

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
COURBEVOIE

①① N° de publication :

**3 085 036**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

**18 57548**

⑤① Int Cl<sup>8</sup> : **C 07 C 45/00** (2018.01), C 07 C 403/12, 69/52, 41/01

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②② Date de dépôt : 20.08.18.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 21.02.20 Bulletin 20/08.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : ADISSEO FRANCE S.A.S. Société  
par actions simplifiée — FR.

⑦② Inventeur(s) : REY PATRICK, HUET ROBERT,  
AUBRY SYLVAIN et HENRYON VIVIEN.

⑦③ Titulaire(s) : ADISSEO FRANCE S.A.S. Société par  
actions simplifiée.

⑦④ Mandataire(s) : CABINET GERMAIN & MAUREAU.

⑤④ PROCEDE DE SYNTHESE DE LA VITAMINE A.

⑤⑦ L'invention concerne un procédé de préparation du  
déhydro-cyclofarnésal à partir de déhydro-farnésal en pré-  
sence d'un acide, ainsi que la synthèse de la vitamine A  
mettant en œuvre ce procédé.

FR 3 085 036 - A1



La présente invention concerne de nouvelles réactions de transformation de composés sesquiterpéniques permettant d'ouvrir une nouvelle voie d'accès à la vitamine A ( $C_{20}H_{30}O$ ), ses précurseurs et ses dérivés.

5 La synthèse à l'échelle industrielle de la vitamine A est réalisée par diverses méthodes classiques. Entre autres préparations, la vitamine A peut être obtenue par la voie de condensation dite C15 + C5, comme par exemple la réaction dite de Julia qui implique la chimie des sulfones, selon laquelle le vinyl- $\beta$ -ionol est traité par un anion phénylsulfinate pour conduire à une sulfone en C15 à laquelle est ajouté un bromure  
10 d'allyle pour obtenir une sulfone en C20. Celle-ci est ensuite convertie, par élimination, en acétate de vitamine A qui est généralement utilisé en l'état, la vitamine A étant très instable, ou alors saponifié en vitamine A.

D'autres procédés sont aussi utilisés. Ainsi, la vitamine A peut être fabriquée par un procédé de couplage en C15 + C5 via une réaction de Wittig ; ce procédé met  
15 toutefois en œuvre des intermédiaires à effets cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR), tel que l'acétate en C5, et nécessite une unité de régénération de la phosphine au phosgène qui est un gaz très toxique.

Une autre voie d'accès réside dans un procédé de couplage en C6 + C14 au travers de la chimie des alcynes ; elle présente les inconvénients d'engager certaines  
20 matières premières, comme l'acétylène, le nButyl-Li, qui présentent des risques HSE (Hygiène - Sécurité – Environnement) évidents et d'impliquer des intermédiaires époxydes peu stables et toxiques.

Ces procédés de synthèse n'ont pourtant pas connu de véritables évolutions depuis leur découverte, et à ce jour, il est important de recourir à de nouveaux procédés  
25 industriels de synthèse plus sûrs et plus économiques.

L'invention fournit une nouvelle voie de synthèse de la vitamine A, à partir de sesquiterpènes, et en particulier le farnésène, le farnésal et le farnésol, ou de dérivés sesquiterpéniques, et en particulier le nérolidol et le déhydronérolidol. Ces composés sont présents dans la nature, on les trouve dans certaines essences végétales et dans  
30 ou à la surface de certains fruits, desquels ils peuvent être extraits, ils sont aussi biosynthétisés par des microorganismes, notamment des champignons. La ressource en réactif étant donc inépuisable, l'invention apporte une solution pérenne aux problèmes de coût des procédés classiques et contribue à un réel progrès dans la fabrication de la vitamine A, mais aussi celle d'intermédiaires pour d'autres synthèses.

35 Parmi les réactions objets de la présente invention, l'une constitue une étape clé dans la synthèse de la vitamine A. Il s'agit d'un procédé de préparation du déhydro-cyclofarnésal à partir de déhydro-farnésal par cyclisation en présence d'un acide.

La réaction de conversion du déhydro-farnésal en déhydro-cyclofarnésal selon l'invention constitue une étape importante dans la chaîne de synthèse de la vitamine A, de ses précurseurs ou de ses dérivés, en ce qu'elle permet accéder à une structure en C15 contenant le cycle de la vitamine A sans recourir au vinyl- $\beta$ -ionol.

5 Le déhydro-farnésal peut être obtenu par déshydrogénation du farnésal selon une réaction qui est aussi un objet de l'invention, ce qui est avantageux car le farnésal est un réactif facilement accessible. Il peut en effet être produit synthétiquement à partir de farnésène, de farnésol, de farnésate d'éthyle, de nérolidol ou de déhydro-nérolidol selon des procédés connus de l'homme du métier ((Tetrahedron Letters 2016, 10 57, 40, 4496-4499 ; New Journal of Chemistry 2001, 25, 7, 917-929 ; Catal. Comm. 2014, 44, 40-45), mais il est aussi être isolé d'huiles essentielles, comme celles de lemongrass.

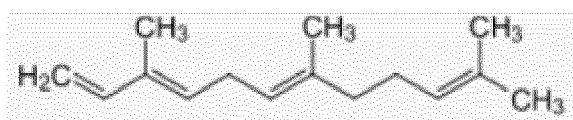
Comme indiqué ci-dessus, le farnésal peut être fabriqué à partir du farnésène, et il peut en particulier être préparé par oxydation du farnésène selon un procédé qui est encore un autre objet de l'invention.

15 Avant d'aborder l'invention plus en détails, les définitions de termes employés dans le présent texte sont ci-après données.

Toute référence à un composé insaturé s'étend aux isomères de ce composé, en particulier à ses régioisomères et ses stéréoisomères.

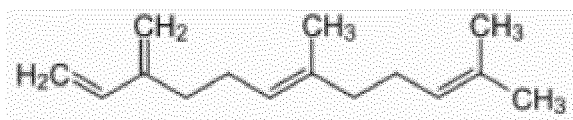
A titre d'exemple, le terme farnésène inclut les régioisomères alpha et beta du farnésène, ainsi que les stéréoisomères de chacun d'eux, comme illustré ci-dessous :

- L' $\alpha$ -farnésène (3,7,11-triméthyl-1,3,6,10-dodécatriène) ayant la formule suivante



25 qui peut exister sous la forme des 4 isomères suivants (3E, 6E), (3E, 6Z), (3Z, 6Z) et (3Z, 6E), et

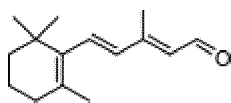
- le  $\beta$ -farnésène (7,11-diméthyl-3-méthylène-1,6,10-dodécatriène) ayant la formule suivante



qui peut exister sous la forme des 2 isomères suivants (6E) et (6Z).

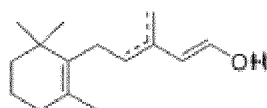
30 A titre d'un autre exemple, le terme cyclofarnésal couvre les deux régioisomères suivants :

- le cyclofarnésal de formule :



et ses isomères E, Z

- l'énol de cyclofarnésal de formule :



5

et ses isomères E, Z.

Cette définition s'applique notamment au farnésal, au déhydro-farnésal, au déhydro-cyclofarnésal, au farnésol, au nérolidol, au déhydro-nérolidol, au rétinol, dont les appellations couvrent tous leurs isomères respectifs.

Par acide, on entend tout composé minéral ou organique, sous toute forme notamment liquide, solide ou gazeux, présent dans le milieu de réaction en phase homogène ou hétérogène, et possédant une lacune électronique le rendant susceptible d'accepter un doublet d'électrons.

L'invention est ci-après exposée plus en détails.

L'invention concerne ainsi la cyclisation du déhydro-farnésal en déhydro-cyclofarnésal effectuée en présence d'un acide. Avantageusement, l'acide est choisi parmi les acides de Lewis, les acides de Bronstedt et les zéolithes, et toutes combinaisons de ceux-ci. A titre d'exemples, il peut être l'acide chlorosulfonique, le trifluorure de bore ou un de ses éthérate, ou encore le chlorure d'étain.

