(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-515468
(P2024-515468A)
(43)公表日　令和6年4月10日(2024.4.10)

| (51)国際特許分類 | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *C07D 311/72 (2006.01)* | | C07D | 311/72 | 101 | 4H006 |
| *C07C 50/06 (2006.01)* | | C07C | 50/06 | | |

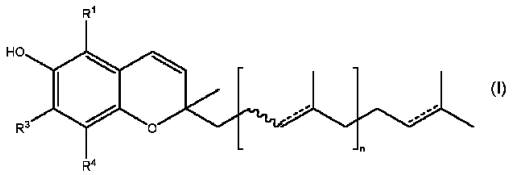
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全42頁）

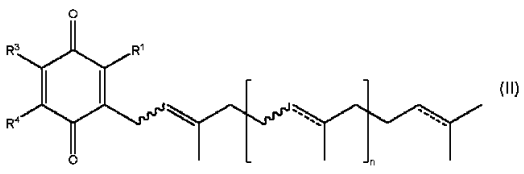
(21)出願番号　特願2023-558788(P2023-558788)
(86)(22)出願日　令和4年4月26日(2022.4.26)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月7日(2023.11.7)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/061094
(87)国際公開番号　WO2022/229214
(87)国際公開日　令和4年11月3日(2022.11.3)
(31)優先権主張番号　21170911.8
(32)優先日　令和3年4月28日(2021.4.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

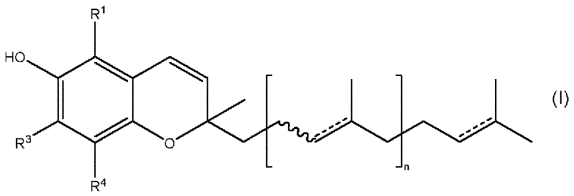
(71)出願人　503220392
ディーエスエム アイピー アセッツ ビー．ブイ．
ＤＳＭ ＩＰ ＡＳＳＥＴＳ Ｂ．Ｖ．
オランダ国， ６４１１ ティーイー ヘーレン， ヘット オーバールーン １
Ｈｅｔ Ｏｖｅｒｌｏｏｎ １， ＮＬ－６４１１ ＴＥ Ｈｅｅｒｌｅｎ，Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ
(74)代理人　100107456
弁理士　池田 成人
(74)代理人　100128381
弁理士　清水 義憲
(74)代理人　100162352
弁理士　酒巻 順一郎
最終頁に続く

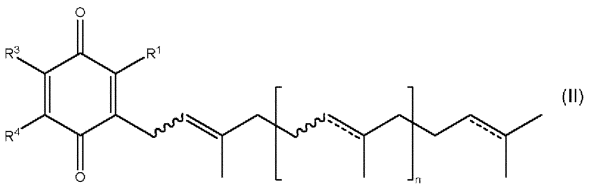
(54)【発明の名称】　二相系において塩基を使用した不飽和側鎖を含有するベンゾキノンの閉環

(57)【要約】
本発明は、二相系における塩基の存在下の式（ＩＩ）の化合物の閉環反応による式（Ｉ）の化合物の形成に関する。



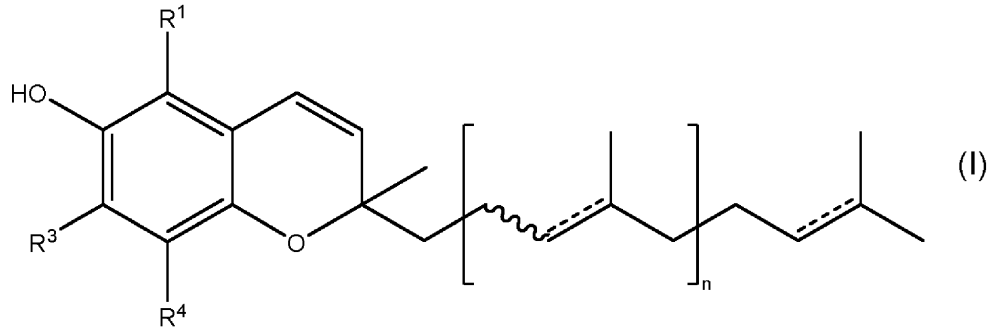






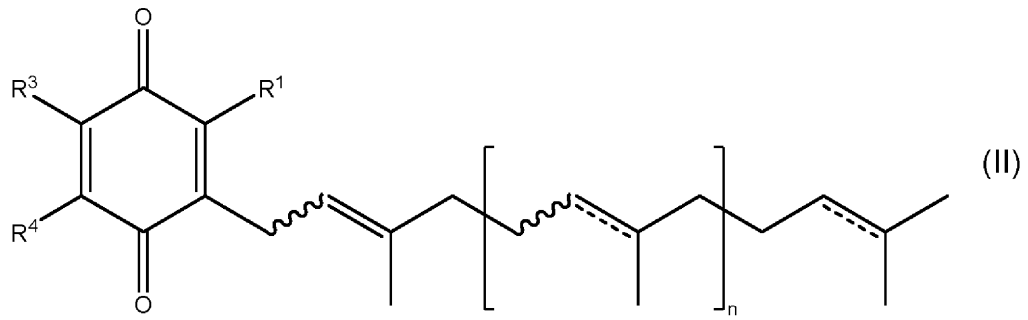
本反応は非常に効率的であり、例えば、３，４－デヒドロ－α－トコトリエノール、それぞれα－トコトリエノール及びα－トコフェロールを合成するための効率的な経路を提供することが判明した。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



(I)

の化合物を製造するプロセスであって、式（ＩＩ）
【化２】



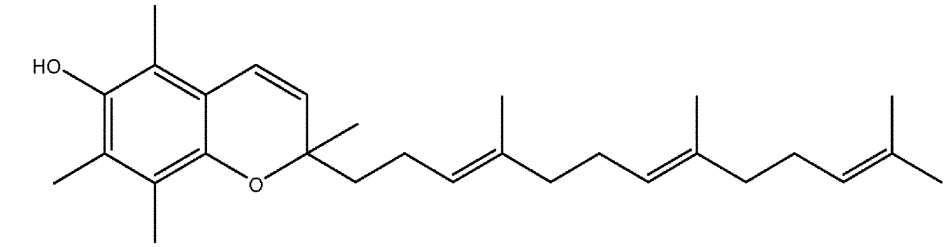
(II)

の化合物を、式（Ｉ）の化合物を得るために、二相系において塩基の存在下で閉環する工程を含み、
式中、
ｎ＝０又は１又は２又は３又は４又は５又は６又は７又は８又は９又は１０又は１１又は１２であり；
Ｒ$^{1}$は、水素又はメチル基を表し；
Ｒ$^{3}$及びＲ$^{4}$は、
いずれも互いに独立して、水素若しくはメチル基若しくはメトキシ基を表すか、
又は共に－ＣＨ－ＣＨ－ＣＨ－を表し、芳香族基を形成し；
点線
【化３】

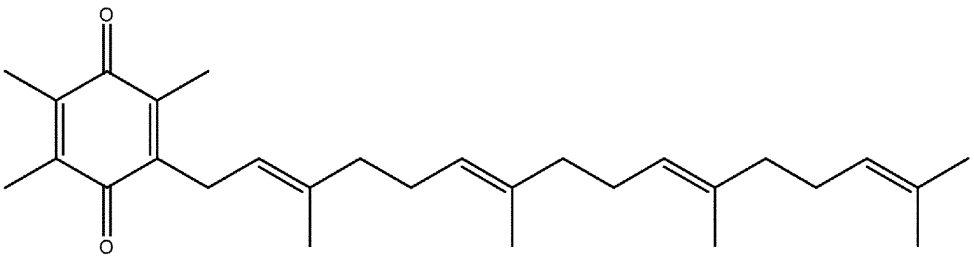


の任意の結合は、互いに独立して、炭素－炭素単結合又は炭素－炭素二重結合のいずれかを表し；
任意の波線は、互いに独立して、炭素－炭素二重結合に連結している場合、Ｚ配置又はＥ配置のいずれかである炭素－炭素結合を表すプロセス。
【請求項２】
Ｒ$^{1}$＝Ｒ$^{3}$＝Ｒ$^{4}$＝ＣＨ$_{3}$であることを特徴とする、請求項１に記載のプロセス。
【請求項３】
式（Ｉ）の化合物が式（Ｉ－ＢＢ）の化合物であり、式（ｉｉ）の化合物が式（ＩＩ－ＢＢ）の化合物であることを特徴とする、請求項１又は２に記載のプロセス。

【化４】



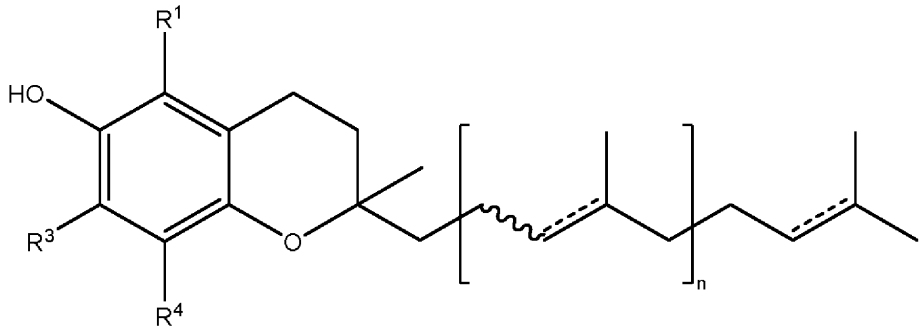

(I-BB)




(II-BB)

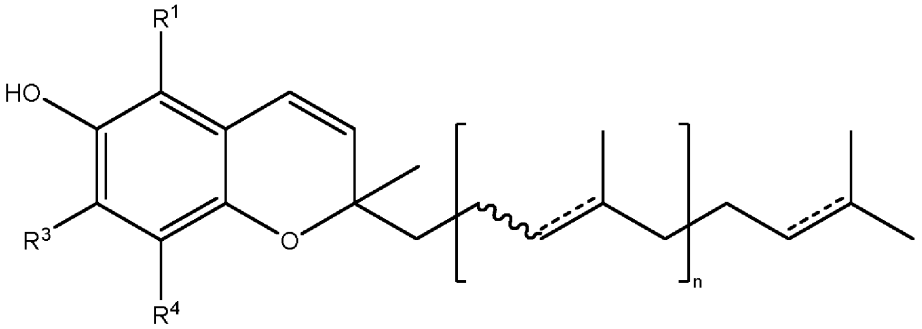
【請求項４】
前記塩基が、式（ＩＩ）の化合物とは異なる相にあることを特徴とする、請求項１～３のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項５】
前記二相の一方が、炭化水素、好ましくはトルエンを含むことを特徴とする、請求項１～４のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項６】
前記塩基が水相中に存在することを特徴とする、請求項１～５のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項７】
前記塩基が固体形態にあることを特徴とする、請求項１～５のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項８】
前記塩基が、有機アミン、好ましくは有機第三級アミン、又は金属水酸化物若しくは金属炭酸塩のいずれか、特に有機第三級アミン水酸化物又はアルカリ金属水酸化物であることを特徴とする、請求項１～７のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項９】
前記塩基が、式（Ｉ）の化合物に対して１：１’０００～１：５、特に１：１００～１：１０のモル比で存在することを特徴とする、請求項１～８のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項１０】
前記閉環反応が、相間移動剤、特に第四級アンモニウム塩、特に式［ＮＲ$_4$］Ｘ（式中、ＲはＣ$_{2～18}$アルキル基、特にＣ$_{3～8}$アルキル基であり、Ｘはハロゲン化物である）の第四級アンモニウム塩の存在下で行われる、請求項１～９のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項１１】
式（ＩＩＩ）

【化５】



(III)

の化合物を製造するプロセスであって、
ａ）請求項１～１０のいずれか一項に記載のプロセスにより、式（Ｉ）
【化６】

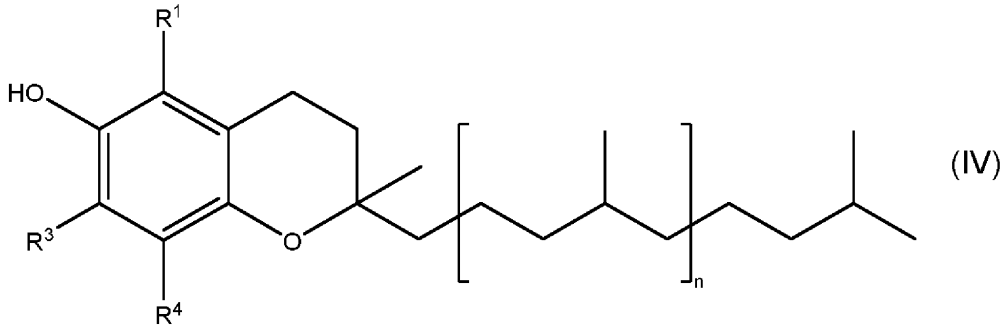


(I)

（式中、点線
【化７】



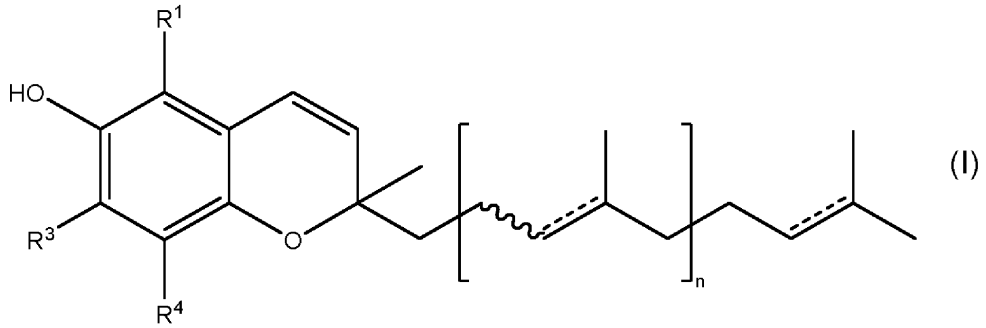
の任意の結合は、互いに独立して、炭素－炭素単結合又は炭素－炭素二重結合のいずれかを表し；
任意の波線は、互いに独立して、炭素－炭素二重結合に連結している場合、Ｚ配置又はＥ配置のいずれかである炭素－炭素結合を表す）の化合物を製造する工程と、
ｂ）部分水素化に好適な水素化剤によって式（Ｉ）の化合物を部分的に水素化し、前記式（ＩＩＩ）の化合物を得る工程とを含むプロセス。
【請求項１２】
式（ＩＶ）
【化８】



(IV)

の化合物を製造するプロセスであって、
ａ）請求項１～１０のいずれか一項に記載のプロセスにより、式（Ｉ）

【化９】

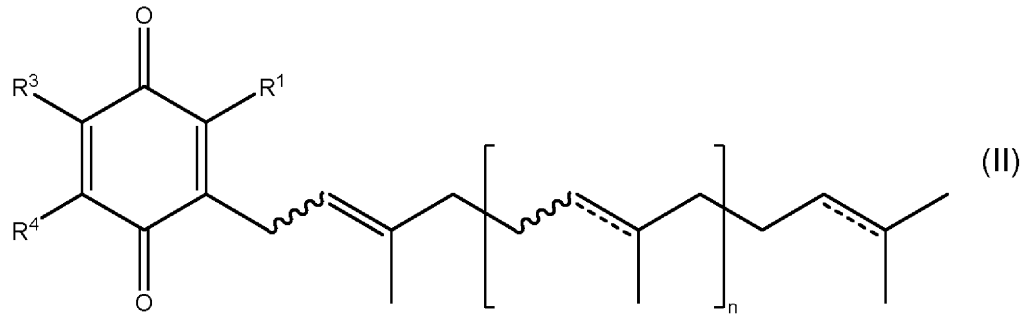


(I)

（式中、点線
【化１０】

(------)

