



(19) österreichisches
patentamt

(10) **AT 504 189 B1** 2008-07-15

(12)

Patentschrift

(21) Anmeldenummer: A 1424/2006 (51) Int. Cl.⁸: **C07D 339/04** (2006.01)
(22) Anmeldetag: 2006-08-25
(43) Veröffentlicht am: 2008-07-15

(56) Entgegenhaltungen:
US 2003/0229142A1
US 2003/0130531A1

(73) Patentanmelder:
OMNICA GMBH
D-20095 HAMBURG (DE)

(54) CHEMISCHE VERBINDUNG

(57) Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine neuartige chemische Verbindung, die erhältlich ist durch das Umsetzen eines Xanthophylls mit einer Säure, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Liponsäure, Dihydroliponsäure und Mischungen davon, in einem Molverhältnis von Liponsäure und/oder Dihydroliponsäure zum Xanthophyll von zumindest 2 : 1. Das Xanthophyll ist vorzugsweise Lutein.

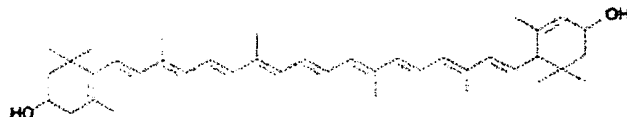
AT 504 189 B1 2008-07-15

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine neuartige chemische Verbindung, ein Verfahren zu deren Herstellung und Verwendungen davon.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich insbesondere auf einen neuen Diester eines Xanthophylls, insbesondere Lutein.

Xanthophylle sind gelbe Pigmente des Oxycarotinoidtyps aus der Carotinoidgruppe. Die Gruppe der Xanthophylle ist aus Lutein, Zeaxanthin sowie α - und β -Cryptoxanthin zusammengesetzt.

Lutein ist ein Carotinoid, das die Formel



aufweist.

Von Lutein wird berichtet, dass es antioxidative Eigenschaften aufweist, und insbesondere, dass es gegen Krebs, Herz-Kreislauf- und Augenerkrankungen wirksam ist. Es ist daher allgemein bekannt, Extrakte, die Lutein enthalten, als Nährstoff, insbesondere als Lebensmittelzusatz, zu verwenden.

Luteinprodukte enthalten häufig geringe Mengen anderer Xanthophylle, insbesondere von Zeaxanthin, das ein Isomer von Lutein ist.

Es ist bekannt, Lutein aus dem Extrakt der Ringelblume, in dem Lutein in veresterter Form vorhanden ist, durch Verseifung des Extrakts zu isolieren.

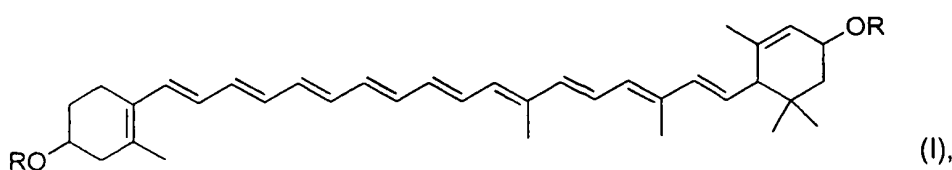
Die US 5,382,714 A, die US 5,648,564 A, die US 6,504,067 B und die US 2005/0182280 A offenbaren beispielsweise Details der verschiedenen Schritte dieses Verfahrens, wozu das Erhalten eines Ringelblumenextrakts, welcher Lutein in dessen Esterform enthält, das Verseifen des Extrakts, um die Alkoholform von Lutein zu erhalten, und das Isolieren des Luteins gehört.

Die freie Form von Lutein ist jedoch gegenüber den Auswirkungen von Wärme und Licht instabil. Daher sind Ester von Lutein bekannt, die gegenüber Umweltbedingungen stabil sind. Solche Ester werden mit gesättigten Fettsäuren gebildet, die keinen zusätzlichen Wert als Nahrungsmittelzusatz haben.

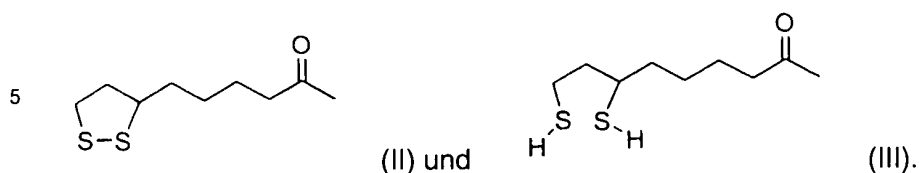
Die vorliegende Erfindung stellt eine neuartige chemische Verbindung bereit, die erhältlich ist durch das Umsetzen eines Xanthophylls mit einer Säure, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Liponsäure, Dihydroliponsäure und Mischungen davon, in einem Molverhältnis von Liponsäure und/oder Dihydroliponsäure zum Xanthophyll von zumindest 2 : 1.

Das Xanthophyll ist vorzugsweise Lutein.

Es wird daher angenommen, dass die neuartige erfindungsgemäße chemische Verbindung die Formel (I)



aufweist, wobei R ein Rest ist, der ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus



10 In ihrer bevorzugten Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung daher im Wesentlichen einen Diester von Lutein mit Liponsäure (falls R = der Rest der Formel (II)) und/oder Dihydroliponsäure (falls R = der Rest der Formel (III)) bereit.

15 α -Liponsäure (die auch als Thioctansäure bezeichnet wird) ist ein natürlich vorkommendes Produkt, das in zahlreichen Pflanzen und Tieren zu finden ist. α -Liponsäure ist als aktives pharmazeutisches Mittel zur Behandlung verschiedener Krankheiten, wie z.B. Lebererkrankungen oder diabetischer und alkoholischer Polyneuropathie, bekannt. Die DE 198 18 563 offenbart die Verwendung von α -Liponsäure oder deren Salzen zum Reduzieren des Appetits und/oder Ver-

20 Die reduzierte Form der α -Liponsäure ist als Dihydroliponsäure (DHHLA) bekannt.

Die erfindungsgemäße Verbindung weist gegenüber den bekannten Luteinestern mehrere Vorteile auf:

25 Abgesehen von der Stabilisierung des Luteins gegenüber den Auswirkungen von Wärme und Licht mittels Veresterung ist der Esterrest (Liponsäurerest bzw. DHHLA-Rest) auch ein nützlicher Lebensmittelzusatz. Daher werden mit der erfindungsgemäßen Verbindung tatsächlich zwei funktionelle Bestandteile anstelle von einem zugleich bereitgestellt.

30 Weiters ist die Liponsäure-Seitenkette eine kurze Kette im Vergleich zu Luteinestern mit langkettigen Fettsäuren. Daher wird angenommen, dass die erfindungsgemäße Verbindung eine bessere biologische Verfügbarkeit, d.h., eine bessere Absorption im Magen-Darm-Trakt, als die bisher bekannten Luteinester aufweist.

35 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind beide Reste R gleich. Das heißt, die erfindungsgemäße Verbindung ist vorzugsweise in Form eines Diesters von Lutein mit zwei Liponsäureresten oder alternativ in Form eines Diesters von Lutein mit zwei DHHLA-Resten vorhanden.

40 Der Rest R, d.h., der Liponsäurerest oder der DHHLA-Rest, kann in R(+)-Form, S(-)-Form oder in racemischer Form vorliegen.

45 Das Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Verbindung umfasst den Schritt des Umsetzens eines Xanthophylls mit einer Säure, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Liponsäure, Dihydroliponsäure und Mischungen davon, in einem Molverhältnis von Liponsäure und/oder Dihydroliponsäure zum Xanthophyll von zumindest 2 : 1.

50 Das Gewichtsverhältnis von Liponsäure und/oder Dihydroliponsäure zu Lutein beträgt bevorzugt 1,01 : 1 bis 1,2 : 1, vorzugsweise 1,1 : 1. Es wurde festgestellt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit etwa bei einem Molverhältnis von ungefähr 1 Gewichtsteil Lutein zu 1,1 Gewichtsteilen Liponsäure/DHHLA ein Optimum erreicht. Ein höherer Überschuss von Liponsäure/DHHLA erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit nicht maßgeblich.

55 Die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendete Liponsäure und/oder Dihydroliponsäure kann in R(+)-Form, S(-)-Form oder in racemischer Form vorliegen.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann das Xanthophyll, insbesondere Lutein, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Dichlormethan, vorhanden sein, und eine Lösung des zweiten Agens (Liponsäure und/oder DHLA) vorzugsweise in demselben Lösungsmittel kann zu dieser Luteinlösung hinzugefügt werden.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Reaktion in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels.

Das Dehydratisierungsmittel ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 4-Dimethylaminopyridin und Mischungen davon.

Die optimale Menge des zu verwendenden Dehydratisierungsmittels kann von den Umweltbedingungen abhängen: Im Falle von DCC als Dehydratisierungsmittel und einer hohen Raumfeuchtigkeit von etwa 70-80% kann ein bevorzugtes Gewichtsverhältnis von DCC zu Liponsäure bei etwa 1,3 : 1 liegen, im Falle einer geringen Feuchtigkeit kann das Gewichtsverhältnis von DCC zu Liponsäure bei etwa 1,2 : 1 liegen.

Die Geschwindigkeit der Umwandlung des Xanthophylls in die erfindungsgemäßen Diester steigt mit der Reaktionsdauer. Vorzugsweise erfolgt die Reaktion für eine Zeitdauer von 8 bis 12 Stunden. Eine längere Reaktionszeit erhöht die Ausbeute nicht maßgeblich.

Die Reaktion kann ungefähr bei Raumtemperatur oder einer etwas geringeren Temperatur erfolgen. Vorzugsweise beträgt die Reaktionstemperatur etwa 20°C.

Nach Beendigung der Reaktion wird das Produkt konzentriert. Restliches Lösungsmittel kann rückgeführt werden. Das Produkt kann z.B. durch 95%iges Ethanol gefällt und mit demselben Lösungsmittel gewaschen werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind besonders nützlich als Lebensmittelzusatz, in der Kosmetikindustrie und/oder in einem pharmazeutischen Produkt. Insbesondere die antioxidativen Eigenschaften von Lutein und dessen positive Effekte für die Haut und die Augen bleiben in der erfindungsgemäßen Verbindung vollständig erhalten.

Die vorliegende Erfindung wird nun anhand der Beispiele näher erläutert, welche natürlich nicht als den Umfang der vorliegenden Erfindung in irgendeiner Weise einschränkend zu verstehen sind.

Beispiel 1

8,5g Lutein wurden in einen 250ml-Kolben gegeben. 150ml Dichlormethan wurden hinzugefügt, und die Mischung wurde gerührt, bis sie gleichmäßig war.

6,8g Liponsäure und 50ml Dichlormethan wurden in ein anderes Becherglas gegeben und gerührt.

8,8g Dicyclohexylcarbodiimid, 0,5g 4-Dimethylaminopyridin und 50ml CH₂Cl₂ wurden wiederum in ein weiteres Becherglas gegeben und gerührt.

Unter ständigem Rühren wurde die Liponsäurelösung durch etwa 15-minütiges Eintropfen in den die Luteinlösung enthaltenden Kolben hinzugefügt. Die Mischung wurde gerührt, bis sie gleichmäßig war. Danach wurde die DCC und Dimethylaminopyridin enthaltende Lösung durch etwa 15-minütiges Eintropfen langsam hinzugefügt. Die Temperatur wurde unter 20°C gehalten, und die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden lang gerührt.

Nach der Reaktion wurde die Reaktionsflüssigkeit filtriert, und das Filtrat wurde auf etwa 100ml

vakuumkonzentriert.

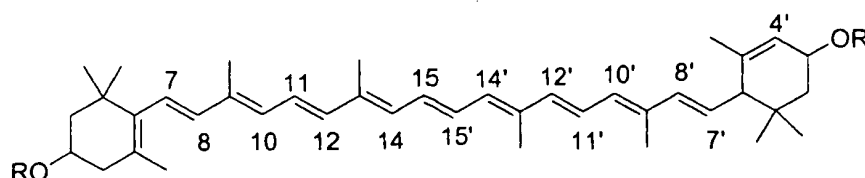
Zur Fällung des Produkts wurden 700ml 95%iges Ethanol in ein großes Becherglas gegeben und ausreichend gerührt. Die konzentrierte Reaktionsflüssigkeit wurde langsam hinzugefügt (durch 60-minütiges Eintropfen), die Temperatur wurde unter 25°C gehalten. Das Rühren wurde etwa 5 Minuten lang fortgesetzt, danach wurde das Präzipitat abfiltriert und dreimal mit 150ml 95%igem Ethanol gewaschen.

Das gewaschene Reaktionsprodukt wurde bei unter 45 °C etwa 6 Stunden lang vakuumgetrocknet. Das Vakuum wurde unter 0,095MPa gehalten.

Das Reaktionsprodukt erschien als rotes Pulver mit einem Schmelzpunkt von 76 bis 80°C.

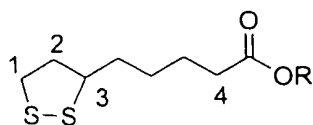
Das Produkt wurde mittels NMR-Analyse analysiert. Die Ergebnisse der NMR-Analyse sind untenstehend dargestellt:

1. Luteinteil



Kennzeichen Wasserstoff	Standarddaten		Probendaten	
	chemische Verschiebung /ppm	Integral	chemische Verschiebung /ppm	Integral
H-4'	5,54	1,00	5,48*	1.03
H-7	6,08	1,00	6,06	0.93
H-7'	5,43	1,00	5,44	1,03
H-8	6,15	1,00	6,15	0,93
H-8'	6,13	1,00	6,12	0,93
H-10	6,13	1,00	6,12	0,93
H-10'	6,15	1,00	6,15	0,93
H-11	6,64	1,00	6,64	0,85
H-11'	6,64	1,00	6,64	0,85
H-12	6,34	1,00	6,34	0,84
H-12'	6,34	1,00	6,34	0,84
H-14	6,23	1,00	6,24	0,84
H-14'	6,23	1,00	6,24	0,84
H-15	6,65	1,00	6,65	0,85
H-15'	6,65	1,00	6,65	0,85

2. Liponsäureteil (2 mol Wasserstoff einer Liponsäurebase entsprechen 1 mol Wasserstoff einer Luteinbase)



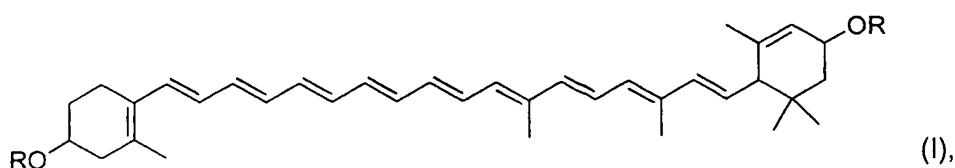
Kennzeichen Wasserstoff	Standarddaten		Probendaten	
	chemische Verschiebung /ppm	Integral	chemische Verschiebung /ppm	Integral
H-1 A	3,57	2,00	3,57	2,00
H-1 E	3,15	2,00	3,14	2,02
H-2 A	2,46	2,00	2,46	2,15
H-2 E	1,92	2,00	1,91	überlappt
H-3	3,15	2,00	3,14	2,02
H-4	2,38	4,00	2,31*	4,78

*: kann durch die Veresterung bewirkt werden

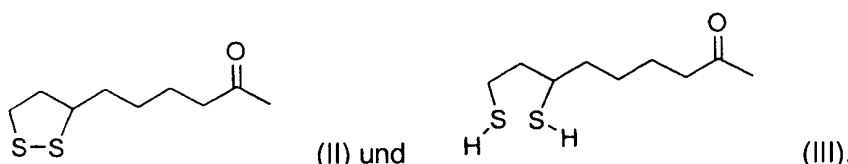
Aus dem Obenstehenden ist ersichtlich, dass die chemische Verschiebung (δ) und das Peakintegral des Reaktionsprodukts den Standarddaten entsprechen. Das Produkt ist daher ein Diester von Lutein mit zwei Liponsäureresten.

Patentansprüche:

- Chemische Verbindung, erhältlich durch das Umsetzen eines Xanthophylls mit einer Säure, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Liponsäure, Dihydroliponsäure und Mischungen davon, in einem Molverhältnis von Liponsäure und/oder Dihydroliponsäure zum Xanthophyll von zumindest 2 : 1.
- Chemische Verbindung gemäß Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass das Xanthophyll Lutein ist.
- Chemische Verbindung gemäß Anspruch 2, welche die Formel (I)



aufweist, wobei R ein Rest ist, der ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus



- Chemische Verbindung gemäß Anspruch 3, *dadurch gekennzeichnet*, dass beide Reste R gleich sind.
- Chemische Verbindung gemäß Anspruch 3 oder 4, *dadurch gekennzeichnet*, dass der Rest R in R(+)-Form, S(-)-Form oder in racemischer Form vorliegt.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend den Schritt des Umsetzens eines Xanthophylls mit einer Säure, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Liponsäure, Dihydroliponsäure und Mischungen davon, in einem Molverhältnis von Liponsäure und/oder Dihydroliponsäure zum Xanthophyll von zumindest 2 : 1.
7. Verfahren gemäß Anspruch 6, *dadurch gekennzeichnet*, dass das Xanthophyll Lutein ist.
8. Verfahren gemäß Anspruch 6 oder 7, *dadurch gekennzeichnet*, dass das Gewichtsverhältnis von Liponsäure und/oder Dihydroliponsäure zum Xanthophyll 1,01 : 1 bis 1,2 : 1, vorzugsweise 1,1 : 1, beträgt.
9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6 bis 8, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Liponsäure und/oder die Dihydroliponsäure in R(+)-Form, S(-)-Form oder in racemischer Form vorliegt bzw. vorliegen.
10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6 bis 9, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Reaktion in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels durchgeführt wird.
11. Verfahren gemäß Anspruch 10, *dadurch gekennzeichnet*, dass das Dehydratisierungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Dicyclohexylcarbodiimid und 4-Dimethylaminopyridin sowie Mischungen davon.
12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6 bis 11, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Reaktion für eine Zeitdauer von 8 bis 12 Stunden erfolgt.
13. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als Lebensmittelzusatz, in der Kosmetikindustrie und/oder in einem pharmazeutischen Produkt.

Keine Zeichnung