



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113710653 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 26

(21) 申请号 202080028196.9

弗洛里安·齐格勒

(22) 申请日 2020.04.03

(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

(30) 优先权数据

19169208.6 2019.04.15 EP

代理人 谭玲玲

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.10.12

(51) Int. Cl.

C07C 403/12 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/059482 2020.04.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/212166 EN 2020.10.22

(71) 申请人 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

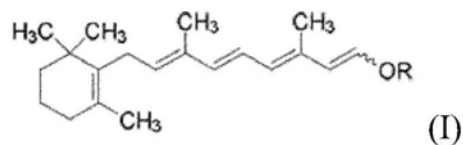
权利要求书2页 说明书4页

(54) 发明名称

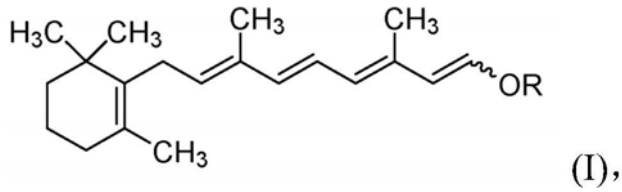
新的烯醇乙酸酯 (II)

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的新的特定烯醇乙酸酯，并且涉及制备其的方法，所述方法通过相应二氢视黄醛类似物的酰化进行。在式 (I) 中，R 为 -COR'，其中 R' 为 C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> 烷基。



1. 式 (I) 化合物:

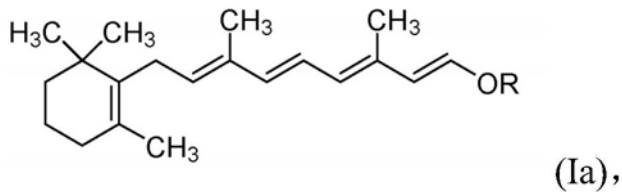


其中,

R为-COR' ,

其中R' 为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基 (尤其是C<sub>1</sub>烷基、C<sub>2</sub>烷基和C<sub>15</sub>烷基)。

2. 根据权利要求1的所述化合物, 其具有式 (Ia) :

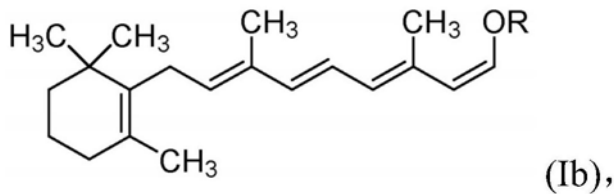


其中,

R为-COR' ,

其中R' 为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基 (优选为C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基)。

3. 根据权利要求1所述的化合物, 其具有式 (Ib) :

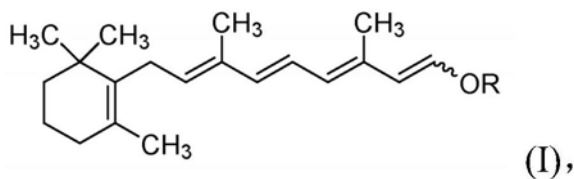


其中

R为-COR' ,

其中R' 为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基 (优选为C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基)。

4. 用于制备根据权利要求1所述的式 (I) 化合物的方法,

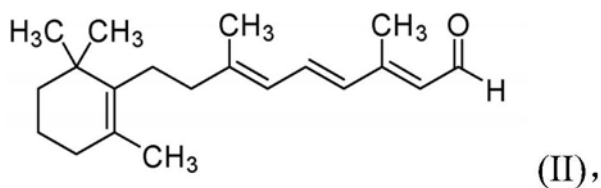


其中,

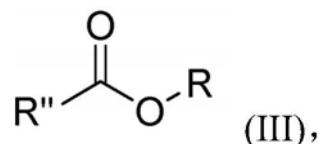
R为-COR' ,

其中R' 为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基 (优选C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基),

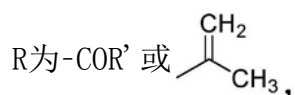
所述方法通过式 (II) 化合物的乙酰化进行,



通过使用至少一种式 (III) 的乙酰化剂:



其中,



其中R' 为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基(优选C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基),且

R''为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基(优选C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基)。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中,所述方法在至少一种过渡金属催化剂的存在下进行。

6. 根据权利要求4或权利要求5所述的方法,其中,催化剂的量为0.001摩尔当量至最高达0.01摩尔当量(相对于式 (II) 化合物)。

7. 根据前述权利要求4-6任一项所述的方法,其中,所述方法在至少一种有机酸的存在下进行。

8. 根据前述权利要求4-6任一项所述的方法,其中,所述方法在至少一种碱的存在下进行。

9. 根据权利要求7或权利要求8所述的方法,其中,酸或碱的量为0.005摩尔当量至最高达0.1摩尔当量(相对于式 (II) 化合物)。

10. 根据前述权利要求4-9任一项所述的方法,其中,所述方法在惰性溶剂中进行。

11. 根据前述权利要求4-9任一所述的方法,其中,所述方法在没有任何溶剂的情况下进行。

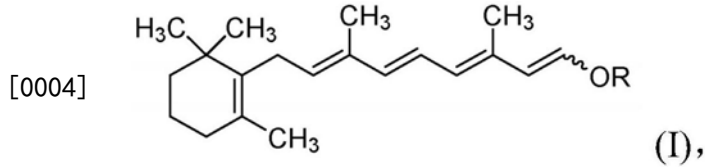
12. 根据前述权利要求4-11任一项所述的方法,其中,所述方法在0°C-100°C(优选5°C-90°C)的温度下进行。

