



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 15 750 T2** 2004.04.29

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 875 514 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 15 750.8**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 107 843.9**

(96) Europäischer Anmeldetag: **29.04.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.11.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **25.06.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.04.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07F 9/655**
A61K 7/48

(30) Unionspriorität:

11309297 30.04.1997 JP

(73) Patentinhaber:

Showa Denko K.K., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:

Strehl, Schübel-Hopf & Partner, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Suzuki, Masahiro, Sanbu-gun, Chiba, 299-3234,
JP; Tsuzuki, Toshi, Chiba-shi, Chiba 267-0056, JP;
Itoh, Shinobu, Tokyo 105-8518, JP; Ogata, Eiji,
Tokyo 105-8518, JP**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von Ascorbinsäurederivaten**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung eines Ascorbinsäurederivats.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Zu den Wirkungen von Ascorbinsäure gehören die Hemmung der Fettoxidation, Beschleunigung der Kollagenbildung, Verlangsamung der Melaninbildung, Verbesserung der Immunfunktionen und Ähnliches. Aus diesen Gründen wurde Ascorbinsäure bisher für medizinische Präparate, landwirtschaftliche Chemikalien, Tierarzneimittel, Nahrungsmittel, Futtermittel, kosmetische Präparate und Ähnliches verwendet. Die Ascorbinsäure ist schlecht haltbar und schwer fettlöslich. Dementsprechend ist ihre kumulierte Menge in den Zellen nach Durchdringen der Zellmembran beschränkt und die physiologische Wirkung des Vitamin C erreicht kein befriedigendes Ausmaß.

[0003] Um dies zu bewältigen, wurden zahlreiche Derivate vorgeschlagen, in denen die im Endiol-Teil in 2- oder 3-Position vorhandene Hydroxylgruppe, die leicht oxidierbar ist, zur Verbesserung der Stabilität in einen Phosphorsäureester übergeführt (wie beispielsweise in JP-B-52-1819 (der hierin verwendete Ausdruck „JP-B“ bedeutet „geprüfte Japanische Patentveröffentlichung“) oder US-A-5 110 951 und JP-A-02-279690 (der hierin verwendete Ausdruck „JP-A“ bedeutet „ungeprüfte, veröffentlichte Japanische Patentanmeldung“)) oder mit einer Fettsäure acyliert wurde, wobei die Fettlöslichkeit verbessert wurde (wie beispielsweise in JP-A-59-170085 oder EP-A-0121758).

[0004] Den herkömmlichen Ascorbinsäurederivaten mit befriedigend verbesserter Stabilität (zum Beispiel Magnesium L-Ascorbinsäure-2-phosphat) mangelt es noch an ausreichender Fettlöslichkeit.

[0005] JP-A-58-222078 schlägt einen 6-O-Alkanoyl-ascorbinsäure-2- oder -3-phosphorsäureester als neue Verbindung mit verbesserter Stabilität und ausreichender Fettlöslichkeit vor. Seine Alkanoylgruppe besteht aus weniger als 11 Kohlenstoffatomen, und nur eine Pivaloylgruppe wird als ein Beispiel davon, offenbart. Die erfindungsgemäße Verbindung kann nicht durch das in JP-A-58-222078 offenbarte Verfahren erhalten werden. Weiterhin besitzt die darin offenbarte neue Verbindung weder ausreichend verbesserte Stabilität noch Fettlöslichkeit.

[0006] JP-A-61-152613 beschreibt ein Kosmetikum, das einen höheren 6-O-Acylascorbinsäure-2-phosphorsäureester enthält. In dieser Patentveröffentlichung: ist erstens eine Überführung in einen Schwefelsäureester, aber nicht in einen Phosphorsäureester beschrieben; wurde zweitens das so erhaltene Ascorbinsäurederivat nicht identifiziert; sind drittens die Ergebnisse der Beispiele ähnlich denen aus JP-A-61-151107, worin dasselbe Experiment durchgeführt wurde, mit Ausnahme, dass ein höherer 6-O-Acylascorbinsäure-2-schwefelsäureester verwendet wird.

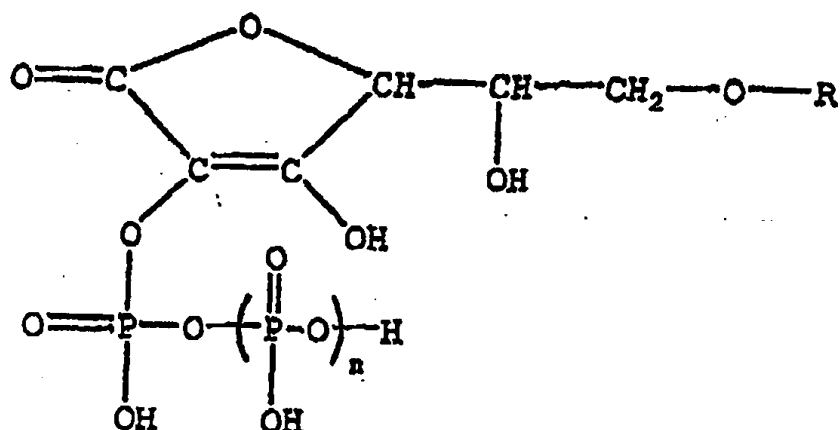
[0007] EP 0339486 und die Deutsche Patentveröffentlichung DE 4000397 A1 schlagen Verbindungen wie 6-O-Octadecanoyl-2-(O*,O*-diethylphosphoryl)-ascorbinsäure vor.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0008] Eine erfindungsgemäße Aufgabe besteht darin, ein industrielles Verfahren zur einfachen Herstellung eines Ascorbinsäurederivats bereitzustellen. Unter diesen Umständen haben die Erfinder umfassende Untersuchungen durchgeführt.

