(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4220247号
(P4220247)

(45)発行日　平成21年2月4日(2009.2.4)　(24)登録日　平成20年11月21日(2008.11.21)

| (51)Int.Cl. | | | F I | | |
|---|---|---|---|---|---|
| C07C | 67/333 | (2006.01) | C07C | 67/333 | |
| A23K | 1/16 | (2006.01) | A23K | 1/16 | 301F |
| A23L | 1/30 | (2006.01) | A23K | 1/16 | 301H |
| A61K | 31/201 | (2006.01) | A23L | 1/30 | Z |
| A61K | 31/231 | (2006.01) | A61K | 31/201 | |

請求項の数 22　(全 30 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002-577768(P2002-577768)
(86)(22)出願日　平成14年3月26日(2002.3.26)
(65)公表番号　特表2004-535374(P2004-535374A)
(43)公表日　平成16年11月25日(2004.11.25)
(86)国際出願番号　PCT/EP2002/003354
(87)国際公開番号　WO2002/079139
(87)国際公開日　平成14年10月10日(2002.10.10)
審査請求日　平成17年3月23日(2005.3.23)
(31)優先権主張番号　101 15 701.0
(32)優先日　平成13年3月29日(2001.3.29)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

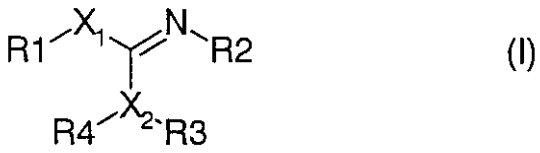
(73)特許権者　508020155
ビーエーエスエフ　ソシエタス・ヨーロピア
ＢＡＳＦ　ＳＥ
ドイツ連邦共和国　ルートヴィヒスハーフェン　(番地なし)
Ｄ－６７０５６　Ｌｕｄｗｉｇｓｈａｆｅｎ，　Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100091096
弁理士　平木　祐輔
(74)代理人　100096183
弁理士　石井　貞次
(74)代理人　100118773
弁理士　藤田　節

最終頁に続く

(54)【発明の名称】共役不飽和グリセリド混合物及びその製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
メチレン結合により隔てられた２つの二重結合を有するアルケンを、
ａ）イミノ塩基、又は
ｂ）イミノホスホラン塩基
を触媒として用いて異性化することを含む、共役二重結合を有する$C_8$-$C_{24}$-アルケン又はアルケン誘導体の製造方法。
【請求項２】
ａ）がアミノイミノ塩基であり、ｂ）がアミノイミノホスホラン塩基である請求項１記載の方法。
【請求項３】
多価不飽和脂肪酸エステル(FAE II)を異性化して、共役不飽和脂肪酸エステル(FSE I)を調製する請求項１又は２記載の方法。
【請求項４】
該エステル化脂肪酸(FA II)がアルキルエステルである請求項１～３のいずれか１項記載の方法。
【請求項５】
該エステル化脂肪酸(FA II)がグリセリドとして存在する請求項１～４のいずれか１項記載の方法。
【請求項６】

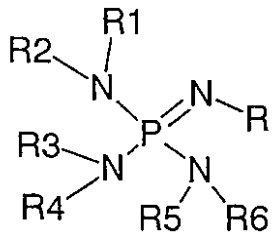
該グリセリドが合成又は天然グリセリド混合物で存在する請求項５記載の方法。
【請求項７】
該グリセリド混合物が、動物、微生物又は植物由来、例えばオリーブ油、キャノーラ油、ココナッツ脂肪、ゴマ種子油、コメ胚芽油、竹油、竹脂肪、ヒマワリ種子油、菜種油、魚油、獣脂油、大豆油、やし油、ベニバナ油、亜麻仁油、小麦胚芽油、落花生油、綿実油、コーン油、豚脂、牛脂、家禽脂、乳脂、桐油若しくはシア油、又はそれらの誘導体若しくは混合物のものである請求項５又は６記載の方法。
【請求項８】
該グリセリドがトリグリセリドである請求項５～７のいずれか１項記載の方法。
【請求項９】
リノール酸エステルが共役リノール酸エステルに変換される請求項１～８のいずれか１項記載の方法。
【請求項１０】
C18:2 cis-9、trans-11及び／又はC18:2 trans-10、cis-12 CLAsが製造される請求項１～９のいずれか１項記載の方法。
【請求項１１】
該触媒反応が、化合物(I)：
【化１】




(I)

［式中、互いに独立して、
$X_1$は、-NH-又は-PH-であってもよく、
$X_2$は、C、N又はPであってもよく;
そして、R1～R4は、互いに独立して、:
H、
分枝又は非分枝$C_1$-～$C_{20}$-アルキル（ここで、0～3個の炭素原子はO、S、NZ及び／又は-$X_3$-(C=$X_4$)-により置換されていてもよい）、
単環-、二環-、若しくは三環の、芳香族の、飽和若しくは部分的に不飽和の$C_0$-～$C_6$-アルキル炭素環又は３～１７個の炭素原子を有するヘテロ環（ここで、0～3個のヘテロ原子はO、S、NZ及び／又は-$X_3$-(C=$X_4$)-から選択されてもよい）;であってもよく、
そして、ここで該アルキル鎖又は該環の各炭素原子は、以下の置換基OZ、SZ、(C=O)-OZ、$NZZ_1$、$C_1$-～$C_6$-アルキルの３個までを有していてもよく;
そして、ここで$X_3$は結合、O、S又はNZであってもよく、及び／又は$X_4$はO、S又はNZであってもよく;そして、
ここで、Z及び／又は$Z_1$、互いに独立して、H又は$C_1$-～$C_6$-アルキルであってもよく;
そして、ここでR1とR4と、及び／又はR2とR3とは環の一部であってもよい。］
を用いて行われる請求項１～１０のいずれか１項記載の方法。
【請求項１２】
該触媒反応が、化合物(II)：

【化２】



(II)

［式中、
R1～R6は、互いに独立して：
H、
分枝又は非分枝$C_1$-～$C_{20}$-アルキル（ここで、0～3個の炭素原子はO、S、NZ及び／又は-$X_3$-(C=$X_4$)-で置換されていてもよい）；
単環-、二環-、若しくは三環の、芳香族の、飽和若しくは部分的に不飽和の$C_0$-～$C_6$-アルキル炭素環又は３～１７個の炭素原子を有するヘテロ環（ここで、0～3個のヘテロ原子はO、S、NZ及び／又は-$X_3$-(C=$X_4$)-から選択されてもよい）;であってもよく、
そして、ここで該アルキル鎖又は該環の各炭素原子は、以下の置換基OZ、SZ、(C=O)-OZ、$NZZ_1$、$C_1$-～$C_6$-アルキルの３個までを有していてもよく;
そして、ここで$X_3$は結合、O、S又はNZであってもよく、及び／又は$X_4$はO、S又はNZであってもよく;
ここで、Z及び／又は$Z_1$、互いに独立して、H又は$C_1$-～$C_6$-アルキルであってもよく;
そして、ここで異なるR1～R6は、１つの又は異なる環の部分であってもよい。］
を用いて行われる請求項１～１０のいずれか1項記載の方法。
【請求項１３】
該触媒反応が、1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(TBD)、1,2,3,4,4a,5,6,7-オクタヒドロ-1,8-ナフチリジン[CAS 60832-40-8]、ホスファゼン塩基P4-T-BU[CAS 111324-04-0]、ホスファゼン塩基P1-T-Oct No. [CAS 161118-69-0]、ホスファゼン塩基P1-T-Bu-トリス(テトラメチレン) [CAS 161118-67-8]、ホスファゼン塩基P2-T-Bu [CAS 111324-03-9]、ホスファゼン塩基P4-T-Oct [CAS 153136-05-1]、それらの塩、又は塩 1,1,1,3,3,3-ヘキサキス(ジメチルアミノ)ジホスファゼニウム フルオリド[CAS 137334-99-7]、1,1,1,3,3,3-ヘキサキス(ジメチルアミノ)ジホスファゼニウム テトラフルオロボレート[CAS 137334-98-6]又は2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン[CAS 98015-45-3]、若しくはそれらの塩基を用いて行われる請求項１～１２のいずれか１項記載の方法。
【請求項１４】
該触媒が分離される請求項１～１３のいずれか１項記載の方法。
【請求項１５】
該触媒が分離されないか、又は部分的に分離される請求項１～１３のいずれか１項記載の方法により得られる共役グリセリド、トリグリセリド又はそれらの混合物。
【請求項１６】
請求項７～１４により製造されるグリセリド混合物。
【請求項１７】
グリセリド混合物であって、該グリセリド混合物中の共役脂肪酸含量が出発グリセリド混合物の共役脂肪酸含量よりも高く、且つそのさらなるグリセリドが請求項７で定義されるようなグリセリド混合物の組成と本質的に一致する前記グリセリド混合物。
【請求項１８】
共役リノール酸エステル含量が出発グリセリド混合物のリノール酸エステル含量の少なくとも３０％である、請求項１５記載のグリセリド、トリグリセリド若しくはそれらの混合物、又は請求項１６又は１７記載のグリセリド混合物。