## 新的烯醇乙酸酯 (II)

[0001] 本发明涉及新的特定烯醇乙酸酯及其制备。

[0002] 烯醇乙酸酯是各种有机合成中的重要中间体。

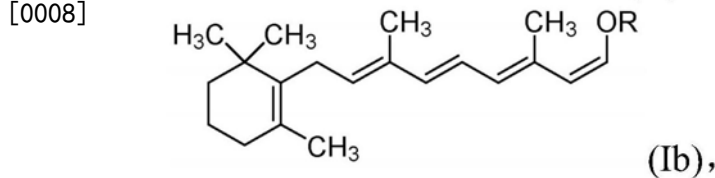
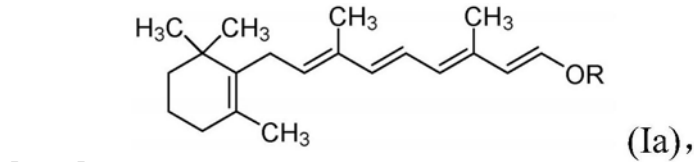
[0003] 我们发现的新的烯醇乙酸酯是式 (I) 的化合物



[0005] 其中,

[0006] R为-COR', 其中R' 为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基 (优选C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基)。

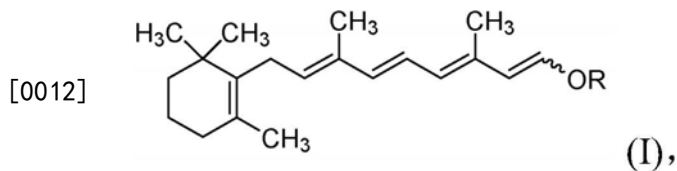
[0007] 存在两种异构体 (式 (Ia) 和 (Ib) 化合物):



[0009] 其中,

[0010] R为-COR', 其中,R' 为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基 (优选C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基)。

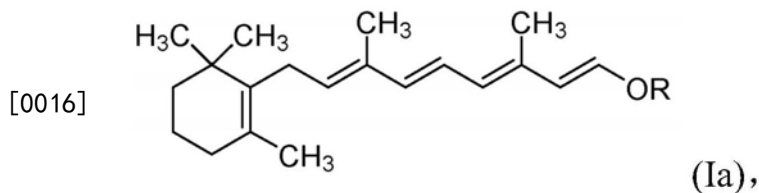
[0011] 因此,本发明涉及式 (I) 化合物:



[0013] 其中,

[0014] R为-COR', 其中,R' 为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基 (优选C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基)。

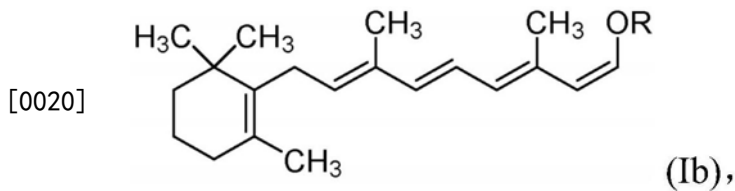
[0015] 因此,本发明涉及式 (Ia) 化合物:



[0017] 其中,

[0018] R为-COR', 其中,R' 为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基 (优选C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基)。

[0019] 因此,本发明涉及式 (Ib) 化合物:



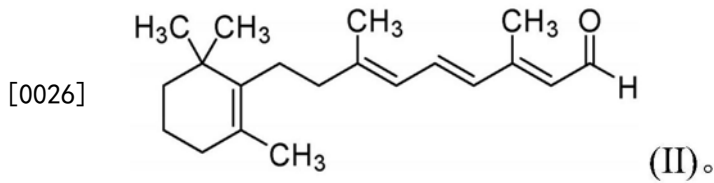
[0021] 其中,

[0022] R为-COR', 其中,R' 为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基(优选C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基)。

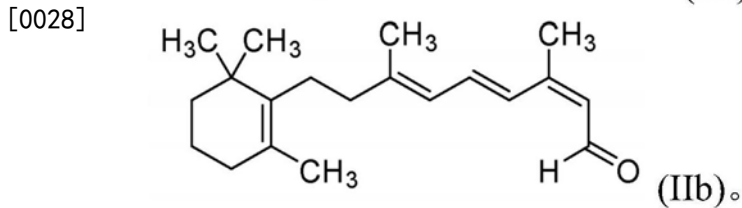
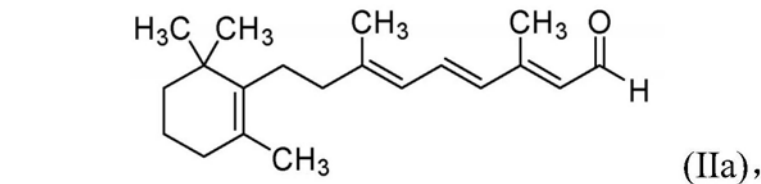
[0023] 由于存在C-C-双键,因而存在多种立体异构形式。