[0009] Die oben erwähnten erfindungsgemäßen Aufgaben wurden erreicht durch Bereitstellung:

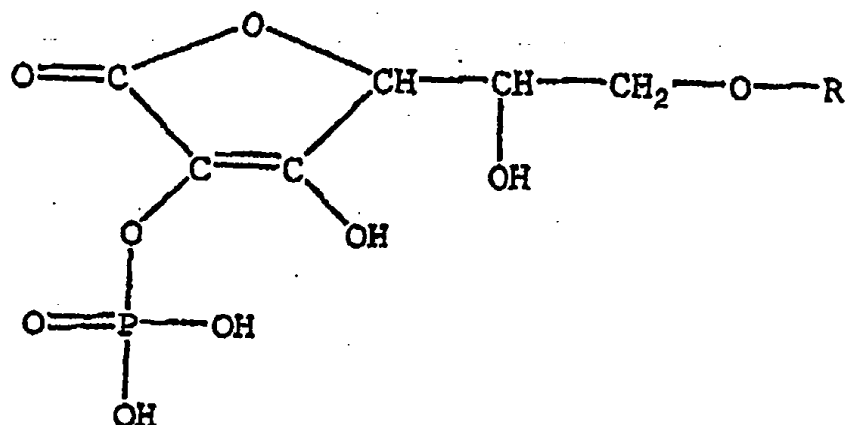
1. eines Verfahrens zur Herstellung eines Ascorbinsäurederivats, das durch die folgende Formel (1)



(1)

dargestellt ist, oder eines Salzes davon, worin R eine Acylgruppe mit 11 oder mehr Kohlenstoffatomen darstellt und n gleich 0, 1 oder 2 ist, welches die Umsetzung eines Ascorbinsäure-2-phosphorsäureesters oder 2-Pyrophosphorsäureesters oder 2-Triphosphorsäureesters und/oder eines Salzes davon mit mindestens einer Fettsäure, Fettsäureesters und eines Salzes davon, unter Bildung einer durch die Formel (1) dargestellten Verbindung, oder eines Salzes davon, umfasst, worin R eine Acylgruppe mit 11 oder mehr Kohlenstoffatomen darstellt und n gleich 0, 1 oder 2 ist;

2. eines Verfahrens zur Herstellung eines Ascorbinsäurederivats, das durch die folgende Formel (2) dargestellt ist, oder eines Salzes davon, welches die Umsetzung eines Ascorbinsäure-2-phosphorsäureesters und/oder eines Salzes davon mit mindestens einer Fettsäure, eines Fettsäureesters und eines Salzes davon, unter Bildung einer durch die folgende Formel (2) dargestellten Verbindung, oder eines Salzes davon, umfasst:



(2)

worin R eine Acylgruppe mit 11 oder mehr Kohlenstoffatomen darstellt und n gleich 0, 1 oder 2 ist;

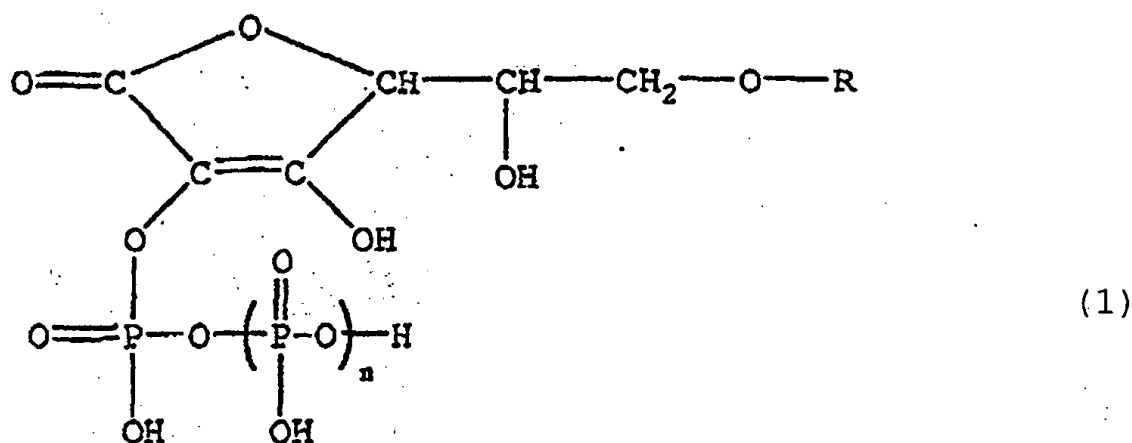
3. eines Verfahrens zur Herstellung eines Ascorbinsäurederivats nach 1. oder 2., wobei die Reaktionsstufe eine Reaktion in Gegenwart eines Kondensationsmittels umfasst;

4. eines Verfahrens zur Herstellung eines Ascorbinsäurederivats nach 1. oder 2., wobei die Reaktionsstufe eine Reaktion in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure umfasst.

BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

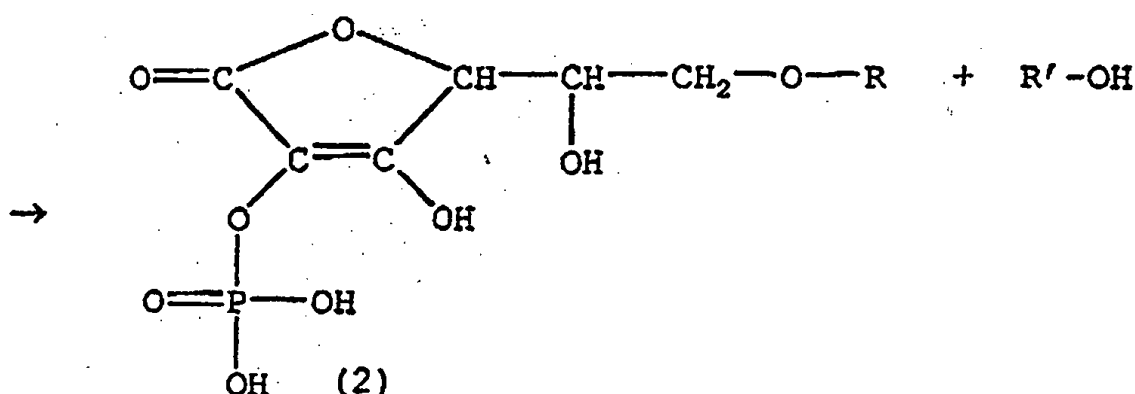
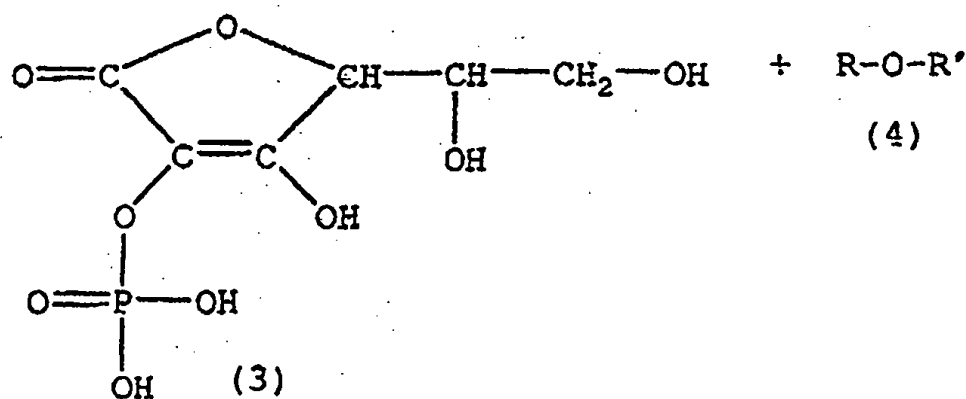
[0010] Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend genau beschrieben.

[0011] Das erfindungsgemäße Ascorbinsäurederivat wird durch die folgende Formel (1), oder ein Salz davon, dargestellt



worin R eine Acylgruppe darstellt und n gleich 0, 1 oder 2 ist. Diese Verbindung ist stabil und schwer oxidierbar; da sie in 2-Position verestert ist. Weiterhin ist sie ein Monoester einer höheren Fettsäure mit 11 oder mehr Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 12 bis 18 Kohlenstoffatomen. Daher besitzt diese Verbindung ausreichende Fettlöslichkeit und erleichtert die zelluläre Aufnahme. Weiterhin wird die erfindungsgemäße Verbindung einfach biologisch in Ascorbinsäure überführt, da die Phosphorsäuregruppe in 2-Position vollständig durch Phosphatase in vivo hydrolysiert wird und da der höhere Fettsäureester ein Ester, der empfindlich gegenüber der Lipase- oder Esteraseaktivität ist, mit einem primären Alkohol (6-Position) ist.

[0012] Die durch die Formel (1) dargestellte Verbindung, oder ein Salz davon; kann gemäß dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden (im Falle von n = 0 in Formel (1)):



worin R eine Acylgruppe mit 11 oder mehr Kohlenstoffatomen und R' ein Wasserstoffatom, ein Kation oder eine Alkylgruppe darstellt.

