлена вода, хотя это не является существенным. При добавлении в растворитель воды ее подходящая концентрация составляет от 10 до 50% в объемных долях.

50 Способ осуществляют в присутствии катализатора. Подходящие катализаторы включают катионные комплексы двухвалентного рутения. Предпочтительным катализатором является гексафторофосфат трис-ацетонитрилциклопентадиенилрутения.

Предпочтительный вариант воплощения настоящего изобретения заключается в

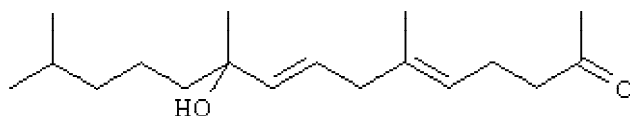
добавлении реагентов в раствор катализатора. Такой способ является предпочтительным с целью предотвращения разложения реагентов.

Кроме того, этот способ может быть осуществлен в присутствии второго растворителя, который не смешивается с полярным растворителем. Растворители, соответствующие
5 этому условию, включают неполярные растворители. Подходящие неполярные растворители включают ароматические углеводороды, такие как толуол, бензол и ксилол; и алифатические углеводороды, такие как пентан, гептан, гексан и октан; и однофазные смеси углеводородного растворителя и простого эфира. Второй растворитель может
10 присутствовать в объемном соотношении от 0,01 до 10, предпочтительно, от 0,5 до 2, в расчете на полярную фазу катализатора.

Способ может быть осуществлен при температуре от 20 до 100°C, предпочтительно, от 20 до 60°C и при атмосферном или повышенном давлении. Предпочтительно, процесс осуществляют при атмосферном давлении.

Предпочтительно, соединение (III) медленно добавляют в реакционную смесь, для того
15 чтобы избежать образования побочных продуктов реакции.

Соединения формулы (I), полученные по способу согласно настоящему изобретению, особенно подходят для использования в качестве исходного материала при синтезе фитона. Таким образом, согласно другому аспекту настоящего изобретения разработан способ получения фитона, который включает в себя (а) первую стадию гидролиза
20 следующего соединения (I)



с целью получения продукта гидролиза; и (b) вторую стадию гидрирования указанного
25 продукта гидролиза.

Первую стадию этого способа, а именно стадию гидролиза, целесообразно проводить с использованием кислотного катализатора, такого как сульфоновая кислота, серная кислота или хлористый водород. Катализатор может присутствовать в количестве от 0,001
30 до 0,5 молярного эквивалента, предпочтительно, между 0,05 и 0,1 молярного эквивалента, в расчете на соединение формулы (I).

Кроме того, гидролиз целесообразно осуществлять в присутствии органического растворителя, такого как толуол или простой эфир, например диэтиловый эфир или тетрагидрофуран. Температура реакции может находиться между -50 и +150°C,
35 предпочтительно между 20 и 100°C.

Затем продукт стадии гидролиза гидрируют. Гидрирование целесообразно осуществлять в присутствии газообразного водорода и в присутствии металла или соли металла. Подходящие металлы и соли металлов включают никель Ренея (сплав никеля и алюминия), необязательно в присутствии железа, марганца, кобальта, меди, цинка или хрома; цинк в
40 присутствии уксусной кислоты; хлорид олова (II); и соли молибдена (III). Кроме того, эта реакция может быть осуществлена в присутствии палладия или платины, которые могут быть нанесены на подходящий инертный носитель, такой как древесный уголь. Гидрирование предпочтительно осуществлять в присутствии палладия на инертном носителе, таком как древесный уголь. Обычно количество используемого металла или соли
45 металла составляет от 0,01 до 3 молярных эквивалентов, предпочтительно, от 0,05 до 2 молярных эквивалентов.

Обычно стадию гидрирования проводят в растворителе, который может быть выбран из спиртов, таких как метанол или этанол; линейные или циклические простые эфиры, например, тетрагидрофуран; и ароматические углеводороды. Предпочтительным
50 растворителем является простой эфир, особенно тетрагидрофуран.

Обычно температура на стадии гидрирования составляет от 20°C до 150°C, предпочтительно от 20°C до 90°C, а давление газа составляет от 1 до 50 бар (0,1-5 МПа), обычно предпочтительно используют давление от 5 до 10 бар (0,5-1,0 МПа).

