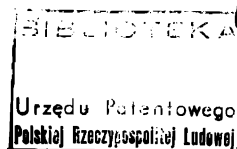


COAc 175/00



## POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

# OPIS PATENTOWY

Nr 43901

Kl. 12 o,5/04

F. Hoffmann-La Roche &amp; Co\*)

Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria

### Sposób wytwarzania karotenoidów

Patent trwa od dnia 29 stycznia 1959 r.

Pierwszeństwo: 14 lutego 1958 r. (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania karotenoidów zwłaszcza kantaksantyny i rodoksantyny.

Znane jest otrzymywanie 4,4'-dwubromo-15,15'-dehydro- $\beta$ -karotyny przez traktowanie 1,18-dwu [2, 6, 6-trójmetylocykloheksen (2)-ylideno]-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaheksaen-(2, 4, 6, 12, 14, 16)-yn-(9)-diolu (8, 11) za pomocą stężonego kwasu bromowodorowego i przeprowadzenie otrzymanej 4,4'-dwubromo-15, 15'-dehydro- $\beta$ -karotyny za pomocą tlenku srebra w benzenie w 15,15'-dehydroizozeaksantyną oraz częściowe uwodornienie centralnego wiązania potrójnego i następnie przeprowadzenie tak otrzymanej izozeaksantyny w kantaksantynę przez utlenienie.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że postępowanie

\*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Rudolf Rüegg i Gabriel Saucy.

można znacznie uprościć i zwiększyć wydajność, jeśli zamiast kwasu bromowodorowego zastosuje się niższy kwas alkanokarboksylowy i otrzymać 4,4'-dwuacylooksy-15,15'-derydokatorynę ewentualnie produkt częściowego jej uwodornienia, po hydrolizie utleni się za pomocą alkoholu glinowego i ketonu. Jednocześnie stwierdzono, iż w analogiczny sposób można przeprowadzić 1, 18-dwu- [2, 6, 6-trójmetylocykloheksadien-(1, 3)-ylo]-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaheksaen-(1, 3, 5, 13, 15, 17)-dwu-yno-(8, 10)-diol-(7, 12) w rodoksantynę. Przedmiotem wynalazku jest przeto sposób wytwarzania karotenoidów, w myśl którego 1, 18-dwu-[2, 6, 6-trójmetylocykloheksen-(2)-ylideno]-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaheksaen-(2), 4, 6, 12, 14, 16)-yno(9)-diol-(8, 11) albo 1, 18-dwu- [2, 6, 6-trójmetylocykloheksadien-(1, 3)-ylo]-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaheksaen-(1, 3, 5, 13, 15, 17)-dwu-yno-(8, 10)-diol-(7, 12) poddaje się estryfikacji z przekształceniem allilowym, utworzony dwueter

hydrolizuje, utlenia i po estryfikacji w dowolnym miejscu potrójne wiązanie częściowo uwodarnia, przy czym estryfikację prowadzi się za pomocą niższego kwasu alkanowego, a utlenienie za pomocą alkoholu glinowego i ketonu.

W pierwszej fazie sposobu według wynalazku wprowadza się w reakcję jeden ze związków wyjściowych z niższym kwasem alkanokarboksylowym, np. kwasem octowym, propionowym lub masłowym, przy czym następuje acylowanie z przekształceniem allilowym. Jako kwas alkanokarboksylowy nadaje się przede wszystkim kwas octowy. Acylowanie prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej.

Zmydlenie utworzonego dwuestru prowadzi się znanym sposobem, np. działając wodorotlenkiem potasowym rozpuszczonym w metanolu na roztwór dwuestru w eterze.