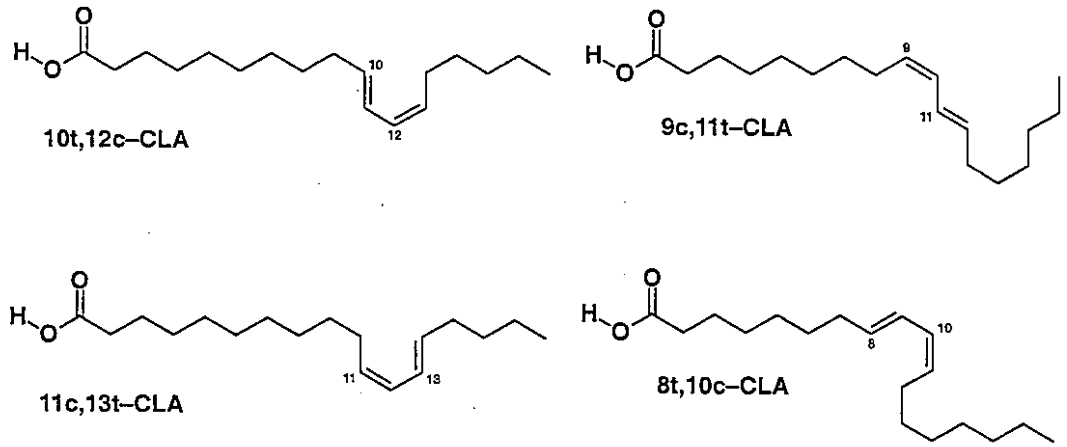
【請求項１９】
11,13-オクタデカジエン酸異性体、8,10-オクタデカジエン酸異性体、cis,cis-オクタデカジエン酸異性体又はtrans/trans-オクタデカジエン酸異性体の含量が、それぞれの場合において脂肪酸含量の５％よりも少ない、請求項１５又は１８記載のグリセリド、トリグリセリド若しくはそれらの混合物、又は請求項１６～１８のいずれか１項記載のグリセリド混合物。
【請求項２０】
トリグリセリド中のCLA含量が本質的にcis-9, trans-11及びtrans-10, cis-12 CLAからなる請求項１５、１８又は１９のいずれか１項記載のグリセリド、トリグリセリド若しくはそれらの混合物、又は請求項１６～１９のいずれか１項記載のグリセリド混合物。
【請求項２１】
請求項１５又は１８～２０のいずれか１項記載のグリセリド、トリグリセリド若しくはそれらの混合物、或は請求項１６～２０のいずれか１項記載のグリセリド混合物を含む食品調製物、食品サプリメント調製物、動物飼料調製物、調合薬又は調合化粧品。
【請求項２２】
アレルギー、糖尿病、癌、心血管疾患又は肥満を治療するための薬剤を製造するための請求項１５又は１８～２０のいずれか１項記載のグリセリド若しくはトリグリセリド、或は請求項１６～２０のいずれか１項記載のグリセリド混合物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は共役アルケン、特にエステル化した脂肪酸の製造方法に関する。本発明方法は、合成あるいは天然のグリセリド油若しくは脂肪又はそれらの誘導体から共役脂肪酸のグリセリドを製造するために使用するのが好ましい。本発明はさらに、本発明方法によって取得することができるグリセリド混合物、及びこの本発明のグリセリド混合物を含む調製物に関する。本発明はさらに、本発明の調製物の製造方法、そして本発明の調製物及び／又はグリセリド混合物を含む薬剤ならびにキットの製造方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
脂肪酸及びトリグリセリドは食品工業、動物栄養食、化粧品分野、ならびに医薬分野で多岐にわたる用途がある。これらが遊離の飽和若しくは不飽和脂肪酸であるか、飽和若しくは不飽和脂肪酸を高率に含むトリグリセリドであるかによって、最も広範な用途に好適なものとなる。ここで、例えば高含有率の不飽和脂肪酸、特に多価不飽和脂肪酸を有する脂質が動物及び人間のの栄養にとって重要である。なぜならば、これらは例えばトリグリセリドレベル又はコレステロールレベルに有益な効果を与えるので、心疾患の危険を減少させるからである。不飽和脂肪酸は各種の治療食又は薬剤中で使用される。
【０００３】
特に貴重で必要とされる不飽和脂肪酸は共役不飽和脂肪酸、例えば共役リノール酸（CLA）である。共役多価不飽和脂肪酸はそれ以外の多価不飽和脂肪酸に比較して、やや希少である。
【０００４】
CLAはリノール酸の位置及び構造異性体の総称であって、炭素7、8、9、10又は11から開始する共役二重結合系に特徴がある。これらの位置異性体のそれぞれについて幾何異性体が存在する。それらはシス-シス、トランス-シス、シス-トランス、トランス-トランスである。
【０００５】
最高の生物学的活性を有する異性体である、C18:2 シス-9,トランス-11及びC18:2 トランス-10、シス-12 CLA類が殊に特別に興味が持たれる。なぜならば、動物実験で、これらが癌予防性であり、抗動脈硬化活性があり、そしてヒト及び動物について体脂肪率を低下させることが証明されたからである。CLA類は現在は原則として遊離脂肪酸として市販さ

れている。

【０００６】

ヒトについて、CLAの最も重要な天然起源は特に動物脂肪である。例えば、ウシ（Chin, Journal of Food Composition and Analysis, 5, 1992:185-197）及びヒツジなどの反芻動物、そしてまたその乳製品の脂肪は非常に高CLA濃度である。ウシでは、CLA 2.9～8.9mg／脂肪gである。対照的に、植物油、マーガリン及び非反芻動物からの脂肪はCLA濃度がわずかに0.6～0.9mg／脂肪gである。

【化１】




【０００７】

CLAについて、多数の有益な効果が発見されている。例えば、共役リノール酸の投与はヒト及び動物の体脂肪を減少させ、動物での飼料利用性を改善する（WO94/16690、WO96/06605、WO97/46230、WO97/46118）。例えば共役リノール酸を投与することによって、アレルギー（WO97/32008）、糖尿病（WO99/29317）又は癌（Banni, Carcinogenesis, Vol.20, 1999:1019-1024、Thompson, Cancer, Res., Vol.57, 1997:5067-5072）にも有利に影響するようである。多価不飽和脂肪酸も、「栄養価を高めるため」、及び成長及び脳の発達を確保するための必須の基礎的要素として、乳児食に添加される。

【０００８】

CLAは天然では反芻動物及びミルク、チーズその他などのその製品中にのみ有意な量が存在するので、バランスがとれた健康的な栄養を確保するために、これらの動物原料に由来するCLAの代替品に対する大きな需要がある。特に動物脂肪からの供給が減少して不足するか、合成品があまりにも高価な場合である。

【０００９】

市場では、CLA類は現在基本的に遊離脂肪酸として市販されている。しかし、CLAなどの遊離脂肪酸は一般的には遊離脂肪酸として天然に存在せず、エステル化して、生物学的に活性なグリセリドを形成している。その上、遊離脂肪酸は欠点となる官能特性を有することが多い。例えば、食物中に取り入れるためにも、技術的な理由から、トリグリセリドが遊離脂肪酸よりも好ましい。

【００１０】

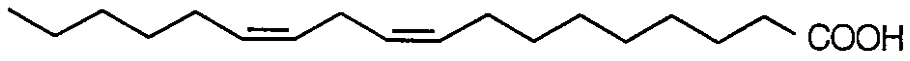
先行文献に記載されている方法は、2又は3工程からなる。それは、遊離脂肪酸又はそのアルキルエステルを最初に製造し、異性化して、その後酵素若しくは化学触媒作用下でグリセロール若しくはグリセリドによって、これらをエステル交換して、トリグリセリドを形成させるものである。

【００１１】

遊離CLA酸の従来の製造方法では、非共役リノール酸を含有する油（例えばひまわり種子油、大豆油又はベニバナ油）を、例えばエチレングリコール中、180℃で、NaOH又はKOHで異性化する（Ip C.ら、Cancer Res. 51 (1991) 6118-6124）。この方法には（油中に存

在する脂肪酸を基準として）化学量論量を超えるアルカリを必要とし、かなりの量の望ましくないCLA異性体（特に8t,10c-及び11c,13t-CLA）が生成する。

【化２】




リノール酸 (18:2; c9, c12)

【００１２】

EP-839897には、異性化のために、リノール酸含有油をプロピレングリコール中、150℃でKOHと反応させる方法が記載されている。比較的少量のみの目的外異性体を含有する遊離CLA酸が取得される。この方法には、化学量論量を超えるKOHと対応する量の鉱酸を必要とする。

【００１３】

ある方法において、リノール酸アルキルエステルを触媒量（0.3～1%）のカリウムアルコキシドで異性化して、CLAアルキルエステルを取得している（DE-1156788及びDE-1156789）。

【００１４】

トリグリセリドを製造するために、EP-0779033では、リノール酸をエチレングリコール中のNaOHで180℃で異性化して、遊離のCLAを形成させ、固定化Mucor miehei リパーゼを使用し、やし油トリグリセリドと、その遊離のCLAをエステル交換している。生成物として取得されたトリグリセリドはそれぞれ約8%のエステル形態の2つの目的CLA異性体（9c,11t-及び10t,12c-）を含有している。

【００１５】

いくつかの非酵素的方法において、既知のエステル化触媒の添加による高温（180～240℃）での、グリセロールのエステル化、ならびに天然脂肪及び油の遊離CLA酸とのエステル交換を実施している（Mikusch；Farben, Lacke, Anstrichstoffe 4 (1950) 149-159；DE-19718245）。生成するCLA含有トリグリセリドは、この方法に必要な温度負荷のために、高含有量の栄養用途に望ましくない異性体（特に8t,10c-及び11c,13t-CLA脂肪酸基）を含んでいる。

【００１６】

WO01/18161に、CLAを製造するための無溶媒合成方法が記載されている。アルカリ異性化による油からのCLAの製造もこの中に記載されている。

【００１７】

個々のCLA異性体を、その異性体の富化後、やし油トリグリセリドとエステル交換することもできる。この手法で、トリグリセリド中、30%のCLA含量を達成することができる（McNeill, J.Am.Oil Chem. Soc.76 (1999) 1265）。バター脂肪の遊離CLAとのエステル交換も同様の方法を基礎としている。中でも、好ましい触媒として固定化Candida antarcticaリパーゼを作用させるものがある（Garcia, Biotechnol.Tech.12 (1999) 369-373；Garcia, J Dairy Sci 2000, 83:371-377；Garcia, Biotechnology Letters (1998) 20:393-395）。同様の手法で、リパーゼ触媒を使用し、化学合成したCLAを使用して、コーン油も改変された（Martinez, Food Biotechnology 1999, 13:183-193）。

【００１８】

このように化学量論量の塩基を使用してトリグリセリドを製造するための、遊離脂肪酸の形態のCLAから出発する、先行文献に記載された方法では、非共役多価不飽和脂肪酸を含有する油から脂肪酸を放出させ、同時に共役化を行なう。第2工程で、共役多価不飽和脂肪酸をグリセロール又はグリセリドと反応させて、共役多価不飽和脂肪酸を含有するグリセリドを形成させる。

【００１９】

さらに、先行文献では、共役多価不飽和脂肪酸のアルキルエステルとの反応による、グリセリド又はグリセロールからの、共役多価不飽和脂肪酸を含有するグリセリドの製造において、共役多価不飽和脂肪酸のアルキルエステルは、触媒量のアルカリ金属塩基及び化学量論量を超えるアルコールを使用して、非共役多価不飽和脂肪酸含有油をエステル交換することによって、多価不飽和脂肪酸のアルキルエステルを生成させ、次に第2工程で、触媒量のアルカリ土類金属塩基を使用して、これを共役脂肪酸のアルキルエステルに転換することによって、取得することができる。

【００２０】

先行文献に記載された方法には、このように2～3工程を必要とするという短所がある。これは共役多価不飽和脂肪酸を含有するグリセリドを製造するためには経済的な短所である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００２１】

このように、本発明の目的の１つは、アルケン、特にトリグリセリド中に存在するようなエステル化脂肪酸中の共役二重結合を生成させるための、迅速で経済的に有利な方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

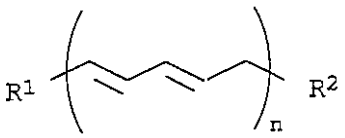
【００２２】

我々は、この目的が本発明の基礎となる実施形態によって達成されることを発見した。

【００２３】

したがって、本発明は式(III)の化合物を、

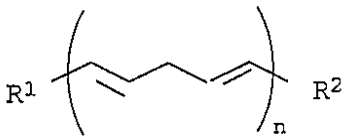
【化３】



【００２４】

式IIの化合物から、

【化４】



【００２５】

製造するための方法であって：

式IVの化合物を、

ａ）　イミノ塩基、又は

ｂ）　イミノホスホラン塩基

と反応させることを含む前記方法に関し、

[式中、

n＝1、2、3；ならびに、

$R^1$及び$R^2$、又は$R^1$若しくは$R^2$は：

H；

非分枝又は分枝$C_1$-$C_{10}$アルキル（ここで0、1、2若しくは3個の炭素がエポキシド、O、S

、NZ、及び／又は-$X^1$-(C=$X^2$)-で置換されていてもよく（式中、$X^1$は結合、O、S若しくはNZ、及び／又は$X^2$はO、S若しくはNZである））；