L'invention concerne aussi la fabrication de déhydro-farnésal à partir de farnésal par une déshydrogénation catalytique. Selon des conditions préférées, cette déshydrogénation est réalisée en présence d'un ou de sels de palladium(II). On utilisera avantageusement des sels de type  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , une base et un agent oxydant. Typiquement, les conditions de cette réaction sont les suivantes :  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , une base choisie parmi  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , et en présence d'oxygène. L'utilisation de solvants de type polaire protique est plus particulièrement indiquée avec par exemple l'emploi de diméthylsulfoxyde (DMSO), N-méthylpyrrolidone (NMP) ou diméthylol-éthylène urée (DMEU). Ces conditions peuvent être complétées par la présence de ligands notamment choisis parmi des composés aromatiques comme l'hydroquinone, le catéchol ou le diazafluorenone, ou d'additifs précurseurs de pi-allyl comme le diéthylphosphate d'allyle.

L'invention apporte aussi un procédé d'oxydation du farnésène en farnésal. Cette réaction est effectuée dans les conditions catalytiques d'un procédé de type

Wacker en présence d'au moins un métal précieux, principalement le palladium. Avantageusement, le milieu réactionnel comprend des sels de palladium(II) tels que  $\text{PdCl}_2$ , des sels de cuivre et un agent oxydant. A titre d'exemple, la réaction est conduite en présence de  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ ,  $\text{CuCl}_2 - \text{LiMoO}_4$ .

- 5 L'invention concerne aussi la fabrication de déhydro-farnésal à partir de farnésène, selon un procédé mettant en œuvre les étapes précitées, à savoir :
- oxydation du farnésène en farnésal, puis
  - déshydrogénation du farnésal en déhydro-farnésal,
  - ces deux étapes étant effectuées dans les conditions de l'invention décrites ci-
- 10 dessus.

Un autre des objets de l'invention est un procédé de synthèse de la vitamine A à partir de farnésène, qui comprend au moins l'une des étapes précédemment décrites, à savoir :

- la cyclisation du déhydro-farnésal en déhydro-β-cyclofarnésal ;
- 15 - l'oxydation du farnésène en farnésal ;
- la déshydrogénation du farnésal en déhydro-farnésal.

- Avantageusement, le procédé de synthèse de la vitamine A comprend au moins deux, voire l'ensemble de ces étapes, et est suivi d'une conversion du déhydro-cyclofarnésal en vitamine A, selon un procédé à la portée de l'homme du métier ayant
- 20 un niveau moyen de connaissances. Selon une variante avantageuse de l'invention, la vitamine A est obtenue par réaction du déhydro-cyclofarnésal avec un éther d'énol silylé du préнал, par exemple un éther d'énol triméthylsilylé, conduisant au rétinol.

- L'invention est ci-après illustrée dans des exemples réalisés dans des conditions
- 25 réactionnelles qui viennent supporter la mise en pratique de l'invention mais auxquelles elle n'est certainement pas restreinte.

Dans les exemples, les abréviations employées sont ci-après définies :

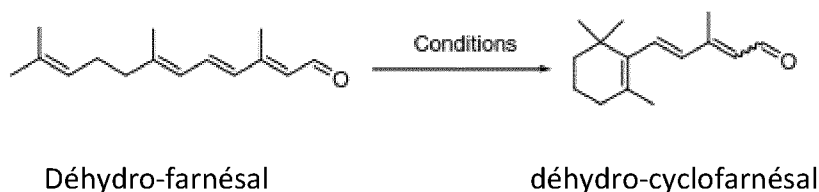
TT définit le taux de transformation ;

RR définit un rendement sur réactif ;

- 30 RR dosé définit un rendement sur réactif dosé dans un milieu réactionnel.

### **Exemple 1 : Cyclisation du déhydro-farnésal en déhydro-β-cyclofarnésal**

La cyclisation du déhydro-farnésal en déhydro-β-cyclofarnésal est effectuée selon le schéma ci-dessous :



Les conditions opératoires sont les suivantes :

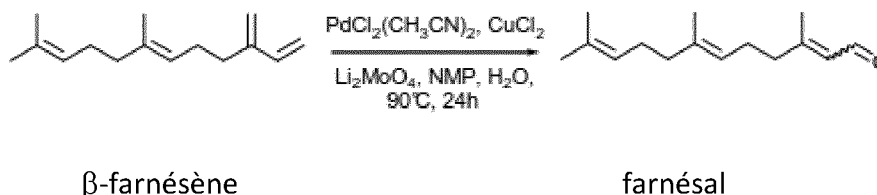
- 5 Dans un vial de 4 mL muni d'un barreau aimanté, et placé sous atmosphère d'azote sont introduits le déhydro-farnésal (0,115 mmol), le solvant (0,46 mL) et finalement la source d'acide, ajoutée à la température indiquée. Le milieu réactionnel est ensuite agité sous agitation magnétique à la température spécifiée. Les temps indiqués dans le tableau correspondent aux meilleurs rendements obtenus. Les
- 10 prélèvements (200  $\mu$ L) sont analysés par chromatographie gazeuse (GC). Différentes conditions ont été testées, les plus représentatives sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1

| Conditions                                                            | TT <sub>déhydrofarnésal</sub><br>(GC, %) | RR dosé <sub>déhydro-<math>\beta</math>-cyclofarnésal</sub><br>(GC, %) |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| ClSO <sub>3</sub> H, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C, 30 min. | 94                                       | 22                                                                     |
| SnCl <sub>4</sub> (2 éq.), toluène, 0°C, 30 min.                      | 100                                      | 35                                                                     |
| BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (2 éq.), toluène, 30°C             | 100                                      | 14                                                                     |

15 **Exemple 2 : Oxydation du  $\beta$ -farnésène en farnésal**

L'oxydation du  $\beta$ -farnésène en farnésal est effectuée selon le schéma ci-dessous :



20

Les conditions opératoires sont les suivantes :

- Dans un vial de 4 mL muni d'un barreau aimanté, et placé sous atmosphère d'azote sont introduits le PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> (0,25 mmol), Li<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub> (1,7 mmol), CuCl<sub>2</sub> (0,3 mmol), le solvant (2 mL), H<sub>2</sub>O (0,2 mL) et l'alcène (1,0 mmol). Le milieu réactionnel est
- 25 ensuite agité sous agitation magnétique à 90°C. Les temps indiqués dans le tableau ci-

dessous correspondent aux meilleurs rendements obtenus. Les prélèvements (200  $\mu\text{L}$ ) sont analysés par GC.

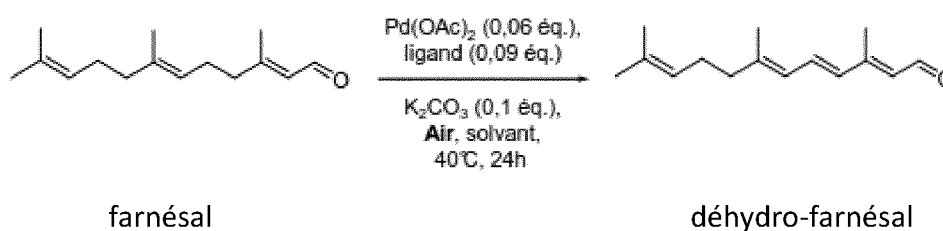
Tableau 2

| Conditions                       | Solvant | TT <sub>farnésène</sub> (GC, %) | RR dosé <sub>farnésal</sub> (GC, %) |
|----------------------------------|---------|---------------------------------|-------------------------------------|
| $\beta$ -farnésène,<br>24h, 90°C | NMP     | 73                              | 17                                  |
|                                  | DMEU    | 75                              | 13                                  |
|                                  | DMSO    | 57                              | 6                                   |

5

### **Exemple 3 : Déshydrogénation du farnésal en déhydro-farnésal**

La déshydrogénation du farnésal en déhydro-farnésal est effectuée selon le schéma ci-dessous :



10

Les conditions opératoires sont les suivantes :

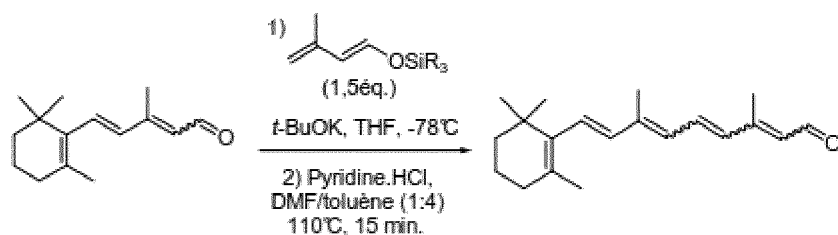
Dans un vial ouvert de 4 mL muni d'un barreau aimanté, et placé sous atmosphère d'azote sont introduits le  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,03 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,05 mmol), la 4,5-diazafluorénone (DAF) (0.045 mmol), le solvant (0,46 mL) et le farnésal (0,5 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite agité sous agitation magnétique à 30°C. Les prélèvements (environ 200  $\mu\text{L}$ ) sont réalisés après 1h, 3h, 5h, 7h, 24h puis analysés par GC.

Ces conditions conduisent à un TT<sub>farnésal</sub> (GC, %) de 92% et RR dosé<sub>déhydrofarnésal</sub> (GC, %) de 60%.

20

### **Exemple 4 : Préparation du rétinol à partir du déhydro-cyclofarnésal**

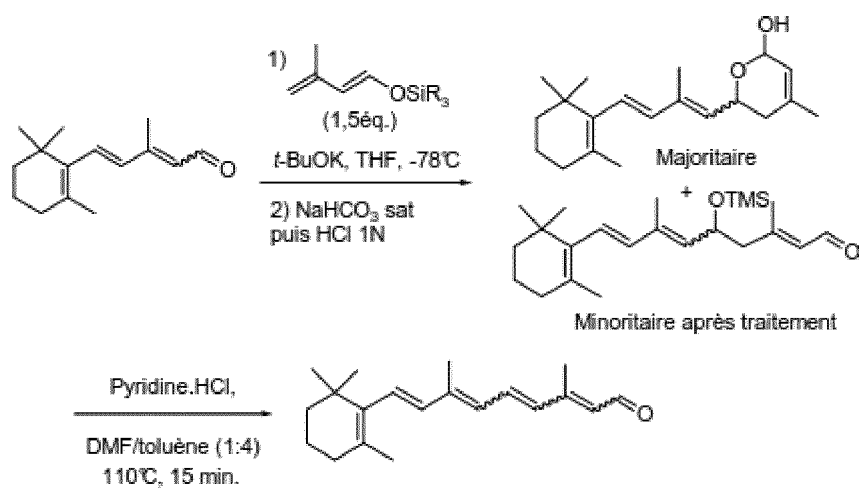
Le rétinol est préparé selon le schéma ci-dessous :



déhydro-cyclofarnésal

rétinal

En détails, cette transformation a lieu dans les conditions suivantes, en passant  
 5 par des intermédiaires non isolés :



Ces conditions conduisent à un  $\text{TT}_{\text{déhydro-}\beta\text{-cyclofarnésal}}$  (CCM) de 100% et  $\text{RR}_{\text{dosé rétinal}}$  de 40%.



## REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation du déhydro-cyclofarnésal à partir de déhydro-farnésal par cyclisation en présence d'un acide.

5

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la cyclisation est réalisée en présence d'un acide choisi parmi les acides de Lewis, les acides de Bronstedt et les zéolithes.

10

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'acide est choisi parmi l'acide chlorosulfonique, le trifluorure de bore et ses éthers, et le chlorure d'étain.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le déhydro-farnésal est obtenu à partir du farnésal par déshydrogénation.

15

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la déshydrogénation du farnésal est réalisée en présence d'au moins un sel de palladium(II).

20

6. Procédé selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce que le farnésal est obtenu à partir de farnésène, du farnésol, du farnésate d'éthyle, du nérolidol ou du déhydro-nérolidol.

25

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisé en ce que le déhydro-farnésal est obtenu à partir du farnésène, et en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

oxydation du farnésène en farnésal , puis  
déshydrogénation du farnésal en déhydro-farnésal.

30

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'oxydation du farnésène est réalisée dans les conditions catalytiques de type Wacker en présence d'au moins un métal précieux tel que le palladium.

35

9. Procédé de synthèse de la vitamine A à partir de farnésène, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, puis la conversion du déhydro-cyclofarnésal en vitamine A.

10. Procédé de synthèse de la vitamine A selon la revendication 9, caractérisé en ce que le déhydro-cyclofarnésal est converti en vitamine A par réaction avec un éther d'énol silylé du préнал.