Utlenienie obu grup hydroksylowych na grupy okso prowadzi się za pomocą alkoholu glinowego, np. etylanu glinowego, propylanu glinowego, izopropylanu glinowego itd. oraz ketonu, np. niższego alkiloketonu, jak aceton, alicykliczny keton, np. cykloheksanon albo aromatyczny keton, np. benzochinon. Utlenianie prowadzi się najkorzystniej za pomocą izopropylanu glinowego i acetonu przy zastosowaniu benzenu jako rozpuszczalnika, przy czym proces prowadzi się w temperaturze pokojowej. Reakcja przebiega łagodnie i produkty utlenienia otrzymuje się z bardzo dobrą wydajnością.

W dowolnym stadium procesu reakcji, jednakże po przeprowadzonej estryfikacji, uwodarnia się częściowo wiązania potrójne. Jednym z najkorzystniejszych sposobów przeprowadzenia tej reakcji jest redukcja wodorem w obojętnym rozpuszczalniku w obecności katalizatora Lindlar'a.

Sposobem według wynalazku wytwarza się kantaksantynę i rodoksantynę o wysokim stopniu czystości z bardzo dobrą wydajnością.

Przykład 1. Dwuoctan 15, 15'-dehydroizozeaksantyny.

50 g 1, 18-dwu- [2, 6, 6-trójmetylocykloheksen-(2)-ylidenol] -3, 7, 12, 16-czterometylooktadekahexaen-(2, 4, 6, 12, 14, 16)-yno-(9)-diolu-(8, 11) zadaje się 100 ml kwasu octowego i w ciągu 6 godzin wytrząsa w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej. Powstaje przy tym objętościowy osad barwy pomarańczowej. Papkowatą mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w 1000 ml eteru na zimno, rozcieńcza 500 ml eteru naftowego (granice wrzenia 80–100°C) i przemywa 6-cioкратно porcjami 500 ml wody. Popłuczyny ekst-

rahuje się jeszcze każdorazowo w dwóch rozdzielaczach porcjami 250 ml eteru naftowego. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym, zagęszcza się roztwory ekstrakcyjne w próżni w temperaturze 50°C do około 250 ml i następnie ochładza do temperatury -30°C. Wydzielone kryształy odsysa się na lejku próżniowym i przemywa kilkakrotnie eterem naftowym (granice temperatur wrzenia 40–45°C) i suszy w próżni w temperaturze 30°C. Otrzymuje się 1,18-dwu- [2, 6, 6-trójmetylo-3-acetoksycykloheksen-(1)-ylo]-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaoktoen- (1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17) - yn-(9), dwuoctan 15,15'-dehydroizozeaksantyny, który po przekrystalizowaniu w mieszaninie składającej się z estru octowego i metanolu oraz eteru naftowego (granice temperatur wrzenia 80–110°C) posiada maksimum absorpcji w nadfiolecie przy 427–429 mμ (w eterze naftowym).

#### 15, 15'-dehydroizozeaksantyna.

57 g dwuoctanu 15, 15'-dehydroizozeaksantyny rozpuszcza się w 2000. ml eteru, otrzymany roztwór odsąca się od nieznacznej ilości osadu i chłodzi w kąpeli lodowej do temperatury około 10°C. Następnie dodaje się roztwór 20 g wodorotlenku potasowego w 120 ml metanolu i pozostawia mieszaninę w atmosferze azotu przy częstym wstrząsaniu w ciągu 3 godzin w kąpeli lodowej w temperaturze około 5°C. W celu usunięcia ługu i alkoholu przemywa się trzykrotnie każdorazowo 300 ml wody i ekstrahuje otrzymany roztwór 500 ml eteru. Połączone roztwory eterowe suszy się nad siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Stały osad, o kolorze pomarańczowym rozpuszcza się na gorąco w 1200 ml benzenu, poddaje krystalizacji w kąpeli lodowej, odsąca, przemywa benzenem i małą ilością eteru naftowego i suszy w próżni. Otrzymuje się w postaci krystalicznej 1,18-dwu- [2, 6, 6-trójmetylo-3-hydroksycykloheksen-(1)-ylo] 3, 7, 12, 16-czterometylooktadekahexaen-(1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17),-yn-(9) [15, 15'-dehydroizozeaksantynę], która wykazuje maksimum absorpcji przy 430 mμ w nadfiolecie (w eterze naftowym).

#### 15, 15'-dehydrokantaksantyna.

a) 28 g 15, 15'-dehydroizozeaksantyny rozpuszcza się w 1000 ml benzenu, zadaje 60 g benzenochinonu i 60 g izopropylanu glinowego i wytrząsa w atmosferze azotu w ciągu 8–10 go-

dzin. Następnie odsąca się, przemywa 500 ml chlorku metylenu i odparowuje przesącz w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 200 ml chlorku metylenu, sączy przez filtr fałdowany, dodaje 200 ml alkoholu i oddestylowuje rozpuszczalnik aż do rozpoczynającej się krystalizacji. Następnie ochładza się w kąpeli lodowej do temperatury około 2°C, sączy wydzieloną masę krystaliczną i przemywa alkoholem i eterem naftowym. Ług macierzysty zagęszcza się do około 70 ml i następnie przetrzymuje w kąpeli lodowej w ciągu 1 godziny, przez co wydziela się drugi krystalizat, który odsąca się i przemywa jak wyżej. Otrzymuje się 1,18-dwu- [2, 6, 6-trójmetylo-3-oksoheksaen- (1,3)-ylol-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaoktaen- (1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17)-yn-(9) [15, 15'-dehydrokantaksantyna], o temperaturze topnienia 186–188°C, maksimum absorpcji w nadfiolecie przy 437–439 m $\mu$  (w eterze naftowym).

b) Do 5000 ml acetonu dodaje się przez lejek do proszków 250 g 15,15'-dehydroizozeaksantyny i 450 g izopropylanu glinowego. Następnie spłukuje się starannie za pomocą 3300 ml absolutnego benzenu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa mieszając w atmosferze azotu w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie miesza się jeszcze 5 godzin przy wyłączonym urządzeniu ogrzewającym, przez co zawartość ochładza się do temperatury pokojowej i osadza się duża część utworzonej dehydrokantaksantyny. Warstwę górną składającą się z benzenu i acetonu odlewa się i w dwóch porcjach przemywa mieszaniną składającą się łącznie z 400 ml stężonego kwasu siarkowego, 5000 ml wody i 4 kg lodu. Wodną fazę ekstrahuje się 1000 ml benzenu i połączone roztwory benzenowe suszy nad chlorkiem wapnia i odparowuje w próżni do sucha na łaźni wodnej.

Pozostałą po oddzieleniu organicznego roztworu w kółbie surową 15, 15'-dehydrokantaksantynę rozpuszcza się w 2000 ml chlorku metylenu i w dwóch porcjach przemywa mieszaniną zawierającą łącznie 100 ml stężonego kwasu siarkowego, 1200 ml wody i 1 kg lodu. Roztwór chlorku metylenu przemywa się wodą do reakcji obojętnej i suszy nad chlorkiem wapnia. Otrzymaną poprzednio po oddestylowaniu benzenu pozostałość rozpuszcza się również w tymże chlorku metylenowym. Na łaźni wodnej zagęszcza się do objętości 1000 ml, dodaje 700 ml metanolu i zagęszcza w dalszym ciągu, aż do zapoczątkowania krystalizacji. Następnie umieszcza się mieszaninę na 2 godziny w kąpeli lodowej i odsąca na

lejek próżniowy. Po trzykrotnym przemyciu 200 ml metanolu i 200 ml eteru naftowego, suszy się w próżni w temperaturze 50°C. Otrzymana 15, 15'-dehydrokantaksantyna topnieje w temperaturze 187–188°C, maksimum absorpcji w nadfiolecie przy 438 m $\mu$  (w eterze naftowym),  $E_1^1 = 1890$ .