単、二又は三環式芳香族飽和若しくは部分的に不飽和の$C_0$-$C_6$アルキル炭素環又は3～6炭素を有するヘテロ環（ここで0～3個のヘテロ原子はS、N及び／又はOからなる群から選択されてもよい）；であってもよく、

ここで、該アルキル鎖若しくは環の各炭素は以下の置換基：OZ、SZ、(C=O)-OZ、NZ$Z^1$、$C_1$-$C_6$アルキル、F、Br、Cl、I、を１、2又は3個保有していてもよく；

そして、Z及び／又は$Z^1$はH又は$C_1$-$C_6$アルキルである]である。

【００２６】

特に好ましくは、$R^1$又は$R^2$は互いに独立してH又は非分枝若しくは分枝$C_1$-$C_{10}$アルキルであり、アルキル鎖又は環の各炭素が以下の置換基：OZ、SZ、(C=O)-OZ、NZ$Z^1$、$C_1$-$C_6$アルキル、F、Br、Cl、I、を3個まで保有していてもよく、Z及び／又は$Z^1$はH又は$C_1$-$C_6$アルキルである。

【００２７】

好ましくは、化合物IVは以下に記載するような8～24炭素を有する置換又は非置換非分枝アルケンである。

【００２８】

さらに好ましくは、アルキル鎖は上記のように以下の置換基：OZ、SZ、(C=O)-OZ及びZならびに$Z^1$の１つを、特に好ましくは末端部位に保有している。好ましくは、化合物IVはC8～C24脂肪酸であり、エステル化脂肪酸が特に好ましい。

【００２９】

本発明は結果として、長鎖アルケン中のメチレン結合(bridge)によって隔てられた2つの二重結合を共役させるための方法にも関し、この場合、長鎖アルケンを、触媒として、

ａ）　イミノ塩基、又は

ｂ）　イミノホスホラン塩基

で異性化するものである。

【００３０】

本発明での「長鎖」アルケンは、少なくとも6炭素数の非分枝不飽和炭素鎖である。好ましくは、本発明は8～24、さらに好ましくは10～24、好ましくは12～22、さらにより好ましくは16～20炭素を含有するアルケンに関する。長鎖アルケンの二重結合はメチレン結合によって互いに隔てられている（ホモ共役）。アルケンはホモ共役二重結合を１個含んでいる限り、2個以上の二重結合を含有していてもよい。用語「アルケン」にはアルケンの誘導体も含まれる。たとえば、アルケンが別の基に結合していてもよい。こうした基の例を、化合物ＩについてRとして以下に記載する。これらは例えばアルケンの末端に結合していてもよい。

【００３１】

「イミノ塩基」は=NR-基（イミノ基）の原子を持ち、好ましくはさらにプロトン供与体、例えば-PH-又は好ましくは-NH-基の原子、特にイミノアミノ塩基を有する塩基である。「ホスホラン」は5価の有機リン化合物である。「イミノホスホラン」はさらにイミノ基を持ち、「アミノイミノホスホラン」はその上3個までのアミノ基と１個のイミノ基を持ち、これもまた含まれる。特に、トリアミノ（イミノ）ホスホランが含まれる。

【００３２】

先行文献中に、アルコキシド、アルカリ、ナトリウムアミド又はアミンなどの塩基性化合物を使用する、非共役多価不飽和遊離脂肪酸又はそのアルキルエステルの異性化が記載されている。

【００３３】

Houben Weyl, Volume 5, pp. 63 ff. DE 25 17 377に、温度20℃～90℃で、強塩基アミン、例えば一級、二級若しくは三級アミン、又は四級アンモニウム塩基を使用した、2,5-ヘプタジエン酸エステルのその3,5誘導体への異性化が記載されている。Zakharkin, 1982は、2Z,5E-ヘプタジエン酸のメチルエステルから3E,5E-ヘプタジエン酸のメチルエステル

へ、ならびに2E,5Z-及び2Z,5Z-エステル混合物から3E,5Z-ヘプタジエン酸のメチルエステルへの異性化について記載している（Zh.Org.Khim. 18 (1982) 11, 2261-66）；この方法において、触媒量のトリエチルアミンを使用して、メチルエステルと直接共役している二重結合を異性化する。プロトン性アルキルアルコール、特にメタノールを使用して植物油中の脂肪酸をエステル交換し、その脂肪族アルキルエステルを生成させるためのイミノ塩基グアニジン及びアミノホスホラン塩基の使用がSchuchardtによって記載されている（J. Braz.Chem.Soc. Vol.9, No.3, 199-210, 1988；BR8202429）。

【００３４】

本発明は、触媒量の一定の非常に強い塩基、すなわちイミノ塩基又はイミノホスホラン塩基、特にアミノイミノ塩基又はアミノイミノホスホラン塩基を使用して、特にエステル化した脂肪酸中の多価不飽和非共役二重結合を異性化して、共役二重結合を形成させることができるという、驚くべき知見に基づくものである。先行文献に記載されているように、アミン、また特にトリアミンの使用は、本発明方法にしたがって研究された脂肪酸のエステル中で、ホモ共役二重結合を異性化して共役二重結合を形成させるには到らなかった。実施例は、本発明の方法のための触媒としてどのアミンを使用したかの例示としてまとめたものである。

【００３５】

先行文献によれば、トリエチルアミンによって異性化される二重結合は隣接するカルボニル基によって活性化されるようである。そこで、異性化される二重結合のどれもが活性化されないことが好ましい。本明細書の用語「非活性化二重結合」とは、共役させる長鎖アルケンの二重結合が活性化基と少なくとも１メチレン結合は離れていることを意味するものとする。活性化基とは、非隣接二重結合に比較して隣接二重結合の置換を助長する一群の原子を意味するものとする。長鎖アルキルは活性化基を保有しないことも、１以上の活性化基を保有することもあり得るが、好ましいのはそれが末端活性基であり、その活性基が、異性化すべき二重結合が活性化されないように所在していることである。活性化基は特に高い電気陰性度を有している。活性化基として、例えば以下のものが可能である：-COOH、-COO-、-OH、$-SO_4-$、$-SO_3-$、-CN-、=NR-、又はハロゲン（F、Br、Cl、I）。最も好ましくは、活性化基はアルキルエステルである。好ましいアルキルエステルを以下に記載する。好ましい実施形態において、したがって化合物IVは下記のような脂肪酸エステルである。

【００３６】

したがって本発明は、共役不飽和脂肪酸エステル（FAE I）を製造するための方法に関するもので、この際、触媒としてイミノ塩基又はイミノホスホラン塩基、特にアミノイミノ塩基又はアミノイミノホスホラン塩基を使用して、多価不飽和脂肪酸エステル（FAE II）を異性化するものである。本発明の方法は、特に非共役多価不飽和脂肪酸のアルキルエステルをその共役形態に転換するために、使用することができる。

【００３７】

「脂肪酸」は好ましくは偶数の炭素数（n）（例えばn＝16）を有する非分枝カルボン酸である。好ましくは、本発明は炭素数が8～24、さらに好ましくは12～22、さらにより好ましくは16～22炭素、特に好ましくは18～22炭素数、特に極めて好ましくは18炭素数の脂肪酸に関する。

【００３８】

「多価不飽和脂肪酸」とは、少なくとも2つの二重結合を有する脂肪酸であり、これらは共役していても非共役でもよい。別に特定しない場合は、「多価不飽和脂肪酸」は、一般的に非共役二重結合を有する脂肪酸を称する。「共役不飽和脂肪酸」とは、共役している少なくとも2つの二重結合を有する不飽和脂肪酸である。非共役多価不飽和脂肪酸は、n及びn＋3の位置にある2つの二重結合を有している（すなわちホモ共役）。例えばリノール酸又はリノレン酸の場合であり、nはこのカルボン酸の１炭素である（上記参照）。

【００３９】

本発明方法の１実施形態において、化合物IVはエステル化脂肪酸（FA II）、特にアル

キルエステルとして存在する。

【００４０】

脂肪酸の「アルキルエステル」とは、これらとアルカノール、好ましくは例えば以下の$C_1$-～$C_5$-アルカノールとのエステルである：メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、又はn-ペンタノール及びその異性体（2-ペンタノール、3-ペンタノール、2-ヒドロキシ-3-メチルブタン）。特に好ましいのはメタノール及びエタノールである。

【００４１】

脂肪酸の「アルキルエステル」は、前記アルカノールが別の炭素又はヘテロ原子、例えばH、O、S、P、ハロゲンと結合している有機化合物でもよい。以下に列挙する芳香族又は環式有機化合物及びそれらの誘導体との結合も含まれる。好ましいのは、異性化されて共役多価不飽和脂肪酸を形成することができるアルキルエステルである。例えば、共役リノール酸（CLA）、α-パリナリン酸（18:4 オクタデカテトラエン酸）、エレオステアリン酸（18:3 オクタデカトリエン酸）、ジモルフェコール酸、共役リノレン酸及びカレンジン(calendic)酸があり、特に好ましいのは生成物として9シス、11トランス-CLAアルキルエステル及び10トランス、12シス-CLAアルキルエステルを含むCLA調製物である。

【００４２】

本発明方法の好ましい実施形態において、化合物IV又はエステル化脂肪酸（FA II）がグリセリドとして存在する。

【００４３】

驚くべきことに、特にトリグリセリドを含むグリセリドとエステル化された、多価不飽和脂肪酸、例えばリノール酸の本発明の異性化方法によって、脂肪酸を放出することなく、グリセリド中に含まれた共役不飽和脂肪酸を形成させることが可能であることが発見された。イミノ塩基又はイミノホスホラン塩基、特にアミノイミノ塩基又はアミノイミノホスホラン塩基での触媒作用による、グリセリド中に結合して存在する多価不飽和遊離脂肪酸の１工程異性化は、先行文献に記載されていない。今日まで、非共役多価不飽和脂肪酸を含有するグリセリドから１工程の定量的変換で、共役多価不飽和脂肪酸を含有するグリセリドを製造するための、経済的な方法は知られていない。先行文献とは対照的に、本発明方法は非共役多価不飽和脂肪酸を含有する油又は脂肪から直接出発することができ、遊離脂肪酸又はそのアルキルエステルを生成させるための誘導体化が回避される。このように、本発明の方法はグリセリド中でそのまま、非共役多価不飽和脂肪酸の直接共役化を可能にする。

【００４４】

「グリセリド」とは、１、2又は3個のカルボン酸基でエステル化されたグリセロールである（モノ、ジ又はトリグリセリド）。「グリセリド」は別種のグリセリドの混合物を意味するものでもある。グリセリド又はグリセリド混合物はその他の添加物、例えば遊離脂肪酸、抗酸化剤、タンパク質、炭水化物、ビタミン及び例えば下記の「添加物」として列記するようなその他の物質を含んでいてもよい。

【００４５】

本発明方法で使用するグリセリドは合成若しくは天然に存在するグリセリド油又は誘導体、あるいはその混合物として存在していてもよい。「グリセリド」は、文脈に応じて、下記の「グリセリド混合物」とも称される、グリセリドを含む、合成若しくは天然に存在する脂肪酸及び／又は油ならびに脂肪を意味するものでもある。