[0013] Genauer wird ein Ascorbisäure-2-phosphat (3) und/oder ein Salz davon mit (4), das mindestens eine Fettsäure, ein Ester davon und ein Salz davon ist, unter Herstellung eines Ascorbinsäure-2-phosphat-6-fettsäureesters (2) oder ein Salz davon umgesetzt. Diese Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels durchgeführt. Wird zum Beispiel Schwefelsäure als Kondensationsmittel verwendet, werden

konzentrierte Schwefelsäure, ein Ascorbinsäure-2-phosphat und eine Fettsäure oder ein Ester davon oder ein Salz davon gemischt und umgesetzt. Der Fettsäureester (Formel (4), worin R' eine Alkylgruppe ist) ist vorzugsweise ein Niederalkylester wie Methyl ester oder Ethylester.

[0014] Die Ausgangsstoffe können in äquimolaren Mengen eingesetzt werden. Solange keine Probleme während der Reinigung oder Isolierung auftreten, kann ein Teil in leichtem Überschuss vorliegen.

[0015] Die Reaktionsdauer und die Reaktionstemperatur variieren in Abhängigkeit davon, ob die Fettsäure eine freie Säure, ein Ester oder ein Salz davon ist, ihrer Art und der Menge des Kondensationsmittels. Jedoch liegt die Reaktionsdauer im Allgemeinen zwischen 1 und 120 Stunden, vorzugsweise zwischen 10 und 60 Stunden, und die Reaktionstemperatur zwischen 5 und 70°C, vorzugsweise zwischen 15 und 30°C. Die durch die Ausgangsstoffe oder den Katalysator in die Reaktionslösung eingebrachte Wassermenge ist geeigneter Weise zwischen 10% oder weniger, vorzugsweise 2% oder weniger.

[0016] Wird bei dieser Reaktion ein Lösungsmittel verwendet, kann die Schwefelsäure als Kondensationsmittel gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet werden, oder das Lösungsmittel kann unter anderen, worin die Ausgangsstoffe löslich sind, ausgewählt werden.

[0017] Die Reinigung oder Isolierung kann durch Verwendung bekannter Verfahren wie Lösemittel extraktion, Waschen, Aussalzen oder Säulenchromatographie durchgeführt werden. Zum Beispiel kann der somit erhaltene Ester oder ein Salz durch Extraktion mit Ether oder Waschen mit Hexan gereinigt oder isoliert werden. Der so erhaltene Ester oder ein Salz können, falls erforderlich, weiter isoliert werden oder durch Umkehrphasenchromatographie oder Ähnliches gereinigt werden.

[0018] Das Salz der durch die Formel (2) dargestellten Verbindung kann als Salz mit der korrespondierenden Base durch Neutralisieren des so erhaltenen höheren Ascorbinsäure-2-phosphat-6-fettsäureesters mit einer geeigneten Base (z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Magnesiumhydroxid, Kalziumhydroxid, Ammoniak, Ethanolamine, Diethanolamine, Triethanolamin, Dicyclohexylamin) beispielsweise in einem Lösungsmittel, das den Ester löst, wie Wasser oder Methanol erhalten werden.

[0019] Bevorzugte Beispiele des Salzes umfassen Alkalimetalle, Erdalkalimetalle, Aluminium, Eisen, Zink und Bismut. Darunter sind Alkalimetalle wie Natrium und Kalium und Erdalkalimetalle wie Kalzium und Magnesium mehr bevorzugt.

[0020] Die Hydroxylgruppe in 3- oder 4-Position der durch die Formel (2) dargestellten Verbindung kann durch herkömmliche bekannte Gruppen, die einfach in eine Hydroxylgruppe überführt werden können, geschützt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen tragen so eine Schutzgruppe.

[0021] Diese Reaktion kann nicht nur auf die Herstellung eines höheren 6-O-Fettsäureesters eines erfindungsgemäßen Ascorbinsäure-2-phosphats angewendet werden, sondern auch auf die Herstellung eines niedrigeren 6-O-Fettsäureesters davon.

[0022] Bei den erfindungsgemäßen Ascorbinsäurederivaten ist die L-Form hinsichtlich seiner Vitamin C-Aktivität bevorzugt. Im Speziellen ist der höhere Fettsäureester in 6-Position hinsichtlich seiner Fettlöslichkeit vorzugsweise ein Laurinsäureester, ein Myristinsäureester, ein Palmitinsäureester oder ein Stearinsäureester.

BEISPIELE

[0023] Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele erklärt, jedoch soll die vorliegende Erfindung nicht auf diese Beispiele beschränkt sein.

