

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07F 7/08

C07F 7/21 C08G 77/38

A61K 7/42 A61K 31/695



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00817830.5

[43] 公开日 2003 年 4 月 30 日

[11] 公开号 CN 1414967A

[22] 申请日 2000.9.29 [21] 申请号 00817830.5

[30] 优先权

[32] 1999.10.26 [33] FR [31] 99/13355

[86] 国际申请 PCT/FR00/02713 2000.9.29

[87] 国际公布 WO01/30784 法 2001.5.3

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.26

[71] 申请人 莱雅公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 徐金铸 H·里查德

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

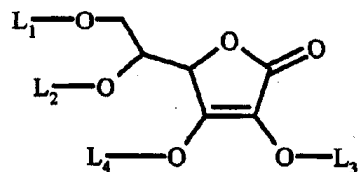
代理人 段晓玲 钟守期

权利要求书 8 页 说明书 18 页

[54] 发明名称 新型抗坏血酸衍生的含硅化合物、制备方法、含这些化合物的组合物及应用

[57] 摘要

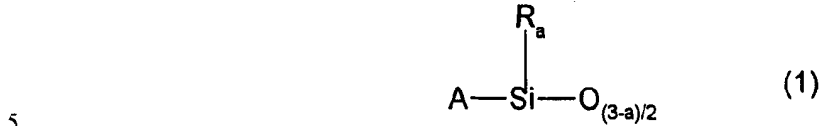
本发明涉及新型抗坏血酸衍生的含硅化合物，其由含硅酮链或即是硅烷构成，至少含有如右式(I)的一种 A 基团，式中 L 基团的至少一个为一种二价基团并能在含硅的链上和 A 连接。本发明还有关于这些化合物的制备方法、特别是含这些化合物的化妆或药物组合物，及其作为抗氧剂和/或抗自由基剂，尤其是用作处理氧化应激、处理太阳曝晒效应和预防老化的应用。



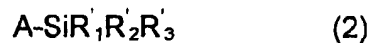
(I)

ISSN 1008-4274

1. 抗坏血酸衍生的含硅化合物，其特征在于  
 --或其由含硅酮链构成，该链含有式(1)的至少一个单元：

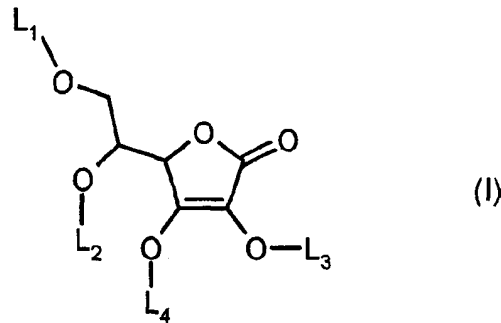


- 或其为一种符合下述式(2)的硅烷：

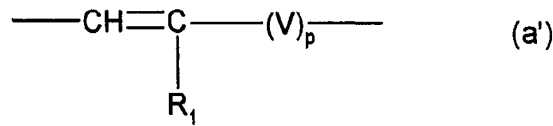
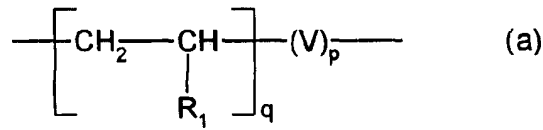


式中，

- 10 --R 表示  $C_1-C_{30}$  的线性的，环状的或分支的，饱和的或非饱和的  
 烃基，任选部分或完全卤化的、或式-O-SiMe<sub>3</sub>的三甲基甲硅烷氧基团；  
 --a 等于 1 或 2；  
 --R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>，可相同或不同，选自  $C_1-C_8$  线性的或分支的烷基  
 团、 $C_1-C_8$  线性的或分支的烯基团，或三甲基甲硅烷氧基团；  
 15 --A 为下述式(I)的基团：



- 式中  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$  和  $L_4$  代表氢或式(a)或(a')的二价基团，该基团能  
 在含硅链上与 A 基团连接，条件是至少  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$  和  $L_4$  基团之一，  
 20 优选上述  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$  和  $L_4$  基团的单独一个代表下式(a)或(a')的所  
 述二价基团：



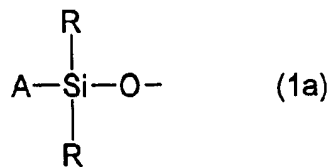
式中:

- 5 --V 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的线性的或分支的、饱和的或非饱和的二价烃基团，其任选地被羟基或 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 线性的或分支的、饱和的或非饱和的烷氧基取代；

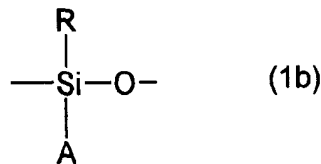
--R<sub>1</sub> 为氢原子，羟基或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 线性的或分支的、饱和的或非饱和的烃基；

- 10 --p 为 0 或 1，q 为 0 或 1，已知 p+q 不为 0。

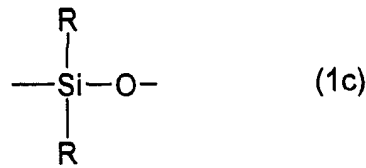
2. 根据权利要求 1 的化合物，在其含硅酮链上包含至少一个如下式 (1a) 的单元：



- 15 和/或至少一个式 (1b) 的单元：

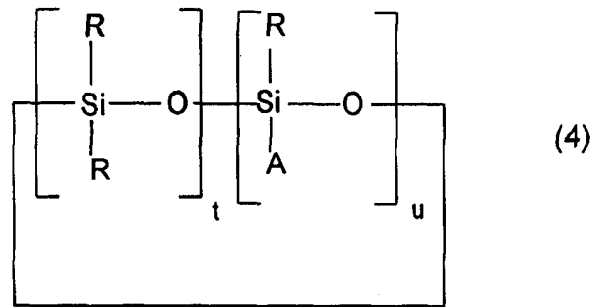
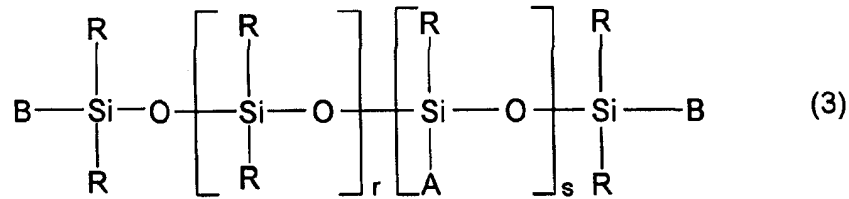


和任选至少包含一个其它单元，如式 (1c) 的 (二) 烷基硅氧烷类：



3. 根据上述权利要求之一的化合物,其符合如下式(3)或式(4)其中之一:

5



式中:

- 基团 B, 可相同或不同, 选自基团 R 和 A;
- r 为从 0~50 (包括 0 和 50) 之间的整数, 优选为从 0~5 之间;
- s 为从 0~20 (包括 0 和 20) 之间的整数, 优选从 0, 1 或 2 中选择, 条件是如果 s=0, 则两个基团 B 中的至少一个代表 A;
- u 为从 1~6 (包括 1 和 6) 之间的整数, 优选从 1 或 2 中选择;
- t 为从 0~9 (包括 0 和 9) 之间的整数, 优选从 2、3 或 4 中选择;