【００４６】

本発明方法の意味の範囲内での「グリセリド」はさらに、グリセロールから誘導される誘導体を意味するものとする。上記の脂肪酸のグリセリドの他に、これらとしてグリセロリン脂質及びグリセロ糖脂質も含まれる。本方法では以下のようなグリセロリン脂質が好ましい：レシチン（ホスファチジルコリン）、カルジオリピン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン及びアルキルアシルグリセロリン脂質、プラズマロゲンなど。特に、天然に存在する非共役又は飽和グリセリドの脂肪酸成分が実質的に変化していな

い誘導体が含まれる。

【００４７】

好ましい出発物質は特にグリセリド又はグリセリド混合物、特にモノ、ジ又はトリグリセリドで、少なくとも１個、好ましくは2又は３個の多価不飽和の、特にホモ共役脂肪酸でエステル化したものである。したがって、好ましいのは1～22炭素、好ましくは18炭素を有するアシル基を含む合成若しくは天然のグリセリド又はグリセリド混合物である。特に好ましいのは、16炭素より多く22炭素より少ない炭素数、好ましくは18～20炭素数の多価不飽和ホモ共役アシル基を含む天然油又は脂肪である。

【００４８】

用語「油」又は「脂肪」は、不飽和非共役、好ましくはホモ共役エステル化脂肪酸（類）、特にリノール酸を含む脂肪酸の混合物を意味するものとする。好ましくは、油又は脂肪は高含量の不飽和非共役エステル化脂肪酸（類）、特にリノール酸を含んでいる。好ましくは、不飽和非共役エステル化脂肪酸の含量は約30％、さらに好ましくは含量が50％、さらにより好ましくは含量が60％、70％、80％、90％又はそれ以上である。測定のために、例えば脂肪酸含量を、エステル交換によって脂肪酸をメチルエステルに転換させた後に、ガスクロマトグラフィーによって測定することができる。油又は脂肪は各種のその他の飽和又は不飽和脂肪酸、例えばカレンジン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸その他を含んでいてもよい。特に、製造方法に応じて、油又は脂肪中の各種脂肪酸の含量は変化し得る。それぞれの脂肪酸プロファイルが本発明の調製物に含まれ、特に植物材料からの油の製造中で製造される脂肪酸プロファイルが含まれる。好ましくは、脂肪酸エステルはグリセリド、特にトリグリセリドとして存在する。

【００４９】

したがって、グリセリド混合物が例えば以下のような動物、微生物又は植物起源のものである場合の、本発明の方法が好ましい：オリーブ油、キャノーラ油、ココナッツ油、ココナッツ脂肪、ゴマ種子油、コメ胚芽油、竹油(bamboo oil)、竹脂肪(bamboo fat)、ヒマワリ種子油、菜種油、魚油、獣脂油、大豆油、やし油、ベニバナ油、亜麻仁油、小麦胚芽油、落花生油、綿実油、コーン油、豚脂、牛脂、家禽脂、乳脂、桐油(tung oil)若しくはシア油(shea oil)あるいはそれらの誘導体又は混合物。特に好ましいのは例えば以下のような特に高リノール酸含量の油及び脂肪である：ヒマワリ種子油、大豆油、綿実油、コーン油若しくは小麦胚芽油、ベニバナ油、アザミ油、菜種油、ならびに特に改変植物栽培品種からの油及び脂肪、特に高リノール酸種子と称されるもの、例えば（亜麻仁油からの）リノーラ(linola)。改変植物栽培品種は交配するか、又は突然変異誘発によっても好都合に製造することができる（例えばGMO）（Angew.Chem.2000，112，2292-2310）。

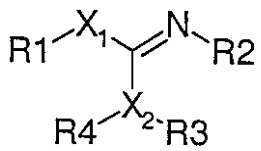
【００５０】

本発明方法の出発物質は当業者に知られている慣用の方法によっても製造することができる。例えば植物からの油である。油は例えば皮の含量が高い種子又は皮をとった種子を圧搾することによって、製造することができる。圧搾及び製造のため、植物種子に加えて、高含量の不飽和脂肪酸、好ましくはトリグリセリドとエステル化されたものを有する好適な植物のその他の植物部分、例えば葉、塊茎(tubor)、幹、花、果実その他も使用することができる。植物全体を使用することもできる。圧搾した物質を繰り返し圧搾することもできる。

【００５１】

本発明の方法に好適な油及び脂肪を製造するためにまた好適なその他の材料は以下のようなものである：Thraustochytrium若しくはSchizochytrium株などの微生物、Phaeodactylum tricornutum若しくはCrypthecodinium種などの藻類、Stylonychia若しくはColpidiumなどの繊毛虫、Mortierella、例えばMortierella alpina、Entomorphthora若しくはMucorなどの真菌。菌株の選択によって、PUFAを含む一連の所望の化合物を製造し、またその脂肪酸又は油を製造するのにも好適な、対応する微生物の多数の突然変異株が開発されてきた。特に、例えばデサチュラーゼ又はエロンガーゼをコードする核酸分子を使用する、好適な形質転換によって、微生物を製造することができる。

【００５２】
好ましくは、本発明方法において、リノール酸エステルを共役リノール酸エステル（CLA）に転換する。
【００５３】
したがって、リノール酸エステルを含む出発物質、例えば高含量のリノール酸含有トリグリセリドを有するものが好ましい。したがって、特に好ましいのは上記のように高含量のリノール酸を有する天然油及び脂肪を本発明にしたがって転換させるものである。例えばヒマワリ種子油、大豆油、ベニバナ油、亜麻仁油又はこれらの誘導体である。
【００５４】
本発明方法の１実施形態において、触媒反応は化合物Ｉを使用して実施される。
【化５】




(I)

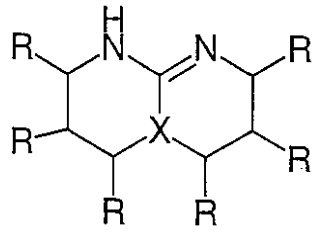
【００５５】
[式中、互いに独立して、
$X_1$は-NH-又は-PH-、好ましくは-NH-、
$X_2$はC、N又はP、好ましくはN又はP、最も好ましくはNであり、
また式中、
R1～R4は互いに独立して：
H；
非分枝又は分枝$C_1$-$C_{20}$アルキル（ここで0～3個の炭素がO、S、NZ、及び／又は-$X_3$-(C=$X_4$)-で置換されていてもよい）；
単、二又は三環式の、芳香族の、飽和若しくは部分不飽和の$C_0$-～$C_6$-アルキル炭素環又は3～17炭素を有するヘテロ環（ここで0～3個のヘテロ原子がO、S、NZ及び／又は-$X_3$-(C=$X_4$)-から選択することができる）；であってもよく、
そして、そのアルキル鎖若しくは環の各炭素は以下の置換基：OZ、SZ、(C=O)-OZ、NZ$Z_1$、$C_1$-～$C_6$-アルキルを3個まで保有していてもよい；
$X_3$は結合、O、S若しくはNZ、かつ／又は$X_4$はO、S若しくはNZ；
Z及び／又は$Z_1$は互いに独立してH又は$C_1$-～$C_6$-アルキルである]。
【００５６】
X1及びX2は例えばR3又はR4を介して１個の環の部分でもよく、特にR1及びR4、ならびにR2及びR3は１個の環の部分でもよい。したがってその環はヘテロ原子、又は別の二重結合を保有していてもよい。特に、R1及びR4、ならびにR2及びR3は$(CH)_2$n（n＝2、3、4、5）を介して環状に連結されていてもよい。
【００５７】
$X_1$が-PH-の場合の化合物Ｉの使用は、-PH-の酸化を防止する不活性条件下でのみ可能であることが、当業者に知られている。
【００５８】
化合物Ｉは例えばMerrifield樹脂のようなポリマーに結合したものでもよく、例えば各種のクロロメチル化ポリ（スチレン／ジビニルベンゼン）樹脂上にMerrifield樹脂として不均一化するか、又はアルキル鎖の形態のスペーサーを導入した後、ポリスチレン樹脂上に不均一化する。
【００５９】
触媒は純粋物質としても固定化して存在させてもよく、例えばポリマーに結合させる（ポリマー結合グアニジン塩基(J.Mol.Catal.A:Chemical 109 (1996) 37-44；Pure Appl.Ch

em., A29(3), 249-261 (1992))、ポリマー結合アミノイミノホスホラン塩基（Chimia 39 (1985) No.9, 269-272）、又は支持体の１つに取り込んだものでもよい(ゼオライトY中のシクロヘキシルグアニジン；THL, Vol.38, No.8, 1325-1328, 1997))。

【００６０】

好ましくは、化合物Ｉは以下の構造（Ia）を有する：

【化６】



(Ia)

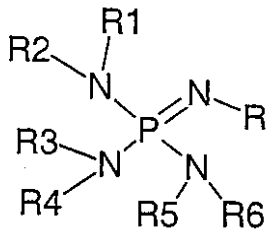
【００６１】

式中、XはC、N、又はP、好ましくはN又はP、最も好ましくはNであり、RはR1～R4について上記定義のとおりである。

【００６２】

また触媒として好ましいのは化合物（II）である：

【化７】

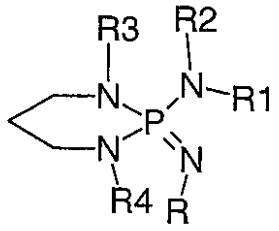


(II)

【００６３】

さらに好ましいのは化合物（IIa）である：

【化８】

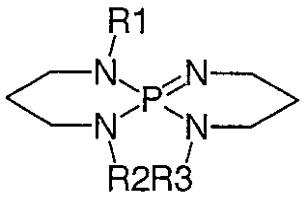


(IIa)

【００６４】

より好ましいのは化合物（IIb）である：

【化９】



(IIb)