Beispiel 1

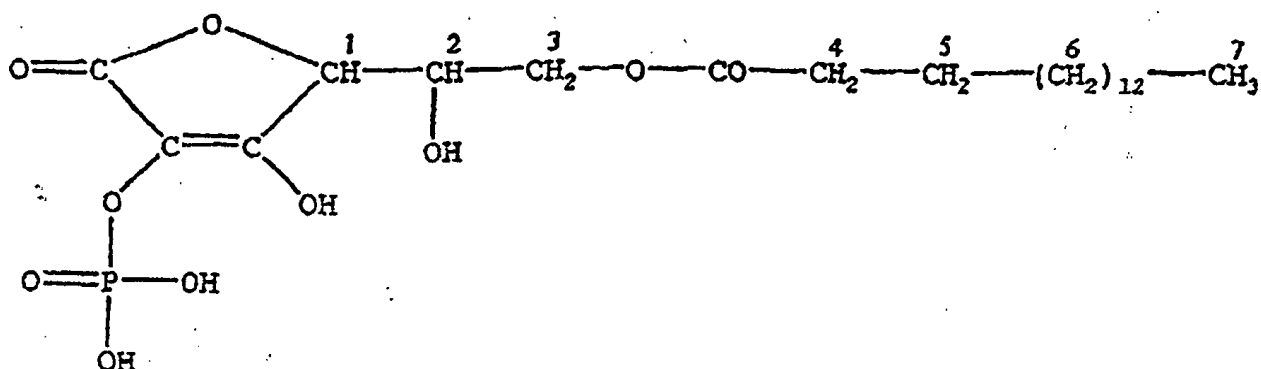
L-Ascorbinsäure-2-phosphat-6-palmitat:

[0024] 10 mmol (3,8 g) Magnesium L-Ascorbinsäure-2-phosphat wurden in 60 mL konzentrierter Schwefelsäure gelöst und zu der erhaltenen Lösung wurden 15 mmol (3,8 g) Palmitinsäure gegeben. Die so erhaltene gemischte Lösung wurde homogen gerührt und nach Ruhen bei Raumtemperatur über 24 Stunden wurde die Reaktionsmischung in 300 mL Eiswasser geschüttet. Der Niederschlag wurde zweimal mit 200 mL Diethylether extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt und mit 300 mL 2 N Salzsäure, die 30% Isopropanol enthielt, gewaschen und der Diethylether durch Destillation unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde zweimal mit etwa 200 mL n-Hexan gewaschen und dann unter Erhalt von 3,2 g L-Ascorbinsäure-2-phosphat-6-palmitat (Ausbeute: 65%) unter reduziertem Druck getrocknet. Zahlreiche analytische Daten der so hergestellten Verbindung sind unten gezeigt.

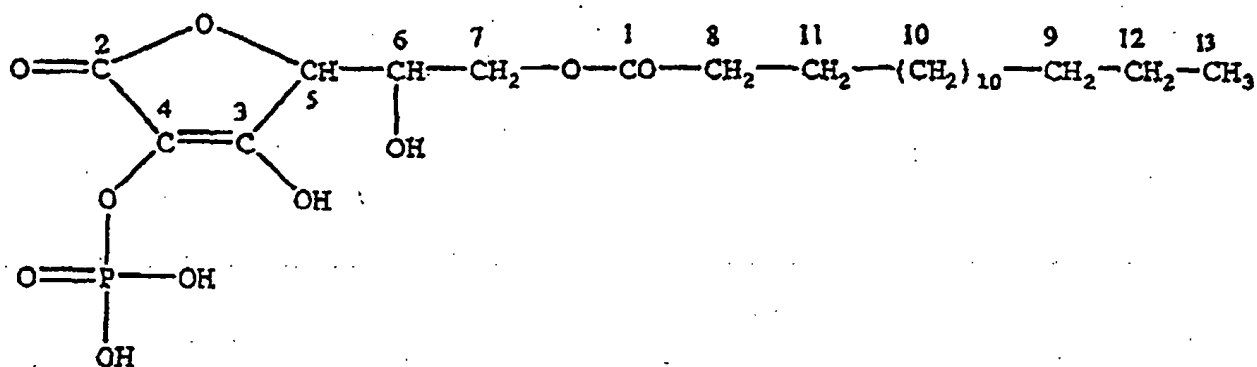
MS m/z = 493 [M-H], 495 [M+H], 517 [M+Na]

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, CD_3OD δ : 0,90 (3H, t, J=6, 9 Hz, 7-H), 1,29 (24H, s, 6-H), 1,63 (2H, hep, J=7, 3 Hz, 5-H), 2,38 (2H, t, J=7, 4 Hz, 4-H), 4,12–4,30 (3H, m, 2, 3-H), 4,87 (1H, t, J=1, 7 Hz, 1-H)

[0025] Die Nummerierung zur Zuordnung der $^1\text{H-NMR}$ Signale ist wie folgt.



^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 14,4 (1C, s, 13-C), 23,7 (1C, 12-C), 25,9 (1C, s, 11-C), 30,2–30,7 (10C, s, 10-C), 33,0 (1C, s, 9-C), 34,9 (1C, s, 8-C), 65,5 (1C, s, 7-C), 67,9 (1C, s, 6-C), 77,2 (1C, s, 5-C), 115,3 (1C, d, $J=5, 7$ Hz, 4-C), 160,4 (1C, d, $J=3,8$ Hz, 3-C), 170,5 (1C, d, $J=6, 1$ Hz, 2-C), 175,1 (1C, s, 1-C)
 [0026] Die Nummerierung zur Zuordnung der ^{13}C -NMR Signale ist wie folgt.



