



(11) *Número de Publicação:* PT 99786 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 7)
C07C403/24 A C07C403/22 B
C07F007/18 B

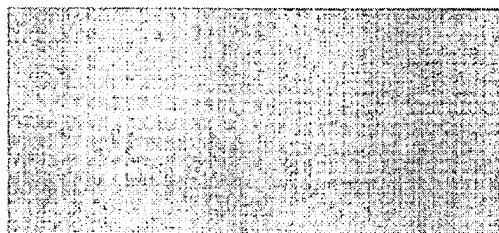
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1991.12.12	(73) <i>Titular(es):</i> NEUROSEARCH A/S PEDERSTRUPVEJ 93 DK-2750 BALLERUP DINAMARCA DK
(30) <i>Prioridade:</i> 1990.12.12 US 626573	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1992.11.30	(72) <i>Inventor(es):</i> PETER MOLDT DK
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 02-Jan 2001.02.12	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE INTERMEDIARIOS DA ASTAXANTINA

(57) *Resumo:*

PROCESSO DE PREPARAÇÃO; ASTAXANTINA



DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99786

REQUERENTE: NEUROSEARCH A/S, dinamarquesa, com sede em
Smedeland 26, DK-2600 Glostrup, Dinamarca

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de intermediários da
astaxantina"

INVENTORES: Peter Moldt

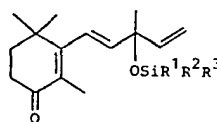
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América em 12 de Dezembro de 1990 sob o
n.º 07/626 573.

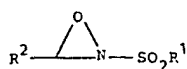
"Processo de preparação de intermediários da astaxantina"

R E S U M O

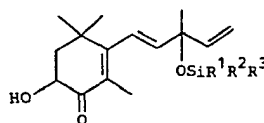
O presente invento refere-se ao processo de preparação de novos compostos úteis na produção de astaxantina. Os novos intermediários são obtidos oxidando um composto possuindo a fórmula



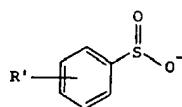
com um composto possuindo a fórmula



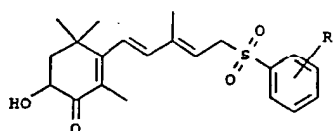
de modo a obter o intermediário de fórmula



e fazendo reagir este com um composto tendo a fórmula



para obter o intermediário de fórmula



MEMÓRIA DESCRITIVA

Domínio do invento

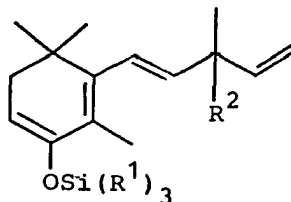
O presente invento refere-se a um processo de preparação de novos intermediários úteis no fabrico de astaxantina. Além disso, o presente invento está relacionado com um processo para o fabrico de astaxantina, utilizando os mencionados intermediários.

Objectivos do invento

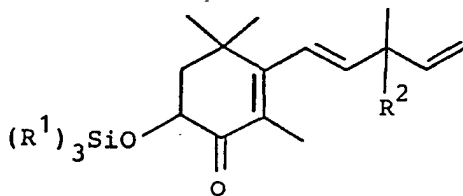
É um objectivo do presente invento proporcionar novos compostos chave para o fabrico de astaxantina, assim como novos processos para a produção da mesma.

Antecedentes do invento

A arte anterior mais próxima do invento está descrita na USP 4 585 885 em que um composto tendo a fórmula



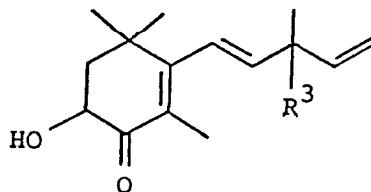
em que R² é um grupo trialquilsiloxi ou um grupo éter, é oxidado com um ácido percarboxílico para formar um composto tendo a fórmula



em que R² é tal como acima.

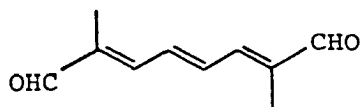
Este composto é então transformado num composto tendo a

fórmula



em que R^3 é um alquiléter ou um grupo hidroxil.