【００６５】
化合物（II）～（IIb）中、R及びR1～R6については、上記R1～R4のものと同一である。
【００６６】
特に、R1とR2、R3とR4、及び／又はR5とR6は環状に連結していてもよい。
【００６７】
驚くべきことに、本発明の方法において、化合物Ｉ又はII、特にイミノ塩基又はイミノホスファゼン塩基、好ましくはアミノイミノ塩基又はアミノイミノホスファゼン塩基は、プロトン性溶媒、例えばアルキルアルコールを添加することなく、グリセリド中の非共役多価不飽和脂肪酸の異性化を触媒することができることが発見された。したがって、特に好ましいのは、触媒として、グアニジン塩基、又は以下に列記する塩基を使用して本発明方法を実施することである。
【００６８】
特に好ましいのは、1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン（TBD）又は類似のジアザ塩基、例えば1,2,3,4,4a,5,6,7-オクタヒドロ-1,8-ナフチリジン[CAS 60832-40-8]である。最も好ましいのはTBDである。
【００６９】
また特に好ましいのは以下のものである：ホスファゼン塩基 P4-T-BU[CAS 111324-04-0]、ホスファゼン塩基 P1-T-Oct No.[CAS 161118-69-0]、ホスファゼン塩基 P1-T-BU-トリス(テトラメチレン)[CAS 161118-67-8]、ホスファゼン塩基 P2-T-BU[CAS 111324-03-9]、ホスファゼン塩基 P4-T-Oct [CAS 153136-05-1]、塩類 1,1,1,3,3,3-ヘキサキス(ジメチルアミノ)ジホスファゼニウムフルオライド[CAS 137334-99-7]、1,1,1,3,3,3-ヘキサキス( ジメチルアミノ)ジホスファゼニウムテトラフルオロボレート[CAS 137334-98-6]、又は2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルパーヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン[CAS 98015-45-3]。
【００７０】
前記化合物の上記の塩（例えば$BF_3^-$若しくは$F^-$塩）又はその他の塩も請求の範囲内とする。
【００７１】
本発明の方法を実施するのに好ましい溶媒は非プロトン性で、例えばエチルエステル、ヘキサン、ヘプタン、DMSO、DMF、MTBE又はTHFである。しかし当業者ならば、本発明の開示に基づいて、単純な一連の試験によって、本発明の方法でやはり有利に使用することができるその他の溶媒を発見することが可能である。しかし、本発明の方法はプロトン性溶媒、例えばアルキルアルコールの添加によっても実施することができる。
【００７２】
共役脂肪酸及びそのエステルはヒト及び動物用の薬剤又は食品材料、ならびに化粧品で使用するのが好ましい。したがって、本方法実施後に溶媒を除去する必要がないか、わずかな痕跡量が所望の用途に有害にならないために、非毒性であるか可能な限り低毒性の溶媒を使用して、本発明方法を実施するのが好都合である。
【００７３】
用途によっては、別種の溶媒の方が好都合なことがある。例えばプロトン性溶媒、例えばメタノール、エタノールその他を、例えば不飽和ホモ共役脂肪酸のエステルを共役化するために使用することができる。脂肪酸、グリセリド、油又は脂肪から容易に分離することができる溶媒、例えば水中で振盪することによって抽出できるもの、又は低沸点のもの、例えばMTBE、を使用するのが好都合である。
【００７４】
好都合なことに、本発明方法は溶媒なしで実施することができる。その場合は、使用する触媒の融点を超えるように、その方法の反応温度を調節しなければならない。この方法を低温で実施して、そのために触媒を好適な溶媒に溶解させるのが好都合なこともある。しかし、経済的な観点からは、溶媒を使用しない方がやはり有利である。
【００７５】

本発明方法を180℃未満の温度で実施するのが好都合である。高温での異性化は、例えば誘導体化又は脂肪酸の分解によって、低収率の結果をもたらす。本発明方法の温度は溶媒、触媒、圧力及び出発物質に応じて、それぞれ選定することができる。

【００７６】

温度及び反応時間は、例えば使用する塩基の強度に応じて決まる。例えば、TBDは強グアニジン塩基であるが、高融点であることから、溶媒を使用しない場合、反応温度は130℃より上を選定しなければならない。好ましくは、例えば溶媒を使用しない、TBDなどのグアニジン塩基の場合の温度は、その融点以上で200℃以下、例えば120～180℃、より好ましくは120～160℃、さらにより好ましくは130～140℃である。反応時間はそれに応じて選定すべきである。溶媒を使用する場合は、その反応温度及び反応時間を調整することができる。単純な一連の実験によって、当業者は収量及び副生成物、特に目的外の異性体の量を確定し、それに応じて実験条件を調整することができる。本発明にしたがって使用するその他の触媒の利用についても、同様のことが適用される。例えば、ホスファゼン塩基は条件によっては0℃の低温でも反応するが、エネルギー学の観点から、より高い温度、例えば室温が好ましい。当業者ならば、副生成物の生成が多すぎる場合、それに応じて選定した塩基を交換するか、温度を変更するか、反応時間を適応させることができるはずである。副生成物、特にトランス／トランス脂肪酸の量は、脱プロトン及びプロトン付加の頻繁な交替に起因すると考えられている。実施例では、各種のパラメーターの組合せ及び変更から、当業者がどのようにして好適な実験条件を誘導することができるかを示している。

【００７７】

さらに、本発明方法は連続又はバッチ式で実施することができる。

【００７８】

本発明方法はバッチ式ばかりではなく、連続式でも実施することができる。連続操作法のためには、例えば管型反応装置を使用することができる。この中に、異性化することができる触媒を存在させる。触媒は純粋物質としてばかりでなく、固定化、例えばポリマーに結合させて存在させることもできる（ポリマー結合グアニジン塩基(J.Mol.Catal.A:Chemical 109 (1996) 37-44)；Pure Appl.Chem., A29(3), 249-261 (1992)；ポリマー結合アミノイミノホスホラン塩基(Chimia 39 (1985) No.9, 269-272)又は支持体中に組み込んだもの(ゼオライトY中のシクロヘキシルグアニジン；THL, Vol.38, No.8, 1325-1328, 1997))。ポリマー結合グアニジン塩基を使用する植物油の連続反応がBR 8202429に記載されている。

【００７９】

その上、本発明には、さらなる工程で触媒を分離除去する方法が含まれる。同様のことが触媒にも適用される。

【００８０】

本発明方法の生成物をヒト及び動物のための食品添加物として使用することができるためには、使用した溶媒及び触媒を分離除去するのが好都合である。

【００８１】

溶媒は蒸留又は水性抽出によって分離除去することができる。

【００８２】

本発明方法中の１工程で、脂肪酸を切断することができる。また、この方法中の１工程で、脂肪酸をエステル交換することもできる。相当する方法は当業者に知られており、また上に記載した。これらの工程は記載した方法の工程に続いてか、これらと同時に実施することができる。

【００８３】

別の１実施形態において、本発明は本発明方法の生成物、特に共役アルケン、例えば特にグリセリド形態のものに関するが、上記の「アルケン」に含まれるその他の形態、例えば脂肪酸、エステル化脂肪酸、例えばグリセリド、また出発物質として使用される別種のアルケンの混合物、又は本発明方法によって取得し得るグリセリド混合物にも関するもの

であり、その生成物はなお例えば触媒を好ましくは非毒性量含んでいてもよい。

【００８４】

本発明の生成物は上記の触媒を例えば痕跡量でも含むか、天然のグリセリド混合物、例えば上記の油若しくは脂肪の１つ、又はその混合物若しくは誘導体から、あるいは複合合成油若しくは脂肪から製造されたものでもよい。

【００８５】

「複合合成油若しくは脂肪」とは、１種より多いグリセリド又は１種以上のモノ若しくはジグリセリドからなる油若しくは脂肪を意味するものであり、例えばグリセリドの１種若しくは別種のエステル中に結合した少なくとも１個の同一若しくは別種の脂肪酸を有するか、あるいは少なくとも2個の別種の脂肪酸、又はグリセリドの別個の炭素に結合した脂肪酸を有するグリセリド（例えば1,2及び1,3グリセリド）であるか、あるいは少なくとも2種の脂肪酸のトリグリセリドである。

【００８６】

複合合成油若しくは脂肪とは特に、脂肪酸の切断後は同一の構造及び同一の組成では製造することができない、グリセリド又はグリセリドの混合物を有する油及び脂肪である。先行文献に記載された方法では、切断若しくはエステル交換、共役化及びグリセリド若しくはグリセロールとの再エステル化の後にのみ、グリセリドとエステル化した多価不飽和脂肪酸の合成（異性化）が可能になる。その結果、製造された混合物、油若しくは脂肪中のグリセリドの構造及びそれらの組成は変更される。しかし、本発明方法によって取得し得るグリセリド混合物は基本的に出発混合物と同一の組成であるが、多価不飽和脂肪酸（例えばリノール酸）は、本発明の方法によって、共役の程度が増加する（例えばCLAの形成）。特に有利なのは、生成物中のCLA含量が増加することである。生成物中の残留脂肪酸、及び特にグリセリドでエステル化した非共役脂肪酸の組成は本質的に変化しない。

【００８７】

したがって、本発明は共役脂肪酸の含量が出発グリセリド混合物の共役脂肪酸の含量よりも多く、その他の組成、例えばグリセリド、飽和脂肪酸及び／又は脂肪酸のエステルの組成は、基本的に出発グリセリド混合物の組成と一致する、グリセリド混合物に関する。

【００８８】

用語「基本的に出発グリセリド混合物の組成と一致する」には、本発明の方法を実施した時に発生する、例えば触媒の添加をともなわない場合の圧力の増加、溶媒との反応又は高温による変化が含まれる。また用語「出発グリセリド混合物」は、特に好ましくはグリセリド、特にトリグリセリド量が多い天然及び複合合成油及び脂肪を意味するものとする。しかし、その混合物はある含量の例えば上掲のような遊離脂肪酸及びその他の添加物を含んでいてもよい。CLAを製造するためには、「出発グリセリド」はリノール酸に富むものとする。好ましい天然油の例を上に列挙している。用語「出発グリセリド混合物」には、異なる油及び脂肪の混合物も含まれる。

【００８９】

CLAの単離のために経済的に有利なのは、生成物としての共役リノール酸の含量が出発グリセリド混合物のリノール酸含量の少なくとも30％、好ましくは50％、さらに好ましくは60％、70％又は80％、最も好ましくは90％を超えるグリセリド混合物である。しかし、油若しくは脂肪中のCLAが少量でも、例えば食品添加物中で有利なことがある。

【００９０】

好ましくは、本発明のグリセリド混合物は、それぞれ脂肪酸含量の5％未満、さらに好ましくは3％未満、最も好ましくは1％若しくはそれ以下の、11,13-オクタデカジエン酸異性体、8,10-オクタデカジエン酸異性体、シス,シス-オクタデカジエン酸異性体及び／又はトランス/トランス-オクタデカジエン酸異性体の含有量である。

【００９１】

特に好ましいのは、トリグリセリド中のCLA含量が30％より大きく、さらに好ましくは50％、60％、若しくは70％より大きく、最も好ましくは80％若しくは90％より大きく、そして5％より少なく、さらに好ましくは3％より少なく、最も好ましくは1％若しくはそれ

以下の、11,13-オクタデカジエン酸エステル異性体、8,10-オクタデカジエン酸エステル異性体、シス,シス-オクタデカジエン酸エステル異性体及び／又はトランス/トランス-オクタデカジエン酸エステル異性体の含有量である、グリセリド混合物である。トリグリセリド中50％を超えるCLA含量のものは本発明において、原則として比率が1：１のC18:2 シス-9,トランス-11及びC18:2 トランス-10,シス-11 CLAからなる。

【００９２】

さらに好ましいのは、トリグリセリド中のCLA含有量が基本的にシス-9,トランス-11及びトランス-10,シス-12 CLAからなるグリセリド混合物である。

【００９３】

異性体シス-9,トランス-11及びトランス-10,シス-12 CLAは生物学的に活性なCLAの異性体であることがわかっているので、高含量のこれらの2つの異性体を持ち、上に列挙した異性体の含量がより低い混合物が特に有利である。本発明の混合物は高含量のCLAが好都合な適用例に特に好適である。例えば化粧品、薬剤、食品若しくは動物飼料調製物又は治療薬の製造用である。

【００９４】

別の実施形態において、本発明は本発明の生成物、特に例えばグリセリド若しくはグリセリド混合物としての本発明のアルケンを含む、化粧品、食品、食品サプリメント、動物飼料若しくは調合薬剤に関する。本発明のアルケン、例えばグリセリドは触媒の含量が目的の用途にとって無害になるようにのみ、添加することができる。