#### Kantaksantyna.

350 g 15, 15'-dehydrokantaksantyny zawiesza się w 8000 ml eteru naftowego (granica temperatur 80–110°C). Następnie dodaje się 150 g zatrutego ołowiem katalizatora z palladu i węgla-  
nu wapnia i 15 ml chinoliny i uwodarnia w atmosferze wodoru przy ciśnieniu 1 m słupa wody i temperaturze 60–70°C. Po związaniu około 26 litrów wodoru, co następuje po około 24 godzinach, nie zostaje więcej wodoru wchłaniany. Czarnobrunatny roztwór ochładza się do temperatury 20°C, sączy i przemywa 1000 ml eteru naftowego. Pozostałość na sączku traktuje się chlorkiem metylenu i tak wydzieloną cis-kantaksantynę oddziela od katalizatora. Roztwór chlorku metylenu przepuszcza się przez kolumnę z tlenku glinowego i przemywa chlorkiem metylenu, dopóty przesącz nie będzie bezbarwny. Następnie zagęszcza się roztwór na łaźni wodnej do 2 litrów, zadaje 1,5 litrami eteru naftowego (granice temperatur wrzenia 80–110°C) i destyluje aż do całkowitego usunięcia chlorku metylenu. W celu izomeryzacji cis-kantaksantyny ogrzewa się do wrzenia zawieszinę w eterze naftowym w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną, następnie ochładza do około 5°C, sączy przez lejek próżniowy, przemywa starannie eterem naftowym (granice temperatur wrzenia 40–45°C) i otrzymany produkt krystaliczny suszy w temperaturze 60°C w próżni otrzymanej za pomocą pompki wodnej. Otrzymuje się trans-kantaksantynę topniejącą w temperaturze 216–217°C. Maksimum absorpcji w nadfiolecie przy 465–467 m $\mu$  (w eterze naftowym).

#### Przykład II.

#### Rodoksantyna.

Wychodząc z 1,18-dwu-[2, 6, 6-trójmetylocykloheksadien- (1,3)-ylol-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaheksaen- (1, 3, 5, 13, 15, 17)-dwu-yn-(3, 10)-diolu-(7, 12) otrzymuje się postępując jak w przykładzie I rodoksantynę topniejącą w temperaturze 215°C. Maksimum absorpcji w nadfiolecie przy 520, 487 i 455 m $\mu$  (w eterze naftowym).

Przy wymienionym postępowaniu otrzymuje się następujące produkty przejściowe: dwu-octan 1,18-dwu [2, 6, 6-trójmetylo-4-akcetoksy-

cykloheksen-(2)-ylidenol-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaheksaeno-(2, 4, 6, 12, 14, 16)-dwu-yno-(8, 10) [14, 15, 15', 15'-bis-dehydroeszczołtksantynę, maksimum absorpcji w nadfiolecie przy 357. 373 i 420 m $\mu$  (w eterze naftowym).

1,18-dwu-[2, 6, 6-trójmetylo-4-okso-cykloheksen-(2)-yliden]-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaheksaeno-(2, 4, 12, 14, 16)-dwu-yno-(8, 10) [14, 15, 14', 15'-bis-dehydrorodoksantynę], maksimum absorpcji w świetle nadfioletowym przy 388 i 433 m $\mu$  (w eterze naftowym).

Potrzebny produkt wyjściowy 1, 18-[2, 6, 6-trójmetylocykloheksadien-(1, 3)-ylo]-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaheksaeno-(1, 3, 5, 13, 15, 17)-dwu-yno-(8, 10)-diol-(7, 2) można wytwarzać w następujący sposób:

18,6 g 8-[2, 6, 6-trójmetylocykloheksen-(1)-ylo]-6-metylooktatrien-(3, 5, 7)-on-(2) (keton- $\beta$ -C<sub>18</sub>) zadaje się 70 ml chlorku metylenu, 4 g tlenku wapnia, 6 g kwaśnego węgla sodowego i 14 g N-bromoimidu kwasu bursztynowego i miesza w ciągu 3 godzin na kąpeli lodowej. Następnie dodaje się 10 ml chinoliny, sący i odparowuje chlorek metylenu w próżni. Po ponownym dodaniu 10 ml chinoliny ogrzewa się mieszaninę reakcyjną przez 2 godziny w atmosferze azotu na łaźni wodnej i następnie wylewa na lód. Produkt reakcji zakwasza się rozcieńczonym kwasem siarkowym, ekstrahuje eterem naftowym i przemywa roztwór eteru naftowego wodą, roztworem kwaśnego węgla sodowego i ponownie wodą. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 14,2 g produktu surowego wykazującego maksimum absorpcji przy 363 m $\mu$  (w eterze naftowym). Po chromatografii na tlenku glinowym otrzymuje się 8-[2, 6, 6-trójmetylocykloheksadien-(1, 3)-ylo]-6-metylooktatrien-(3, 5, 7)-on-(2) [dehydro- $\beta$ -C<sub>18</sub>-keton] w postaci lepkiego oleju, maksimum absorpcji w świetle nadfioletowym przy 362 m $\mu$  (w eterze naftowym), E = 1030.

Do zawiesiny bromku dwuacetylenodwumagnezowego w 50 ml absolutnego eteru (wytworzonego z 2,2 g dwuacetyleny i z otrzymanego 1,95 magnezu, bromku etylomagnezowego) wkrapla się w temperaturze 10°C roztwór 18 g dehydro  $\beta$ -C<sub>18</sub>-ketonu w 80 ml absolutnego eteru i mieszaninę reakcyjną miesza w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej, po czym wylewa się na chlorek amonowy i lód, oddziela warstwę eterową i przemywa warstwę eterową wo-

dą, roztworem kwaśnego węgla sodowego i ponownie wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym i odparowaniu eteru otrzymuje się 20 g 1, 18-dwu-[2, 6, 6-trójmetyloheksadien-(1,3)-ylo]-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaheksaeno-(1, 3, 5, 13, 15, 17)-dwu-yno-(8, 10)-diolu-(7, 12), w postaci lepkiego żółtobrazowego oleju. (Maksimum absorpcji w świetle nadfioletowym, w eterze naftowym, przy 330 m $\mu$  E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 493), który można stosować bez dalszego oczyszczania.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania karotenoidów według którego 1, 18-dwu-[2, 6, 6-trójmetylocykloheksen-(2)-ylidenol]-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaheksaen-(2, 4, 6, 12, 14, 16)-yno-(9)-diol-(8, 11) albo 1, 18-dwu-[2, 6, 6-trójmetylocykloheksadien-(1, 3)-ylo]-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaheksaen-(1, 3, 5, 13, 15, 17)-dwu-yno (8,10)-diol-(7, 12) poddaje się estryfikacji z przekształceniem allilowym otrzymany dwueter hydrolizuje, utlenia i po przeprowadzonej estryfikacji w dowolnym miejscu wiązania potrójne częściowo uwodarnia, znamieny tym, że estryfikację prowadzi się za pomocą niższego kwasu alkanowego, a utlenienie za pomocą alkoholany g'innowego i ketonu.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że 1, 18-dwu-[2, 6, 6-trójmetylocykloheksen-(2)-ylidenol]-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaheksaen-(2, 4, 6, 12, 14, 16)-yno-(9)-diol-(8, 11) traktuje się kwasem octowym, utworzony dwuocian hydrolizuje, utlenia za pomocą izopropylanu glinowego oraz acetonu i częściowo uwodarnia wiązania potrójne.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że 1, 18-dwu-[2, 6, 6-trójmetylocykloheksadien-(1, 3)-ylo]-3, 7, 12, 16-czterometylooktadekaheksaen (1, 3, 5, 13, 15, 17)-dwu-yno-(8, 10)-diol-(7, 12) traktuje się kwasem octowym, utworzony dwuocian poddaje hydrolizie, utlenia za pomocą izopropylanu glinowego oraz acetonu i w wiązania potrójne częściowo uwodarnia.

F. Hoffmann-La ROCHE & Co  
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au  
rzecznik patentowy