Este composto é então transformado num composto de Wittig, que após reacção com um composto de fórmula



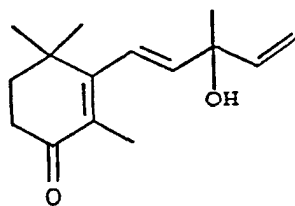
dá origem à astaxantina.

Descrição detalhada

O novo processo do presente invento é executado de modo muito mais conveniente, por evitar a utilização de perácidos e permitir uma muito mais directa abordagem da produção de astaxantina.

O novo processo e os novos intermediários do invento estão ilustrados no esquema abaixo

1

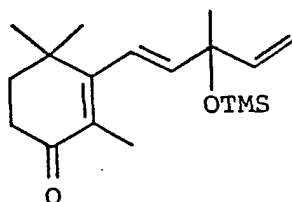


composto da USP 4,098,827
bem conhecido

Passo 1

TMSCL (cloreto de trimetilsililo) em
triethylamina, cloreto de metileno

2

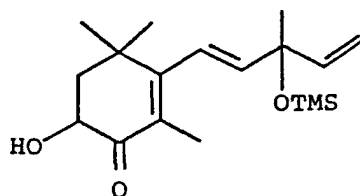


Passo 2

- 1) NaHMDS (em THF)
- 2)
- 3) HOAc

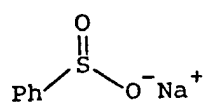
Novo Processo

3



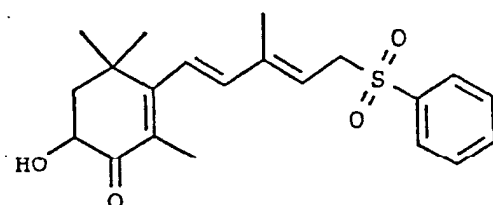
Novo Processo

Passo 3



(em HOAc) Novo Processo

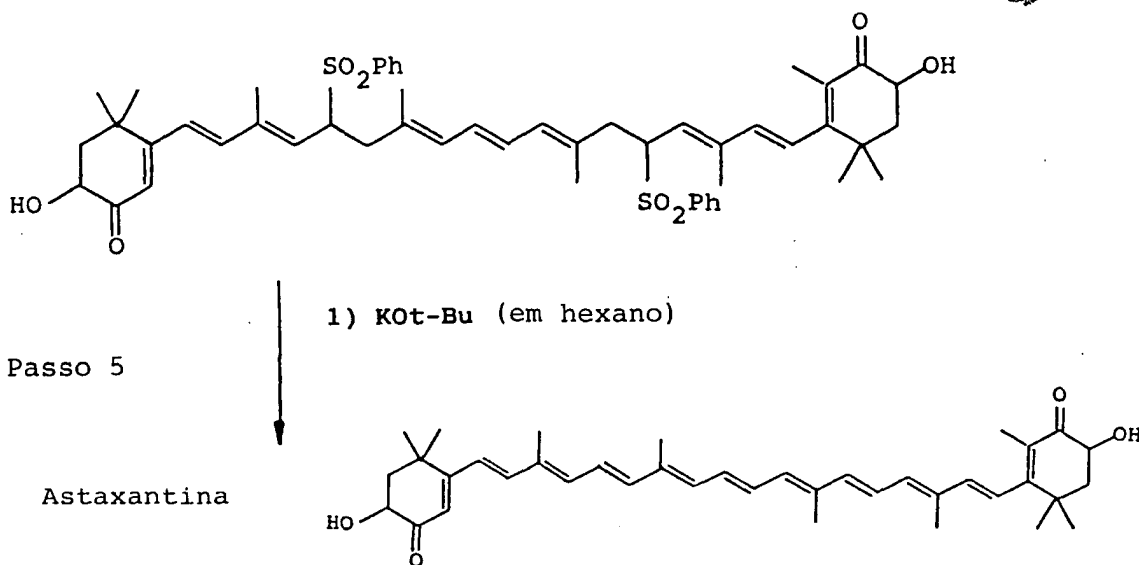
4



Novo Processo

Passo 4

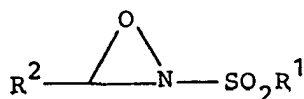
- 1) NaOCH₃
 - 2)
- (em THF)



O esquema anterior ilustra os reagentes, solventes, ácidos e bases preferidos do processo do invento.