【００９５】

前記調製物に、したがって、添加物を含有させることができる。

【００９６】

用語「添加物」は栄養又は健康にとって好都合な別の添加物を意味するものとし、例えば「栄養素」又は「活性化合物」である。調製物は動物若しくはヒトの栄養又は治療用の１種以上の添加物を含んでもよく、それらで希釈又はそれらと混合することができる。添加物は飼料、食品、食品サプリメント又は薬剤とともに、あるいはそれらと別に適用することができる。食品、食品サプリメント、動物飼料又は調合薬剤は、動物若しくはヒトの栄養に対して有害と考えられる添加物を含まないか、あるいは有害量の添加物を含まない。

【００９７】

「栄養素」とはヒト又は動物の栄養にとって有益な添加物である。したがって好ましくは、本発明の調製物は以下のものも含む：ビタミン、例えばビタミンA、$B_1$、$B_2$、$B_6$、$B_{12}$、C、$D_3$、K及び／又はE、パントテン酸、ビオチン、コリン、葉酸、ニコチン酸、タウリン、カルボン酸、例えばトリカルボン酸、クエン酸、イソクエン酸、トランス／シスアコニット酸塩、及び／又はホモクエン酸、酵素、例えばフィターゼ、カロテノイド、ミネラル、例えばP、Ca、Mg及び／又はNa、タンパク質、炭水化物、脂肪、アミノ酸、ならびに／あるいは微量要素 Mn、Zn、Cu、Co、Se、Fe及び／又はCr。調製物はピルビン酸、L-カルニチン、カルボヒドラーゼ、リポ酸、コエンザイムQ10、アミノカルボン酸、例えばクレアチンをも含んでいてもよい。

【００９８】

「活性化合物」は薬剤としての本発明の調製物の使用を支援するか、疾患の治療、特に癌、糖尿病、肥満、AIDS、アレルギー及び心血管疾患の治療においてこれらの作用に役立つ物質である（下記も参照）。

【００９９】

したがって、本発明の調製物には、保存剤、抗生物質、抗菌性添加物、抗酸化剤、キレート剤、不活性ガス、生理学的無害塩等をも含ませることができる。当業者には薬剤、動物飼料、食品サプリメント又は食品添加物としての対応する用途のための調製物に添加するのに好適な添加物は自明であるか、あるいは先行文献で知られている単純な試験によって、それらを決定することができる。

【０１００】

「添加物」として抗酸化剤もある。抗酸化剤は、例えば脂肪酸の二重結合を酸化から防護するために好都合である。しかし、抗酸化剤の一般的な健康増進作用も知られている。例えば、動物栄養食では、抗酸化剤としてエトキシキン、BHT及び／又はBHAを使用し、その外に、ガンマ-及びアルファ-トコフェロール、トコトリエノール、ローズマリーエキス、天然に存在するポリフェノール、例えばフラボノイド、イソフラボンならびにカロテノイドも使用される。

【０１０１】

別の実施形態において、前記調製物に別の多価不飽和脂肪酸（PUFA）が含まれている。好ましくは、調製物はオメガ-3-脂肪酸、例えばアルファ-リノレン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸及び／又はエイコサペンタエン酸、ジモルフェコール酸、パリナリン酸、及び／又はカレンジン酸、ならびに／あるいはオメガ-3-脂肪酸、例えばリノール酸、ガンマ-リノレン酸、及び／又はジホモ-ガンマ-リノレン酸を含む。

【０１０２】

本発明の調製物は固体、例えば水若しくは油に容易に溶解するものか、液体とすることができる。調製物は用途に応じて、例えば食品添加物としてか薬剤としての動物栄養食用に、適切な投与剤形とする。こうした投与剤形は、例えば錠剤、カプセル、粉剤、顆粒剤、糖衣錠、液剤、経腸処方食などの栄養素限定／均衡食、及び乳児栄養食、非経口栄養食のための脂肪エマルジョン、その他である。対応する用途のための調製物の有利な剤形は当業者に知られている。脂肪酸は遊離形態であるか、エチル若しくはメチルエステルとして存在することができるが、好ましくはトリグリセリドとして存在するのがよい。

【０１０３】

前記調製物に香味剤も添加してよい。

【０１０４】

食品では、調製物を慣用の食品成分と配合することができる。これらとして植物及び動物製品、特に糖類、適切ならばシロップの形態、果実調製物、果汁、ネクター、果実パルプ、ピューレ若しくは乾燥果実；穀物製品及びこれらの穀物の澱粉；乳製品、乳タンパク質、ホエー、ヨーグルト、レシチン及びラクトースなど、が含まれる。

【０１０５】

本発明の調製物は動物栄養食中の使用にも好適であり、例えば添加物を含ませることができる。

【０１０６】

「添加物」とは、ダスト挙動性(dust behavior)、流動特性、水吸収能力及び保存安定性などの製品特性を改善するのに役立つ物質を意味するものとする。こうした添加物及び／又はその混合物の例は以下のものが可能である：糖類、例えばラクトース若しくはマルトデキストリンを基剤とするもの、穀物製品若しくは豆類製品、例えばトウモロコシ穂軸微粒、小麦ふすま及び大豆粉を基剤とするもの、ミネラル塩を基剤とするもの、中でもカルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、ならびにD-パントテン酸若しくはその塩（化学的若しくは発酵によって製造したD-パントテン酸の塩）。

【０１０７】

本発明はさらに、トリグリセリド又はその他の添加物を産生する生物の不活性、生存及び／又は増殖中内容物を含む調製物に関する。好ましくはこれらは微生物、好ましくは真菌、酵母及び／又は細菌である。特に好ましくは、本発明の動物飼料は以下のものの不活性、生存性及び／又は増殖中の成分を含む：ムコール(Mucor)属の真菌、サッカロミセス(Saccharomyces)属の酵母及び／又は以下のような細菌：腸内細菌科、大腸菌(E.coli)、プロテウス・ブルガリス(Proteus vulgaris)など、シュードモナス属、Pseudomonas matophilaなど、バチルス属、バチルス・ズブチリス(Bacillus subtilis)若しくはバチルス・セレウス(Bacillus cereus)など、コリネ型菌、コリネバクテリウム・グルタミカム(Corynebacterium glutamicum)若しくはBrevibacterium breve及び／又はActinum mycetalisならびに／あるいはそれらの混合物。極めて特別に好ましいのは、バチルス属の細菌であり、その場合の種はバチルス・ズブチリスである。多価不飽和脂肪酸を製造するのに好適な、

遺伝子改変された生物及び／又はトランスジェニック生物ならびに／あるいは産生菌株も、本発明に含まれる。上記の列挙は本発明をここで限定するものではない。

【０１０８】

本発明の製品、特に本発明のアルケン若しくはグリセリド混合物を単独で、又は飼料中に配合して投与する場合は、活性化合物を純粋物質として、あるいは慣用の飼料成分とともに物質の混合物として、又は液体若しくは固体抽出物として投与する。慣用の飼料成分には以下のものがある：トウモロコシ、大麦、小麦、オート麦、ライ麦、ライ小麦、モロコシ、コメ及び糠、セモリナふすまならびにこれらの穀類粉、大豆、大豆抽出粉などの大豆製品、菜種、菜種抽出粉、綿実種子及び抽出粉、ヒマワリ種子、ヒマワリ種子抽出粉、亜麻仁種子、亜麻仁抽出粉、油種子の搾油粉、ソラマメ、エンドウマメ、グルテン、ゼラチン、タピオカ、酵母、単細胞タンパク質、魚粉、塩類、ミネラル、微量要素、ビタミン、アミノ酸、油／脂肪など。好都合な組成物が例えばJeroch, H.ら、Ernahrung landwirtschaftlicher Nutztiere [Farm animal nutrition], Ulmer, UTB、に記載されている。

【０１０９】

本発明の調製物は粉末、顆粒、ペレット、被覆押し出し品、及び／又はこれらの組合せ物とすることができる。例えば被覆化合物による本発明の動物飼料調製物は、例えばダスト挙動性、流動特性、水吸収能力及び保存安定性などの製品特性を改善するのに役立つ。こうした調製物は先行文献中で十分知られている。こうして例えば、動物用栄養食中では、数キロの固体の接着性形状保持混合物のブロックを使用する。

【０１１０】

動物栄養食調製物は、対象の動物種について適切な栄養必要性を最適に網羅するように組成される。一般的には、トウモロコシ粉、小麦粉若しくは大麦粉、大豆全粒粉、大豆抽出粉、亜麻仁抽出粉、菜種抽出粉、グリーンフラワー(green flour)若しくはアメリカホドイモなどの植物飼料成分が粗タンパク質源として選択される。飼料の適切なエネルギー含量を確保するために、大豆油又はその他の動物若しくは植物脂肪が添加される。植物タンパク質源は必須アミノ酸のいくつかを不十分な量しか含まないので、飼料にアミノ酸を富化することが多い。これは主としてリジン及びメチオニンである。家畜のミネラル及びビタミン摂取を確保するため、その外にミネラル及びビタミンを添加する。添加するミネラル及びビタミンのタイプ及び量は動物種に応じて決められるもので、当業者には自明である（例えば、Jeroch, H.ら、Ernahrung landwirtschaftlicher Nutztiere, Ulmer, UTB、参照）。栄養及びエネルギーの必要量を網羅するため、必要量をそれぞれ網羅する比率で全栄養素を含む、完全飼料を使用することができる。これを動物用の単独飼料として形成することができる。あるいは、穀粒飼料に補充飼料を添加することができる。これは通常穀粒飼料に補充するタンパク質、ミネラル及びビタミン強化飼料混合物に関連するものである。

【０１１１】

その上、本発明は薬剤としての本発明調製物に関する。本明細書に記載する配合物は、癌、アレルギー、糖尿病及び／又は心血管疾患、例えば動脈硬化症、を治療するための薬剤の製造において有利に使用することができる。化粧品、薬剤又は治療薬の製造方法には、本発明の方法の工程の１つ及びその方法による生成物の製薬上及び皮膚科学上適合する形態への製剤化が含まれる。また、本発明のアルケン、グリセリド又はグリセリド混合物を製薬上及び皮膚科学上適合する形態に製剤化することができる。

【０１１２】

CLAについて見られたような食品の改善された転換は、例えば病気によって弱体化したヒト又は動物の場合について、より迅速な回復をもたらすことができる。したがって、本発明の調製物を使用して製造した薬剤を、癌、心血管疾患、例えば動脈硬化症（MacDonald,J.J. American College of Nutrition, (2000) 19,111S-118S）、糖尿病（WO99/29317）、アレルギー、肥満及び食事療法を伴う疾患を治療するためにも使用することができる。

【０１１３】

こうして、例えば体重低下（例えば化学療法によるもの）を伴う、例えば比較的長期の疾病後の身体の強化を促進するため、ならびに回復の経過を支援又は促進するために、前記調製物を使用するのが有利である。