15

--已知 t+u 为 3~10 (包括 3 和 10), 优选为 3、4、5 或 6。

4. 根据上述权利要求之一的化合物, 其中基团 R 可相同或不同, 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 的线性的、环状的或分支的、饱和的或非饱和的烃基团和 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 的线性的或分支的、饱和的或非饱和的、部分地卤化, 特别是

氟化的烃基团；更特别的是选自  $C_1-C_{10}$  的线性的或分支的烷基团，特别是甲基，苯基； $C_1-C_8$  的线性的或分支的、氟化烷基团，特别是 3, 3, 3-三氟丙基。

5 5. 根据上述权利要求之一的化合物，其中基团  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$  可相同或不同，选自  $C_1-C_6$  的线性的或分支的烷基团，特别是甲基或乙基，以及三甲基甲硅氧基。

6. 根据上述权利要求之一的化合物，其中符合式 (a) 或 (a') 的二价基团选自线性的或分支的、饱和的或非饱和的烃基团，任选羟基化的  $C_1-C_6$  二价基团，如亚甲基团 ( $-CH_2-$ )，亚乙基 ( $-CH_2-CH_2-$ )，  
10 亚丙基 ( $-CH_2-CH_2-CH_2-$ )，亚正丁基 ( $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ )，亚异丁基 ( $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ )，基团  $-CH=CH-CH_2-$ ， $-CH=C(CH_3)-CH_2-$ ， $-CH=CH-CH(CH_3)-$  和  $CH_2-CH(OH)-CH_2-$ 。

7. 根据上述权利要求之一的化合物，选自：

15 --5-(1, 2-二羟-乙基)-3-羟基-4-(3-[1, 3, 3, 3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧]二硅氧烷基]丙氧基)-5 氢-咪喃-2-酮；

--5-(1, 2-二羟-乙基)-4-羟基-3-(3-[1, 3, 3, 3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧]二硅氧烷基]丙氧基)-5 氢-咪喃-2-酮；

--5-(1, 2-二羟-乙基)-3-羟基-4-[2-甲基-3-[1, 3, 3, 3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧]二硅氧烷基]丙氧基]-5 氢-咪喃-2-酮；

20 --5-(1, 2-二羟-乙基)-4-羟基-3-[2-甲基-3-[1, 3, 3, 3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧]二硅氧烷基]丙氧基]-5 氢-咪喃-2-酮；

--5-(1, 2-二羟-乙基)-4-[3-[3-[2-甲基-3-[1, 3, 3, 3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧]二硅氧烷基]丙氧基]-2-羟基-丙氧基]-3-羟基-5 氢-咪喃-2-酮；

25 --5-(1, 2-二羟-乙基)-3-[3-[3-[2-甲基-3-[1, 3, 3, 3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧]二硅氧烷基]丙氧基]-2-羟基-丙氧基]-4-羟基-5 氢-咪喃-2-酮；

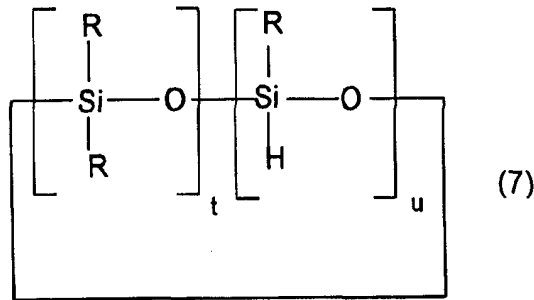
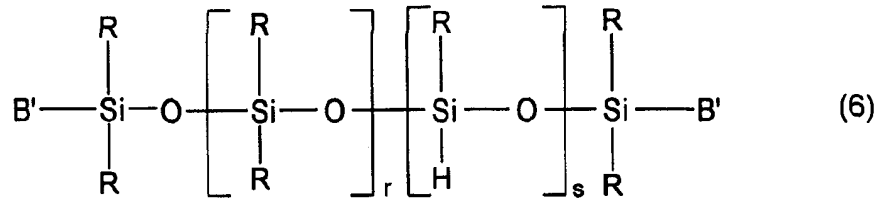
--5-(1, 2-二羟-乙基)-4-羟基-3-(3-三甲基硅烷甲氧基)-5 氢-咪喃-2-酮；

30 --5-(1, 2-二羟-乙基)-3-羟基-4-(3-三甲基硅烷丙氧基)-5 氢-咪喃-2-酮，和

--5-(1, 2-二羟-乙基)-4-羟基-3-(3-三甲基硅烷丙氧基)-5 氢-

咪喃-2-酮。

8. 式(2)至(4)化合物的制备方法,是采用符合如下式(5)至(7)表示的硅氧烷或硅烷的衍生物:



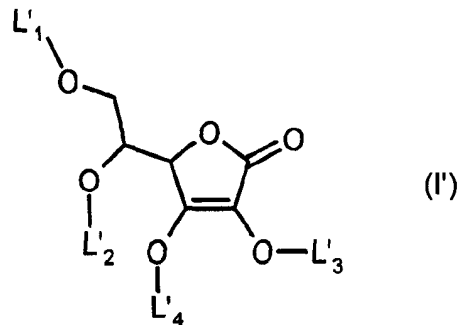
5

式中:

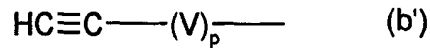
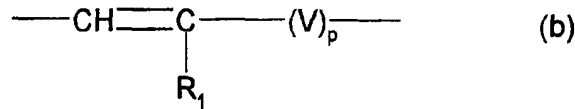
--  $\text{R}'_1, \text{R}'_2, \text{R}'_3, \text{R}, r, s, t$  和  $u$  均为如前给出的定义;

--  $\text{B}'$ , 可相同或不同, 选自  $\text{R}$  基团和氢原子, 条件是如果  $s=0$ , 则两个  $\text{B}'$  基团至少一个代表氢;

10 在选自如下式(I')化合物中的抗坏血酸有机衍生物上进行氢化硅烷化:



式中  $L'_1, L'_2, L'_3$  和  $L'_4$  代表苄氧基或符合下述两种式 (b) 和 (b') 之一的基团:



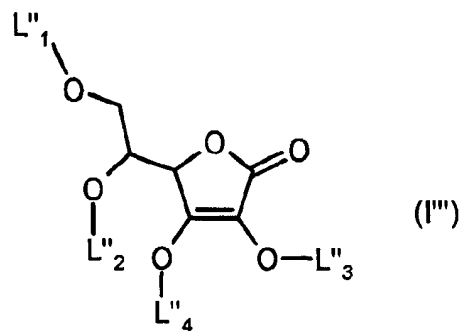
5 式中  $R_1, V$  和  $p$  均为如前给出的定义;

$L'_1$  和  $L'_2$  可另外与抗坏血酸残基一起形成亚甲基二氧环, 该环被至少一个  $C_1-C_6$  烷基团或苯基团, 特别是由甲基、乙基或苯基, 甚至由两种烷基团或苯基团取代;

条件是至少一个  $L'_1, L'_2, L'_3$  和  $L'_4$  基团代表 (b) 或 (b')。

10 此后是制得的化合物进行脱保护作用, 如通过异亚丙基的酸性水解和/或催化加氢脱苄基作用。

9. 制备式 (2) 的硅烷衍生物的方法, 采用式 (I''') 的衍生物:

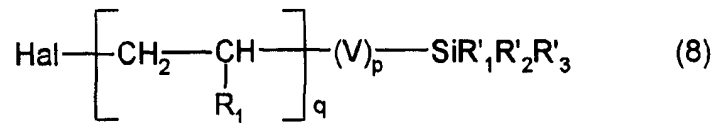


15 式中  $L''_1, L''_2, L''_3$  和  $L''_4$  代表苄氧基团, 氢原子;

$L''_1$  和  $L''_2$  基团可另外与抗坏血酸残基一起形成亚甲基二氧环, 该环被至少一个  $C_1-C_6$  烷基团或苯基团, 特别是由甲基、乙基或苯基, 甚至由两个烷基团或苯基团取代;

条件是至少一个  $L''_1, L''_2, L''_3$  和  $L''_4$  基团代表氢,

20 与下述式 (8) 的硅烷衍生物反应:



式中 Hal 表示卤素和更具体地是氯或碘，而  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}'_1$ ,  $\text{R}'_2$ ,  $\text{R}'_3$ , V, p 和 q 基团与上面的定义相同。

5 10. 特别是化妆品或药物的组合物，包含化妆品或医药品可接受的介质和至少一种根据上述权利要求 1~7 任一项的化合物。

11. 根据权利要求 10，其中该化合物占组合物总重量的 0.1%~10%(重量)，优选为 0.5%~5%(重量)。

12. 根据权利要求 10~11 之一的组合物，呈能施用于人体皮肤和  
10 /或脸面，头发、睫毛、眉毛和/或指(趾)甲的组合物形式。

13. 根据权利要求 10~12 之一的组合物，呈保护人体皮肤或头发  
抗紫外线的组合物形式(防晒组合物)；呈保护或处理或护理头发的  
化妆品组合物形式，特别是呈香波、洗剂、凝胶或漂洗组合物形式，  
其在香波使用前后、染色或去色前后、在烫发或拉直处理中或前后使用；  
15 呈发型或美发处理的洗液或凝胶，头发吹整或头发定型的洗液或  
凝胶形式，呈发浆，烫发或拉直组合物、头发染色或去色的组合物形  
式；呈护理人体表皮和/或脸面的组合物形式，如作肤面处理乳膏、日  
霜、晚霜、抗皱美容霜、肤面保湿霜、手或脚乳膏；呈睫毛、眉毛、  
头发、体肤或脸面化妆的组合物，如作粉底、唇红、眼影、腮红、眼  
20 线笔、睫毛油、色胶、指(趾)甲油。

14. 根据权利要求 1~7 之一的至少一种化合物用作抗氧化剂和/  
或抗自由基剂的应用。

15. 根据权利要求 14 的应用，用于化妆品组合物或药物组合物  
中。

25 16. 根据权利要求 1~7 之一的至少一种化合物的化妆品应用，用于  
处理氧化应激和/或处理太阳曝晒效应和/或预防老化尤其是预防皮肤、  
头发、睫毛、眉毛和/或指(趾)甲老化的化妆品组合物中。

17. 根据权利要求 1~7 之一的至少一种化合物的应用，用于制备  
用于处理氧化应激和/或处理电离辐射或太阳曝晒效应和/或预防老化

---

尤其是预防皮肤、头发、睫毛、眉毛和/或指（趾）甲老化，和/或处理一些产生自由基的药品使用中效应的药物组合物。

新型抗坏血酸衍生的含硅化合物、制备方法、  
含这些化合物的组合物及应用

5 本发明涉及新型脂溶性的和稳定的抗坏血酸的含硅衍生物。本发明还涉及含这些新型衍生物的组合物，特别是化妆品组合物或药物组合物及其应用。

已知一定数量的硅衍生物。如法国发明专利申请 FR2645863 描述的由含有属于硅烷醇族类化合物和一种有机酸或无机酸的碱金属或铵的衍生物组成的分子络合物。因此，我们可制得分子组合体，其优越性为可溶于水。此文献特别列举了由含有单甲基硅烷三醇和抗坏血酸钾组成的分子络合物。但是，也正如此文献中所详细说明的，这些络合物的稳定性不是很好，尤其是在它们呈浓溶液状态时，尤其是，它们有自聚的倾向，从而引起其部分不溶解性。

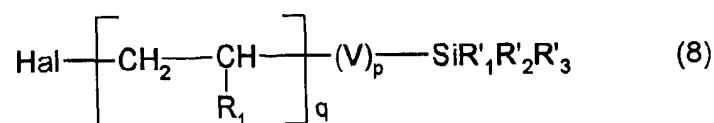
15 我们由发明专利申请 WO96/10575 也知道一种双(二甲基硅烷)-2,3-5,6-抗坏血酸盐衍生物或抗坏血酸硅烷衍生物；在这里，涉及反应性硅烷醇官能团的前体(母体)，因此，也是不稳定的。

本发明的目的是提供新型抗坏血酸衍生的含硅化合物，此化合物是脂溶性的并呈现出良好的稳定性，无论是干态还是稀或浓溶液。

20 因此，本发明的目的是如下所定义的新型抗坏血酸衍生的含硅化合物。

本发明另一主题是如下定义的式(2)至(4)化合物的制备方法，即经由下述定义的符合式(5)至(7)之一表示的硅氧烷衍生物或硅烷衍生物，对选自下述定义的式(I')化合物的抗坏血酸的有机衍生物进行氢化硅烷化；接着将获得的化合物进行脱保护作用，如采用异亚丙基的酸性水解和/或催化加氢脱苄作用。

本发明另一目的是下述定义的式(2)硅烷衍生物的制备方法，即经由下述定义式(I''')的衍生物与如下式(8)的硅烷衍生物反应：



30

式中 Hal 表示卤素，而更特别的是氯或碘；而  $R_1, R'_1, R'_2, R'_3, V,$   
p 和 q 的含义均如上同。

5 本发明另外还有一目的是一种组合物，特别是化妆品组合物或药物组合物，其含有化妆品或医药品可接受的介质和至少一种如上述定义的抗坏血酸衍生的含硅化合物。

本发明另外还有一目的是至少一种这样的抗坏血酸衍生的含硅化合物作为抗氧化剂和/或抗自由基剂的应用，特别是在化妆品或药物组合物中的应用。

10 特别是，此应用可能是作为化妆品，用于或在化妆品组合物中用于处理氧化应激和/或处理太阳曝晒效应和/或预防老化尤其是皮肤、头发、睫毛、眉毛和/或指（趾）甲。

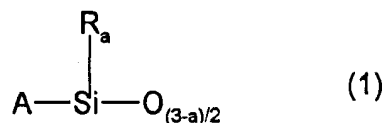
此应用也可配制药剂组合物用于处理氧化应激和/或处理电离辐射或太阳曝晒效应和/或预防老化尤其是皮肤、头发、睫毛、眉毛和/或指（趾）甲，和/或处理一些产生自由基的药品使用中的效应。

15 同样，申请人已发现以共价键的方式在硅酮链上接枝一种或多种抗坏血酸衍生物，可制得新化合物，该新化合物在常规有机溶剂中，特别是在脂肪类化合物如油类中表现出很好的溶解性能以及在这些介质或类似这样的介质中有很好的稳定性。

因此，证实了这些化合物具有极好的化妆性能。

20 根据本发明这些化合物其特征在于

--或者是由含有至少一个式（1）的单元的含硅酮链构成：



--或者是符合下述式（2）的硅烷：

25



式中：

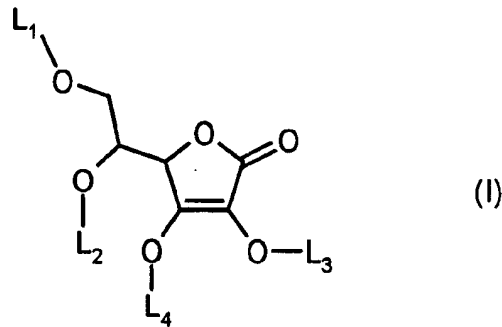
--R 表示  $C_1-C_{30}$  的线性的、环状的或分支的、饱和的或非饱和的

烃基，任选地部分或完全卤化的，或式 $-O-SiMe_3$ 的三甲基甲硅烷氧基团；

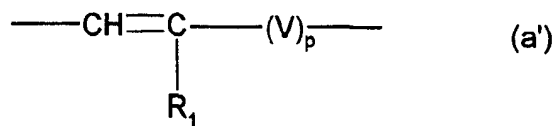
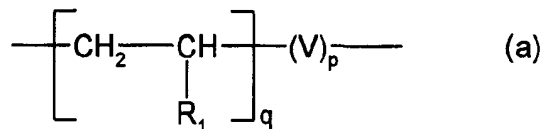
--a 等于 1 或 2，

-- $R'_1, R'_2, R'_3$ ，可相同或不同，选自  $C_1-C_8$  线性的或分支的烷基团、 $C_1-C_8$  线性的或分支的烯基团，或三甲基甲硅烷氧基团；

--A 为下述式 (I) 的基团：



10 式中  $L_1, L_2, L_3$  和  $L_4$  为氢或式为 (a) 或 (a') 的一种二价基，能在含硅链上与 A 基团连接，条件是至少一个  $L_1, L_2, L_3$  和  $L_4$  基团，优选上述  $L_1, L_2, L_3$  和  $L_4$  基团的单独一个代表下式 (a) 或 (a') 的所述二价基团：



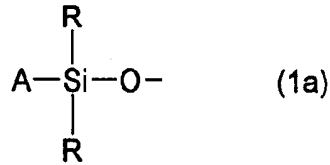
15 式中：

--V 为  $C_1-C_6$  线性的或分支的、饱和的或非饱和的，二价烃基团、其任选地被羟基或  $C_2-C_8$  线性的或分支的、饱和的或非饱和的烷氧基取代；

20 -- $R_1$  为氢原子，羟基或  $C_1-C_8$  线性的或分支的、饱和的或非饱和的烃基；

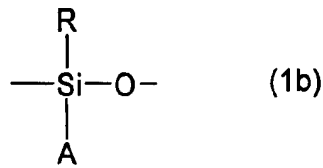
--p 为 0 或 1, q 为 0 或 1, 已知, p+q 不为 0。

根据本发明由含有至少一个上述式 (1) 单元的含硅酮链构成的这些化合物特别是包含至少一个式 (1a) 单元:

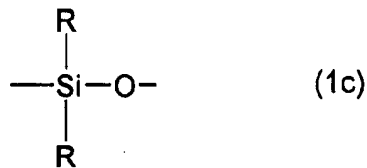


5

和/或至少一个式 (1b) 单元:

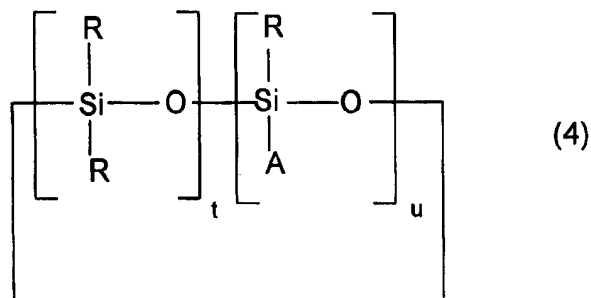
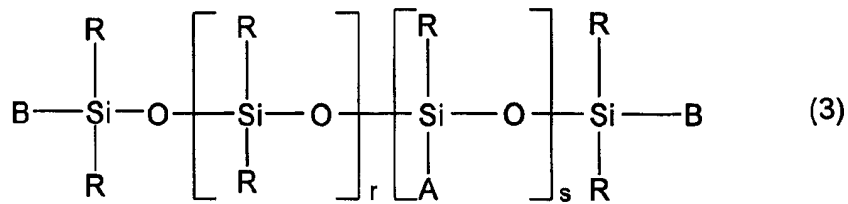


优选这些化合物还能包含至少另一个单元, 如式 (1c) 的 (二) 烷基硅氧烷类型:



10

因此, 这些化合物尤其可以通过下述式 (3) 或 (4) 之一来表示:



式中:

- 基团 B, 可相同或不同, 选自基团 R 和 A;
- r 为从 0~50 (包括 0 和 50) 之间的一个整数, 优选在 0~5 之间;
- 5      --s 为从 0~20 (包括 0 和 20) 之间的一个整数, 优选从 0, 1 或 2 中选择, 条件是如果 s=0, 则两个基团 B 的至少一个代表 A;
- u 为从 1~6 (包括 1 和 6) 之间的一个整数, 优选从 1 或 2 中选择;
- t 为从 0~9 (包括 0 和 9) 之间的整数, 优选从 2、3 或 4 中选择;
- 10      --已知 t+u 为 3~10 (包括 3 和 10), 优选为 3、4、5 或 6。  
        优选基团 R 相同或不同, 其选自 C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 的线性的、环状的或分支的、饱和的或非饱和的烃基团, 和 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 的线性的或分支的、饱和的或非饱和的、部分地卤化, 特别是氟化的烃基团。
- 15      更优选地, 基团 R, 相同或不同, 其选自 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 线性的或分支的烷基; 苯基; C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 线性的或分支的氟化烷基。  
        可具体地列出甲基和 3, 3, 3-三氟丙基, 更特别的是至少 80% 的基团 R 数量为甲基。  
        可相同或不同的基团 R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> 优选地选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的线性的或分支的烷基团, 特别是甲基或乙基, 以及三甲基甲硅(烷)氧基。
- 20      通常, 特别优选符合式 (1)、(2)、(3)、或 (4) 之一并表现出至少一个如下特征的含硅衍生物:
  - R 为 CH<sub>3</sub>;
  - B 为 CH<sub>3</sub>;
  - 25      --R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> 均代表 CH<sub>3</sub> 或三甲基甲硅(烷)氧基;
  - R<sub>1</sub> 为氢或 CH<sub>3</sub>;
  - V 为 -CH<sub>2</sub>-或 -CH<sub>2</sub>-CH(OH)CH<sub>2</sub>-;
  - p 为 1;
  - r 为 0 至 5 (包括 0 和 5);
  - s 为 1 至 2 (包括 1 和 2);
  - 30      --t+u 为 3 至 6 之间。  
        优选符合式 (a) 或 (a') 的二价基团选自线性的或分支的、饱和

的或非饱和的烃基团，其任选地被羟基化， $C_1-C_6$  二价基团，如亚甲基团 ( $-\text{CH}_2-$ )，乙烯 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )，丙烯 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )，正丁烯 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )，异丁烯 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ )，基团  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  和  $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ 。

在符合式 (1) 优选含硅衍生物中，和特别是符合式 (3) 的优选含硅衍生物中，更具体地可列出如下化合物：

--5-(1, 2-二羟-乙基)-3-羟基-4-(3-[1, 3, 3, 3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧]二硅氧烷基]丙氧基)-5 氢-咪喃-2-酮；

10 --5-(1, 2-二羟-乙基)-4-羟基-3-(3-[1, 3, 3, 3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧]二硅氧烷基]丙氧基)-5 氢-咪喃-2-酮；

--5-(1, 2-二羟-乙基)-3-羟基-4-[2-甲基-3-[1, 3, 3, 3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧]二硅氧烷基]丙氧基)-5 氢-咪喃-2-酮；

15 --5-(1, 2-二羟-乙基)-4-羟基-3-[2-甲基-3-[1, 3, 3, 3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧]二硅氧烷基]丙氧基)-5 氢-咪喃-2-酮；

--5-(1, 2-二羟-乙基)-4-[3-[3-[2-甲基-3-[1, 3, 3, 3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧]二硅氧烷基]丙氧基]-2-羟基-丙氧基]-3-羟基-5 氢-咪喃-2-酮和

20 --5-(1, 2-二羟-乙基)-3-[3-[3-[2-甲基-3-[1, 3, 3, 3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧]二硅氧烷基]丙氧基]-2-羟基-丙氧基]-4-羟基-5 氢-咪喃-2-酮。

在符合式 (2) 的优选含硅衍生物中，可列出如下化合物：

--5-(1, 2-二羟-乙基)-3-羟基-4-三甲基硅烷基甲氧基-5 氢-咪喃-2-酮；

25 --5-(1, 2-二羟-乙基)-4-羟基-3-(3-三甲基硅烷基甲氧基)-5 氢-咪喃-2-酮；

--5-(1, 2-二羟-乙基)-3-羟基-4-(3-三甲基硅烷基丙氧基)-5 氢-咪喃-2-酮和

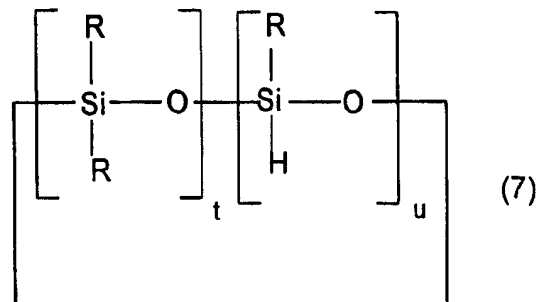
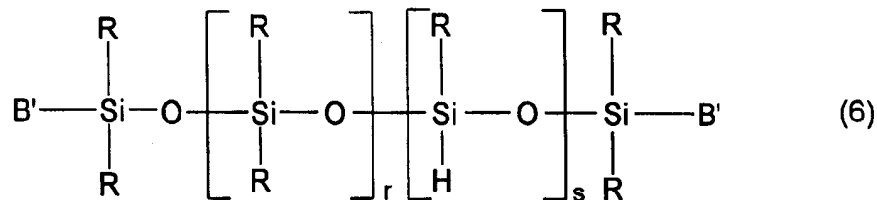
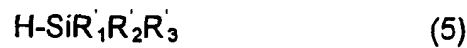
30 --5-(1, 2-二羟-乙基)-4-羟基-3-(3-三甲基硅烷基丙氧基)-5 氢-咪喃-2-酮。

为了制备式 (1) 至 (4) 的衍生物，可采用经典工艺方法即从相应的硅氧烷衍生物或硅烷衍生物出发进行氢化硅烷基化反应，在此行

生物中，如全部的 A 基团均为氢原子。此硅氧烷的或硅烷的衍生物在下文中被命名表述为“SiH 衍生物”。

SiH 基团可能出现在链中和/或含硅链端。含 SiH 的衍生物为硅酮产业中皆知的产品，并且可以商购。这些产品比如在专利 US-A-3220972、US-A-3697473 和 US-A-4340709 中有描述。

可由式 (2) 至 (4) 化合物制备的含 SiH 的衍生物可用下述式 (5) 至 (7) 表示：



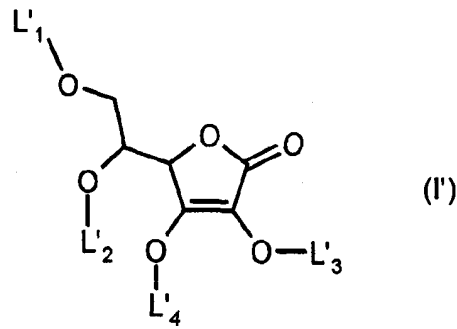
10 式中：

-- R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R, r, s, t 和 u 均为如前给出的定义；

-- B', 可相同或不同，选自 R 基团和氢原子，条件是如果 s=0，则两个 B' 基团的至少一个代表氢。

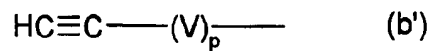
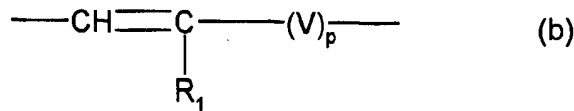
按本发明为了制备上述式 (2) 至 (4) 化合物，可采用如下方法。

15 先进行式 (5)、(6) 或 (7) 的含 SiH 衍生物的氢化硅烷基化反应，优选在催化有效量的铂催化剂存在下，对如下式 (I') 化合物中选择的抗坏血酸有机衍生物反应：



式中  $L'_1$ ,  $L'_2$ ,  $L'_3$  和  $L'_4$  代表苄氧基或符合下述两种式 (b) 和 (b') 之一的基团:

5

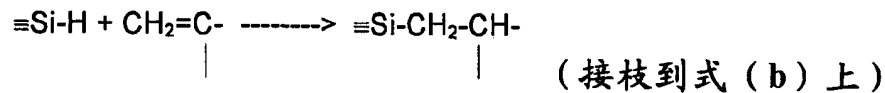


式中  $R_1$ ,  $V$  和  $p$  均为如前给出的定义;

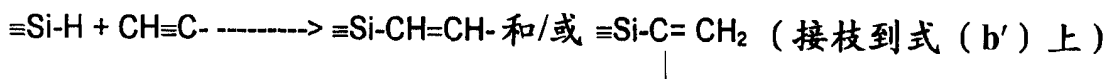
$L'_1$  和  $L'_2$  可另外与抗坏血酸残基一起形成亚甲基二氧环 (cycle méthylène dioxy), 该环被至少一个  $C_1$ - $C_6$  的烷基团或苯基团, 特别是由甲基、乙基或苯基团, 甚至由两个烷基团或苯基团取代;

10 条件是  $L'_1$ ,  $L'_2$ ,  $L'_3$  和  $L'_4$  的至少一个代表 (b) 或 (b')。

因此, 氢化硅烷化反应可按下述两反应之一进行:

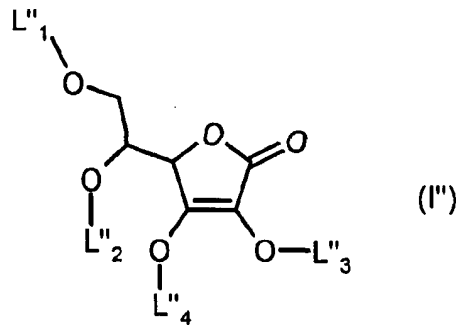


15 或



这些衍生物 (I') 可用烯烃或炔烃对式 (I'') 的衍生物采用传统

方法，经缩合获得：



5 式中  $L''_1, L''_2, L''_3$  和  $L''_4$  代表苄氧基团或氢原子，条件是至少一个  $L''_1, L''_2, L''_3$  和  $L''_4$  基团表示氢。

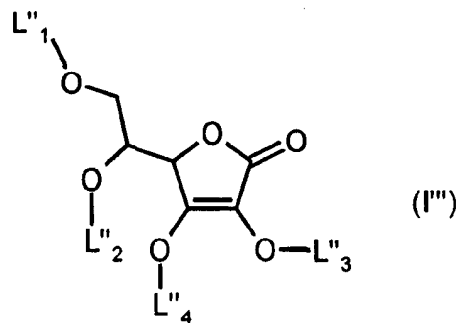
这些式 (I'') 衍生物可按本领域技术人员最常用的操作方式制备出来；有一些尤其在专利 EP411184 中已有描述。

10 在进行式 (5)、(6) 或 (7) 的含 SiH 基团衍生物对式 (I') 抗坏血酸衍生物的氢化硅烷基化反应之后，就可以进行制得的化合物的脱保护作用，按文献中已知的脱保护的经典方法，如采用异亚丙基酸性水解和/或催化加氢脱苄作用。

这样就制得按本发明的上述式 (2) 至 (4) 的化合物。

然后，可按另外的合成方法制备式 (2) 的硅烷衍生物，包括将：  
--式 (I''') 衍生物：

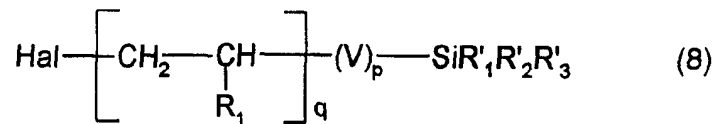
15



式中  $L''_1, L''_2, L''_3$  和  $L''_4$  代表苄氧基团，氢原子，  
 $L''_1, L''_2$  基团可另外与抗坏血酸残基一起形成亚甲基二氧环，该环被至少一种  $C_1-C_6$  的烷基团或一种苯基团，特别是由甲基、乙基或苯基

团，甚至由两个烷基团或苯基团取代；  
条件是至少一个  $L''_1$ ,  $L''_2$ ,  $L''_3$  和  $L''_4$  代表氢。

--与下述式 (8) 的硅烷衍生物反应：



式中 Hal 表示卤素和更具体地是氯或碘，而  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$ , V, p 和 q 的定义均如上同。

按本发明这些化合物在本发明组合物中一般占有的比例在 0.1% ~ 10% (重量) 之间，优选在 0.5% ~ 5% (重量) 之间。

10 这些组合物尤其可以是化妆品组合物或药物组合物，因此还包含有化妆品或医药品可接受的介质，即是说，能与全部角蛋白材料如身体皮肤或脸面，粘膜、半粘膜、头表皮，以及表皮性组织如指 (趾) 甲、头发、睫毛和眉毛相容的介质。

15 按本发明该组合物可呈现出化妆品或医药品可接受的的各种制剂，如洗液、悬浮液、分散液、溶剂或稀酒精介质溶液，任选地为多相的，任选地为浓稠的，甚至是胶体的；呈凝胶状、泡沫状、喷雾状、水包油、油包水乳状或多种乳状；或呈自由粉剂状、稠密 (浓缩) 或流体状；或呈固体状或无水膏状。

20 本领域技术人员可选择合适的凝胶形态，以及选择制备方法，在其常用的知识基础上，一方面考虑其使用的组成性质，特别是其在载体中的溶解性；而另一方面要考虑组合物的应用。

25 因此，该组合物可以包含至少一种选自所考虑领域的添加料中的配料，如脂肪、有机溶剂、水、硅酮、增稠剂、软化剂、防晒剂、抗泡沫剂、保湿剂、香料、防腐剂、表面活性剂、填料、多价螯合剂、阴离子、阳离子、非离子和/或两性聚合物、推进剂、酸化或碱化剂、染色剂、颜料或纳米颜料、化妆品活性剂等。

在脂肪中，可列出油类和/或蜡类，特别是来自动物、植物、矿物或合成源； $C_8$ - $C_{32}$  脂肪酸类； $C_8$ - $C_{32}$  脂肪醇类。我们还可特别列出凡士林、石蜡、羊毛脂、氢化羊毛脂、乙酰化羊毛脂、氢化棕榈油、氢

化蓖麻油、凡士林油、石蜡油、布尔瑟兰 (Purcellin) 油、硅酮油 (挥发的或不挥发的)、异链烷烃等。

在有机溶剂中, 可列出  $C_1$ - $C_6$  低级醇类和多醇, 如乙醇、异丙醇、丙二醇、丙三醇、山梨糖醇等。

5 当然, 本领域技术人员可以选择上述列举的任选的一种或多种附加化合物和/或其用量, 使得对符合本发明的化合物本质上赋予的优越特性没有或基本没有因其打算添加 (附加化合物) 而变坏。

经证实, 本发明的化合物具有极佳的脂溶性, 特别是在脂肪类中如米格里约 (Miglyol)、醇类 (特别是乙醇)、二醇类 (特别是丙二醇) 10 和硅酮油 (特别是聚二甲基硅氧烷 PDMS)。另外, 在至少含有化妆品可接受的脂肪相或有机溶剂的常规化妆品载体中分布均匀。

另外, 还证实, 本发明的化合物能表现出良好的抗氧化和/或抗自由基的特性。

因此, 现已有在化妆品组合物或药物组合物中的专门应用, 用于 15 处理氧化应激和/或处理太阳曝晒效应和/或预防老化尤其是皮肤、头发、睫毛、眉毛和/或指 (趾) 甲。

而证明含这些成分的组合物的专门应用, 和/或头发、睫毛、眉毛和/或指 (趾) 甲的组合物中的专门应用。

尤其是, 这些配方可提供使用在:

20 --作为人体表皮或头发抗紫外线保护的组合物 (防晒组成);

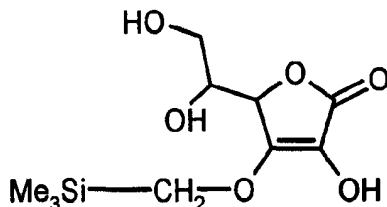
--作为化妆品组合物用于保护或处理或护理头发, 特别是作为在香波使用前后、染色或脱色前后、在烫发或拉直处理中或前后使用的香波、洗液、明胶或漂洗组合物, 用作理发或美发处理的洗液或明胶, 用作洗整或定型头发的洗液或明胶, 用作头发的发浆, 用作烫发或拉直、头发染色或脱色的组合物;

25 --作为护理人体皮肤和/或脸面用品的组合物的组合物, 如作肤面处理乳膏、日霜、晚霜、抗皱美容霜、肤面保湿霜、手或脚护肤乳膏;

--作为睫毛、眉毛、头发、体肤或脸面化妆品的组合物, 如作粉底、唇红、眼影、腮 (红) 粉、眼线笔、睫毛油 (mascara)、色胶、 30 指 (趾) 甲油。

本发明通过下述实例更为详尽地说明。

实例 1: 制备 5-(1, 2-二羟-乙基)-3-羟基-4-三甲基硅烷甲氧基-5 氢-呋喃-2-酮



5 a) 第一阶段: 制备 5-(2, 2-二甲基-[1, 3] 二氧戊环-4-基)-3-羟基-4-三甲基硅烷甲氧基-5 氢-呋喃-2-酮

在氮气下将 19.26g (0.09 摩尔) 的碘甲基-三甲基硅烷加入一混合物内, 此混合物为在 75ml 二甲基亚砷 (DMSO) 中的 12.96g (0.06 摩尔) 的 5-(2, 2-二甲基-[1, 3] 二氧戊环-4-基)-3, 4-二羟基-5 氢-呋喃-2-酮 (按 M.E. Jung 等人. J.Am.Chem.Soc., 1980, 102, 6304 制备) 和 7.56g (0.09 摩尔) 的碳酸氢钠。

10 将全部混合液加热到 55°C 保持 19 小时。然后, 冷却并注入到 150 ml 的水中, 在室温 (25°C) 下搅动 1 小时, 过滤沉淀物, 用水漂洗和在真空中干燥。

15 这样, 制得 11.1g (收率为 61%) 呈白色固体的所需产品。

核磁共振  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) 谱图: 4.40(d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H); 4.15(m, 2H); 4.07(m, 1H); 3.89 (m, 2H); 1.28 (s, 3H); 1.25 (s, 3H); 0.00 (s, 9H)。

20

b) 第二阶段: 制备 5-(1, 2-二羟基-乙基)-3-羟基-4-三甲基硅烷甲氧基-5 氢-呋喃-2-酮

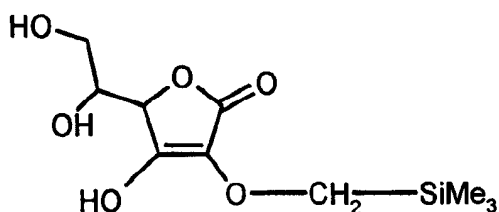
25 将上述制得的衍生物 (6.4 g, 0.021 摩尔) 在 80 ml 甲醇和 40 ml 盐酸 (HCl 2N) 水溶液的混合物。加热到 50°C 保持 2 小时。在 40°C 的真空中使混合物蒸发, 除去大多数的甲醇; 将残余液注入 200 ml 的水中, 再用碳酸氢钠中和该混合物; 用醋酸乙酯抽提, 用盐水洗涤有机相并用硫酸钠 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 干燥, 蒸发溶剂。

获得的无色油经硅石精制（洗提液：环己烷/醋酸乙酯 50/50），得到所需产品为 4.0g（收率为 72%），无色油状。

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) 谱图：4.54(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H); 4.22(m, 2H); 3.80(m, 3H); 0.01 (s, 9H)。

5

实例 2: 制备 5-(1, 2-二羟-乙基)-4-羟基-3-(3-三甲基硅烷甲氧基)-5 氢-呋喃-2-酮



10 a) 第一阶段: 制备 4-苄氧基-5-(2, 2-二甲基-[1, 3] 二氧戊环-4-基)-3-羟基-5 氢-呋喃-2-酮

向用 5-(2, 2-二甲基-[1, 3] 二氧戊环-4-基)-3, 4-二羟基-5 氢-呋喃-2-酮 (21.62 g, 0.1 摩尔) 和碳酸氢钠 (12.6 g, 0.15 摩尔) 在 125ml  
15 DMSO 中的混合物中加入苄基溴化物 (13.0 ml, 0.11 摩尔)。将混合物加热到 55℃ 保持 16 小时。然后，冷却并注入到 250 ml 的水中。用醋酸乙酯萃取，用盐水洗涤有机相和用硫酸钠 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 干燥，蒸发溶剂。

获得的棕色油经硅石精制（洗提液：环己烷/醋酸乙酯 75/25），得到所需产品为 13.8g（收率为 45%），呈稍带浅黄色油状。

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) 谱图：7.56(m, 5H); 5.77(s, 2H); 4.77(d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H); 4.46(m, 1H); 4.20(m, 2H); 1.55 (s, 3H); 1.48 (s, 3H)。

25 b) 第二阶段: 制备 4-苄氧基-5-(2, 2-二甲基-[1, 3] 二氧戊环-4-基)-3-三甲基硅烷甲氧基-5 氢-呋喃-2-酮

向上述制得的产品 (8.0 g, 0.026 摩尔) 和碳酸氢钾 (4.32 g, 0.031 摩尔) 制成的混合物在氮气下加入碘甲基-三甲基硅烷 (6.15g, 0.029 摩尔)。在室温下将混合物搅动 48 小时, 倒入 200 ml 的水中。用醋酸乙酯萃取, 用盐水洗涤有机相并用硫酸钠 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 干燥。

5 蒸发溶剂后, 得到橙黄色油 (10.5g), 可直接用于下一阶段。

$\text{H}^1$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) 谱图: 7.27(m, 5H); 5.34(s, 2H); 4.40(d, J=3Hz, 1H); 4.15(m, 1H); 3.99(m, 2H); 3.77 (m, 2H); 1.28 (s, 3H); 1.24 (s, 3H); 0.00 (s, 9H)。

10 c) 第三阶段: 制备 4-苄氧基-5-(1, 2-二羟基-乙基)-3-三甲基硅烷甲氧基-5 氢-咪喃-2-酮

将上述制得的产品 (10.5 g, 0.026 摩尔) 溶于 100 ml 的甲醇中, 加入 50 ml 盐酸 ( $\text{HCl}$  2N) 水溶液, 将混合物加热到 50℃ 保持 2 小时, 15 在 40℃ 的真空中蒸发混合物, 除去甲醇; 将残余物倒入 200 ml 水中, 再用碳酸氢钠中和混合液; 用醋酸乙酯萃取, 用盐水洗涤有机相和用硫酸钠 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 干燥。溶剂蒸发后经硅石精制 (洗提液: 环己烷/醋酸乙酯 60/40), 制得黄色油品。

制得所需产品为 5.6g (第二阶段收率为 61%), 黄色油品状。

20  $\text{H}^1$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) 谱图: 7.27(m, 5H); 5.35(s, 2H); 4.55(d, J=3Hz, 1H); 3.74(m, 5H); 2.31(d 宽峰, 1H); 2.06 (t, 宽峰, 1H); 0.00 (s, 9H)。

25 d) 第四阶段: 制备 5-(1, 2-二羟基-乙基)-4-羟基-3-三甲基硅烷甲氧基-5 氢-咪喃-2-酮

将上述制得的衍生物 (5.2 g, 0.015 摩尔) 溶于 100 ml 的醋酸乙酯中, 再加入 100 ml 无水乙醇。然后, 加入 1 g 在 5% 碳载钨作催化剂。在室温和 12 巴氢压下搅拌 7 小时。滤去催化剂。

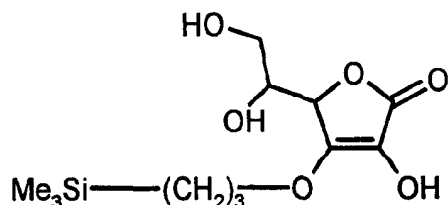
30 蒸发除去溶剂获得 3.8g (收率为 98%) 呈白色固体状的所需产品。

$\text{H}^1$  RMN (丙酮  $\text{d}_6$ , 200MHz) 谱图: 4.74(d, J=2Hz, 1H); 3.82(m,

1H); 3.71(m, 2H); 3.63 (m, 2H); 0.00 (s, 9H) 。

实例 3: 制备 5-(1, 2-二羟-乙基)-3-羟基-4-(3-三甲基硅烷丙氧基)-5 氢-呋喃-2-酮

5



a) 第一阶段: 制备 5-(2, 2-二甲基-[1, 3] 二氧戊环-4-基)-3-羟基-4-(3-三甲基硅烷丙氧基)-5 氢-呋喃-2-酮

10 向用 5-(2, 2-二甲基-[1, 3] 二氧戊环-4-基)-3, 4-二羟基-5 氢-呋喃-2-酮 (8.64 g, 0.04 摩尔) 和碳酸氢钠 (5.04 g, 0.06 摩尔) 在 50ml 的二甲基亚砷中的混合物中在氮气下加入 3-碘丙基三甲基硅烷 (14.5g, 0.06 摩尔)。然后将混合物加热到 55℃ 保持 24 小时。然后冷却并倒入 300 ml 水中。用醋酸乙酯萃取, 用盐水洗涤有机相和用硫酸钠 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 干燥, 蒸发溶剂。

15 获得棕色油经硅石精制 (洗提液: 环己烷/醋酸乙酯 75/25), 制得所需产品为 8.8g (收率为 67%) 呈稍带浅黄色油状。

20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) 谱图: 4.53(d, J=4Hz, 1H); 4.40(t, J=7Hz, 2H); 4.25 (m, 1H); 3.98(m, 2H); 1.63(m, 2H); 0.52 (m, 2H); 0.00 (s, 9H) 。

b) 第二阶段: 制备 5-(1, 2-二羟基-乙基)-3-羟基-4-(3-三甲基硅烷丙氧基)-5 氢-呋喃-2-酮

25 将上述制得的衍生物 (8.89g, 0.03 摩尔) 溶于 100 ml 的甲醇中, 加入 50 ml 盐酸 (HCl 2N) 水溶液, 将混合物加热到 50℃ 保持 2 小时, 在 40℃ 的真空中蒸发该混合物, 以除去甲醇; 将残余液注入到 100 ml 水中, 再用碳酸氢钠中和混合物; 用醋酸乙酯萃取, 用盐水洗涤有机

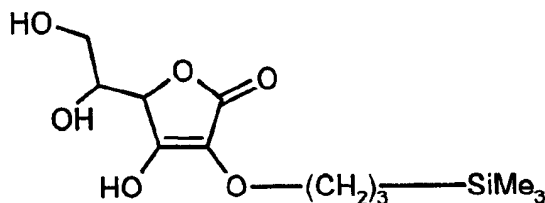
相和用硫酸钠 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 干燥。蒸发溶剂, 制得的黄色油品经硅石精制 (洗提液: 环己烷/醋酸乙酯 50/50)。

得到所需产品为 5.4g (收率为 62%), 无色油状。

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) 谱图: 4.65(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H); 4.33(m, 2H); 3.98(m, 2H); 3.81(m, 2H); 1.63 (m, 2H); 0.51(m, 2H); 0.00 (s, 9H) 。

实例 4: 制备 5-(1, 2-二羟-乙基)-4-羟基-3-(3-三甲基硅烷丙氧基)-5 氢-呋喃-2-酮

10



a) 第一阶段: 制备 4-苄氧基-5-(2, 2-二甲基-[1, 3] 二氧戊环-4-基)-3-(3-三甲基硅烷丙氧基)-5 氢-呋喃-2-酮

15 在氮气下向用 4-苄氧基-5-(2, 2-二甲基-[1, 3] 二氧戊环-4-基)-3-羟基-5 氢-呋喃-2-酮 (14.8g, 0.048 摩尔) 和碳酸氢钾 (8.0 g, 0.058 摩尔) 在 100ml 的二甲基亚砷中的混合物中加入 3-碘丙基-三甲基硅烷 (12.86g, 0.053 摩尔)。在室温下将混合液搅动 22 小时, 注入 300 ml 的水。用醋酸乙酯萃取, 用盐水洗涤有机相和用硫酸钠 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 干燥。

20

蒸发溶剂后, 得到橙黄色油品经硅石精制 (洗提液: 环己烷/醋酸乙酯 5/1), 给出的研究产品为 10.5g (收率为 52%) 呈无色油品。

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) 谱图: 7.39(m, 5H); 5.50(s, 2H); 4.55(d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H); 4.30(m, 1H); 4.01(m, 4H); 1.67 (m, 2H); 1.40 (s, 3H); 1.37 (s, 3H); 0.50 (m, 2H); 0.00 (s, 9H) 。

25

b) 第二阶段: 制备 4-苄氧基-5-(1, 2-二羟基-乙基)-3-(3-三甲基硅

烷丙氧基)-5-氢-咪喃-2-酮

将上述制得的产品 (9.4g, 0.025 摩尔) 溶于 80 ml 的甲醇中, 加入 40 ml 盐酸 (HCl 2N) 水溶液, 将混合物加热到 50℃ 保持 2 小时, 在 40℃ 的真空中蒸发混合物, 以除去甲醇; 向残余液注入 200 ml 的水, 再用碳酸氢钠中和混合物; 用醋酸乙酯抽取, 用盐水洗涤有机相和用硫酸钠 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 干燥。溶剂蒸发后得到黄色油品经硅石精制 (洗提液: 环己烷/醋酸乙酯 2/1), 制得所需产品为 8.0g (收率为 94%) 为浅黄色油状。

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) 谱图: 7.39(m, 5H); 5.50(s, 2H); 4.71(d, J=3Hz, 1H); 4.01(m, 3H); 3.80(m, 2H); 2.47(d 宽峰, 1H); 2.21(t 宽峰, 1H); 0.50 (m, 2H); 0.00 (s, 9H)。

c) 第三阶段: 制备 5-(1, 2-二羟基-乙基)-4-羟基-3-(3-三甲基硅烷丙氧基)-5-氢-咪喃-2-酮

将上述制得的衍生物 (7.6g, 0.02 摩尔) 溶于 100 ml 的醋酸乙酯中, 再加入 100 ml 浓乙醇。然后, 加入 1.2 g 5% 碳载钨。在室温和 12 巴氢压下搅动 7 小时。滤去催化剂。

蒸发去除溶剂获得 5.7g (收率为 98%) 呈白色固体状的所需产品。

<sup>1</sup>H RMN (丙酮-d<sub>6</sub>, 200MHz) 谱图: 4.84(d, J=2Hz, 1H); 3.96 (m, 3H); 3.89(m, 2H); 1.65 (m, 2H); 0.54 (m, 2H); 0.00 (s, 9H)。

实例 5: 防晒乳

制备一种防晒水包油乳化体, 包含有:

- |   |     |
|---|-----|
| --实例 1 的化合物   | 1 g |
| --紫外线过滤剂 (Mexoryl®XL)   | 4 g |
| --鲸蜡硬脂基醇和氧乙烷化鲸蜡硬脂基醇 (33OE) 80/20 的混合物 (TENSIA 公司产品 DEHSCONET 390) | 7 g |
| --单和二硬脂酸甘油酯混合物 (ISP 公司产品 CERASYNTH SD)                            | 2 g |

--聚二甲基硅氧烷 (DOW CORNING 公司的 Fluid DC200)	1.5 g
--C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> 苯甲酸醇 (FINETEX 公司产品 FINSOLV TN)	16 g
--甘油	20 g
--软化水	(适量至) 100 g

5

### 实例 6：香波洗理后用于护发的调节发胶

制备一种香波洗理后用于护发的发胶，包含有：

--实例 4 制出的化合物	2 g
10 --聚二甲基硅氧烷 $\alpha$ , $\Omega$ -二羟基化 / 挥发性硅酮 (DOW CORNING 公司产品 Q2-1401)	20 g
--丙烯酸胺 / 2-丙烯酸胺-2-甲基丙烷磺酸的交联共聚物 (SEPPIC 公司产品 SEPIGEL 305)	1 g MA
--水	(适量至) 100 g

15