Contudo, o NaHMDS (hexametildissilazano de sódio) do passo 2 anterior, pode ser facilmente substituído por outras bases, tal como por exemplo, KHMDS, LiHMDS, LDA (di-isopropilamida de lítio), hidreto de sódio, t-butilato de potássio, assim como muitos outros.

O agente oxidante do passo 2, a trans-2-(fenilsulfonil)-3-feniloxaziridina ($\text{Ph}-\text{N}(\text{SO}_2\text{Ph})-\text{O}$), é um elemento chave do passo 2. Contudo, esta agente oxidante pode ser qualquer oxaziridina tendo a fórmula seguinte



em que R^1 é fenilo, fenilo substituído com um substituinte que seja estável sob as condições da reacção, cicloalquilo C_{3-7} , e em que R^2 significa independentemente hidrogénio ou o mesmo radical

doque R^1 , ou em que R^1 e R^2 formam em conjunto um radical cíclico ou bicíclico tal como por exemplo a canforilsulfoniloxaziridina.

O ácido do passo 2 utilizado para terminar a mistura reaccional pode ser qualquer dador de protões. Quaisquer compostos próticos tais como a água, alcóois dadores de hidrogénio podem ser empregues, mas é preferível que o dador de protões para a terminação seja pelo menos levemente ácido, de modo a evitar a formação de bases fortes durante o passo de terminação.

O fenilsulfinato empregue, no passo 3 anterior, pode ser substituído por qualquer seu derivado substituído. Por exemplo, o grupo fenilo pode ser substituído por alquilo, alcoxi, NO_2 , e halogéneo. O ácido acético empregue neste passo 3, pode ser substituído por qualquer ácido orgânico, ou qualquer solvente orgânico neutro com adição de um ácido, por exemplo pode ser convenientemente empregue alternativamente o etanol com ácido clorídrico adicionado.

Os passos 4 e 5 anteriores, ilustram a utilidade dos novos intermediários do invento, produzidos pelos novos processos do invento para a produção de astaxantina.

O passo 4 e o passo 5 anteriores podem ser realizados convenientemente por utilização dos reagentes indicados atrás. Os princípios dos processos são descritos com mais detalhe nos exemplos 5 e 6 da USP 4,049,718.

Exemplos

O invento será agora descrito em maior detalhe com referência aos exemplos seguintes, que são dados apenas como ilustração e não devem ser tidos como limitantes.

1-(3-oxo-2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-3-metil-3-trimetil-siloxi-1,4-pentadieno

A uma solução de 1-(3-oxo-2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-3-metil-1,4-pentadieno-3-ol (2,34 g, 10 mmoles) (preparado tal como descrito em J. Org. Chem. 47, 2130-2134 (1982) em cloreto de metileno, adiciona-se trietilamina (2,08 ml, 15 mmoles), trimetilcloro-silano (1,9 ml, 15 mmoles), e N,N-dimetil-4-aminopiridina (5 mg, quantidade catalítica). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante quatro horas, seguida por concentração em vácuo e trituração com éter dietílico seco. A suspensão é filtrada e o filtrado é concentrado em vácuo, originando o composto do título sob a forma de um óleo levemente amarelo.

1-(4-hidroxi-3-oxo-2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-3-metil-3-trimetilsiloxi-1,4-pentadieno

A uma solução de 1-(3-oxo-2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-3-metil-trimetilsiloxi-1,4-pentadieno (918 mg, 3 mmoles) em 10 ml de tetra-hidrofurano absoluto a -20°C, é adicionado lentamente hexametildissilazano de sódio (4,5 ml 1M em THF, 4,5 mmoles), formando-se uma solução violeta de enolato de sódio. A mistura é agitada durante 30 minutos a -20°C, a temperatura é descida a -78°C, e é adicionada uma solução de difenilsulfonil-oxaziridina (1,17 g, 4,5 mmoles) em 10 ml de tetra-hidrofurano absoluto. Após a agitação de 30 minutos, é adicionado ácido acético glacial (257 µl, 4,5 mmoles) e a mistura é concentrada em vácuo, e o remanescente é sujeito a cromatografia em coluna, usando cloreto de metileno/acetato de etilo (95/5) como eluente. A fracção contendo o produto é concentrada em vácuo, dando origem ao composto do título sob a forma de um óleo amarelo.

1-(4-hidroxi-3-oxo-2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-3-metil-5-benzeno-sulfonil-1,3-pentadieno

A uma solução de 1-(4-hidroxi-3-oxo-2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-3-metil-3-trimetilsiloxi-1,4-pentadieno (200 mg, 0,62 mmol) em 1 ml de ácido acético glacial, é adicionado ácido benzeno-sulfínico, sal de sódio (153 mg, 0,93 mmoles), e a mistura é agitada durante a noite à temperatura ambiente. A

73 397

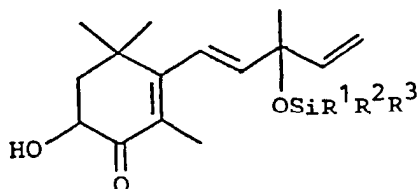
NS 8 Portugal

-8-

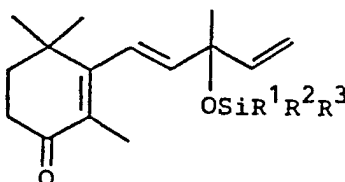
mistura é concentrada sob vácuo e o remanescente é removido em 10 ml de éter dietílico e 10 ml de hidróxido de sódio 1 M. A camada aquosa é separada e extractada duas vezes com 10 ml de éter dietílico. As fases etéreas combinadas são secas e concentradas sob vácuo, originando o composto do título, sob a forma de um óleo ligeiramente amarelo.

REIVINDICAÇÕES

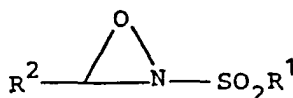
1 - Processo de preparação de um composto de fórmula



em que R^1 , R^2 e R^3 são, independentemente uns dos outros, alquilo C_{1-6} , que pode ser ramificado, ou fenilo, caracterizado por compreender o passo de oxidação de um composto possuindo a fórmula

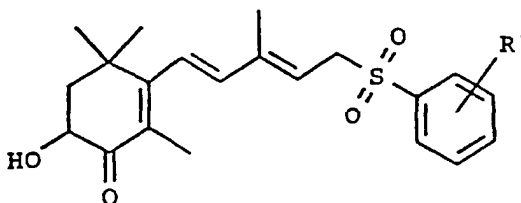


com um composto possuindo a fórmula



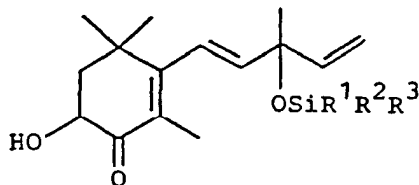
em que o radical R^1 é fenilo, fenilo substituído, p.e. fenilo substituído com halogéneo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-7} e R_2 significa, independentemente, hidrogénio ou o mesmo radical que R^1 , ou em que R^1 e R^2 formam em conjunto um radical cíclico ou bicíclico.

2 - Processo de preparação de um composto de fórmula

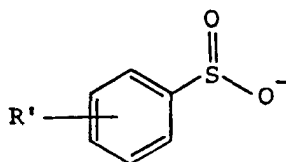


NS 8 Portugal

em que R' é alquilo, alcoxi, NO₂, NH₂ ou halogéneo, caracterizado por compreender o passo de fazer reagir de um composto com a fórmula



em que R^1 , R^2 e R^3 são, independentemente uns dos outros, alquilo C_{1-6} , que pode ser ramificado, ou fenilo, com um composto tendo a fórmula



em que R' é alquilo, alcoxi, NO₂, NH₂ ou halogéneo.

Lisboa, 12 DEZ. 1991

Por NEUROSEARCH A/S

=O AGENTE OFICIAL=

© ADJUNTO

Antonio Vassallo