[0024] 这些新的烯醇乙酸酯在有机合成(尤其是维生素A和/或其衍生物的合成)中是重要且有用的中间体。

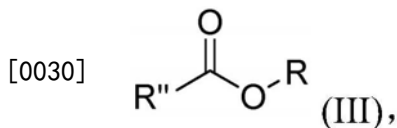
[0025] 本发明的烯醇乙酸酯通过形成式(II)化合物的烯醇-乙酸酯制备,



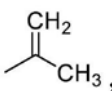
[0027] 式(II)化合物具有下式(IIa)和(IIb)的两种异构体(不排除其他异构体):



[0029] 所述方法在至少一种乙酰化剂的存在下进行,所述乙酰化剂为式(III)化合物:



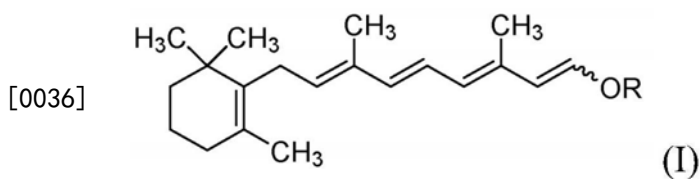
[0031] 其中,

[0032] R为-COR' 或 , 其中,R' 为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基(优选C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基),

[0033] R''为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基(优选C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基)。

[0034] 或者,本发明的方法可以在过渡金属催化剂的存在下进行。特别是在Cu催化剂的存在下进行。特别是Cu(II)催化剂。非常合适的是Cu(Ac)<sub>2</sub>作为催化剂。

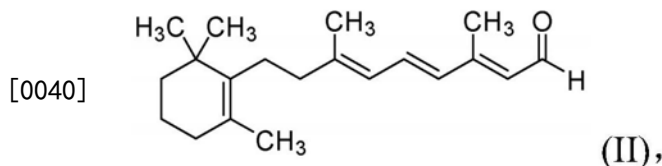
[0035] 因此,本发明涉及用于制备式(I)化合物的方法(P):



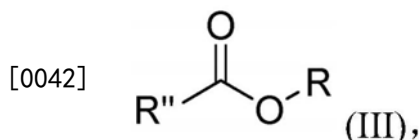
[0037] 其中,

[0038] R为-COR',其中,R'为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基(优选C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基),

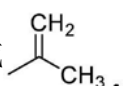
[0039] 所述方法通过式(II)化合物的乙酰化进行,



[0041] 通过使用至少一种式(III)的乙酰化剂进行:



[0043] 其中,

[0044] R为-COR'或 ,其中,R'为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基(优选C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基);

[0045] R''为C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>烷基(优选C<sub>1</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-烷基或C<sub>15</sub>-烷基)。

[0046] 或者(任选地),本发明的方法可以在至少一种过渡金属催化剂的存在下进行;尤其是在有铜催化剂的存在下进行。特别是Cu(II)催化剂。非常合适的是Cu(Ac)<sub>2</sub>作为催化剂。

[0047] 本发明的方法中使用的催化剂的量可以变化。催化剂的量通常为0.001摩尔当量至最高达0.01摩尔当量(相对于式(II)化合物)。

[0048] 本发明的方法通常在至少一种有机酸的存在下或在碱的存在下进行。特别是在对-甲苯磺酸的存在下进行。

[0049] 酸或碱的量可以变化。通常从0.005摩尔当量至最高达0.1摩尔当量(相对于式(II)化合物)。

[0050] 反应可在惰性溶剂中进行或反应可在无溶剂下进行。优选不使用溶剂。

[0051] 本发明的方法通常在升温下进行。通常,本发明的方法在0℃-100℃的温度下进行,优选在5℃-90℃的温度下进行。

[0052] 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。

[0053] 以下实施例用于说明本发明。温度以℃给出,所有百分比均与重量有关。

## 实施例

[0054] 实施例1:

[0055] 在配备有回流冷凝器的火焰干燥的2-颈烧瓶中按给定顺序装入对-甲苯磺酸(干燥品,0.01eq)、氢醌(0.01eq)、乙酸铜(II)(0.004eq)、乙酸异丙烯酯(2.0eq)和3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯-1-基)壬-2,4,6-三烯醛(3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)nona-2,4,6-trienal)(1.0eq)。将反应混合物在60℃下搅拌3小时,冷却至室温并加入Et<sub>2</sub>O(10mL)。溶液用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液(5毫升)洗涤。水相用Et<sub>2</sub>O(5mL)萃取,且合并的有机层在减压(45℃,2mbar)下浓缩。粗物质经二氧化硅过滤(先

用庚烷洗涤,再用乙酸乙酯洗涤),得到呈异构体混合物的产物。