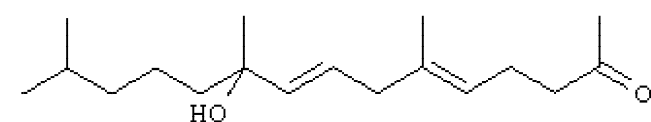
Процессы гидролиза и гидрирования могут быть осуществлены как две отдельные стадии или объединены в виде одной стадии в реакционной системе.

Целесообразно, способ получения фитона осуществлять в течение периода времени от 30 минут до 24 часов, предпочтительно, от 30 минут до 6 часов при указанных выше

5 условиях реакции, для того чтобы обеспечить полное превращение реагирующих соединений.

Витамин Е может быть синтезирован из фитона, который получают по способу настоящего изобретения.

Далее настоящее изобретение иллюстрируется со ссылкой на следующие ниже



(I)

20 В атмосфере аргона растворяют катализатор (22 мг) в смеси 750 микролитров диметилацетамида и 250 микролитров воды (так называемый раствор дополнительной полярной фазы). Образовавшийся раствор нагревают при температуре 60°C. Затем медленно добавляют раствор 1 мл гептана (содержит 63 мг соединения (II) и 77 мг

25 соединения (III) в течение 90 минут. Раствор перемешивают еще в течение 3 часов при 60°C и охлаждают до 20°C. Гептановую фазу отделяют от полярной фазы и добавляют 1 мл чистого гептана к полярной фазе. Образовавшуюся смесь перемешивают в течение 15 минут при 20°C и гептановую фазу отделяют. Эту операцию повторяют 4 раза, затем объединяют четыре гептановые фазы; гептан отгоняют и оставшийся маслянистый осадок очищают с использованием хроматографии на силикагеле (элюент: смесь

30 пентан/диэтиловый эфир = 2/1, по объему). Получают чистое соединение (I) в виде желтого масла, с выходом 84 мг (60%).

Пример 2. Получение фитона

Из соединения, полученного в примере 1, синтезируют фитон в две стадии с использованием следующих количеств реагентов:

Соединение	Количество	Молярная масса	Миллимоли
Соединение I	0,689 г	280	2,46
Толуол	30 мл	92	-
ПТСК.Н ₂ O ¹⁾	0,01 г	190,22	0,053 (0,02 экв.)
Этанол	15 мл	46	-
5% Pd на угле (вес/на вес)	0,117г	106,42	0,055 (0,02 экв.)
¹⁾ ПТСК.Н ₂ O это пара-толуолсульфокислота, моногидрат			

35 Соединение (I), толуол и моногидрат ПТСК помещают в круглодонную колбу емкостью 25 мл и выдерживают в течение 3 часов при слабом кипении толуола (с обратным холодильником) для осуществления реакции. Затем добавляют 10 мл насыщенного

45 водного раствора карбоната натрия и образовавшийся продукт экстрагируют 3 раза простым эфиром. После отгонки простого эфира получают остаток, который сразу помещают в стеклянную ампулу, содержащую палладиевую чернь и этанол в атмосфере аргона. Ампулу помещают в автоклав из нержавеющей стали. Автоклав герметично закрывают и продувают водородом. Давление водорода поддерживают равным 5±0,2 бар

50 (0,5±0,02 МПа) при перемешивании содержимого автоклава. Процесс гидрирования продолжается в течение 6 часов при температуре окружающей среды. Затем автоклав дегазируют и выливают его содержимое в небольшую колонку, содержащую фильтрующий агент - целит. Колонку промывают этанолом и фильтрат концентрируют. Получают 0,587 г

фитона; выход продукта, имеющего чистоту 95%, составляет 89%.

Пример 3. Получение фитона

Фитон синтезируют в одну стадию из соединения, полученного в примере 1, с использованием следующих количеств реагентов:

5

Соединение	Количество	Молярная масса	Миллимоли
Соединение I	138 мг	280	0,493
Тetraгидрофуран	2 мл	72	-
Серная кислота (96% в воде)	7 мг	98	0,07 (0,14 экв.)
5% Pd на угле (вес/на вес)	105 мг	106,42	0,049 (0,1 экв. Pd)

10

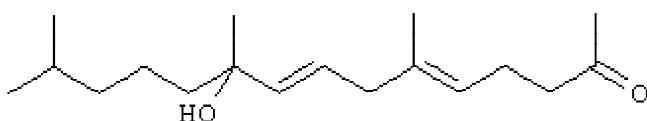
Процесс проводят в стеклянной колбе емкостью 5 мл, которая помещена в автоклав из нержавеющей стали, при давлении водорода 5 бар (0,5 Мпа), в течение 1,5 часов при температуре 65°C (внешний обогрев автоклава). Автоклав дегазируют, продувают аргоном и затем открывают. После фильтрации и обработки простым эфиром и водой проводят анализ сырого образца. Выход фитона превышает 95%.

15

Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы (I)

20



(I)

который включает в себя взаимодействие соединения формулы (II)

25



(II)

30

с соединением формулы (III)



35

(III)

в присутствии катализатора, выбранного из катионных комплексов двухвалентного рутения, и полярного органического растворителя.

2. Способ по п.1, в котором полярный растворитель выбирают из диметилформамида, диметилацетамида, диметилсульфоксида или N-метилпирролидона.

40

3. Способ по п.1, в котором катализатор выбирают из катионных комплексов двухвалентного рутения, таких как гексафторофосфат трис-ацетонитрил-циклопентадиенилрутения или гексафторофосфат трис-ацетонитрилпентаметил-циклопентадиенилрутения.

45

4. Способ по п.2, в котором катализатор выбирают из катионных комплексов двухвалентного рутения, таких как гексафторофосфат трис-ацетонитрил-циклопентадиенилрутения или гексафторофосфат трис-ацетонитрилпентаметил-циклопентадиенилрутения.

5. Способ по п.1, который проводят в присутствии второго растворителя, причем указанный второй растворитель не смешивается с первым растворителем.

50

6. Способ по п.2, который проводят в присутствии второго растворителя, причем указанный второй растворитель не смешивается с первым растворителем.

7. Способ по п.3, который проводят в присутствии второго растворителя, причем указанный второй растворитель не смешивается с первым растворителем.

8. Способ по п.4, который проводят в присутствии второго растворителя, причем указанный второй растворитель не смешивается с первым растворителем.

9. Способ по п.5, в котором второй растворитель представляет собой неполярный растворитель, выбранный из алифатических или ароматических углеводородов.

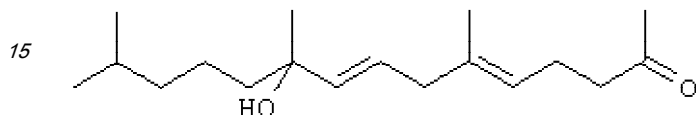
5 10. Способ по п.6, в котором второй растворитель представляет собой неполярный растворитель, выбранный из алифатических или ароматических углеводородов.

11. Способ по п.7, в котором второй растворитель представляет собой неполярный растворитель, выбранный из алифатических или ароматических углеводородов.

10 12. Способ по п.8, в котором второй растворитель представляет собой неполярный растворитель, выбранный из алифатических или ароматических углеводородов.

13. Способ по любому из пп.1-12, который проводят при температуре от 20 до 100°C и при атмосферном давлении.

14. Соединение, характеризующееся следующей структурой



15. Способ получения фитона, который включает (а) первую стадию гидролиза соединения по п.14 в присутствии кислотного катализатора и органического растворителя для получения продукта гидролиза; и (б) вторую стадию гидрирования продукта гидролиза стадии (а).

20

16. Способ по п.15, в котором первую стадию проводят в присутствии кислотного катализатора, выбранного из сульфоновой кислоты, серной кислоты и хлористого водорода.

25 17. Способ по п.15, в котором первую стадию проводят в присутствии органического растворителя, выбранного из органического углеводорода и простого эфира.

18. Способ по п.16, в котором первую стадию проводят в присутствии органического растворителя, выбранного из органического углеводорода и простого эфира.

30 19. Способ по любому из пп.15-18, в котором вторую стадию проводят в присутствии водорода и металла или соли металла, выбранного из палладия или платины, никеля Ренея, необязательно в присутствии железа, марганца, кобальта, меди, цинка или хрома; цинка в присутствии уксусной кислоты; хлорида олова (II); и соли молибдена (III).

20. Способ по п.19, в котором катализатор представляет собой палладий, нанесенный на древесный уголь.

35

40

45

50