【０１１４】

その上、薬剤にはその他の活性化合物、例えば上記の、またその他の活性化合物を含ませることができる。活性化合物は、癌、心血管疾患、例えば動脈硬化症、糖尿病、アレルギーを治療するため、ならびに食餌療法を支援するか、又は本発明の調製物の活性を改善するために、使用することができる。糖尿病を治療するための薬剤には、例えばインスリン、スルホニル尿素、スルホンアミド、リポ酸、ガンマ-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジンジオン、メトホルミン及び／又はアセチルサリチル酸を含ませることができる。癌は例えば：ビンカアルカロイド、アルキル化剤、例えばクロルアンブシル、メルファラン、チオ-TEPA、シクロホスファミド、その他などの細胞増殖抑制剤の添加；アミノプテリン又はメトトレキサートなどの葉酸類似体；あるいは免疫抑制剤、例えばシクロホスファミド及びアザチオプリン、プレドニゾロンなどのグルココルチコイド、又はシクロスポリンの添加により治療する。HIV感染又はAIDSは、例えば逆転写酵素阻害剤及び／又はプロテアーゼ阻害剤の投与によって、治療することができる。アレルギーは例えば：例えばクロモグリキセートを使用した肥満細胞の安定化；例えばH1-抗ヒスタミンによるヒスタミン受容体の遮蔽；アレルギー仲介体の機能的アンタゴニスト、例えばアルファ交感神経様作用薬、アドレナリン、ベータ2-交感神経様作用薬、テオフィリン、イプラトロピウム又はグルココルチコイドによるものにより治療する。心血管疾患は、凝固阻害剤、ACE阻害剤、コレステロール低下剤、スタチン及びフィブレート、ナイアシン、コレスチラミンなどを使用して治療する。

【０１１５】

薬剤には製薬上適合する担体を含ませることができる。好適な製薬上適合する担体の例は先行文献で知られており、また生理学的に無害な塩、例えばリン酸塩緩衝化生理食塩水、水、エマルジョン、例えば油／水エマルジョン、無菌溶液その他が含まれる。無菌溶液は、例えば水性又は非水性溶液とすることができる。水性溶液は例えば水、アルコール／水溶液、エマルジョン若しくは懸濁液であり、塩化ナトリウム溶液、Ringersデキストロース、デキストロースと塩化ナトリウム、その他が含まれる。非水性溶液の例はプロピレン、グリコール、ポリエチレングリコール、植物油、有機エステル、例えばオレイン酸エチルである。その外、この薬剤に上記の好適な添加物の１つを含ませることができる。

【０１１６】

薬剤は慣用の手法で経口又は非経口（皮下、静脈内、筋内、腹腔内）投与することができる。これらを蒸気又は噴霧によって鼻／喉頭窩から投与することもできる。

【０１１７】

投与量は患者の年令、状態及び体重に応じ、また投与タイプにも依存する。一般的に、一日の活性化合物の投与量は経口投与について約0.05～100mg／kg体重、非経口投与について約0.01～20mg／kg体重である。特に好ましいのは0.5～50mg／kgである。

【０１１８】

新規な化合物は慣用の医薬投与剤形、例えば錠剤、フィルム錠剤、カプセル、粉剤、顆粒剤、糖衣錠、坐剤、溶液、ローション、クリーム又はスプレーとして、固体又は液体状態で使用することができる。これらは慣用方法で製造される。この場合の活性化合物は慣用の医薬補助剤、錠剤結合剤、充填剤、保存剤、錠剤崩壊剤、粘性調節剤、エモリエント、湿潤剤、分散剤、乳化剤、溶媒、遅延化剤、抗酸化剤及び／又は噴射ガスなど、とともに加工することができる（H.Suckerら: Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology], Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991、参照）。生成した投与剤には活性化合物が通常0.1～90重量％の量含まれる。

【０１１９】

本発明の薬剤は例えば、不飽和エステル化脂肪酸、特にトリグリセリドを、例えば上記の油及び脂肪の形態で含む植物から粗抽出物を製造し、これを反応させて、製剤化するこ

とによって、製造する。薬剤のための標準的な製造方法は当業者に自明である。

【０１２０】

目的に応じて、使用するグリセリド、例えば使用するCLAの量を調整しなければならない。使用するグリセリドの量は、例えば飼養中に添加する脂肪の量の0.01又は0.1％である。また好ましいのはグリセリド、特にCLAが0.5％、1％、2％又は3％、5％又は10％である。

【０１２１】

動物栄養調製物の場合は、飼養中の脂肪の量に対して添加する油／脂肪の割合は100％までもよい。添加する脂肪の量が飼料中で分析される脂肪含量（総脂肪）を基礎とする場合は、CLAの比率は75％又はそれ以下である。

【０１２２】

別の実施形態において、本発明は本発明の調製物を含むキットにも関する。調製物を１以上の容器中にパックすることができる。本発明の調製物の構成物、例えばアルケン、グリセリド又はグリセリド混合物、さらに上記の添加物をキットに別々に又は１容器に一緒にパックすることができる。このキットは本発明の方法を実施するために使用することができ、またこれを実施するための指示書を含んでいる。

【０１２３】

本明細書の説明中に各種の報告を引用した。（生産者の指示書及び説明書を含む）これらの報告のそれぞれを参照により、本明細書中に組み入れる。しかしこれは前記報告のそれぞれが現実に本発明の先行技術であることを意味するものではない。

【実施例】

【０１２４】

本発明を以下の実施例及び図面によって説明するが、これらは本発明をどんな意味でも限定するものではない。

【０１２５】

実施例

１．アザミ油（Cereol、リノール酸を72％含有）100 gを、アルゴン下、135℃で6時間、1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン（TBD）10gとともに加熱する。混合物を室温にし、1N HClを使用して、溶液を酸性にする。反応溶液を水350mlで2回洗浄する。残りの有機相をジクロロメタン中に取り、ロータリーエバポレーターで7mbar、50℃で濃縮する。トリグリセリドの形態の生成油はGCによって分析することができないので、これをエタノール中のカリウムエトキシドと反応させて、脂肪酸のエチルエステルとする。

【０１２６】

GC結果（エチルエステルとしての脂肪酸）：パルミチン酸6.8％；ステアリン酸3.1％；オレイン酸14.5％；9-シス,11-トランス共役リノール酸35.4％；10-トランス,12-シス共役リノール酸35.8％。

【０１２７】

２．１つの反応ブロックにおいて、それぞれについて、ヒマワリ種子油のエステル交換によって製造し、9シス,12シス-リノール酸エチルエステルの含量が66％である、脂肪酸のエチルエステル10gを、それぞれ塩基1gとともに130℃で加熱した。生成物をGCによって分析した。ピーク面積の百分率を示す。

【表１】

| 触　媒 | LAEE [面積％] | CLAEE [面積％] |
|---|---|---|
| 2-tert-ブチル-1,1,3,3-テトラメチルグアニジン（Barton塩基） | 65.7 | 0.0 |
| 1,5,7-トリアザビシクロ(4.4.0)デカ-5-エン | 0.0 | 63.5 |
| 1,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1-メチル-2H-ピリミジノ-(1,2A)-ピリミジン | 65.9 | 0.0 |
| 2-tert-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン | 65.9 | 0.0 |

【０１２８】

３．9シス,12シス-リノール酸エチルエステル（Aldrich、98％）及びトリリノレイン（Aldrich）を各種の塩基とともに反応させた：分析をGCによって実施した。ピーク面積を示す。

【表２－１】

| No. | 出発物質 | 塩基 | 脂肪酸残基に対する塩基の比率 | 溶媒 | 反応時間／温度 | 分析物 | 出発物質 | リノール酸 | CLA 9c11t | CLA 10t12c | CLA cis/cis | CLA trans/trans |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | LA-EE | ホスファゼン塩基 P4-t-Bu 溶液 (1Mヘキサン溶液) | 120 mol% | THF | 30 min, 30℃ | エチルエステル | 28.1 | - | 32.7 | 36.1 | 0.6 | 0.6 |
| | | | | | 60 min, 30℃ | エチルエステル | 11.1 | - | 40.3 | 44.9 | 0.7 | 0.8 |
| | | | | | 30 min, 0℃ | エチルエステル | - | - | 45.1 | 51.5 | 0.8 | 1.5 |
| | | | | | 60 min, 0℃ | エチルエステル | - | - | 45 | 51 | 0.8 | 2.1 |
| | | | | | 30 min, 20℃ | エチルエステル | - | - | 43.7 | 49.4 | 0.8 | 5.1 |
| | | | | | 120 min, 20℃ | エチルエステル | - | - | 37.9 | 43.9 | 1 | 16 |
| 2 | LA-EE | ホスファゼン塩基 P4-Bu 溶液 (1Mヘキサン溶液) | 10 mol% | 溶媒なし | 1h, 0℃ | エチルエステル | - | - | 46 | 48.8 | 0.9 | 1.4 |
| | | | | | 2h, 0℃ | エチルエステル | - | - | 46.4 | 49.8 | 1 | 2 |
| | | | | | 1h, 20℃ | エチルエステル | - | - | 42.3 | 45.9 | 1 | 3.6 |
| | | | | | 2h, 20℃ | エチルエステル | - | - | 45.2 | 48.8 | 1 | 4.1 |
| | | | | | 1h, 80℃ | エチルエステル | - | - | 44.9 | 48.5 | 1 | 4.9 |
| | | | | | 1h, 120℃ | エチルエステル | - | - | 44.8 | 48.4 | 1 | 4.9 |
| 3 | LA-EE | 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-ウンデカ-7-エン | 10 mol% | 溶媒なし | 1h, 120℃ | エチルエステル | 98.6 | - | - | - | - | - |
| 4 | Trilinolein | ホスファゼン塩基 P4-Bu 溶液 (1Mヘキサン溶液) | 10 mol% | 溶媒なし | 1h, 0℃ | エチルエステル | 73.5 | - | 11.4 | 13.7 | -- | - |

【表２－２】

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | LA-EE | 1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン | 10 mol% | 溶媒なし | 1h, 0℃ | エチルエステル | 99.4 | - | - | - | - |
| | | | | | 1h, 20℃ | エチルエステル | 99.2 | - | - | - | - |
| | | | | | 2h, 20℃ | エチルエステル | 99.3 | - | - | - | - |
| | | | | | 1h, 80℃ | エチルエステル | 99.5 | - | - | - | - |
| | | | | | 1h, 120℃ | エチルエステル | 99 | - | - | - | - |
| 6 | LA-EE | 1,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-99メチル-2H-ピリミド-[1,2-a]ピリミジン | 10 mol% | 溶媒なし | 1h, 0℃ | エチルエステル | 99.3 | - | - | - | - |
| | | | | | 1h, 20℃ | エチルエステル | 99.2 | - | - | - | - |
| | | | | | 2h, 20℃ | エチルエステル | 99.3 | - | - | - | - |
| | | | | | 1h, 80℃ | エチルエステル | 99.6 | - | - | - | - |
| | | | | | 1h, 120℃ | エチルエステル | 99 | - | - | - | - |
| 7 | LA-EE | 1,5,7-トリアザビシクロ-[4.4.0]デカ-5-エン | 10 mol% | 溶媒なし | 1h, 0℃ | エチルエステル | 99.5 | - | - | - | - |
| 8 | Trilinolein | ホスファゼン塩基 P4-Bu 溶液 (1Mヘキサン溶液) | 10 mol% | 溶媒なし | 1h, 20℃ | エチルエステル | 39.7 | - | 19.8 | 24 | - |
| 9 | Trilinolein | 1,5,7-トリアザビシクロ-[4.4.0]デカ-5-エン | 10 mol% | トルエン | 4h, 110℃ | エチルエステル | 71.6 | - | 10.4 | 12.5 | - |
| 10 | Trilinolein | ポリスチレンに結合した1,5,7-トリアザビシクロ-[4.4.0]デカ-5-エン | 10 mol% | トルエン | 4h, 110℃ | エチルエステル | 96.2 | - | - | - | - |
| 11 | LA-EE | 1,8-ジアザビシクロ-[5.4.0]ウンデカ-7-エン | 10 mol% | トルエン | 2h, 110℃ | エチルエステル | 99.2 | - | - | - | - |
| | | | | | 4h, 110℃ | エチルエステル | 99.5 | - | - | - | - |
| | | | | | 6h, 110℃ | エチルエステル | 99.4 | - | - | - | - |

【表２－３】

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 | LA-EE | 1,5,7-トリアザビシクロ-[4.4.0]デカ-5-エン | 10 mol% | トルエン | 2h，還流 | エチルエステル | 76.4 | - | 10.7 | 12 | - | - |
| | | | | | 4h，還流 | エチルエステル | 60 | - | 18.4 | 20.1 | - | - |
| | | | | | 6h，還流 | エチルエステル | 47.6 | - | 24.3 | 26.1 | - | - |
| 13 | LA-EE | 1,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1-メチル-2H-ピリミド-[1,2-a]ピリミジン | 10 mol% | トルエン | 2h，還流 | エチルエステル | 99.4 | - | - | - | - | - |
| | | | | | 4h，還流 | エチルエステル | 97.8 | - | - | - | - | - |
| | | | | | 6h，還流 | エチルエステル | 98.9 | - | - | - | - | - |

４．管中150℃で、リノール酸メチルエステル（66％）を1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.