Beispiel 2

L-Ascorbinsäure-2-phosphat-6-palmitat:

[0027] Die Reaktion wurde in der selben Weise wie Beispiel 2 mit dem Unterschied durchgeführt, dass Natrium L-Ascorbinsäure-2-phosphat anstelle des Magnesium L-Ascorbinsäure-2-phosphats verwendet wurde. Als Ergebnis wurden 3,7 g L-Ascorbinsäure-2-phosphat-6-palmitat erhalten (Ausbeute: 75%).

Beispiel 3

L-Ascorbinsäure-2-phosphat-6-stearat:

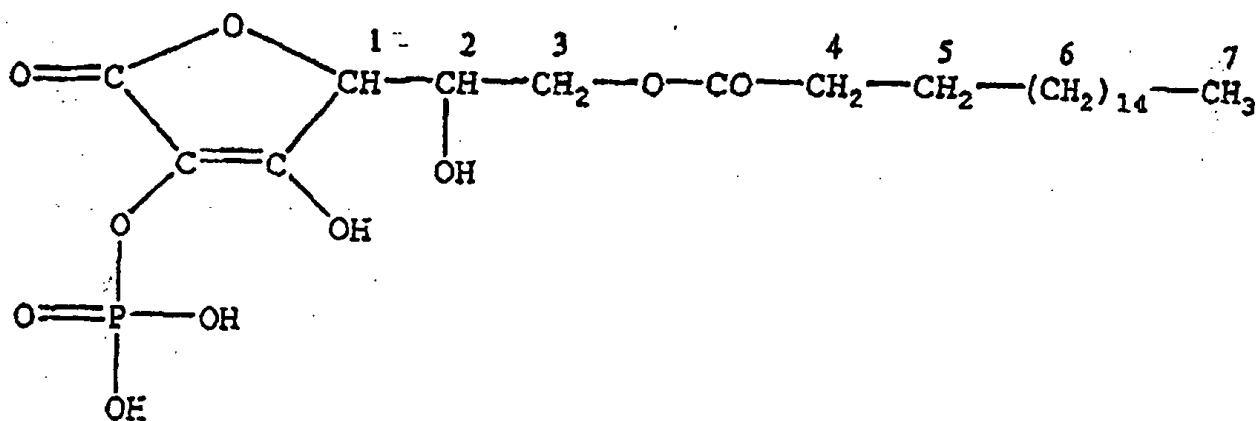
[0028] Die Reaktion wurde in der selben Weise wie Beispiel 1 mit dem Unterschied durchgeführt, dass Methylstearat anstelle der Palmitinsäure unter Erhalt von 4,2 g L-Ascorbinsäure-2-phosphat-6-stearat (Ausbeute: 81%) verwendet wurde.

[0029] Zahlreiche analytische Daten der so hergestellten Verbindung sind unten gezeigt.

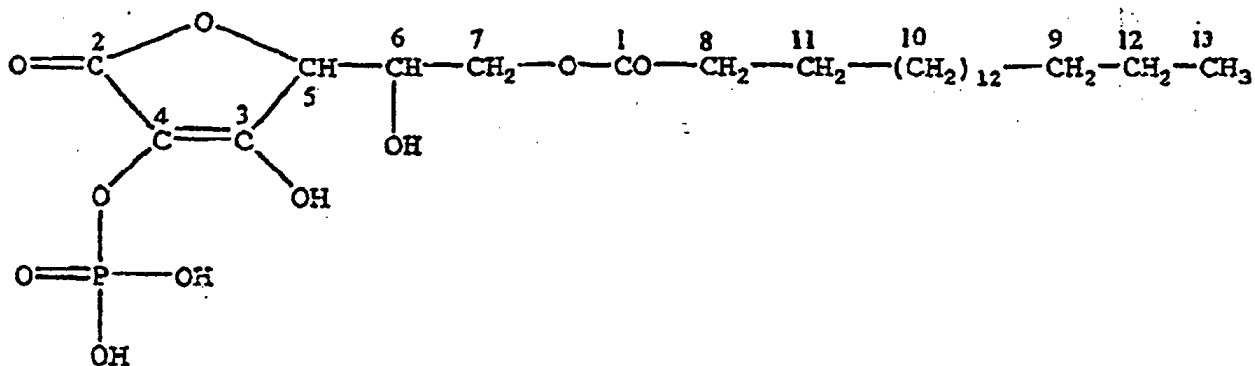
MS m/z = 521 [M-H], 523 [M+H], 545 [M+Na]

^1H -NMR 400 MHz, CD_3OD) δ : 0,90 (3H, t, $J=6, 8$ Hz, 7-H), 1,29 (28H, s, 6-H), 1,61 (2H, hep, $J=7, 2$ Hz, 5-H), 2,37 (2H, t, $J=7,3$ Hz, 4-H), 4,11–4,31 (3H, m, 2, 3-H), 4,86 (1H, t, $J=7,1$ Hz, 1-H)

[0030] Die Nummerierung zur Zuordnung der ^1H -NMR Signale ist wie folgt.