の任意の結合は、互いに独立して、炭素－炭素単結合又は炭素－炭素二重結合のいずれかを表し；
任意の波線は、互いに独立して、炭素－炭素二重結合に連結している場合、Ｚ配置又はＥ配置のいずれかである炭素－炭素結合を表す）の化合物を製造する工程と、
ｂ’）水素化剤によって式（Ｉ）の化合物を水素化し、前記式（ＩＶ）の化合物を得る工程とを含むプロセス。
【請求項１３】
二相性組成物であって、
ｉ）式（ＩＩ）
【化１１】



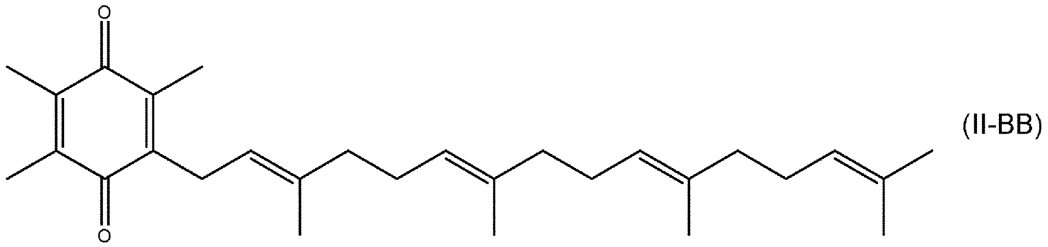
(II)

（式中、
ｎ＝０又は１又は２又は３又は４又は５又は６又は７又は８又は９又は１０又は１１又は１２であり；
Ｒ$^{1}$は、水素又はメチル基を表し；
Ｒ$^{3}$及びＲ$^{4}$は、
いずれも互いに独立して、水素若しくはメチル基若しくはメトキシ基を表すか、
又は共に－ＣＨ－ＣＨ－ＣＨ－を表し、芳香族基を形成し；
点線
【化１２】

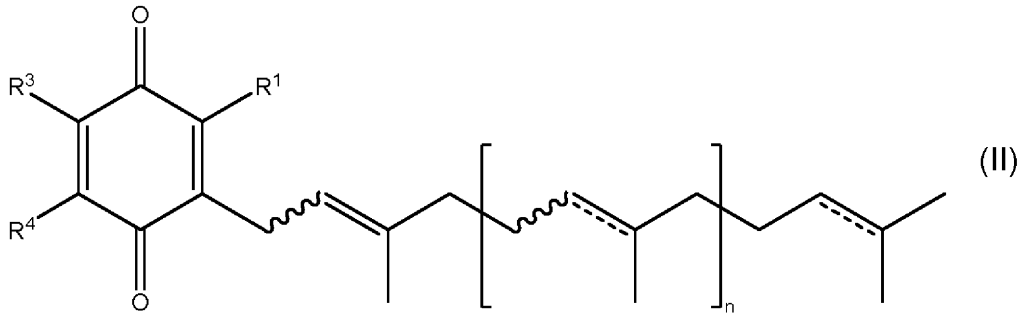
(------)

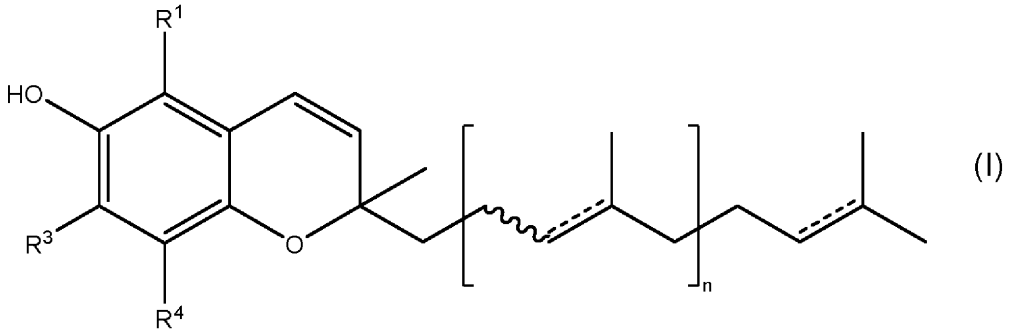
の任意の結合は、互いに独立して、炭素－炭素単結合又は炭素－炭素二重結合のいずれかを表し；

任意の波線は、互いに独立して、炭素－炭素二重結合に連結している場合、Ｚ配置又はＥ配置のいずれかである炭素－炭素結合を表す）の化合物、
並びに、
ｉｉ）前記式（ＩＩ）の化合物とは別の相にある塩基を含む、二相性組成物。
【請求項１４】
前記式（ＩＩ）の化合物が式（ＩＩ－ＢＢ）の化合物であることを特徴とする、請求項１３に記載の組成物。
【化１３】



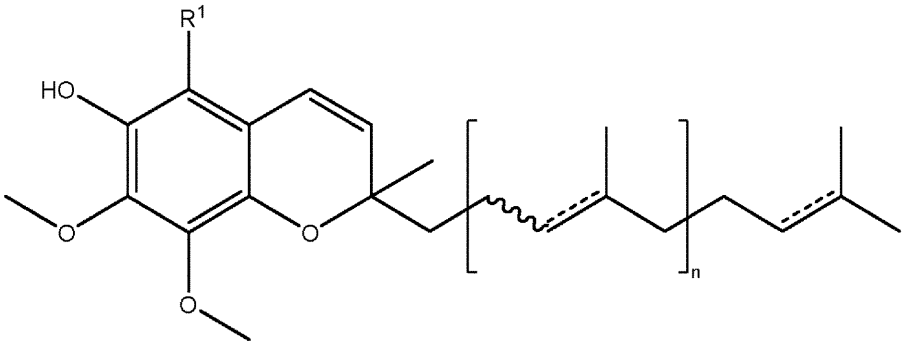

【請求項１５】
式（Ｉ）の化合物を得るための式（ＩＩ）の化合物の閉環反応のための、式（ＩＩ）の化合物とは異なる相にある塩基の使用であって、
【化１４】



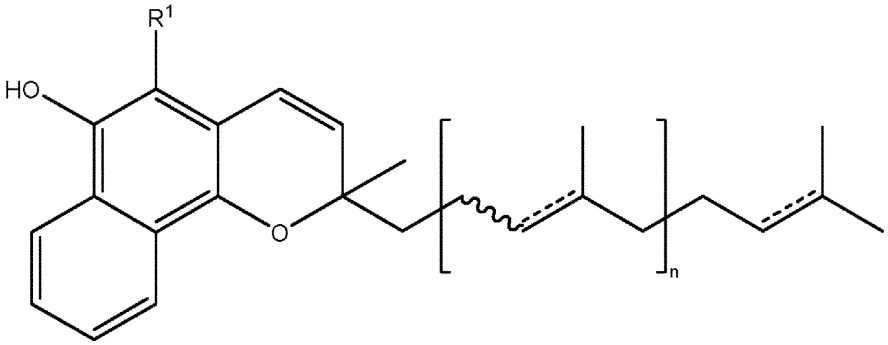

式中、
ｎ＝０又は１又は２又は３又は４又は５又は６又は７又は８又は９又は１０又は１１又は１２であり；
Ｒ$^{1}$は、水素又はメチル基を表し；
Ｒ$^{3}$及びＲ$^{4}$は、
いずれも互いに独立して、水素若しくはメチル基若しくはメトキシ基を表すか、
又は共に－ＣＨ－ＣＨ－ＣＨ－を表し、芳香族基を形成し；
点線
【化１５】

の任意の結合は、互いに独立して、炭素－炭素単結合又は炭素－炭素二重結合のいずれかを表し；
任意の波線は、互いに独立して、炭素－炭素二重結合に連結している場合、Ｚ配置又はＥ配置のいずれかである炭素－炭素結合を表す、使用。
【請求項１６】
式（Ｉ－Ａ）若しくは（Ｉ－Ｃ）又は（ＩＩＩ－Ａ）若しくは（ＩＩＩ－Ｃ）又は（ＩＶ－Ａ）若しくは（ＩＶ－Ｃ）の化合物の抗酸化剤としての使用であって、
【化１６】



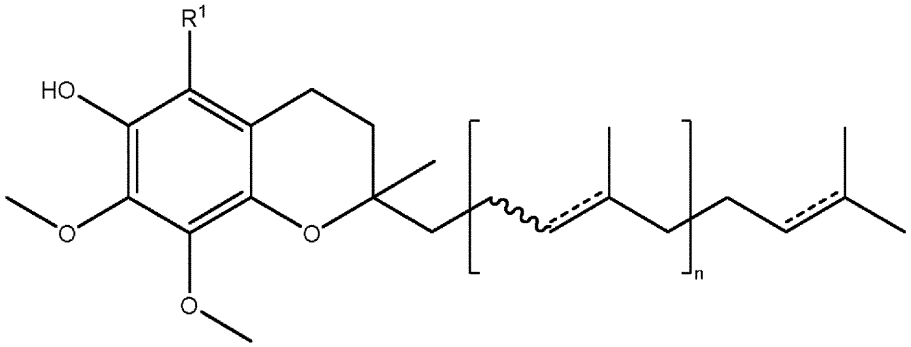

(I-A)

式中、ｎ＝０～９、特にｎ＝８であり、
【化１７】




(I-C)

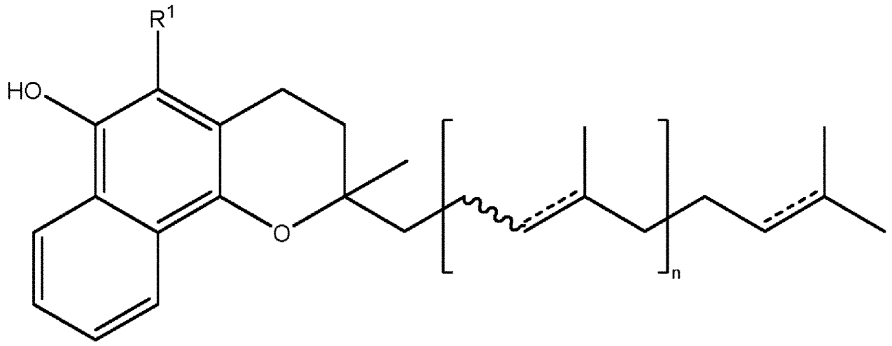
式中、ｎ＝０～１２であり、
【化１８】




(III-A)

式中、ｎ＝０～９、特にｎ＝８であり、

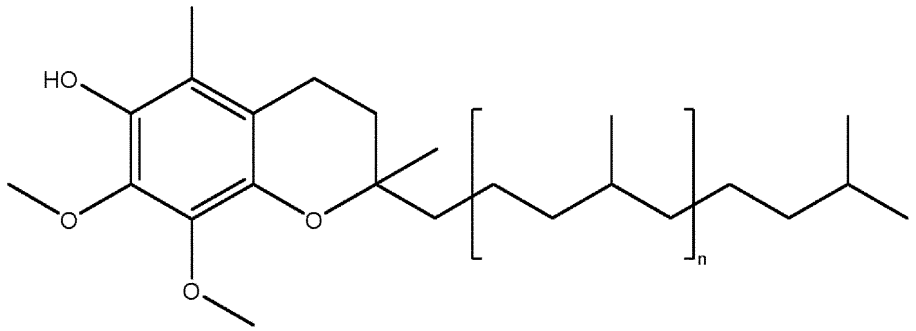
【化１９】



(III-C)

式中、ｎ＝０～１２であり、

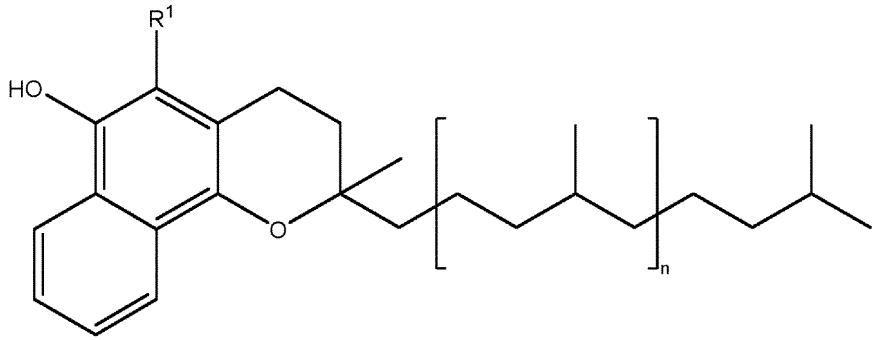
【化２０】



(IV-A)

式中、ｎ＝０～９、特にｎ＝８であり、

【化２１】



(IV-C)

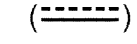
ｎ＝０～１２であり、

式中、

Ｒ$^{1}$は、水素又はメチル基を表し；

点線

【化２２】



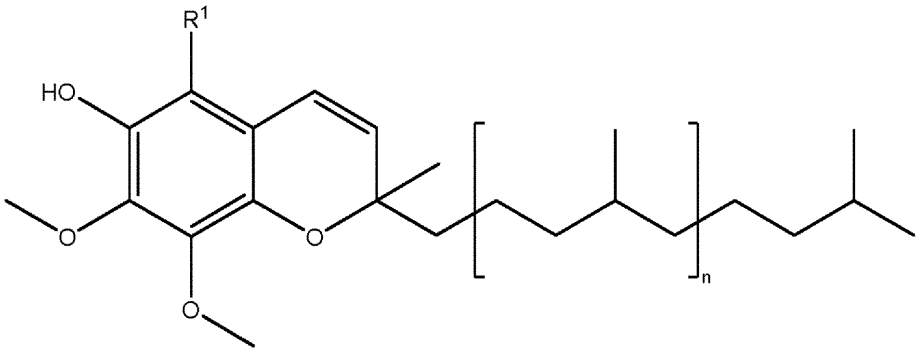
の任意の結合は、互いに独立して、炭素－炭素単結合又は炭素－炭素二重結合のいずれかを表し；

任意の波線は、互いに独立して、炭素－炭素二重結合に連結している場合、Ｚ配置又はＥ配置のいずれかである炭素－炭素結合を表す、使用。

【請求項１７】

式（Ｉ－Ａｓ）又は（Ｉ－Ｃｉｓ）又は（ＩＩＩ－Ｃｉｓ）又は（ＩＶ－Ｃｓ）の化合物であって、

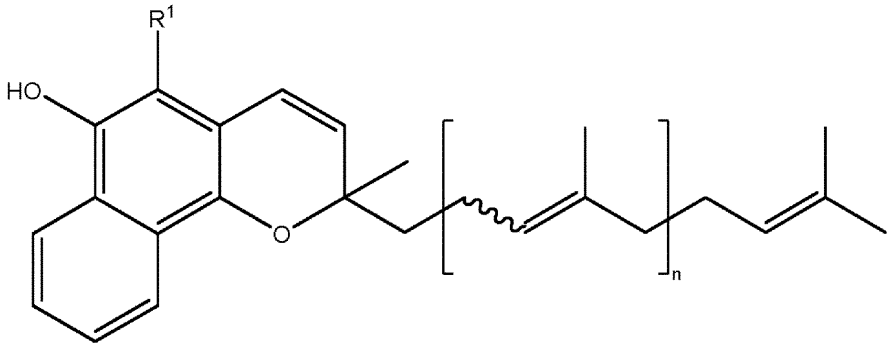
【化２３】




(I-As)

式中、ｎ＝３～９、特にｎ＝８であり、

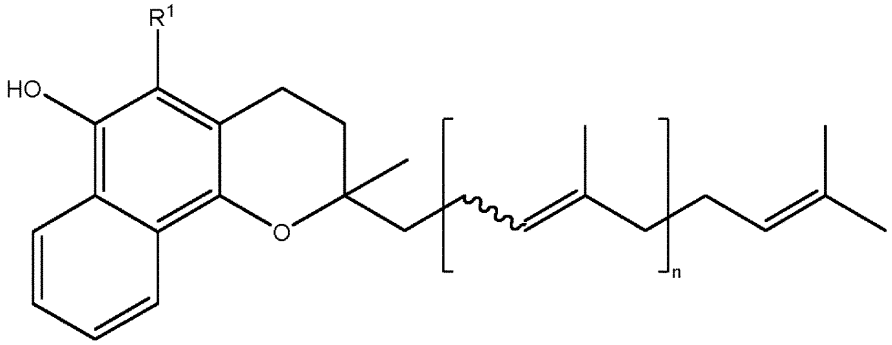
【化２４】




(I-Cis)

式中、ｎ＝１～１２、特にｎ＝２～５であり、

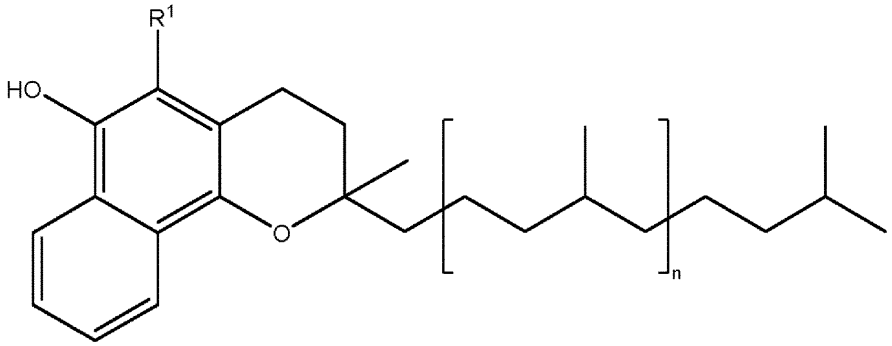
【化２５】




(III-Cis)

式中、ｎ＝３～６、特にｎ＝５であり、

【化２６】




(IV-Cs)

式中、ｎ＝３～１２、特にｎ＝３～５である、化合物。

【発明の詳細な説明】

【０００１】
［技術分野］
本発明は、クロマン及びクロメン、特に、３，４－デヒドロトコフェロール、３，４－デヒドロトコトリエノール、トコフェロール及びトコトリエノールの合成の分野に関する。
【０００２】
［発明の背景］
クロマン化合物の重要なクラスは、ビタミンＥ及びそのエステルである。クロマンの合成経路は、それらの対応するクロメンを経由する。
【０００３】
クロメンを形成するために、様々な経路が存在する。
【０００４】
Ｓｃｈｕｄｅｌ，Ｍａｙｅｒ，Ｉｓｌｅｒ，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ ４６，２５１７－２５２６（１９６３）には、反応媒体としてのピリジンにおける閉環によってクロメンを形成する際に、ゲラニルゲラニルトリメチルベンゾキノンを閉環反応させることによって３，４－デヒドロトコトリエノールを形成することが開示されている。得られた反応混合物は複雑な混合物であり、所望の生成物を単離するには、結晶化による分離及び精製のために、デヒドロトコトリエノール－ｐ－フェニルアゾベンゾエートを形成する複雑な誘導体化手順が必要となる。この手順では、非常に高価で高い毒性のある化学物質である、４－（フェニルアゾ）ベンゾイルクロリドが使用されるため、非常に不利である。
【０００５】
国際公開第２０１５／０２８６４３　Ａ１号パンフレットでは、Ａｕ（Ｉ）又はＡｇ（Ｉ）触媒によるキラルアリールアルキンの分子内ヒドロアリール化によるクロメンの形成が開示されている。金触媒及び銀触媒は非常に高価である。
【０００６】
Ｋａｂｂｅ ａｎｄ Ｈｅｉｔｚｅｒ，Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ １９７８，１２，８８８－８８９では、ＴＭＨＱ及びイソフィトールからのビタミンＥ（すなわち、α－トコフェロール）の公知の合成経路を用いることは、イソプレノイド側鎖が酸触媒による二次的な閉環反応を起こすため、トコトリエノールの合成（すなわち、ＴＭＨＱ及びゲラニリナロールからの合成）には好適でないことが開示されている。
【０００７】
［発明の概要］
従って、本発明によって解決すべき課題は、最終的に所望の生成物を得るために複雑な誘導体化、精製及び化学変換を伴うプロセスよりもはるかに単純な方法で、クロメン及びクロマンをもたらすプロセスを提供することである。
【０００８】
本問題は、請求項１に記載のプロセスによって解決される。驚くべきことに、塩基の存在下における二相系がこの目的に極めて好適であり、式（Ｉ）の所望の化合物を容易に単離することが可能であることが判明した。特に、前記閉環反応の塩基としては、強塩基性の触媒が特に好適であることが判明した。
【０００９】
このプロセスは、請求項１１又は１２に記載の式（ＩＩＩ）又は（ＩＶ）のクロマンに非常に有利な合成経路を提供する。
【００１０】
本発明のさらなる態様は、さらなる独立請求項の対象である。特に好ましい実施形態は、従属請求項の主題である。
【図面の簡単な説明】
【００１１】
【図１】水素化の際に、環内の炭素－炭素二重結合のみが水素化される一方で、オレフィンの炭素－炭素二重結合が水素化されず（「部分水素化」）、それによって式（ＩＩＩ）

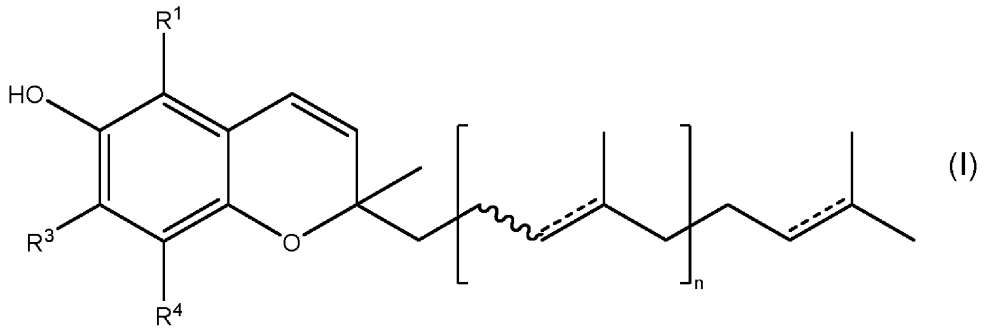
の化合物が生じ、全てのオレフィンの炭素－炭素二重結合が水素化され（「完全水素化」）、それによって式（ＩＶ）の化合物が生じることを示す。

【００１２】

［発明の詳細な説明］

第１の態様では、本発明は、式（Ｉ）

【化１】

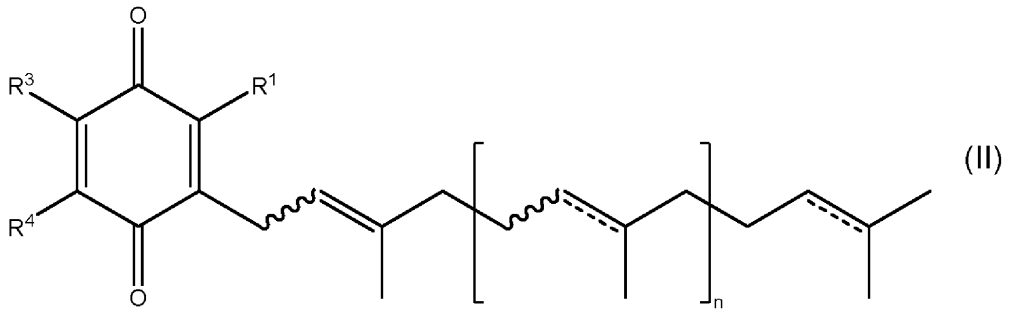



(I)

の化合物を製造するプロセスに関し、

式（ＩＩ）

【化２】




(II)

の化合物を、式（Ｉ）の化合物を得るために、二相系において塩基の存在下で閉環する工程を含み、

式中、

ｎ＝０又は１又は２又は３又は４又は５又は６又は７又は８又は９又は１０又は１１又は１２であり；

Ｒ$^{1}$は、水素又はメチル基を表し；

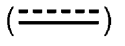
Ｒ$^{3}$及びＲ$^{4}$は、

いずれも互いに独立して、水素若しくはメチル基若しくはメトキシ基を表すか、

又は共に－ＣＨ－ＣＨ－ＣＨ－を表し、芳香族基を形成し；

点線

【化３】



の任意の結合は、互いに独立して、炭素－炭素単結合又は炭素－炭素二重結合のいずれかを表し；

任意の波線は、互いに独立して、炭素－炭素二重結合に連結している場合、Ｚ配置又はＥ配置のいずれかである炭素－炭素結合を表す。

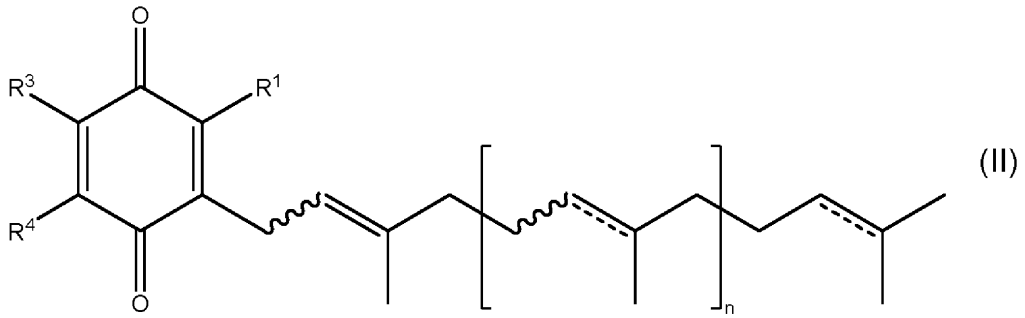
【００１３】

明確にするために、本明細書で使用されているいくつかの用語を以下のように定義する。

【００１４】
本明細書において、「$C_{x\sim y}$アルキル」基とは、ｘ～ｙ個の炭素原子を含むアルキル基であり、すなわち、例えば、$C_{1\sim 3}$アルキル基は、１～３個の炭素原子を含むアルキル基である。アルキル基は直鎖であってもよく、又は分岐鎖であってもよい。例えば、－ＣＨ（$CH_3$）－$CH_2$－$CH_3$は、$C_4$アルキル基とみなされる。
【００１５】
本明細書において、複数の式の中で記号又は基に対して同じ表示が存在する場合、特定の式に関連してなされた前述の基又は記号の定義は、同じ前述の表示を含む他の式にも適用される。
【００１６】
本明細書において、置換基、部分、又は基の文脈における「互いから独立して」という用語は、同様に指定された置換基、部分、又は基が、同じ分子中に異なる意味を有しながら同時に存在することができることを意味する。
【００１７】
本明細書において、式中の点線はいずれも、置換基が分子の残部に結合されることによる結合を表す。
【００１８】
本明細書において、化学式における点線
【化４】



の任意の結合は、互いに独立して、炭素－炭素単結合又は炭素－炭素二重結合のいずれかを表す。
【００１９】
本明細書の任意の式中の任意の波線は、炭素－炭素二重結合に連結している場合、Ｚ配置又はＥ配置のいずれかである炭素－炭素結合を表す。全ての分子において、炭素－炭素二重結合はＥ配置であることが好ましい。
【００２０】
「$pK_a$」は、酸解離定数の負の１０を底とする対数（$pK_a = -\log_{10} K_a$）として一般に公知である。有機酸が複数のプロトンを有する場合、本明細書で使用される$pK_a$は、最後のプロトンの解離定数に関する。例えば、２つの塩基部位を有する塩基の場合、「ｐｋａ」は$pK_{a2}$に関する。$pK_a$は、標準温度及び標準気圧で測定される。
【００２１】
［式（ＩＩ）の化合物］
式（ＩＩ）の化合物は、それらの合成と同様に当業者に公知の物質である。
【化５】




(II)

【００２２】
１つの好ましい実施形態では、置換基$R^3$及び$R^4$は、メトキシ基を表す。本実施形態では、点線

【化６】

(═══)

の任意の結合は、好ましくは炭素－炭素二重結合を表し、好ましくはＥ配置である。

【００２３】

ユビキノンは、本実施形態の重要な代表格である。ユビキノンは、側鎖のイソプレノイド基の数に従って、ユビキノン－２（ｎ＝０）、ユビキノン－３（ｎ＝１）、ユビキノン－４（ｎ＝２）、ユビキノン－５（ｎ＝３）、ユビキノン－６（ｎ＝４、ユビキノン－７（ｎ＝５）、ユビキノン－８（ｎ＝６）、ユビキノン－９（ｎ＝７）及びユビキノン－１０（ｎ＝８）と表記される。ユビキノンは、コエンザイムＱという古い用語においても公知である。ユビキノン－１０（ｎ＝８）（＝コエンザイムＱ１０）は、本実施形態の特に好ましい種である。

【００２４】

別の好ましい実施形態では、置換基$R^3$及び$R^4$は、Ｈ又はメチル基のいずれかを表す。$R^3$＝$R^4$＝$CH_3$であることが好ましい。

【００２５】

$R^1$＝$R^3$＝$R^4$＝$CH^3$であることが特に好ましい。

【００２６】

ｎ＝２であることが好ましい。式（ＩＩ）の点線

【化７】

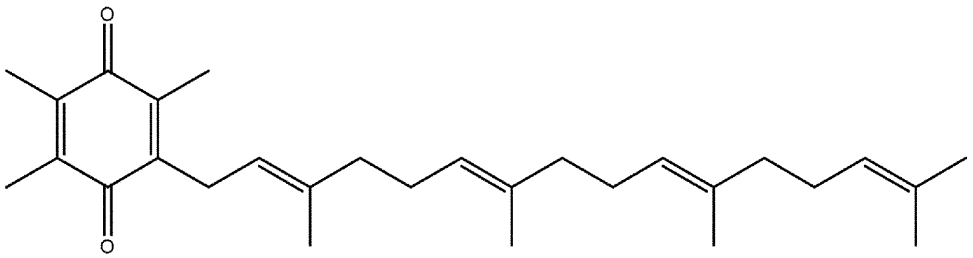
(┅┅)

の全ての結合が炭素－炭素二重結合であることがさらに好ましく、全てＥ配置であることが好ましい。

【００２７】

本実施形態では、式（ＩＩ）の化合物は、式（ＩＩ－ＢＢ）

【化８】



(II-BB)

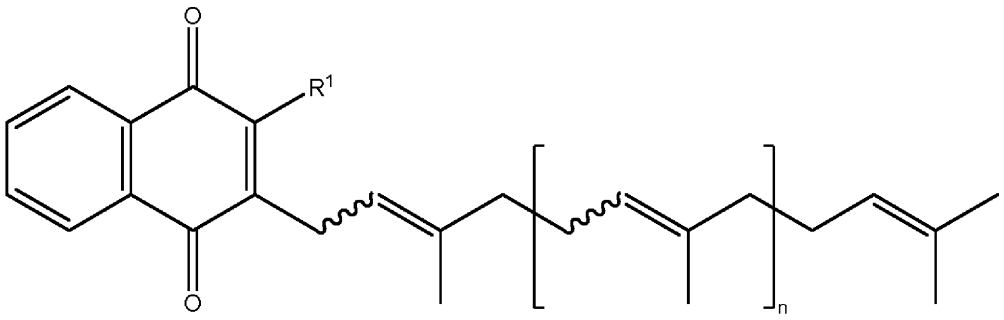
＝ゲラニルゲラニルトリメチルベンゾキノン

の化合物であることが好ましい。

【００２８】

別の好ましい実施形態では、置換基$R^3$及び$R^4$は、共に－ＣＨ－ＣＨ－ＣＨ－を表し、芳香族基を形成する。本実施形態の化合物は、

【化９】



で表される。

【００２９】

本実施形態では、Ｒ$^{1}$は、好ましくはメチル基を表す。

【００３０】

ビタミンＫ１（フィロキノン）は、本実施形態の一例である。

【００３１】

ビタミンＫ２としても公知のメナキノン（ＭＫ）は、本実施形態のさらに重要な代表格である。

【００３２】

点線

【化１０】



の任意の結合は、好ましくは炭素－炭素二重結合を表し、好ましくはＥ配置である。

【００３３】

メナキノンは、側鎖のイソプレノイド基の数に従って、ＭＫ－２（ｎ＝０）、ＭＫ－３（ｎ＝１）、ＭＫ－４（ｎ＝２）、ＭＫ－５（ｎ＝３）、ＭＫ－６（ｎ＝４）、ＭＫ－７（ｎ＝５）、ＭＫ－８（ｎ＝６）、ＭＫ－９（ｎ＝７）、ＭＫ－１０（ｎ＝８）、ＭＫ－１１（ｎ＝９）、ＭＫ－１２（ｎ＝１０）及びＭＫ－１３（ｎ＝１１）と表記される。

【００３４】

ＭＫ－４（ｎ＝２）は、本実施形態の特に好ましい種である。

【００３５】

点線

【化１１】



の結合のいずれかが炭素－炭素二重結合を表す場合、二次的に環形成が生じる恐れがあることが当業者に予想されるであろう。この二次的な環形成は観察されていないため、点線の結合の少なくとも１つが炭素－炭素二重結合を表すことが特に好ましい。従って、特にこのプロセスにより、側鎖に３つの二重結合を有するα－トコトリエノールが生じる。α－トコトリエノールは、天然のビタミンＥにおいて重要な化合物である。

【００３６】

［塩基］

前記プロセスは、図１の反応スキーム内で工程ａ）として記載されるように、式（Ｉ）の化合物を得るために塩基（「塩基」）の存在下で式（Ｉ）の化合物を閉環する工程を含む。

【００３７】

塩基は、好ましくはアルカリ金属又は土類アルカリ金属の水酸化物又は炭酸塩、好ましくは水酸化物であり、特にアルカリ金属水酸化物である。

【００３８】

塩基は、有機アミン、特に有機第三級アミンであることがさらに好ましい。

【００３９】

本発明に全ての塩基が等しく十分に作用するわけではない。前記塩基は、ピリジンでないことが好ましい。水中で測定して８．６～１５．７、特に９～１５．７のｐＫａを有する前記塩基の共役酸が特に好適であることが示されている。このことは、前記塩基が好ましくは５．４～０、特に５～０のｐＫｂを有することを意味する。

【００４０】

【表１】

対応する酸のpk$_a$のいくつかの例:

| 塩基 | pka[1] |
|---|---|
| 1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(=DBN) | 13.42[3] |
| 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(=DBU) | 12[2],13.28[3] |
| 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(=キヌクリジン) | 11[2], 10.95[3] |
| 4-(ジメチルアミノ)ピリジン(=DMAP) | 9.2[2], 9.7[3] |
| スパルテイン | 9.45[2] |
| 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(=DABCO) | 8.8[2], 8.82[3] |
| NaOH | 15.7[2] |
| $Na_2CO_3$ | 10.4[3] |
| | |
| *モルホリン*[4] | *8.36*[2], *8.49*[3] |
| *トリエタノールアミン*[4] | *7.76*[3] |
| *ピリジン*[4] | *5.23*[2], *5.23*[3] |

1 対応する共役酸のpka

2 H. Ripin; D. A. Evans (2002). "pK$_a$'s of Nitrogen Acids"
https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/pka_data/evans_pKa_table.pdf

3 https://www.aatbio.com/data-sets/pka-and-pkb-reference-table

4 あまり好ましくない塩基(pk$_a$< 8.6)

【００４１】

一実施形態では、前記塩基は、特に、４－ジメチルアミノピリジン（＝ＤＭＡＰ）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（＝ＤＢＵ）、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノン－５－エン（＝ＤＢＮ）、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（＝ＤＡＢＣＯ）、１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン（＝キヌクリジン）及びスパルテインからなる群から選択され、好ましくは４－ジメチルアミノピリジン（＝ＤＭＡＰ）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（＝ＤＢＵ）及び１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン（＝キヌクリジン）からなる群から選択される有機アミンである。

【００４２】

塩基は、特に、式（ＩＩ）の化合物と接触させたときに水素化物が分子水素を形成するため、水素化ナトリウムのような水素化物ではない。水素が発生すると、閉環工程及び一般的にはプロセス中に重大な安全上のリスクが生じる。

【００４３】

別の実施形態では、塩基は、好ましくはアルカリ金属又は土類アルカリ金属の水酸化物又は炭酸塩、好ましくは水酸化物であり、特にアルカリ金属水酸化物である。本実施形態では、塩基は、ＮａＯＨ又はＫＯＨであることが最も好ましい。

【００４４】

さらに別の実施形態では、塩基は、アルミナ上のフッ化カリウム（ＫＦ／$Al_2O_3$）である。

【００４５】

［二相系］

式（ＩＩ）の化合物を閉環する工程は、二相系における塩基の存在下で行われる。

【００４６】

前記二相系とは、２つの異なる相による反応系のことである。二相系は、特に、液相及び固体又は別の液相からなる。

【００４７】

二相のうちの一方は、炭化水素、好ましくはトルエンを含むことが好ましい。

【００４８】

式（ＩＩ）の化合物は、特に、前記炭化水素、好ましくはトルエン中に溶解される。

【００４９】

塩基は、式（ＩＩ）の化合物と異なる相にあることが好ましい。

【００５０】

実施形態の１つでは、前記二相系は、２つの液相、好ましくは水相と、水相と混和しない有機相とからなる。前記有機相は、特に炭化水素、好ましくはトルエンを含む。

【００５１】

前記水相は、塩基を含むことが好ましい。

【００５２】

別の実施形態では、前記二相系は、液相及び固相からなる。

【００５３】

塩基は、固体形態にあることが好ましい。従って、固相は、特に塩基であるか、又は塩基を含む。塩基は、固体担体によって支持されていてもよい。塩基は、例えばアルミナ、シリカ、炭素、炭酸塩若しくはケイ酸塩、又は他の鉱物などの固体担体に吸収若しくは吸着されるか、又は化学的に結合されてもよい。

【００５４】

本実施形態における液相は、式（ＩＩ）の化合物又は有機溶媒を含む液体有機相のいずれかである。有機溶媒は、特に炭化水素、好ましくはトルエンである。

【００５５】

従って、固相としては、アルカリ金属又は土類アルカリ金属の固体水酸化物又は炭酸塩、好ましくは水酸化物であり、特にアルカリ金属水酸化物を使用することができる。前記固体水酸化物又は炭酸塩は、特に、粉砕、磨砕若しくは微粉化などの機械的プロセス、又は好適な沈殿若しくは結晶化などの物理化学的プロセスによって得られる、高表面積を有する固体として使用されることが好ましい。固体塩基の表面積（例えば$m^2$／ｇで定義される）が高いほど、前記固体塩基が本発明の目的にさらに好適となることが判明した。

【００５６】

特定の好ましい実施形態では、前記固体塩基は、アルミナ上のフッ化カリウム（ＫＦ／$Al_2O_3$）である。アルミナ上のフッ化カリウムは、Ｂ．Ｅ．Ｂｌａｓｓ　ｉｎ　Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　５８（２００２），９３０１－９３２０に開示されているように、有機合成に広く使用されている、よく知られた塩基である。

【００５７】

塩基を固体として使用する場合、相間移動剤、特に第四級アンモニウム塩、特に式［$NR_4$］Ｘ（式中、Ｒは$Ｃ_{2～18}$アルキル基、特に$Ｃ_{3～8}$アルキル基であり、Ｘはハロゲン化物である）の第四級アンモニウム塩を使用することが好ましい。好ましくは、相間移動剤はテトラブチルアンモニウムハライド、特にテトラブチルアンモニウムブロミドであ

る。前記相間移動剤は、式（ＩＩ）の化合物に対して０．１～１０ｍｏｌ％、特に０．５～２ｍｏｌ％の量で使用されることが好ましい。

【００５８】

特に、液相及び固体からなる二相系は、高変換率で非常に高収率であることを示すことが観察された。従って、液相及び固体からなる二相系が好ましい。

【００５９】

閉環反応に二相系を使用することは、相が互いに容易に分離することができるため極めて有利であり、その結果、出発物質だけでなく反応生成物もより良好に分離される。従って、課題である反応にこのような二相系を使用することは、反応生成物をそれぞれ単離する後処理に有利である。さらに、このことは、出発物質の再利用を簡略化し、且つ工業規模で式（Ｉ）の化合物を生成する好ましい方法である連続反応モードにおいて有利である。塩基が固相として提供される場合、典型的には、還元が行われる反応器の一部、又は前記反応器に挿入される要素であり得る規則充填要素の形態で、より大きな物体の形態で容易に提供することができる。この規則充填要素は、好ましくはプラスチック、例えばポリウレタン樹脂若しくはメラミン樹脂、又はセラミックから作製された不規則充填物、網目、連続気泡構造、或いは、蒸留及び抽出技術に由来する、すなわちその幾何学的形状により既に原理的に公知であるような規則充填要素であってよい。固体塩基は、反応媒体を通過させることができるが、但し固体塩基の通過を回避することを可能とするのに好適な穴又はメッシュの直径を有する、例えば網目又はメッシュなどの多孔質の壁を有する容器内で構成することもできる。有用な規則充填要素は、特に金属織物充填物及び金網充填物であり、例えばＭｏｎｔｚ　Ａ３、Ｓｕｌｚｅｒ　ＢＸ、ＤＸ及びＥＸの設計のものである。金属織物充填物の代わりに、他の織物材料、網目材料又は不織材料で作製された規則充填物を使用することもできる。さらに有用な規則充填物は、穿孔のない扁平な若しくは波形のシート、又は、例えばＭｏｎｔｚ　ＢＩ若しくはＳｕｌｚｅｒ　Ｍｅｌｌａｐａｋの設計に相当する他の比較的大きなオリフィスであることが好ましい。エキスパンドメタルで作製された規則充填物、例えばＭｏｎｔｚ　ＢＳＨタイプの規則充填物も有利である。このような場合、特に、反応が連続反応モードで用いられる反応器内で行われる場合、塩基を反応器から容易に除去し、新鮮な塩基と交換することが可能となる。

【００６０】

塩基は、特に、塩基／式（ＩＩ）の化合物のモル比が１よりも大きい量、特に２～１．１の量で閉環工程に使用することができることが示されている。

【００６１】

しかしながら、驚くべきことに、塩基は触媒量でも使用することができ、すなわち、塩基は式（ＩＩ）の化合物に対して化学量論量で存在せずに、しかしながら極めてより少ない量で、すなわち塩基性触媒と式（Ｉ）の化合物とのモル比が１：１’０００～１：５、特に１：１’０００～１：８、より特に１：１００～１：１０の量で使用することができることが判明した。

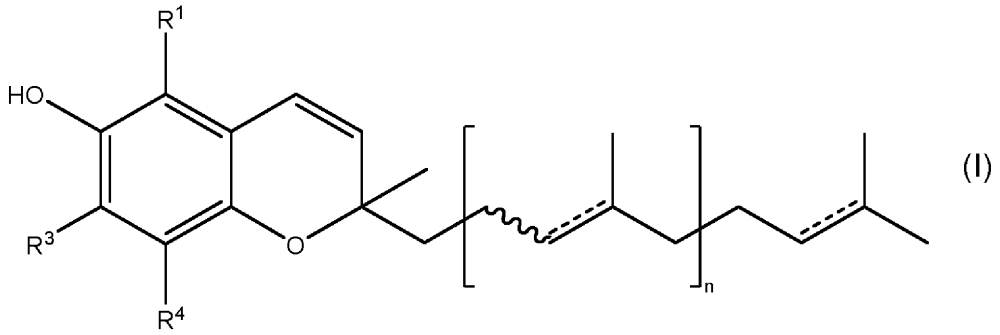
【００６２】

閉環工程は、典型的に、好ましくは４０～２００℃、好ましくは９０～１５０℃の温度で、より好ましくは、有機溶媒が使用される場合は有機溶媒の還流温度で、及び／又は１ｂａｒａ～１０ｂａｒａの圧力で撹拌しながら行われる。この反応は不活性雰囲気下、好ましくは窒素下で行うのがさらに好ましい。

【００６３】

前記プロセスにより、式（Ｉ）

【化１２】




(I)

の化合物がスムーズに得られることが示されている。

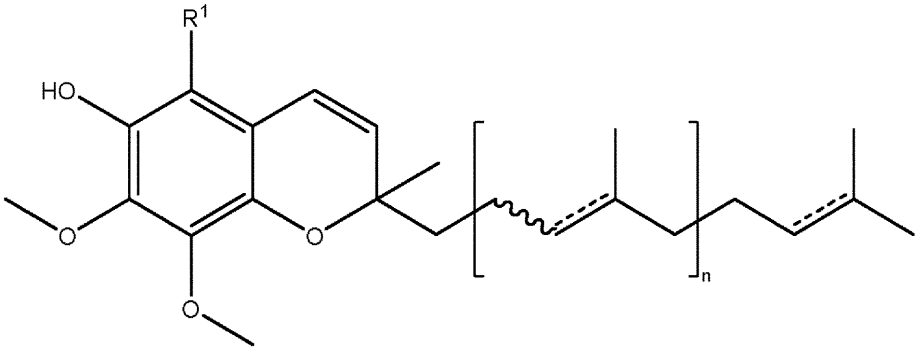
【００６４】

特に、前記プロセスにより、簡単な方法で、すなわち、Ｓｃｈｕｄｅｌ，Ｍａｙｅｒ，Ｉｓｌｅｒ，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ ４６，２５１７－２５２６（１９６３）で開示されているようなプロセスの場合のように、任意の複雑な誘導体化の後に結晶化することによって精製をし、最終的に誘導体を所望の化合物に化学変換することを必要とせずに、式（Ｉ）の所望の化合物を単離することが可能となる。

【００６５】

式（Ｉ）の化合物の特に好ましい実施形態は、式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）及び（Ｉ－Ｃ）の化合物であり、好ましくは、式（Ｉ－ＡＡ）、（Ｉ－ＢＢ）、（Ｉ－ＣＣ１）及び（Ｉ－ＣＣ２）の化合物である：

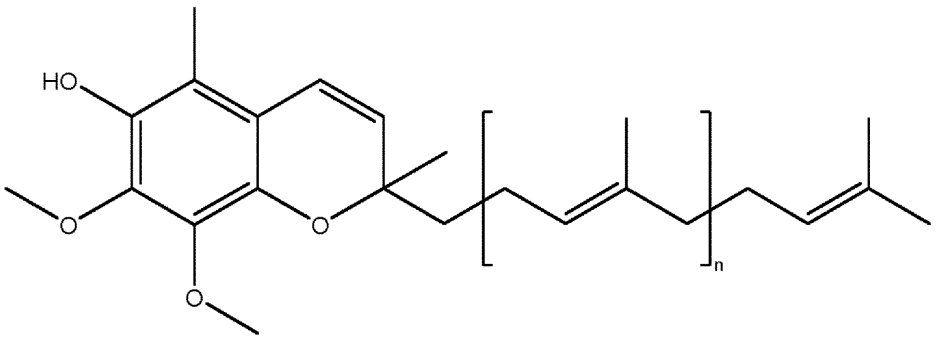
【化１３】




(I-A)

ｎ＝０～９、特にｎ＝８

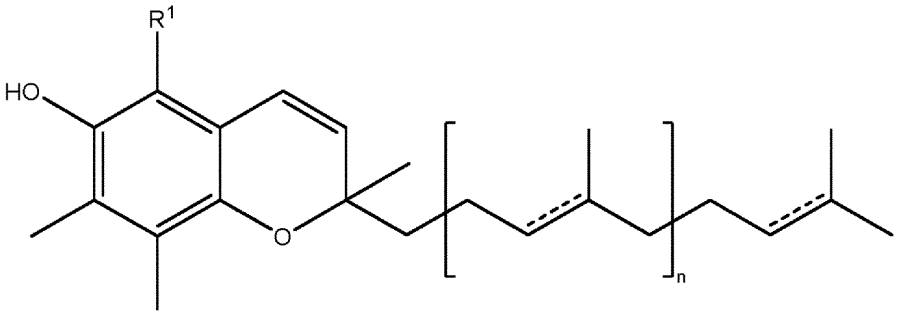
【化１４】




(I-AA)

ｎ＝０～９、特にｎ＝８

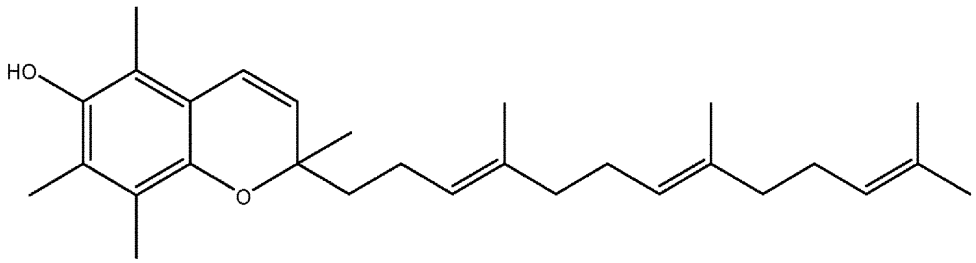
【化１５】




(I-B)

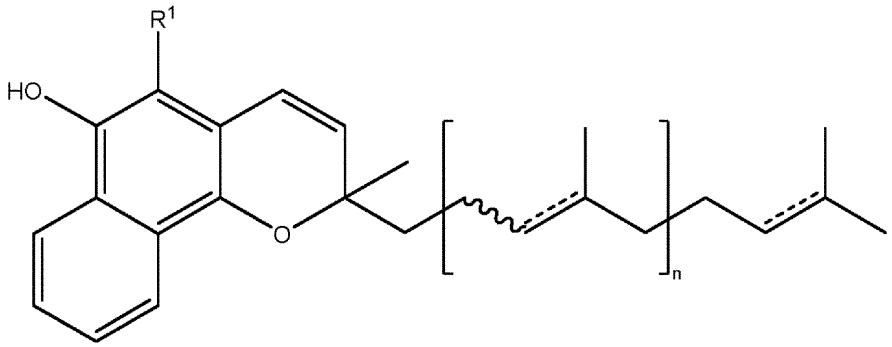
n＝０～９、特にｎ＝２

【化１６】




(I-BB)

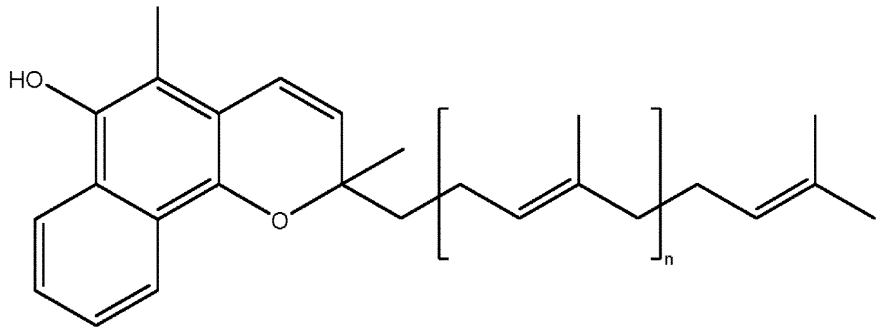
【化１７】




(I-C)

n＝０～１２

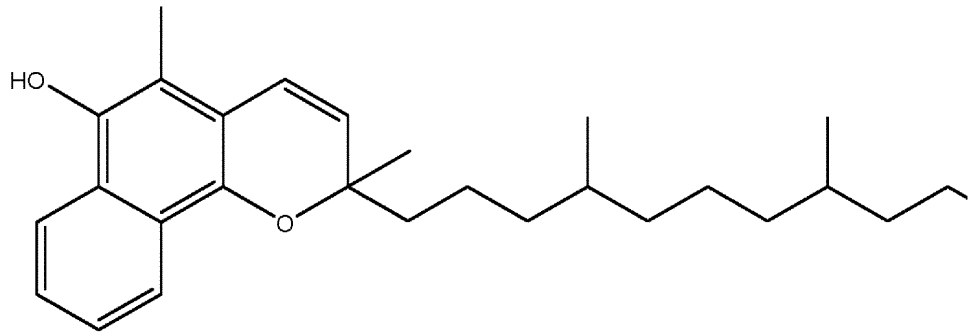
【化１８】




(I-CC1)

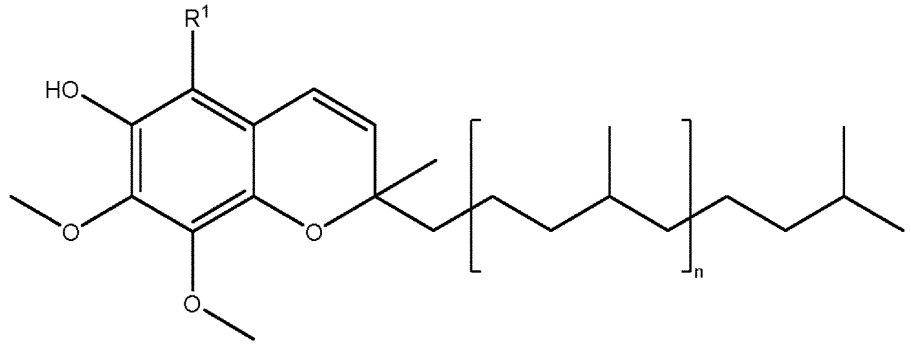
n＝０～１２、特にｎ＝２

【化１９】



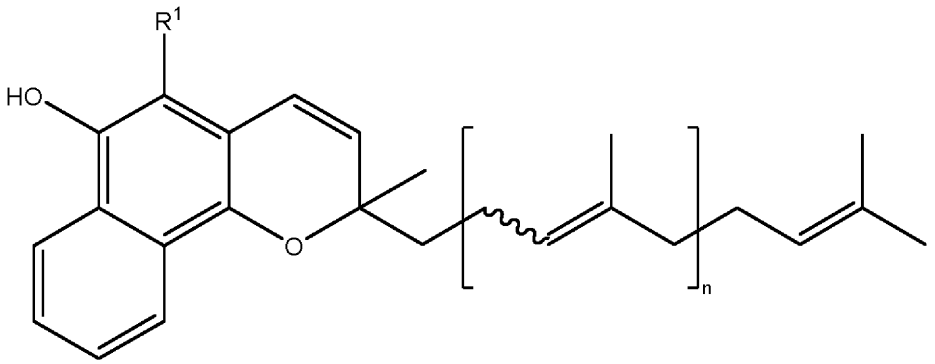

(I-CC2)

【００６６】
非常に好ましい化合物は、式（Ｉ－Ａｓ）の化合物である。
【化２０】




(I-As)

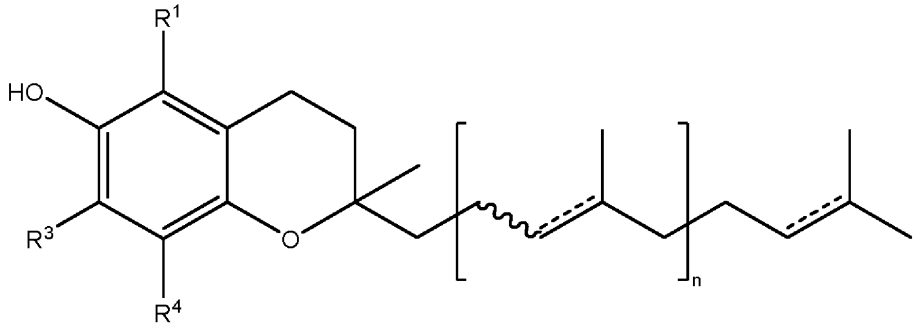
ｎ＝３～９、特にｎ＝８
【００６７】
非常に好ましい化合物は、式（Ｉ－Ｃｉｓ）の化合物である。
【化２１】




(I-Cis)

ｎ＝１～１２、特にｎ＝２～５
【００６８】
上記に示されるようにして得られた式（Ｉ）の化合物は、水素化剤によって水素化することができる。
【００６９】
一実施形態では、この水素化の際に、環内の炭素－炭素二重結合のみが水素化される一方で、オレフィンの炭素－炭素二重結合が水素化されず（「部分水素化」）、それによって水素化により式（ＩＩＩ）の化合物が生じることが図１に示されている。

【化２２】

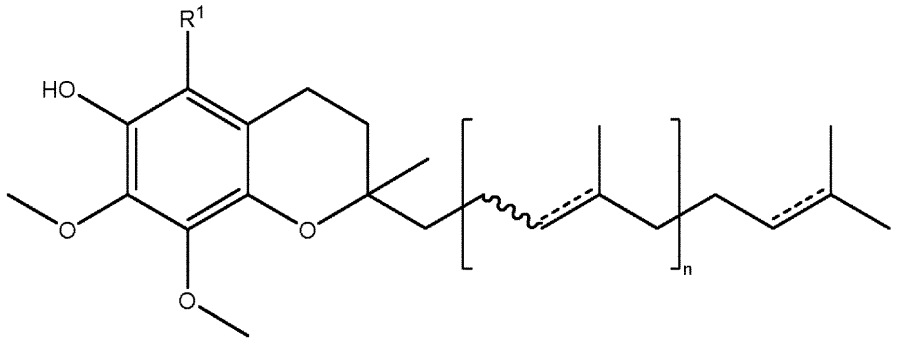



(III)

【００７０】

式（ＩＩＩ）の化合物の特に好ましい実施形態は、式（ＩＩＩ－Ａ）、（ＩＩＩ－Ｂ）及び（ＩＩＩ－Ｃ）の化合物であり、好ましくは式（ＩＩＩ－ＡＡ）、（ＩＩＩ－ＢＢ）、（ＩＩＩ－ＣＣ１）及び（ＩＩＩ－ＣＣ２）の化合物である：

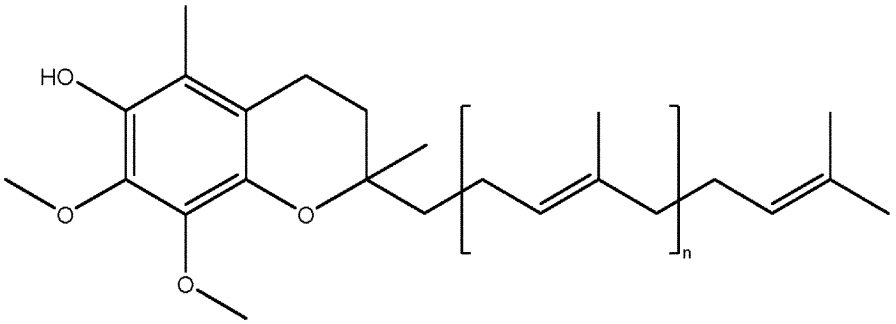
【化２３】




(III-A)

ｎ＝０～９、特にｎ＝８

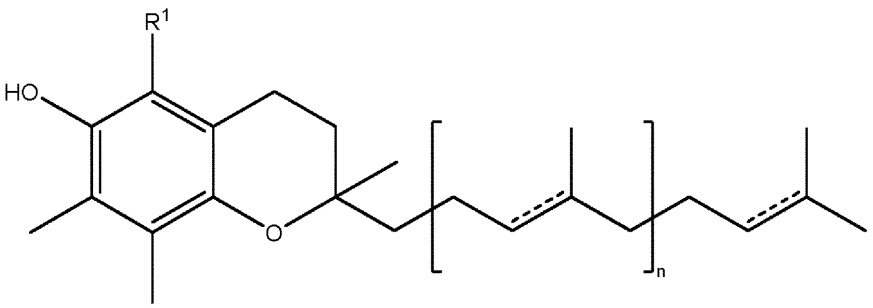
【化２４】




(III-AA)

ｎ＝０～９、特にｎ＝８

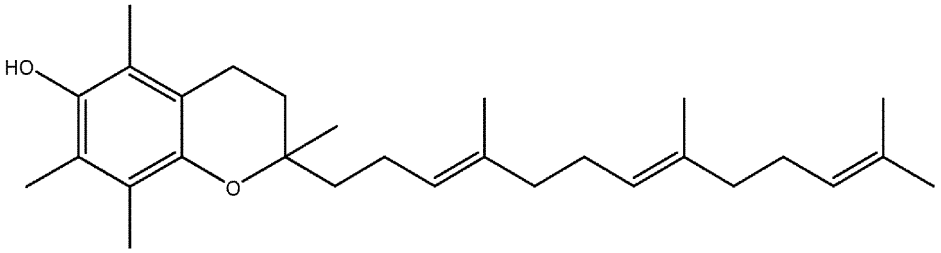
【化２５】




(III-B)

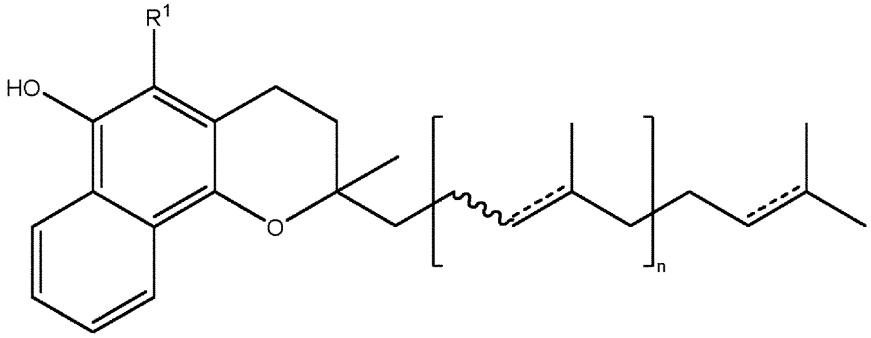
ｎ＝０～９、特にｎ＝２

【化２６】




(III-BB)

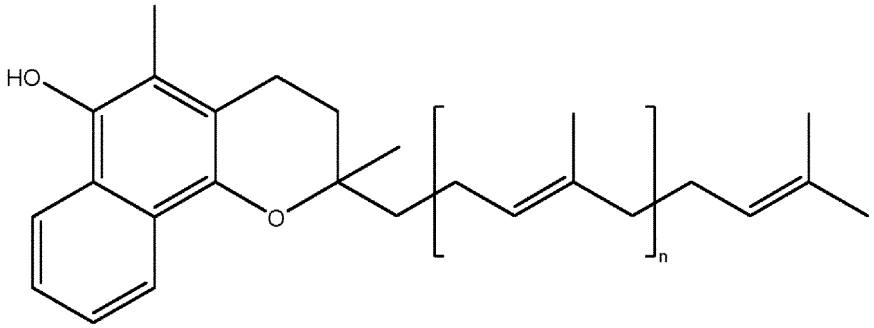
【化２７】




(III-C)

ｎ＝０～１２

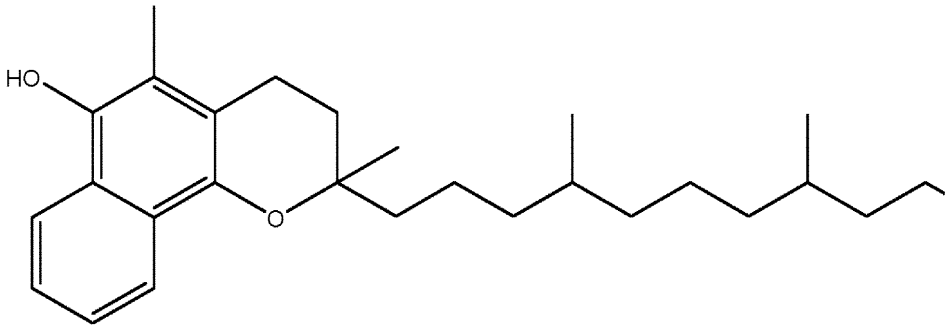
【化２８】




(III-CC1)

ｎ＝０～１２、特にｎ＝２

【化２９】

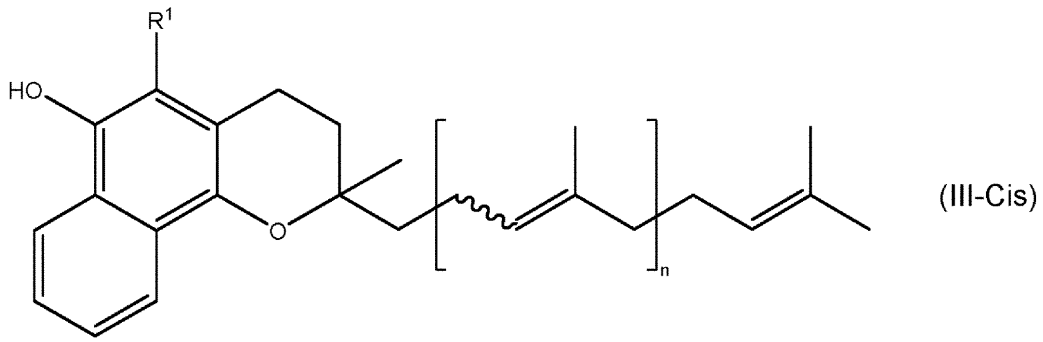



(III-CC2)

【００７１】

非常に好ましい化合物は、式（ＩＩＩ－Ｃｉｓ）の化合物である。

【化３０】



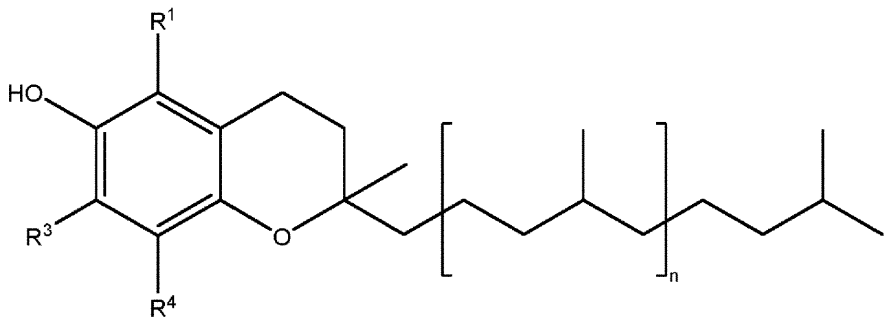

(III-Cis)

ｎ＝３～６、特にｎ＝５

【００７２】

別の実施形態では、この水素化の際に、全てのオレフィンの炭素－炭素二重結合が水素化され（「完全水素化」）、それによって水素化により式（ＩＶ）の化合物が生じることが図１に示されている。

【化３１】

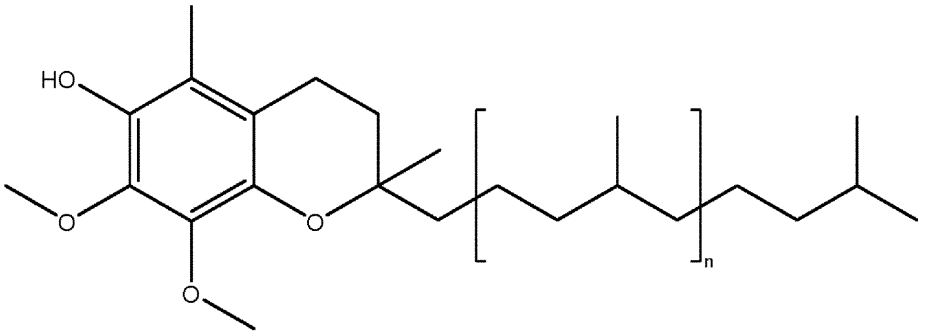



(IV)

【００７３】

式（ＩＶ）の化合物の特に好ましい実施形態は、式（ＩＶ－Ａ）、（ＩＶ－Ｂ）及び（ＩＶ－Ｃ）の化合物であり、好ましくは式（ＩＶ－Ａ）、（ＩＶ－ＢＢ）及び（ＩＶ－ＣＣ）の化合物である：

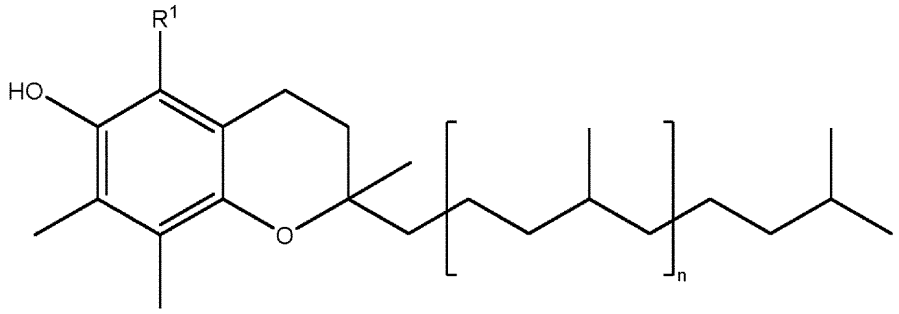
【化３２】




(IV-A)

ｎ＝０～９、特にｎ＝８

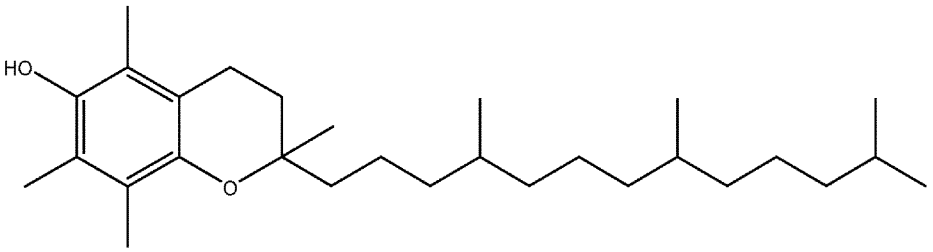
【化３３】




(IV-B)

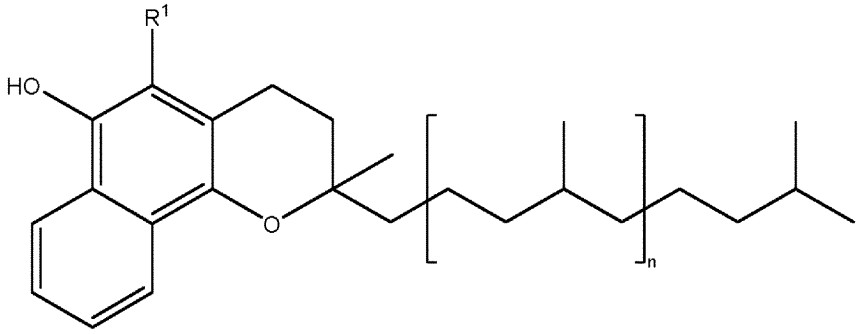
ｎ＝０～９、特にｎ＝２

【化３４】




(IV-BB)

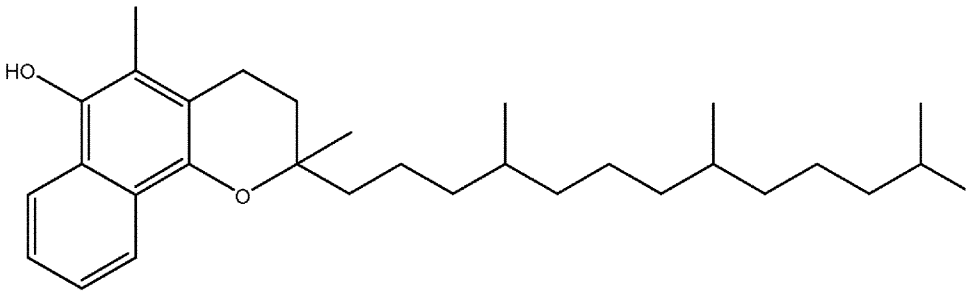
【化３５】




(IV-C)

ｎ＝０～１２

【化３６】

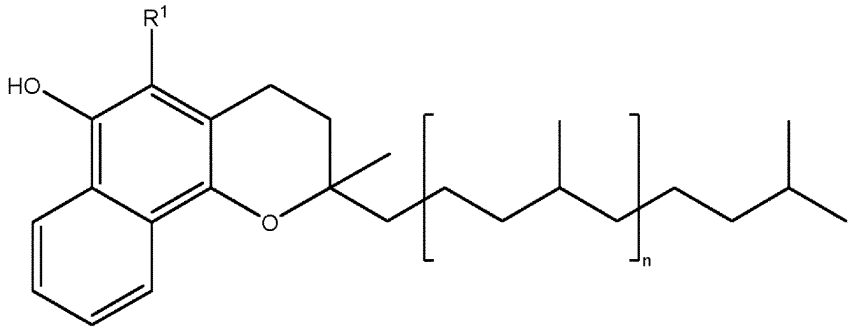



(IV-CC)

【００７４】

非常に好ましい化合物は、式（ＩＶ－Ｃｓ）の化合物である。

【化３７】




(IV-Cs)

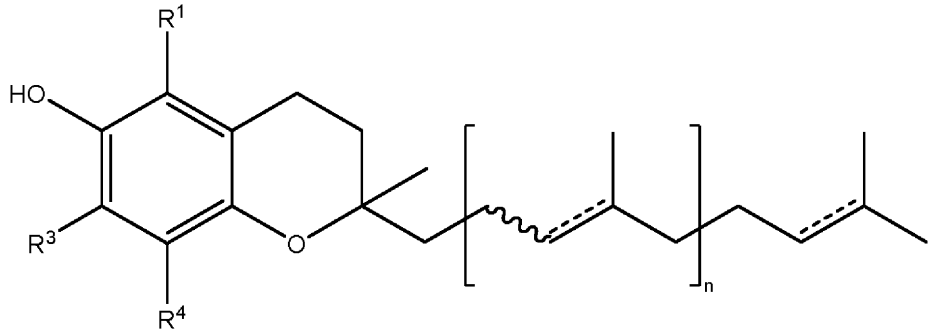
ｎ＝３～１２、特にｎ＝３～５

【００７５】

従って、さらなる態様では、本発明はまた、

式（ＩＩＩ）

【化３８】

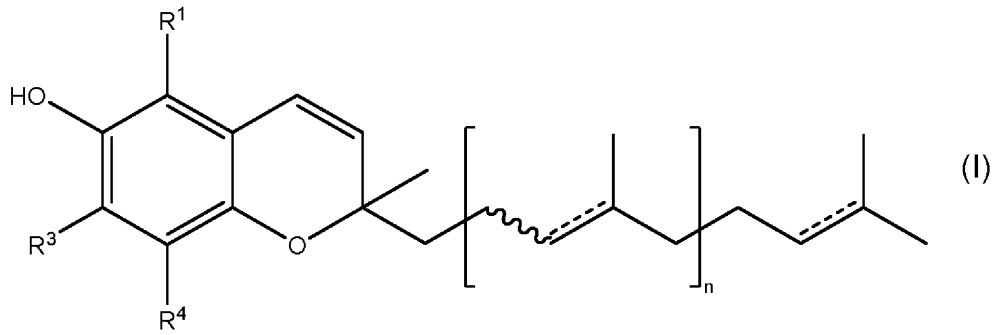



(III)

の化合物を製造するプロセスに関し、

ａ）上記に極めて詳細に説明されているようなプロセスにより、式（Ｉ）

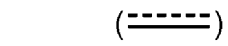
【化３９】




(I)

（式中、点線

【化４０】

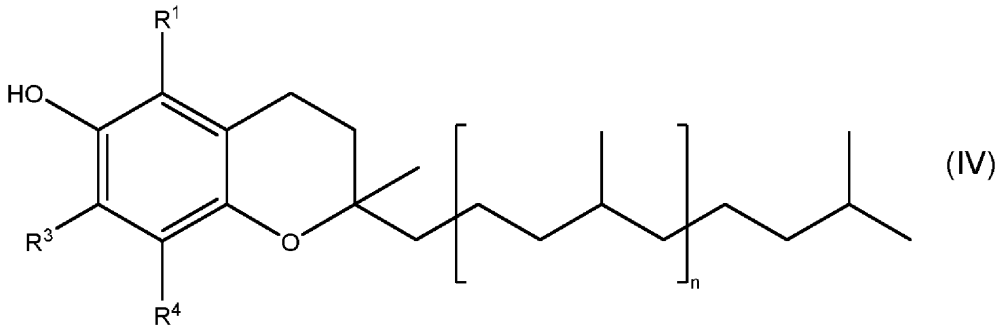


の任意の結合は、互いに独立して、炭素－炭素単結合又は炭素－炭素二重結合のいずれかを表し；

任意の波線は、互いに独立して、炭素－炭素二重結合に連結している場合、Ｚ配置又はＥ配置のいずれかである炭素－炭素結合を表す）の化合物を製造する工程と、

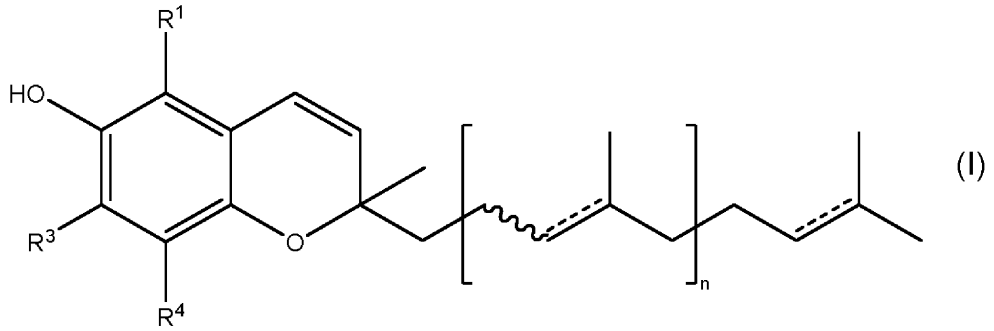
ｂ）部分水素化に好適な水素化剤によって式（Ｉ）の化合物を部分的に水素化し、式（ＩＩＩ）の化合物を得る工程とを含む。

【００７６】
工程ｂ）で使用される水素化剤は、式（Ｉ）の環の炭素－炭素二重結合のみを水素化する水素化剤である。水素化剤として特に好適なのは、Ｓｃｈｕｄｅｌ，Ｍａｙｅｒ，Ｉｓｌｅｒ，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ　４６，２５１７－２５２６（１９６３）、特に２５２４頁の最後の段落に記載されているようなナトリウム／エタノールである。
【００７７】
従って、さらなる態様では、本発明はまた、式（ＩＶ）
【化４１】



(IV)

の化合物を製造するプロセスに関し、
ａ）上記に極めて詳細に説明されているようなプロセスにより、式（Ｉ）
【化４２】



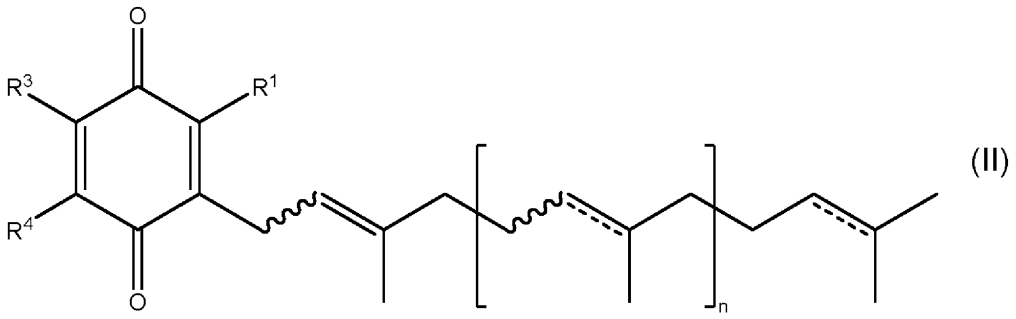
(I)

（式中、点線
【化４３】



の任意の結合は、互いに独立して、炭素－炭素単結合又は炭素－炭素二重結合のいずれかを表し；
任意の波線は、互いに独立して、炭素－炭素二重結合に連結している場合、Ｚ配置又はＥ配置のいずれかである炭素－炭素結合を表す）の化合物を製造する工程と、
ｂ’）水素化剤によって式（Ｉ）の化合物を水素化し、式（ＩＶ）の化合物を得る工程とを含む。
【００７８】
工程ｂ’）で使用される水素化剤は、式（Ｉ）の環の全てのオレフィンの炭素－炭素二重結合を水素化する水素化剤である。水素化剤として特に好適なものは、特にＰｄ、Ｐｔ、Ｒｈ、Ｒｕ、Ｍｎ、Ｆｅ、Ｃｏ、及びＮｉからなる群から選択され、より好ましくはＰｄである、第７族、第８族、第９族又は第１０族遷移金属の存在下の水素である。
【００７９】
不均一遷移金属触媒は、不均一担持遷移金属触媒であることが好ましい。

【００８０】
本実施形態では、遷移金属は担体に担持されており、すなわち、パラジウムが担体に付着／又は堆積されている。担体は、固体物質である。
【００８１】
好ましくは、前記担体は、炭素又は無機担体である。好ましい無機担体は、酸化物又は炭酸塩である。好ましい酸化物は、Ｓｉ、Ａｌ、Ｃｅ、Ｔｉ又はＺｒ、特にＡｌ又はＳｉの酸化物である。二酸化ケイ素、アルミナ及び二酸化チタン及びセリアが特に好ましい。
【００８２】
担持体がＣｅの場合、好ましい酸化物は$CeO_2$である。好ましくは、Ａｌの酸化物は$Al_2O_3$及びＡｌＯ（ＯＨ）である。特に好ましいのは$Al_2O_3$である。
【００８３】
加圧下、特に２～２０ｂａｒの水素圧下で水素化を行うのが好ましい。０℃～１００℃の温度で水素化を行うことがさらに好ましい。
【００８４】
式（ＩＩ）の化合物及び塩基それ自体を含む二相性組成物もまた、本発明の目的である。
【００８５】
従って、さらなる態様では、本発明は、
ｉ）式（ＩＩ）
【化４４】




(II)

（式中、
ｎ＝０又は１又は２又は３又は４又は５又は６又は７又は８又は９又は１０又は１１又は１２であり；
$R^1$は、水素又はメチル基を表し；
$R^3$及び$R^4$は、
いずれも互いに独立して、水素若しくはメチル基若しくはメトキシ基を表すか、
又は共に－ＣＨ－ＣＨ－ＣＨ－を表し、芳香族基を形成し；
点線
【化４５】



の任意の結合は、互いに独立して、炭素－炭素単結合又は炭素－炭素二重結合のいずれかを表し；
任意の波線は、互いに独立して、炭素－炭素二重結合に連結している場合、Ｚ配置又はＥ配置のいずれかである炭素－炭素結合を表す）の化合物、
並びに、
ｉｉ）式（ＩＩ）の化合物とは別の相にある塩基を含む、二相性組成物に関する。
【００８６】
式（ＩＩ）の化合物及び塩基、同様にそれらの好ましい実施形態は、既にプロセスにつ

いて上記で極めて詳細に説明されている。

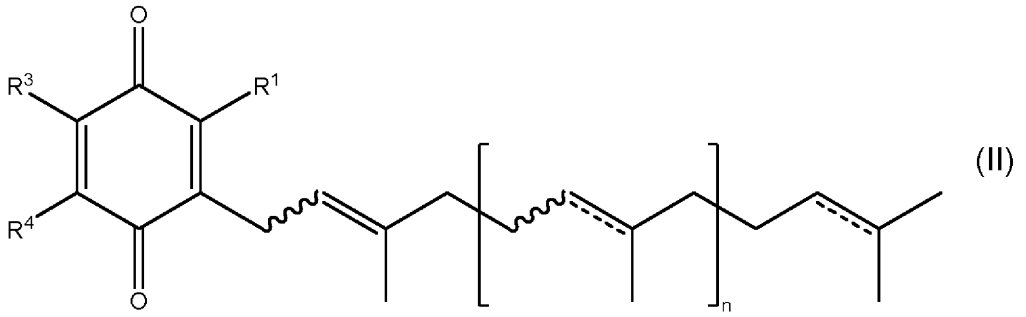
【００８７】

本発明の中で、上記の閉環工程における効率的な閉環のために、二相をベースとした反応系を用いることができることが判明した。

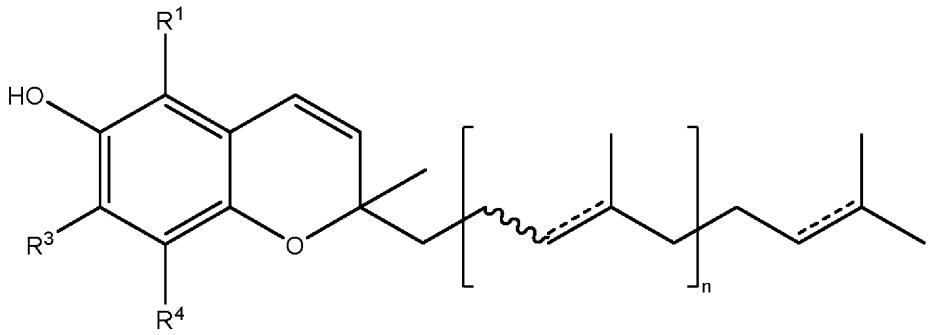
【００８８】

従って、さらなる態様では、本発明は、式（Ｉ）の化合物を得るための式（ＩＩ）の化合物の閉環反応のための、式（ＩＩ）の化合物とは異なる相の塩基の使用に関し、

【化４６】




(II)




(I)

式中、

ｎ＝０又は１又は２又は３又は４又は５又は６又は７又は８又は９又は１０又は１１又は１２であり；

Ｒ$^{1}$は、水素又はメチル基を表し；

Ｒ$^{3}$及びＲ$^{4}$は、

いずれも互いに独立して、水素若しくはメチル基若しくはメトキシ基を表すか、

又は共に－ＣＨ－ＣＨ－ＣＨ－を表し、芳香族基を形成し；

点線

【化４７】

(------)

の任意の結合は、互いに独立して、炭素－炭素単結合又は炭素－炭素二重結合のいずれかを表し；

任意の波線は、互いに独立して、炭素－炭素二重結合に連結している場合、Ｚ配置又はＥ配置のいずれかである炭素－炭素結合を表す。

【００８９】

式（ＩＩ）の化合物、塩基、二相及び閉環工程と同様に、それらの好ましい実施形態は、既にプロセスについて上記で極めて詳細に説明されている。

【００９０】

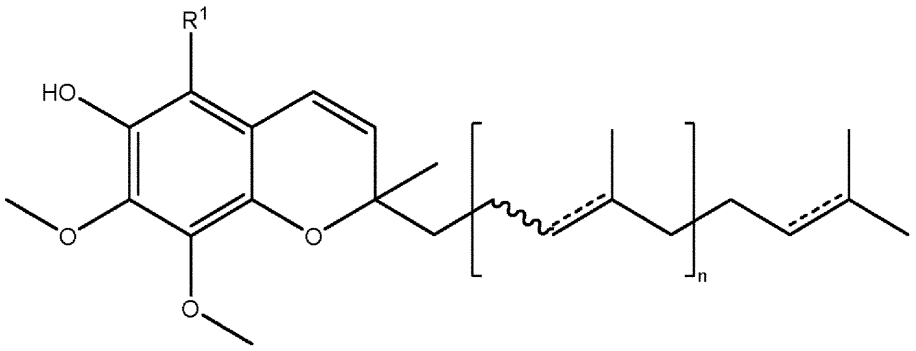
さらに、式（Ｉ－Ａ）若しくは（Ｉ－Ｃ）又は（ＩＩＩ－Ａ）若しくは（ＩＩＩ－Ｃ）又は（ＩＶ－Ａ）若しくは（ＩＶ－Ｃ）の化合物は、抗酸化特性を有することが判明して

いる。

【００９１】

従って、さらなる態様では、本発明は、式（Ｉ－Ａ）若しくは（Ｉ－Ｃ）又は（ＩＩＩ－Ａ）若しくは（ＩＩＩ－Ｃ）又は（ＩＶ－Ａ）若しくは（ＩＶ－Ｃ）の化合物の抗酸化剤としての使用に関する。

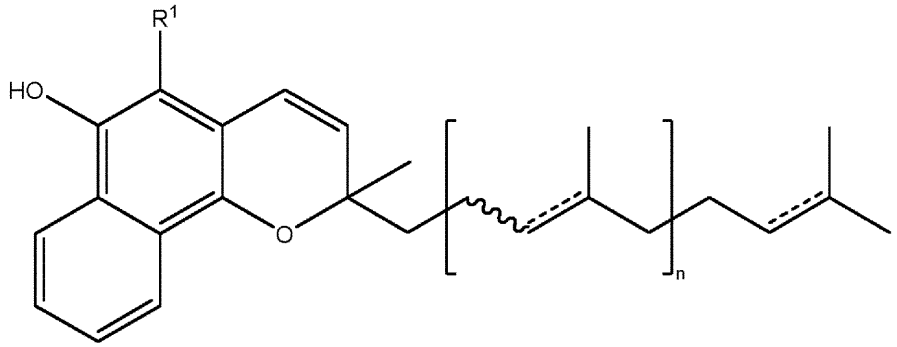
【化４８】




(I-A)

ｎ＝０～９、特にｎ＝８

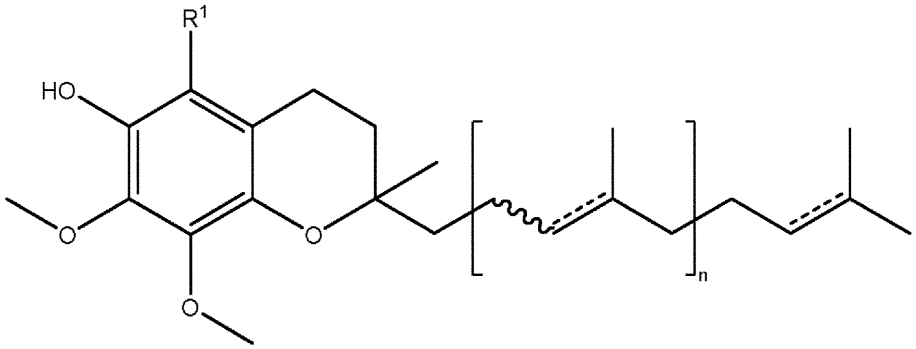
【化４９】




(I-C)

ｎ＝０～１２

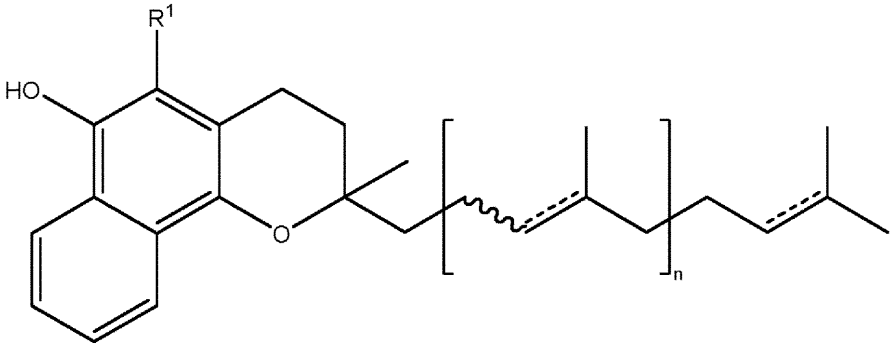
【化５０】




(III-A)

ｎ＝０～９、特にｎ＝８

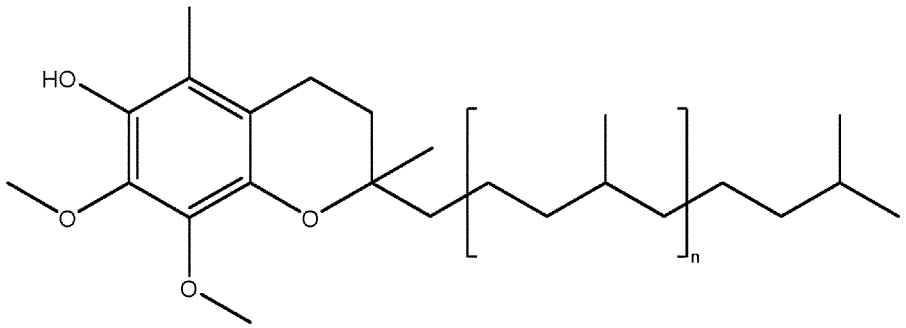
【化５１】



(III-C)

ｎ＝０～１２

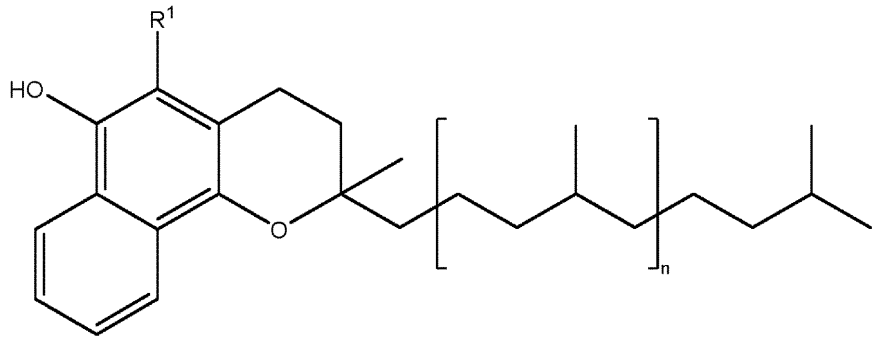
【化５２】



(IV-A)

ｎ＝０～９、特にｎ＝８

【化５３】



(IV-C)

ｎ＝０～１２

式中、Ｒ$^{1}$は、水素又はメチル基を表す。

【００９２】

式（Ｉ－Ａ）若しくは（Ｉ－Ｃ）又は（ＩＩＩ－Ａ）若しくは（ＩＩＩ－Ｃ）又は（ＩＶ－Ａ）若しくは（ＩＶ－Ｃ）の化合物と同様に、それらの好ましい実施形態は、既にプロセスについて上記で極めて詳細に説明されている。

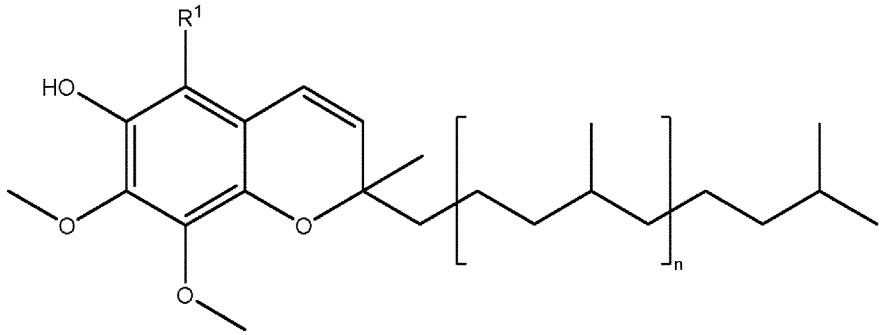
【００９３】

本明細書に開示されるいくつかの化合物は新規である。前記化合物は、開示されたプロセス及び使用に適合性があるため、新規であるだけでなく、発明性もある。

【００９４】

従って、さらなる態様では、本発明は、特に、式（Ｉ－Ａｓ）又は（Ｉ－Ｃｉｓ）又は（ＩＩＩ－Ｃｉｓ）又は（ＩＶ－Ｃｓ）の化合物に関し、

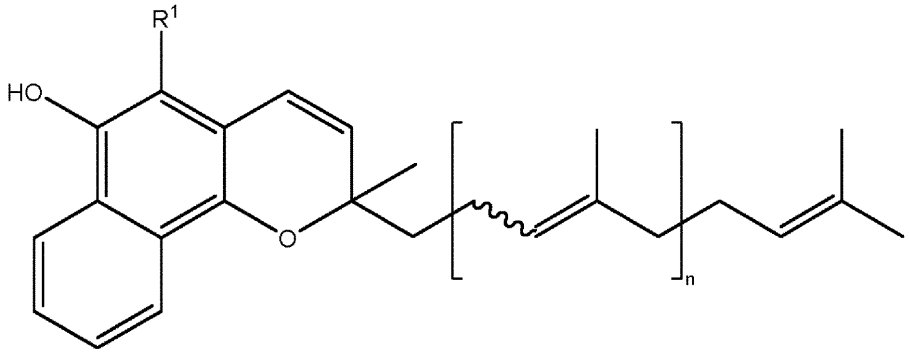
【化５４】




(I-As)

式中、ｎ＝３～９、特にｎ＝８であり、

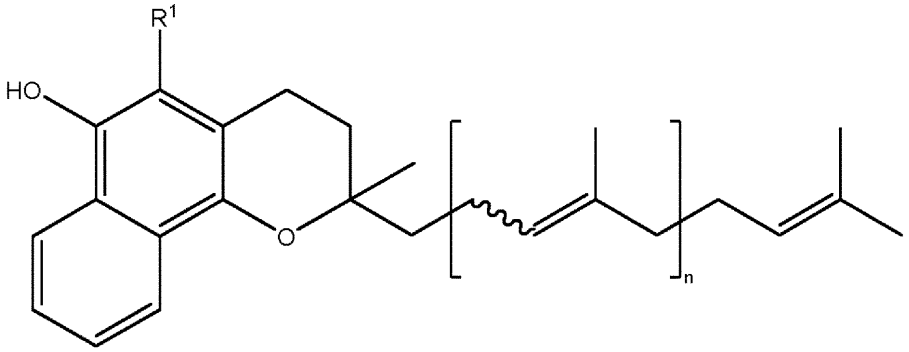
【化５５】




(I-Cis)

式中、ｎ＝１～１２、特にｎ＝２～５であり、

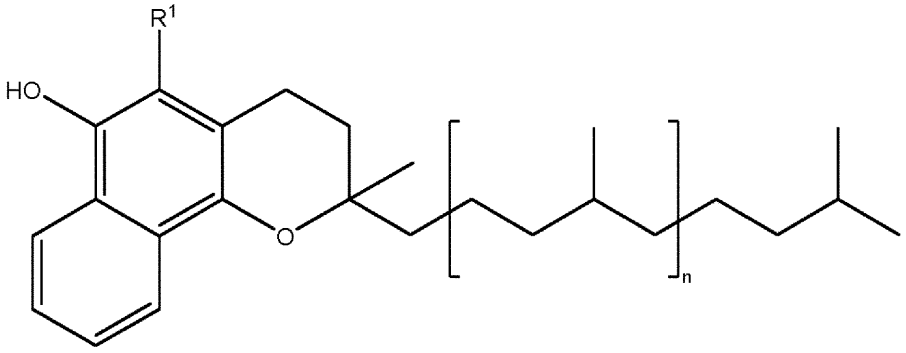
【化５６】




(III-Cis)

式中、ｎ＝３～６、特にｎ＝５であり、

【化５７】




(IV-Cs)

式中、ｎ＝３～１２、特にｎ＝３～５であり、

且つ、式中、
$R^1$は、水素又はメチル基を表し；
点線
【化５８】

(------)

の任意の結合は、互いに独立して、炭素－炭素単結合又は炭素－炭素二重結合のいずれかを表し；
任意の波線は、互いに独立して、炭素－炭素二重結合に連結している場合、Ｚ配置又はＥ配置のいずれかである炭素－炭素結合を表す。
【００９５】
［実施例］
本発明を以下の実験によってさらに説明する。
【００９６】
［実験系列１：液体／固体：トルエン／固体ＮａＯＨの二相系］
第１の系列では、３．５ｍｇの臭化テトラブチルアンモニウム（１ｍｏｌ％（ゲラニルゲラニルトリメチルベンゾキノンに対して））の存在下で、０．４６ｇ（１．０９８ｍｍｏｌ）のゲラニルゲラニルトリメチルベンゾキノン（純度９７％）と、６ｍｌのトルエンと、４．７ｍｇの固体ＮａＯＨ（０．１０９８ｍｍｏｌ、１０ｍｏｌ％（ゲラニルゲラニルトリメチルベンゾキノンに対して））とを添加し、表１に提示された反応時間で還流（１１０℃）しながら撹拌して、２，５，７，８－テトラメチル－２－（４，８，１２－トリメチルトリデカ－３，７，１１－トリエン－１－イル）－２Ｈ－クロメン－６－オール（３，４－デヒドロ－α－トコトリエノール）を表１に示すような変換率と収率で得た。
【００９７】
【表２】

| 実施例 | 塩基/キノン [mol/mol] | 反応 時間[h] | 変換率 [%] | 収率 [%] |
|---|---|---|---|---|
| ***1*** | 1 / 10 | 1 | 86 | 82.4 |
| ***2*** | 1 / 10 | 16 | 95 | 92.6 |
| ***3*** | 1 / 10 | 36 | 96 | 93.3 |

表1. 固体/液体での二相系における固相塩基としての固体NaOHの使用。

【００９８】
［実験系列２：液体／固体：トルエン／アルミナ上のフッ化カリウム（ＫＦ／$Al_2O_3$）の二相系］
第２の系列では、０．４６ｇ（１．０９８ｍｍｏｌ）のゲラニルゲラニルトリメチルベンゾキノン（純度９７％）と、６ｍｌのトルエンと、４６ｍｇの塩基であるアルミナ上のフッ化カリウム（ＫＦ：４０重量％）と、臭化テトラブチルアンモニウム（１ｍｏｌ％（ゲラニルゲラニルトリメチルベンゾキノンに対して））とを添加し、還流（１１０℃）しながら４８時間撹拌して、２，５，７，８－テトラメチル－２－（４，８，１２－トリメチルトリデカ－３，７，１１－トリエン－１－イル）－２Ｈ－クロメン－６－オール（３，４－デヒドロ－α－トコトリエノール）を表２に示すような変換率と収率で得た。
【００９９】

【表３】

| 実施例 | 塩基/キノン[g/g] | 変換率[%] | 収率[%] |
|---|---|---|---|
| ***4*** | 1 / 10 | 95 | 93 |

表2. 固体/液体での二相系における固相塩基としての
アルミナ上のフッ化カリウム($KF/Al_2O_3$)

【０１００】

［実験系列３：液体／液体：トルエン／塩基水溶液の二相系］

第３の系列では、３．５ｍｇの臭化テトラブチルアンモニウム（１ｍｏｌ％（ゲラニルゲラニルトリメチルベンゾキノンに対して））の存在下で、０．４６ｇ（１．０９８ｍｍｏｌ）のゲラニルゲラニルトリメチルベンゾキノン（純度９７％）と、６ｍｌのトルエンと、表３に示されるような濃度での６ｍｌのそれぞれの塩基の水溶液とを添加し、表３に示されるような時間で還流（１１０℃）しながら撹拌し、２，５，７，８－テトラメチル－２－（４，８，１２－トリメチルトリデカ－３，７，１１－トリエン－１－イル）－２Ｈ－クロメン－６－オール（３，４－デヒドロ－α－トコトリエノール）を表３に示すような変換率と収率で得た。

【０１０１】

【表４】

| 実施例 | 塩基 | 反応時間[h] | 変換率[%] | 収率[%] |
|---|---|---|---|---|
| ***5*** | NaOH(水中20重量%) | 24 | 90 | 59 |
| ***6*** | NaOH(水中20重量%) | 44 | 78 | 65 |
| ***7*** | KOH(水中20重量%) | 20 | 75 | 54 |
| ***8*** | CsOH(水中20重量%) | 42 | 83 | 67 |
| ***9*** | $K_2CO_3$(水中20重量%) | 44 | 84 | 78 |
| ***10*** | LiOH(水中10重量%) | 40 | 54 | 47 |

表3. 液体/液体の二相系を形成する液相塩基としての異なる塩基の水溶液及び
トルエン。

【０１０２】

［部分水素化］

上記で調製された３，４－デヒドロ－α－トコトリエノール（＝２，５，７，８－テトラメチル－２－（４，８，１２－トリメチルトリデカ－３，７，１１－トリエン－１－イル）－２Ｈ－クロメン－６－オール）を、Ｓｃｈｕｄｅｌ，Ｍａｙｅｒ，Ｉｓｌｅｒ，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ　４６，２５１７－２５２６（１９６３）の２５２４頁の最後の段落に開示された手順に従って定量的に水素化し、α－トコトリエノール（＝２，５，７，８－テトラメチル－２－（４，８，１２－トリメチルトリデカ－３，７，１１－トリエン－１－イル）クロマン－６－オールを得、その同定はＮＭＲにより確認することができた。

【０１０３】

［完全水素化］

上記で調製された３，４－デヒドロ－α－トコトリエノール（＝２，５，７，８－テトラメチル－２－（４，８，１２－トリメチルトリデカ－３，７，１１－トリエン－１－イル）－２Ｈ－クロメン－６－オール）を、Ｋａｂｂｅ　ａｎｄ　Ｈｅｉｔｚｅｒ，Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　１９７８；１２，８８８－８８９の８８８頁の最後の段落に従ってＰｄ／Ｃの水素によって定量的に水素化し、α－トコトリエノール（＝２，５，７，８－テトラメチル－２－（４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－オールを得、その

同定はＮＭＲにより確認することができた。

【図面】

【図１】

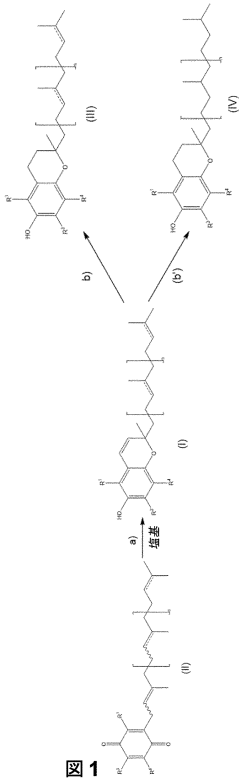



図1

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2022/061094

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/061094

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**
INV. C07D311/72 C07C69/017
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | LINKS ET AL: "The conversion of ubiquinone to ubichromenol", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, ELSEVIER, NL, vol. 38, 1 January 1960 (1960-01-01), pages 193-194, XP023378917, ISSN: 0006-3002, DOI: 10.1016/0006-3002(60)91228-2 [retrieved on 1960-01-01] page 193 (2nd paragraph), scheme on page 194: (b) | 1-15 |

-----
-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 2 September 2022 | 12/09/2022 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Panday, Narendra |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/061094

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | Evans London Dennis F ET AL: "Coenzyme Q. XXXVII. Cyclization of coenzyme Q to the corresponding chromenols with sodium hydride", J. Am. Chem. Soc., 1 January 1963 (1963-01-01), pages 239-240, XP055841027, Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja00885a034 [retrieved on 2021-09-14] 4th paragraph of right-hand column on page 239 | 1-15 |
| X | Dötz K H ET AL: "Carbonyl(carben)-Komplex-induzierte Synthese von Vitaminen der K1-und K 2 -R e i h e Carbonyl Carbene Complex Induced Synthesis of Vitamins of the K, and K, Series", Chem. Ber, 1 January 1982 (1982-01-01), pages 1278-1285, XP055840386, Retrieved from the Internet: URL:https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cber.19821150404 [retrieved on 2021-09-13] last paragraph on page 1283: conversion of 17 to 27 | 1-15 |
| X | KENJI TERASHIMA ET AL: "Powerful antioxidative agents based on garcinoic acid from Garcinia kola", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 10, no. 5, 1 May 2002 (2002-05-01), pages 1619-1625, XP002688697, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/S0968-0896(01)00428-X scheme 1 on page 1620, conversion of 9d to 10d 5th par. left hand col. of page 1624 (prep. of 10d) | 1-15 |
| A | WO 2005/054223 A2 (DSM IP ASSETS BV [NL]; BONRATH WERNER [DE] ET AL.) 16 June 2005 (2005-06-16) example 49 | 1-15 |
| 1 X | GB 870 638 A (HOFFMANN LA ROCHE) 14 June 1961 (1961-06-14) claims 2-5 page 1, line 23 page 2, line 14 - line 17 examples | 16,17 |
| 4 | -/-- | |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/061094

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | GB 877 960 A (HOFFMANN LA ROCHE)<br>20 September 1961 (1961-09-20)<br>page 1, formula I<br>page 1, line 33 - line 34<br>examples | 16,17 |
| X | US 3 064 012 A (KARL FOLKERS ET AL)<br>13 November 1962 (1962-11-13)<br>forrmulae I, IV on page 1<br>page 1, column 1, line 22 - line 56<br>examples<br>claim 2 | 16,17 |
| X | US 3 154 565 A (LINN BRUCE O ET AL)<br>27 October 1964 (1964-10-27)<br>claims 3, 8, 13<br>examples<br>page 1, column 1, line 15 - line 25 | 16,17 |
| X | GB 947 643 A (MERCK & CO INC)<br>22 January 1964 (1964-01-22)<br>claims 1, 5<br>pages 1, 2; compounds I, IV<br>page 3, line 40 - line 43 | 16,17 |
| X | JP H05 156247 A (NIPPON SUISAN KAISHA LTD)<br>22 June 1993 (1993-06-22)<br>page 3, paragraph 10<br>page 2, paragraph 2 - paragraph 7 | 16,17 |
| X | GILLE LARS ET AL: "Ubichromanol: A prodrug to support mitochondrial ubiquinone functions?",<br>BIOFACTORS, OXFORD UNIVERSITY PRESS, OXFORD, GB,<br>vol. 32, no. 1-4,<br>1 January 2008 (2008-01-01), pages 83-90,<br>XP009140478,<br>ISSN: 0951-6433<br>abstract<br>page 86; figure 1<br>penultimate line on page 83 | 16,17 |

-/--

4

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/061094

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | PEARCE B C ET AL: "INHIBITORS OF CHOLESTEROL BIOSYNTHESIS. 2. HY}OCHOLESTEROLEMIC AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF BENZOPYRAN AND TETRAHYDRONAPHTHALENE ANALOGUES OF THE TOCOTRIENOLS.OPYRAN AND TETRAHYDRONAPHTHALENE", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 37, no. 4, 18 February 1994 (1994-02-18), pages 526-541, XP002015864, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00030A012 entry "p" in table 1 on page 528 abstract<br>----- | 16,17 |
| X | Lien Eric J ET AL: "Original Contribution QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP ANALYSIS OF PHENOLIC ANTIOXIDANTS", , 1 January 1999 (1999-01-01), pages 285-294, XP055953975, Retrieved from the Internet: URL:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584998001907?via%3Dihub [retrieved on 2022-08-23] page 289; compounds 22, 23<br>----- | 16,17 |

4

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/061094

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 2005054223 A2 | 16-06-2005 | AT 411307 T | 15-10-2008 |
| | | CN 101704809 A | 12-05-2010 |
| | | EP 1689733 A2 | 16-08-2006 |
| | | JP 4917435 B2 | 18-04-2012 |
| | | JP 2007513121 A | 24-05-2007 |
| | | JP 2011178801 A | 15-09-2011 |
| | | KR 20060117335 A | 16-11-2006 |
| | | US 2005171362 A1 | 04-08-2005 |
| | | WO 2005054223 A2 | 16-06-2005 |
| GB 870638 A | 14-06-1961 | NONE | |
| GB 877960 A | 20-09-1961 | NONE | |
| US 3064012 A | 13-11-1962 | NONE | |
| US 3154565 A | 27-10-1964 | CH 469699 A | 15-03-1969 |
| | | DE 1493958 A1 | 10-07-1969 |
| | | GB 1040175 A | 24-08-1966 |
| | | GB 1040176 A | 24-08-1966 |
| | | US 3154565 A | 27-10-1964 |
| GB 947643 A | 22-01-1964 | BE 591122 A | 23-11-1960 |
| | | GB 947643 A | 22-01-1964 |
| JP H05156247 A | 22-06-1993 | NONE | |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

International Application No. PCT/EP2022/061094

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-15

Synthesis of chromenes according to the cyclisation of claim 1. Subsequent conversions and key compositions as well as use of bases in such cyclisation.

---

2. claim: 16

Use of selected chromenes and chromanes as anti-oxidants

---

3. claim: 17

Selected chromanes and chromenes (not the same as in claim 16)

---

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　ボンラス， ワーナー
スイス連邦， ４３０３ カイザーアウークシュト， ヴルミスヴェク ５７６， ディーエスエム ニュートリショナル プロダクツ リミテッド， ケアオブ パテント デパートメント
(72)発明者　クエンジ， ロルフ
スイス連邦， ４３０３ カイザーアウークシュト， ヴルミスヴェク ５７６， ディーエスエム ニュートリショナル プロダクツ リミテッド， ケアオブ パテント デパートメント

Ｆターム（参考）　4H006　AA03 AB84

【要約の続き】

【選択図】なし