0]デカ-5-エン（TBD）と連続的に反応させて、共役リノール酸メチルエステルを生成させた。

【０１２９】

アルゴン下、室温で、リノール酸メチルエステル（65.8%）440.7g及びTBD（Fluka、98%）49.9gをフラスコに入れ、150℃に加熱したスチールコイル（内径8mm）にポンプで送り込んだ。スチールコイル内のデッドボリュームは90gである。

【表３】

| No. | リノール酸エチルエステル | CLA-ME 9c11t [面積%] | CLA-ME 10t12c [面積%] | Cis,cis-CLA 異性体 [面積%] | Trans,trans-CLA 異性体 [面積%] | スチールコイル内の反応時間 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 31.5 | 16.9 | 16.9 | 0.7 | 0.3 | 約26 min. |
| 2 | 17.8 | 23.7 | 23.6 | 1.0 | 0.4 | 約68 min. |

【０１３０】

５．Schuchardtら、J.Braz.Chem.Soc., Vol.9, No.3, 199-210, 1998の教示に従う、植物油の1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン（TBD）によるエステル交換の反復：

ヒマワリ種子油（Bonita）80.1g（0.091mol、脂肪酸0.27molと当量）を、メタノール20g（0.62mol）及び1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン（Fluka）0.31g（0.002mol、1mol%に相当）とともに70℃で2時間加熱する。GCを使用して、エステル交換を追跡した。共役リノール酸（CLA）は形成されなかった。

【０１３１】

分析：

【表４】

| 反応時間(分) | パルミチン酸 C16:0 | ステアリン酸 C18:0 | オレイン酸 C18:1 | リノール酸 C18:2 | CLA |
|---|---|---|---|---|---|
| 20 | 6.1 | 4.6 | 23.0 | 63.8 | n.d. |
| 60 | 6.1 | 5.1 | 22.8 | 63.9 | n.d. |
| 90 | 6.1 | 4.4 | 23.5 | 64.0 | n.d. |
| 120 | 6.1 | 4.8 | 23.1 | 64.0 | n.d. |

n.d. 検出せず

【０１３２】

６．管中150℃で、リノール酸メチルエステル（64.4%）を1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0.]デカ-5-エン（TBD）と連続的に反応させて、共役リノール酸メチルエステルを生成させる：

アルゴン下、室温で、リノール酸メチルエステル（64.4%）223.8g及びTBD（Fluka、98%）25.3gをフラスコに入れ、150℃に加熱したスチールコイル（内径2mm）にポンプで送り込んだ。スチールコイル内のデッドボリュームは11.7mLである。これは約9.4gに相当する。ポンピング速度を3g／hに設定した。

【表５】

| No. | 開始時間 | 終了時間 | リノール酸メチルエステル | CLA-ME 9c11t [面積%] | CLA-ME 10t12c [面積%] | Cis,cis-CLA異性体 [面積%] | cis,cis-CLA異性体 [面積%] | 生成物重量 [g] | ステールコイル中の反応時間 [h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 7:40 | 8:30 | | 20.8 | 20.7 | 0.9 | 0.3 | - | - |
| 2 | 8:30 | 9.30 | | 26.4 | 26.3 | 1.0 | 0.3 | 6.5 | - |
| 3 | 9:30 | 10:30 | | 29.0 | 28.9 | 1.2 | 0.4 | 3.3 | 3 |
| 4 | 10:30 | 11:30 | | 30.1 | 30.0 | 1.3 | 0.0 | 2.1 | 4 |
| 5 | 11:30 | 12:30 | | 29.9 | 29.8 | 1.2 | 0.4 | 3.0 | 3 |

【０１３３】

７．リノール酸メチルエステル（64.4%）を1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0.]デカ-5-エン（TBD）及びトルエンとともに還流下で加熱する（115℃）。

【０１３４】

アルゴン下、室温で、リノール酸メチルエステル11.2g（64.4%；0.025mol）、TBD1.05g（Fluka、98%；0008mol）及びトルエン11.2g（0.12mol）をフラスコ中に入れ、その後還流下で加熱する（115℃）。

【表６】

| 反応時間 [h] | リノール酸メチルエステル | CLA-ME 9c11t [面積%] | CLA-ME 10t12c [面積%] | Cis, cis-CLA 異性体 [面積%] | Trans, trans-CLA 異性体 [面積%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 60.8 | 2.7 | 2.6 | - | - |
| 2 | 56.3 | 4.4 | 4.4 | - | - |
| 3 | 49.1 | 8.5 | 8.4 | - | - |
| 4 | 43.3 | 12.0 | 11.8 | - | - |
| 5 | 36.9 | 14.9 | 14.8 | - | - |
| 6 | 31.5 | 17.5 | 17.4 | - | - |

【０１３５】

８．リノール酸メチルエステル（64.4%）を1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0.]デカ-5-エン（TBD）及びキシレン（o、m及びp-キシレンの混合物）とともに還流下で加熱する（145℃）。

【０１３６】

アルゴン下、室温で、リノール酸メチルエステル11.5g（64.4%；0.026mol）、TBD1.04g（Fluka、98%；0.008mol）及びキシレン11.3g（0.11mol）をフラスコ中に入れ、その後還流下で加熱する（145℃）。

【表７】

| 反応時間 [h] | リノール酸メチルエステル | CLA-ME 9c11t [面積%] | CLA-ME 10t12c [面積%] | Cis, cis-CLA 異性体 [面積%] | Trans, trans-CLA 異性体 [面積%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 34.9 | 16.0 | 15.9 | - | - |
| 2 | 16.3 | 24.7 | 24.6 | - | - |
| 3 | 9.4 | 28.1 | 28.0 | - | - |
| 4 | 5.0 | 30.4 | 30.2 | - | - |
| 5 | 2.6 | 31.5 | 31.3 | - | - |
| 6 | 1.5 | 32.0 | 31.8 | - | - |

【０１３７】

９．リノール酸メチルエステル（64.4%）を1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0.]デカ-5-エン（TBD）及びジエチレングリコールジメチルエーテルとともに140℃に加熱する。

【０１３８】

アルゴン下、室温で、リノール酸メチルエステル11.6g（64.4%；0.026mol）、TBD1.05g（Fluka、98%；0.008mol）及びDEGDM11.5g（0.09Mol）をフラスコ中に入れ、その後140℃に加熱する。

【表８】

| 反応時間 [h] | リノール酸メチルエステル | CLA-ME 9c11t [面積%] | CLA-ME 10t12c [面積%] | Cis, cis-CLA 異性体 [面積%] | Trans, trans-CLA 異性体 [面積%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 40.9 | 9.7 | 9.6 | - | - |
| 2 | 19.5 | 21.1 | 21.0 | - | - |
| 3 | 10.9 | 25.4 | 25.3 | - | - |
| 4 | 6.8 | 26.0 | 25.9 | - | - |
| 5 | 5.6 | 28.6 | 28.5 | - | - |
| 6 | 4.2 | 28.8 | 28.7 | - | - |

【０１３９】

１０．リノール酸メチルエステル（64.4%）を1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0.]デカ-5

-エン（TBD）及びメシチレンとともに還流下で加熱する（168℃）。

【０１４０】

アルゴン下、室温で、リノール酸メチルエステル11.6g（64.4％；0.026mol）、TBD1.03g（Fluka、98％；0.007mol）及びDEGDM11.8g（0.1mol）をフラスコ中に入れ、その後168℃に加熱する。

【表９】

| 反応時間 [h] | リノール酸メチルエステル | CLA-ME 9c11t [面積%] | CLA-ME 10t12c [面積%] | Cis,cis-及び trans,trans-CLA 異性体 [面積%] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 27.2 | 18.8 | 18.8 | 0.4（t,t のみ） |
| 2 | 3.5 | 30.0 | 29.9 | 1.3 |
| 3 | 0.8 | 31.1 | 31.0 | 2.2 |
| 4 | 0.7 | 30.9 | 30.8 | 2.6 |
| 5 | 0.5 | 30.4 | 30.4 | 2.6 |
| 6 | 0 | 27.8 | 27.6 | 希薄過ぎる |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | | FI | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A61P*** | ***3/04*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｋ | 31/231 | |
| ***A61P*** | ***3/10*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 3/04 | |
| ***A61P*** | ***9/00*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 3/10 | |
| ***A61P*** | ***35/00*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 9/00 | |
| ***A61P*** | ***37/08*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 35/00 | |
| ***C07C*** | ***69/587*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 37/08 | |
| *C07B* | *61/00* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｃ | 69/587 | |
| | | | Ｃ０７Ｂ | 61/00 | ３００ |

(72)発明者　プトック，アルネ
ドイツ連邦共和国　６７０６７　ルードヴィッヒスハーフェン，ティロラー　シュトラーセ　３３
(72)発明者　バルデニウス，カイ－ウヴェ
ドイツ連邦共和国　６７０６３　ルードヴィッヒスハーフェン，スペルリンクガッセ　１
(72)発明者　ケラー，アンドレアス
ドイツ連邦共和国　７６７２６　ゲルメスハイム，ハルマン－グマイナー－シュトラーセ　１１

審査官　中島　庸子

(56)参考文献　特開平１０－１３０１９９（ＪＰ，Ａ）
特公昭４３－０２５１５０（ＪＰ，Ｂ１）
特開昭４９－０６７９０９（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９９／０５６７８０（WO，Ａ１）
国際公開第０１／０１７４９８（WO，Ａ１）
特表２００１－５０８８１２（ＪＰ，Ａ）
特表２００３－５０８４７９（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07C 67/333
A23K 1/16
A23L 1/30
A61K 31/201
A61K 31/231
A61P 3/04
A61P 3/10
A61P 9/00
A61P 35/00
A61P 37/08
C07C 69/587
C07B 61/00