^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 14,4 (1C, s, 13-C), 23,7 (1C, s, 12-C), 26,0 (1C, s, 11-C), 30,2–30,7 (12C, s, 10-C), 33,0 (1C, s, 9-C), 34,8 (1C, s, 8-C), 65,6 (1C, s, 7-C), 68,0 (1C, s, 6-C), 77,3 (1C, s, 5-C), 115,3 (1C, d, $J=6,1$ Hz, 4-C), 160,3 (1C, d, $J=3,8$ Hz, 3-C), 170,5 (1C, d, $J=6,1$ Hz, 2-C), 175,1 (1C, s, 1-C)
 [0031] Die Nummerierung zur Zuordnung der ^{13}C -NMR Signale ist wie folgt.



Beispiel 4

L-Ascorbinsäure-2-phosphat-6-laurat:

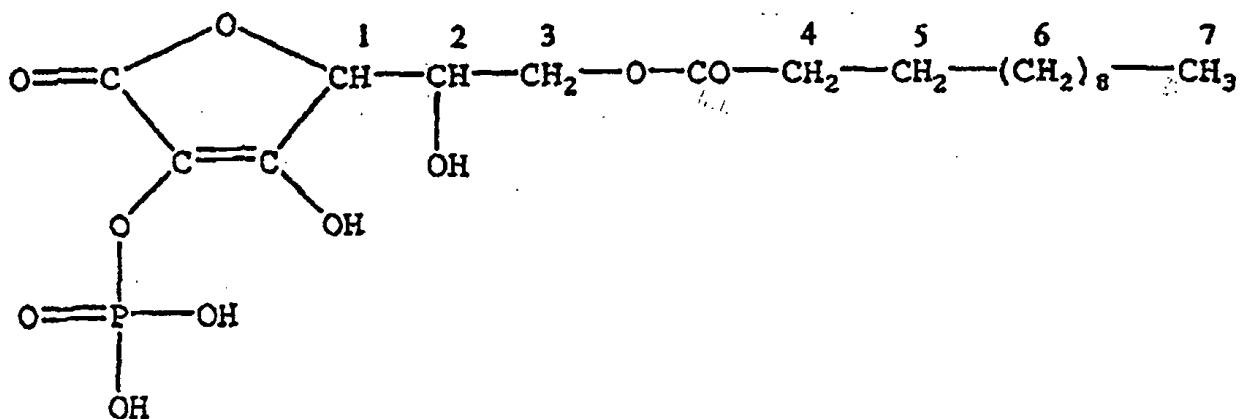
[0032] Die Reaktion wurde in der selben Weise wie Beispiel 1 mit dem Unterschied durchgeführt, dass Natriumlaurat anstelle der Palmitinsäure verwendet wurde. Als Ergebnis wurden 2,2 g L-Ascorbinsäure-2-phosphat-6-laurat (Ausbeute: 50%) erhalten.

[0033] Zahlreiche analytische Daten der so hergestellten Verbindung sind unten gezeigt.

MS m/z = 439 $[\text{M}+\text{H}]$, 461 $[\text{M}+\text{Na}]$, 483 $[\text{M}+2\text{Na}]$, 505 $[\text{M}+3\text{Na}]$

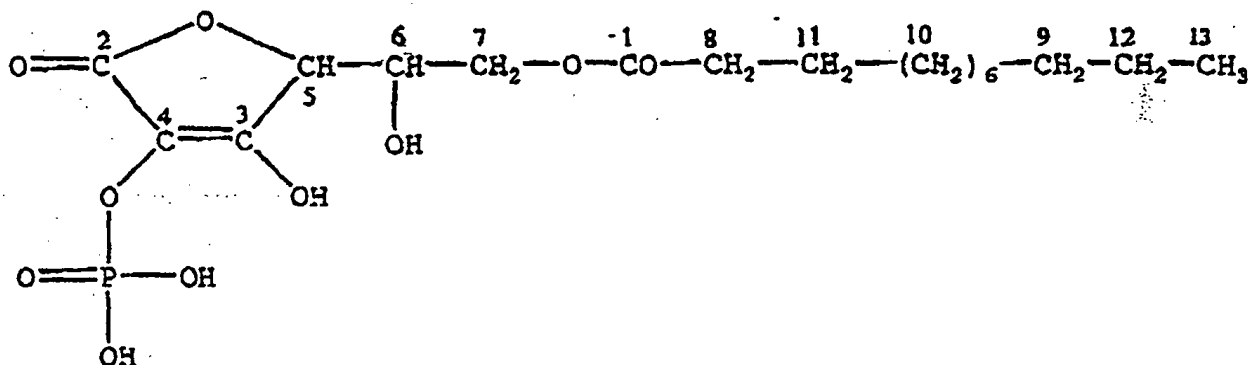
^1H -NMR (400 MHz, CD_3OC) δ : 0,90 (3H, t, $J=6,9$ Hz, 7-H), 1,29 (16H, s, 6-H), 1,63 (2H, hep, $J=7,3$ Hz, 5-H), 2,38 (2H, t, $J=7,3$ Hz, 4-H), 4,11–4,30 (3H, m, 2, 3-H), 4,86 (1H, t, $J=1,7$ Hz, 1-H)

[0034] Die Nummerierung zur Zuordnung der ^1H -NMR Signale ist wie folgt.



^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 14,4 (1C, s, 13-C), 23,7 (1C, s, 12-C), 25,9 (1C, s, 11-C), 30,1–30,7 (6C, s, 10-C), 33,0 (1C, s, 9-C), 34,8 (1C, s, 8-C), 65,5 (1C, s, 7-C), 67,9 (1C, s, 6-C), 77,2 (1C, s, 5-C), 115,2 (1C, d, $J=5,4$ Hz, 4-C), 160,5 (1C, d, $J=3,8$ Hz, 3-C), 170,5 (1C, d, $J=6,1$ Hz, 2-C), 175,1 (1C, s, 1-C)

[0035] Die Nummerierung zur Zuordnung der ^{13}C -NMR Signale ist wie folgt.



Beispiel 5

Magnesiumsalz des L-Ascorbinsäure-2-phosphat-6-palmitats:

[0036] Das erfindungsgemäße L-Ascorbinsäure-2-phosphat-6-palmitat wurde bis zu einer Konzentration von 2 mM in gereinigtes Wasser gegeben und hierzu zur Neutralisation schrittweise unter Rühren Magnesiumoxid gegeben (pH: etwa 8). Als Ergebnis wurde das Magnesiumsalz des L-Ascorbinsäure-2-phosphat-6-palmitats erhalten.

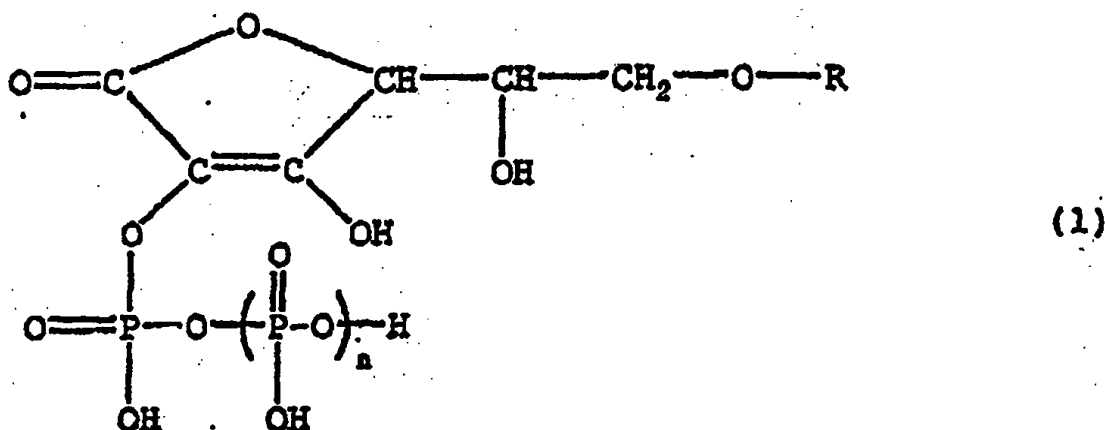
Beispiel 6

Natriumsalz des L-Ascorbinsäure-2-phosphat-6-palmitats:

[0037] Das erfindungsgemäße L-Ascorbinsäure-2-phosphat-6-palmitat wurde bis zu einer Konzentration von 20 mM in Methanol gelöst und das selbe Volumen einer 60 mM Natriumhydroxid- Methanollösung unter Rühren dazugemischt. Die Lösung wurde filtriert und der Niederschlag gesammelt, mit einer kleinen Menge Methanol gewaschen und unter Erhalt des Natriumsalzes des L-Ascorbinsäure-2-phosphat-6-palmitats als pulverförmiges Produkt unter reduziertem Druck getrocknet.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Ascorbinsäurederivats, das durch die folgende Formel (1)



dargestellt ist, oder eines -Salzes davon, welches die Umsetzung eines Ascorbinsäure-2-phosphorsäureesters oder 2-Pyrophosphorsäureesters oder 2-Triphosphorsäureesters und/oder eines Salzes davon mit mindestens einer Verbindung umfaßt, die unter Fettsäuren, Fettsäureestern und deren Salzen ausgewählt ist.

2. Verfahren zur Herstellung eines Ascorbinsäurederivats nach Anspruch 1, welches die Umsetzung eines Ascorbinsäure-2-phosphorsäureesters und/oder eines Salzes davon mit mindestens einer der folgenden Verbindungen: einer Fettsäure, eines Esters davon und eines Salzes davon, unter Bildung einer Verbindung nach Anspruch 1 umfaßt, worin n 0 ist.

3. Verfahren zur Herstellung eines Ascorbinsäurederivats nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Reaktion in Gegenwart eines Kondensationsmittels durchgeführt wird.

4. Verfahren zur Herstellung eines Ascorbinsäurederivats nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Reaktion in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen