



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 197 18 245 C5 2004.11.11

(12)

Geänderte Patentschrift

(21) Aktenzeichen: 197 18 245.3

(51) Int Cl.⁷: C11C 3/00
C07C 69/58

(22) Anmelddatum: 30.04.1997

(43) Offenlegungstag: –

(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 30.07.1998

(45) Veröffentlichungstag
des geänderten Patents: 11.11.2004

Patent nach Einspruchsverfahren beschränkt aufrechterhalten

(71) Patentinhaber:
**Cognis Deutschland GmbH & Co. KG, 40589
Düsseldorf, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE 5 13 540 B

US 52 08 356 A

EP 05 79 901 B

WO 97/18 320 A1

WO 96/06 605 A1

WO 94 16 690

J. Agric. Food Chem., 1989, S. 75-81;
J. of AOAC International, Bd. 76, No. 3, 1993,
S. 644-649;

(72) Erfinder:
**Timmermann, Franz, Dr., 89257 Illertissen, DE;
Gaupp, Rolf, Dr., 89165 Dietenheim, DE; Gierke,
Jürgen, 89257 Illertissen, DE; Kries, Rainer von,
Dr., 89257 Illertissen, DE; Adams, Wolfgang, 88074
Meckenbeuren, DE; Sander, Andreas, Dr., 89257
Illertissen, DE**

(54) Bezeichnung: **Synthetische Triglyceride auf Basis konjugierter Linolsäure, Verfahren zu deren Herstellung und
deren Verwendung**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Herstellung synthetischer Triglyceride der Formel (I),



in der R¹, R² und R³ unabhängig voneinander für Fettsäurereste mit 6 bis 24 C-Atomen stehen, mit der Maßgabe, dass mindestens ein Rest R¹, R² oder R³ für einen konjugierten Linolsäurerest steht, durch Veresterung von Glycerin oder Umesterung von Triglyceriden mit Fettsäuregemischen, dadurch gekennzeichnet, dass man

- (a) Fettsäuregemische mit mindestens 50 Gew.-% konjugierter Linolsäure einsetzt,
- (b) die Reaktion unter Inertgas durchführt, und
- (c) das Reaktionsgemisch mit einer Heizrate von 0,5 bis 3 K pro Minute auf eine Reaktionstemperatur von 180 bis 240 °C aufheizt.

Beschreibung**Gebiet der Erfindung**

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung synthetischer Triglyceride enthaltend Fettsäurereste mit 6 bis 24 C-Atomen mit der Maßgabe, dass mindestens ein Rest für einen konjugierten Linolsäurerest steht.

Stand der Technik

[0002] Die mehrfach ungesättigten ω -3 und ω -6 Fettsäuren wie α -Linolensäure, Linolsäure zählen zu den für die Säugetiere und den Menschen essentiellen Fettsäuren. Neben der Linolsäure existieren in der Natur noch andere isomere Octadecadiensäuren. Diese zeichnen sich durch konjugierte Doppelbindungen an den C-Atomen 9 und 11, 10 und 12 sowie 11 und 13 aus. Diese isomeren Octadecadiensäuren werden in der wissenschaftlichen Literatur unter dem Begriff konjugierte Linolsäuren (Abkürzung: CLA) zusammengefasst und haben in letzter Zeit zunehmend Beachtung gefunden. Konjugierte Linolsäuren finden sich als Bestandteile in verschiedenen Lebensmitteln. Ihre Hauptquelle sind die tierischen Lebensmittel, aber auch in Milch und Milchprodukten sind bedeutende CLA-Mengen enthalten. Des weiteren wurde in verschiedenen Ölen und Fetten CLA nachgewiesen, wobei die Konzentration in pflanzlichen Ölen bedeutend niedriger war als jene in tierischen Fetten [J.Food Compos. Anal. 5, 185–197 (1992)]. Über die Bedeutung der CLA auf den Organismus haben verschiedenen Arbeitsgruppen berichtet neuerdings wurde von Shultz et al. über die hemmende Wirkung auf das *in vitro*-Wachstum von menschlichen Krebszellen berichtet [Carcinogenesis 8, 1881–1887 (1987); Cancer Lett. 63, 125–133 (1992)].

[0003] In *in vitro*-Versuchen wurde die Wirkung der CLA auf das Wachstum von menschlichen bösartigen Melanomen, Dickdarm- und Brustkrebszellen überprüft. In den Kulturmedien zeigte sich eine signifikante Reduktion im Wachstum der Krebszellen, die mit CLA behandelt wurden im Vergleich zu Kontrollkulturen. Der Mechanismus, über welchen CLA eine antikarzinogene Aktivität ausübt, ist unbekannt. Daneben weist CLA eine hohe antioxidative Wirkung auf, womit beispielsweise die Lipidperoxidation gehemmt werden kann [Atherosclerosis 108, 19–25 (1994)]. Weiterhin wurde beispielsweise der Zusatz von konjugierter Linolsäure zu Nahrungsmitteln zum Zweck der Farbstabilisierung untersucht [JP 06/276939 A2]. Der Einsatz von konjugierter Linolsäure in der Tierfütterung und in diesem Zusammenhang auch in der menschlichen Ernährung ist z. B. aus der WO 96/06605 bekannt. Diese Anmeldung behandelt die Reduktion des Körperfettgehalts in der Tierernährung im Rahmen der Darstellung der Aufgabe wird auch die Übertragung auf den Menschen angesprochen. Insbesondere die Verwendung einer Fetteulsion enthaltend 0,5 bis 2 Gew.-% konjugierter Linolsäure zur oralen oder intravenösen Ernährung beim Menschen wird genannt. Aus der EP 0579901 B ist der Einsatz von konjugierter Linolsäure zur Vermeidung eines Gewichtsverlustes bzw. einer Verringerung der Gewichtszunahme oder von Anorexia die durch Immunstimulation verursacht wurde bei Menschen oder Tieren bekannt. Die WO 94/16690 beschäftigt sich mit der Effizienzverbesserung der Nahrungsverwertung bei Tieren, indem eine wirksame Menge von konjugierter Linolsäure verabreicht wird.

[0004] Des weiteren sei auf die Druckschrift WO 97/18320 (Loders Croklaan) hingewiesen, aus der Stoffe mit einem hohen Gehalt an langketten, ungesättigten Fettsäuren bekannt sind, die durch das Verhältnis konjugierter Fettsäuren zueinander gekennzeichnet sind. Die Herstellung dieser Produkte erfolgt ausschließlich auf enzymatischem Wege.

[0005] Im Zusammenhang mit den zahlreichen positiven Effekte von konjugierter Linolsäure, wie sie in intensiven Studien insbesondere an Tieren und Gewebekulturen nachgewiesen wurden, wurde auch der Einsatz in Nahrungsmitteln für den Menschen diskutiert. Die Anwendung von freier konjugierter Linolsäure in Nahrungsmitteln und Pharmaka wird jedoch dadurch begrenzt, dass es zum einen bei der Einarbeitung in komplexe Nahrungsmittel zu unerwünschten Reaktionen mit anderen Nahrungsmittelbestandteilen kommen kann, zum anderen aber auch durch den unangenehmen Geschmack und Geruch von konjugierter Linolsäure die zur Abneigung beim Verbraucher führen können. Ein weiterer Nachteil ergibt sich daraus, dass freie Fettsäuren unter die Lebensmittelzusatzstoffregelung fallen und somit ihre Anwendung in Nahrungsmitteln eingeschränkt wird.

[0006] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat somit darin bestanden, ein Verfahren zur Herstellung eines Substituts für konjugierte Linolsäure insbesondere im Rahmen der menschlichen Ernährung und auch für den pharmakologischen Einsatz zur Verfügung zu stellen.

Beschreibung der Erfindung

[0007] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung synthetischer Triglyceride der Formel (I),



in der R¹, R² und R³ unabhängig voneinander für Fettsäurereste mit 6 bis 24 C-Atomen stehen, mit der Maßgabe, dass mindestens ein Rest R¹, R² oder R³ für einen konjugierten Linolsäurerest steht, durch Veresterung von Glycerin oder Umesterung von Triglyceriden mit Fettsäuregemischen, welches sich dadurch auszeichnet, dass man

- (a) Fettsäuregemische mit mindestens 50 Gew.-% konjugierter Linolsäure einsetzt,
- (b) die Reaktion unter Inertgas durchführt, und
- (c) das Reaktionsgemisch mit einer Heizrate von 0,5 bis 3 K pro Minute auf eine Reaktionstemperatur von 180 bis 240 °C aufheizt.

[0008] Überraschenderweise wurde gefunden, dass sich die Triglyceride in hohen Ausbeuten auf einfache Art und Weise insbesondere durch die direkte Veresterung von Glycerin mit konjugierter Linolsäure herstellen lassen, sofern die Reaktion unter Inertgas durchgeführt wird und vorzugsweise eine möglichst geringe Heizrate eingehalten wird.

Triglyceride

[0009] In den im Rahmen der vorliegenden Erfindung hergestellten Triglyceriden gemäß Formel (I) steht mindestens einer der Reste R¹, R² oder R³ für einen konjugierten Linolsäurerest, während die übrigen Reste für beliebige Fettsäurereste mit 6 bis 24 C-Atomen stehen. Besonders bevorzugt sind jedoch solche Triglyceride, die im statistischen Mittel mehr als 2 konjugierte Linolsäurereste pro Triglycerid aufweisen und insbesondere bevorzugt sind Triglyceride bei denen die Reste R¹, R² und R³ für einen konjugierten Linolsäurerest stehen. Im Rahmen der vorliegenden Anmeldung sind unter Triglyceriden auch technische Mischungen von Mono-, Di- und Triglyceriden zu verstehen, wie sie insbesondere bei der direkten Veresterung von Glycerin mit konjugierter Linolsäure anfallen. Eine typische Zusammensetzung wie sie besonders bevorzugt eingesetzt wird und im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens insbesondere bei der Veresterung von Glycerin mit konjugierter Linolsäure erhalten wird, enthält 60 bis 98, vorzugsweise 80 bis 98 Gew.-% eines Triglycerids der konjugierten Linolsäure, 1 bis 40, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-% eines Diglycerids der konjugierten Linolsäure und maximal 2, vorzugsweise maximal 1 Gew.-% eines Monoglycerids der konjugierten Linolsäure. Gleichzeitig weist das erfindungsgemäß einzusetzende Glycerid eine Säurezahl von maximal 5, vorzugsweise maximal 3 auf, sowie eine Hydroxylzahl kleiner 40, vorzugsweise kleiner 30 und eine Peroxidzahl unterhalb von 4, vorzugsweise kleiner 2.

Fettsäuren

[0010] Unter Fettsäuren im Sinne der vorliegenden Erfindung sind aliphatische Carbonsäuren der Formel (II) zu verstehen,



in der R⁴CO für einen aliphatischen, linearen oder verzweigten Acylrest mit 6 bis 24 Kohlenstoffatomen und 0 und/oder 1, 2 oder 3 Doppelbindungen steht. Typische Beispiele sind Capronsäure, Caprylsäure, 2-Ethylhexansäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Isotridecansäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Palmoleinsäure, Stearin-säure, Isostearinsäure, Ölsäure, Elaidinsäure, Petroselinsäure, Linolsäure, Linolensäure, Elaeostearinsäure, Arachinsäure, Gadoleinsäure, Behensäure und Erucasäure sowie deren technische Mischungen, die z.B. bei der Druckspaltung von natürlichen Fetten und Ölen, bei der Reduktion von Aldehyden aus der Roelen'schen Oxosynthese oder der Dimerisierung von ungesättigten Fettsäuren anfallen. Bevorzugt sind technische Fett-säuren mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Kokos-, Palm-, Palmkern- oder Talgfettsäure. Unter konjugierter Linolsäure sind erfindungsgemäß vorzugsweise die Hauptisomere 9, 11 Octadecadiensäure und 10, 12 Octadecadiensäure zu verstehen sowie jedoch beliebige Isomerengemische, wie sie üblicherweise

bei der Herstellung konjugierter Linolsäure anfallen.

Umesterung

[0011] Die erfindungsgemäß als Ausgangsmaterialien einzusetzenden Fettsäureglyceride können die üblichen natürlichen pflanzlichen oder tierischen Fette oder Öle sein. Hierzu gehören beispielsweise Palmöl, Palmkernöl, Baumwollsaatöl, Rapsöl, Kokosöl, Erdnußöl, Olivenöl, Leinöl, Babassuöl, Teeöl, Olivenkernöl, Meadowfoamöl, Chaulmoograöl, Korianderöl, Sojaöl, Rizinusöl, Lardöl, Rindertalg, Schweineschmalz, Fischöl, sowie Sonnenblumenöl und Rapsöl der alten und neuen Züchtung. Die Hauptbestandteile dieser Fette und Öle sind Glyceride verschiedener Arten von Fettsäuren, die beträchtliche Mengen an Verunreinigungen wie etwa Aldehydverbindungen, Phospholipidverbindungen und freie Fettsäuren enthalten. Diese Materialien können direkt oder nach vorheriger Aufreinigung eingesetzt werden. In manchen Fällen ist es besonders empfehlenswert, die freien Fettsäuren in einer vorgesetzten Reaktion mit niederen Alkoholen zu verestern. Diese Triglyceride werden gemäß den üblichen aus dem Stand der Technik bekannten Methoden mittels saurer und/oder basischer Umesterung mit Fettsäuremischungen, die mindestens 50, insbesondere 70 bis 100 Gew.-%, konjugierte Linolsäure enthalten, unter Inertgas umgeestert. Als Inertgas wird vorzugsweise Stickstoff eingesetzt. Die Reaktion wird bevorzugt bei einer Temperatur im Bereich von 180. bis 240 °C durchgeführt, dabei ist in einer besonders bevorzugten Ausführungsform eine möglichst geringe Heizrate im Bereich von 0,5 bis 3 K pro Minute einzuhalten. Als Katalysatoren eignen sich die üblichen für Ver- bzw. Umesterungen aus dem Stand der Technik bekannten. Es handelt sich dabei beispielsweise um Alkali- und/oder Erdalkalimetallalkoholate oder -hydroxide, insbesondere Natriummethanolat und/oder Natriumglycerat. Weiterhin bevorzugt ist der Einsatz von Acetaten, wie Zink- und/oder Magnesiumacetat oder auch Titanraten und insbesondere von Zinnverbindungen, Organozinnverbindungen wie beispielsweise Dibutylzinnndiacetat oder von Zinnsalzen.

Veresterung

[0012] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Herstellung der erfindungsgemäßen Triglyceride statt über die Umesterung über die direkte Veresterung von Glycerin gemäß den üblichen aus dem Stand der Technik bekannten Methoden, mit einem Fettsäuregemisch, welches mindestens 50, vorzugsweise 70 bis 100 Gew.-%, konjugierte Linolsäure enthält, unter Inertgas, ebenfalls vorzugsweise Stickstoff. Insbesondere bevorzugt ist die Veresterung von Glycerin mit 100 Gew.-% konjugierter Linolsäure. Dabei erhält man üblicherweise technische Mischungen von Mono-, Di- und Triglyceriden der konjugierten Linolsäure. Erfindungsgemäß können sowohl diese Mischungen direkt eingesetzt werden, als auch nach weiterer Aufreinigung. Bezuglich Temperatur, Heizrate und Katalysator gilt das gleiche wie bereits im Rahmen der Umesterung aufgeführt.

[0013] Im Anschluss an die Veresterung bzw. Umesterung gibt man vorzugsweise 0,01 bis 1 Gew.-% eines Antioxidans zu. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform reinigt man das erhaltene Triglycerid noch mit Hilfe eines Dünnschichtverdampfers auf und setzt danach erneut 0,01 bis 1 Gew.-% eines Antioxidans hinzu.

Antioxidantien

[0014] Als Antioxidantien im Sinne der vorliegenden Erfindung eignen sich alle üblichen natürlichen Antioxidantien, wie sie insbesondere auch im pharmazeutischen Bereich und in der Ernährung zugelassen sind, hierunter fallen Vitamin C und Vitamin C-Derivate wie beispielsweise Ascorbylpalmitat, Carotinoide, Rosmarinextrakte und/oder synthetische Antioxidantien wie beispielsweise BHA, BHT, TBHQ oder Gallate und insbesondere verschiedene Vitamin E-Derivate, wie beispielsweise Coviox® T 70.

Gewerbliche Anwendbarkeit

[0015] Die erfindungsgemäß hergestellten Triglyceride eignen sich insbesondere zum Einsatz in Lebensmitteln, vorzugsweise sogenannten „Functional Foods“ sowie zum Einsatz in Pharmaka, hierbei insbesondere als unterstützendes Agens bei der Tumorbehandlung oder auch zur Behandlung von Personen die an katabolischen Zuständen leiden. Da die physiologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Triglyceride sowohl bei Menschen als auch bei Tieren, denen der freien konjugierten Linolsäure vergleichbar sind, eignen sich die Triglyceride zum Einsatz in all jenen Bereichen, die aus der Literatur für konjugierte Linolsäure bereits bekannt sind.

Beispiele

Beispiel 1

Herstellung eines konjugierten Linolsäuretriglycerids

[0016] 92,1 kg Glycerin und 841,5 kg konjugierte Linolsäure wurden unter Stickstoff vorgewärmt auf ca. 80°C in einem Reaktor geleitet und unter Rühren 0,6 kg Zinnschliff hinzugefügt. Anschließend wurde auf 30 mbar evakuiert, weitergerührt und für 10 Minuten mit Stickstoff belüftet. Die Erwärmung erfolgt unter Stickstoffspülung mit einer Heizrate von 1 K pro Minute innerhalb von einer Stunde auf 150°C dabei wurde der Druck auf 800 mbar abgesenkt. Innerhalb einer weiteren Stunde wurde auf 210°C erwärmt und bei dieser Temperatur für 2 Stunden gerührt. Anschließend wurde der Ansatz erneut innerhalb von 30 Minuten auf 30 mbar evakuiert und gerührt bis zum Erreichen einer Säurezahl von 15. Der Ansatz wurde im Vakuum auf 90°C abgekühlt und mit Stickstoff belüftet, anschließend wurde zur Ausfällung des Katalysators Phosphorsäure hinzugegeben, für 15 Minuten gerührt und nach Zugabe von Perlit über eine Filterpresse in einen mit Stickstoff gespülten Vorlagebehälter filtriert und 0,1 Gew.-% Coviox® T-70 als Stabilisator hinzugeführt.

Beispiel 2

[0017] Das Verfahren wurde wie im Beispiel 1 durchgeführt, im Anschluss wurde das Rohprodukt jedoch in einem Dünnschichtverdampfer bei 230°C in Gegenwart von Strippdampf desodoriert. Dem Endprodukt wurden weitere 0,2 Gew.-% Coviox® T-70 zur Stabilisierung zugegeben.

Beispiel 3

Glyceridzusammensetzung

[0018] Ein Glycerid, wie es gemäß Beispiel 1 hergestellt wurde, setzte sich folgendermaßen zusammen:

Triglycerid der konjugierten Linolsäure:	95 Gew.-%
Diglycerid der konjugierten Linolsäure:	3 Gew.-%
Monoglycerid der konjugierten Linolsäure:	2 Gew.-%

[0019] Die Säurezahl betrug 2, die Hydroxylzahl 25 und die Peroxidzahl 2.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung synthetischer Triglyceride der Formel (I),



in der R¹, R² und R³ unabhängig voneinander für Fettsäurereste mit 6 bis 24 C-Atomen stehen, mit der Maßgabe, dass mindestens ein Rest R¹, R² oder R³ für einen konjugierten Linolsäurerest steht, durch Veresterung von Glycerin oder Umesterung von Triglyceriden mit Fettsäuregemischen, **dadurch gekennzeichnet**, dass man

- (a) Fettsäuregemische mit mindestens 50 Gew.-% konjugierter Linolsäure einsetzt,
- (b) die Reaktion unter Inertgas durchführt, und
- (c) das Reaktionsgemisch mit einer Heizrate von 0,5 bis 3 K pro Minute auf eine Reaktionstemperatur von 180 bis 240 °C aufheizt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man im Anschluss an die Veresterung bzw. Umesterung 0,01 bis 1 Gew.-% eines Antioxidants zum Reaktionsgemisch zusetzt.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das rohe Reaktionsge-

DE 197 18 245 C5 2004.11.11

misch in einem Dünnschichtverdampfer aufreinigt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen