

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C403/20

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97125927.5

[45]授权公告日 2002 年 9 月 25 日

[11]授权公告号 CN 1091440C

[22] 申请日 1997. 12. 25

[21] 申请号 97125927.5

[30] 优先权

[32]1996. 12. 27 [33]IT [31]MI96A002752

[73] 专利权人 梅格实验室公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 安杰洛·G·马格努恩

[56] 参考文献

DE - A - 4313089 1994. 10. 27

EP - A - 0742204 1996. 11. 13

审查员 陈 矛

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 巫肖南

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备 13 - 顺 - 视黄酸的方法

[57] 摘要

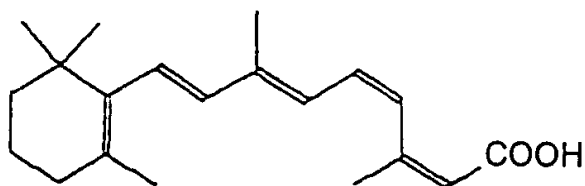
11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸到 13 - 顺 - 视黄酸的光化学异构化,其特征 在于它是在所说的 11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸的碱金属盐的水溶液中进行。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

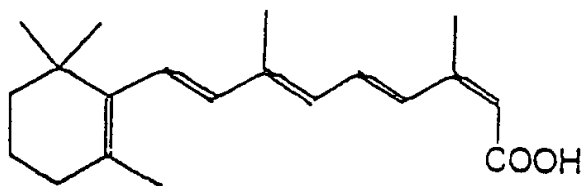
1. 一种方法，通过光化学异构化在室温、在光敏化剂存在下把式(IV)

5



的 11-顺、13-顺-视黄酸转化成 13-顺-视黄酸(I)

10



其特征在于该方法是对所说的 11-顺、13-顺-视黄酸(IV)的碱金属盐的水溶液进行的。

15

2. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于用于进行 11-顺、13-顺-视黄酸光化学异构化成 13-顺-视黄酸的照射是用波长 330nm 的可见光。

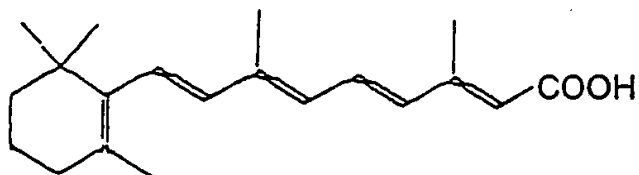
3. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于光敏化剂是中国红。

4. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于它是对 11-顺、13-顺-视黄酸的钾盐或钠盐进行的。

20

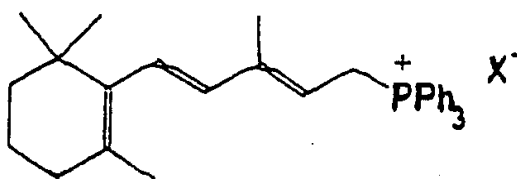
5. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于为了富集产物(I)，采用的混合物也含有式(I)和式(V)的 11-反、13-反-视黄酸

25



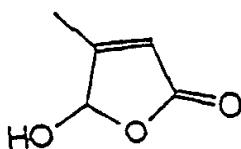
所述式(I)和式(V)来自于 Wittig 缩合产物，该缩合产物是在式(II)

30



其中 X 是一卤素的 [3-甲基-5-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)-2,

4-戊二烯基]三苯基磷鎓的卤化物与式(III)

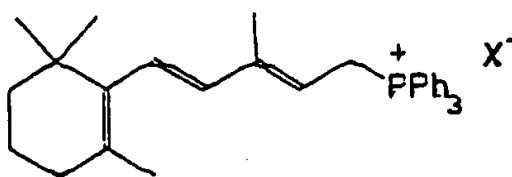


5

的5-羟基-4-甲基-2(5-H)-呋喃酮之间在室温于醚溶剂中和甲醇钠存在下缩合形成的。

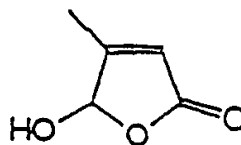
6. 根据权利要求1的方法, 其特征在于它是对式(II)

10



其中X是一卤素的[3-甲基-5-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)-2,4-戊二烯基]三苯基磷鎓的卤化物与式(III)

15



20

的5-羟基-4-甲基-2(5-H)-呋喃酮在-10℃到-50℃之间于醇溶剂中并在由碱金属氢氧化物组成的碱存在下进行的Wittig缩合的普通异构体(IV)和(I)的混合物进行的。

7. 根据权利要求1的方法, 其特征在于来自光化学异构化的反应混合物随后用硫酸酸化, 期望产物通过过滤从水溶液中沉淀的产物回收。

8. 根据权利要求7的方法, 其特征在于回收的产物用乙酸乙酯结晶。

说明书

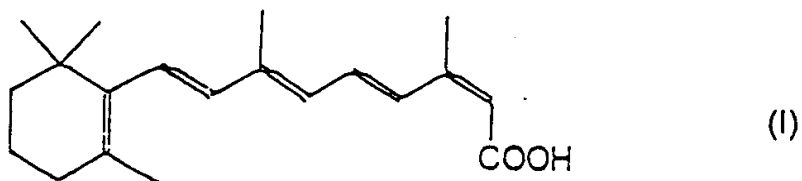
制备 13 - 顺 - 视黄酸的方法

5

本发明与 11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸到 13 - 顺 - 视黄酸的光化学异构化的方法有关。

以下式

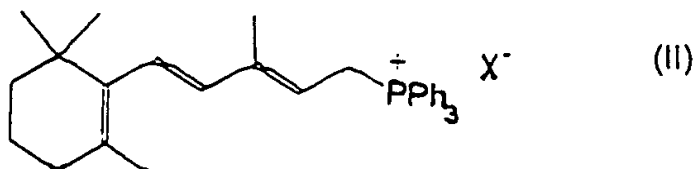
10



为特征的 13 - 顺 - 视黄酸是一种活性物质，它在各种治疗中有广泛的实际应用，尤其被用于治疗痤疮。

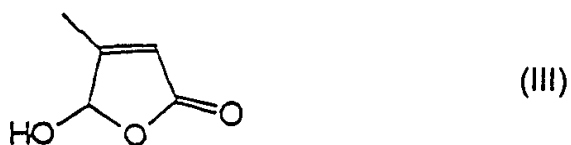
在“类胡萝卜素及其相关化合物.Part XVIII. Wittig 类型反应合成顺和二 - 顺 - 多烯化合物”，Paddent G., Weedon B.C.L., 化学会杂志.(C)1968, 15 1984 - 1997 页中，叙述了一种制备这一产物的方法，它包括在室温醚溶剂和甲醇钠存在下的式(II)

20



其中 X 是 - 卤原子的 [3 - 甲基 - 5 - (2,6,6 - 三甲基 - 1 - 环己烯 - 1 - 基) - 2,4 - 戊二烯基]三苯基磷鎓卤化物与式(III)

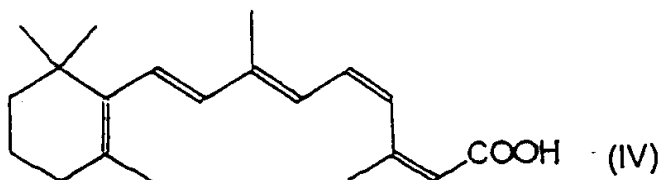
25



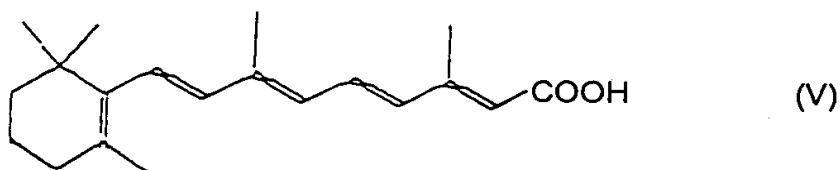
的 5 - 羟基 - 4 - 甲基 - 2(5 - H) - 呋喃酮的 Wittig 缩合。然而，这一方法显示的缺点是得到了希望产物与下面的异构体的混合物：

式(IV)

30



的 11 - 顺、 13 - 顺 - 视黄酸和式(V)



的 11 - 反、 13 - 反 - 视黄酸(即维生素 A 酸). 得到的与异构体(IV)相比占少数量和与那些异构体(V)相比或多或少的产物(I), 必须再经常规的硅胶色谱法通过分级结晶从混合物中分离, 这些处理进一步降低了产率。

欧洲专利 EP 0111325 中叙述了一种制备 13 - 顺 - 视黄酸的方法, 其特点在于这样的事实, 产物(II)和产物(III)之间的 Wittig 缩合是在 - 10 °C 到 - 50 °C 间的低温下于醇溶剂和在包括碱金属氢氧化物如氢氧化钾的碱存在下发生的。按照这种方法, 得到了相对于起始产品(III)计算 90 % 的转化; 反应产物是由含 10 % 到 30 % 之间的异构体(I)和 70 % 到 90 % 之间的异构体(IV)的混合物组成的。这样的混合物, 或单独的预先从上述混合物中分离出的异构体(IV), 在基于硅或基于钨的催化剂存在下, 进行一异构化过程就能把产物(IV)转化成 13 - 顺 - 视黄酸。

尽管这一方法使得 13 - 顺 - 视黄酸以比前面文献中所述的方法得到更高的产率, 它的缺点表现在式(IV)的 11 - 顺、 13 - 顺 - 视黄酸的异构化是与含过渡金属如铑和钨的催化剂发生的, 它们是极其昂贵的。而且, 从含前述催化剂的粗反应产物中按现行的生产标准所要求的化学纯度回收 13 - 顺 - 视黄酸是非常困难的。

德国专利 DE 4313089 叙述了一种制备 13 - 顺 - 视黄酸的方法, 其中 5 - 羟基 - 4 - 甲基 - 呋喃酮(III)与[3 - 甲基 - 5 - (2,6,6 - 三甲基 - 1 - 环己烯 - 1 - 基) - 2, 4 - 戊二烯基]三芳基磷鎓盐的反应是在氢氧化锂和二甲基甲酰胺存在下在 10 °C 到 - 9 °C 之间进行的, 得到了 13 - 顺 - 视黄酸和 11 - 顺、 13 - 顺 - 视黄酸的锂盐混合物, 随后将其溶于水中并通过加入硫酸转化成它们各自的酸。由两种酸的混合物组成的残余物回收, 然后溶于醇溶剂中, 随后进行光化学异构化得到了 13 - 顺 - 视黄酸。

尽管这一方法在异构化过程不需要使用上述催化剂上比前面的方法显示出相当的改善, 但它显示出的一系列缺点在于光化学异构化必须对预先从反应溶剂中分离出的来自于 Wittig 缩合反应的异构体混合物进行。而且前述

的视黄酸并不很易溶于与光化学异构化相匹配的反应溶剂中。事实上，光化学异构化必须只在含低于 10 % 浓度的酸的混合物的前述溶剂的溶液中进行。这种类型的光化学异构化，如应用于工业规模，需要大量的溶剂，这从过程经济的观点以及从进行这一作业的操作安全的观点是不利的。除此之外，这种类型的反应中有机溶剂的使用需要特别的设备和高昂的防火和防爆系统。而且，酸的混合物在有机溶剂中是相当不稳定的。由于这些原因，已经感到提供一种没有现有技术已知方法的缺点的生产 13 - 顺 - 视黄酸的方法的需要。

发明者现在意外地发现了一种在光敏化剂存在下在室温通过光化学异构化把式(IV)的 11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸转化成 13 - 顺 - 视黄酸的方法。其特征在于它是对所说的 11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸(IV)的碱金属盐水溶液进行的。

作为本发明起因的异构化方法特别表现出如下优点：

- i) 水溶液中的 11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸的碱金属盐比相应的未离解的酸更稳定；
- ii) 对碱金属盐和水溶液中进行异构化反应比对未离解的酸和在有机溶剂中进行的异构化反应更快；
- iii) 在光化学异构化反应中使用水溶液而不是已知的光化学异构化反应中的有机溶剂，大大地降低了对参与这些体系的操作者的危险程度；
- iv) 增大规模成为可能，有机溶剂使用中有关的火灾和爆炸的危险性降低了。
- v) 使用水而不是有机溶剂显示出明显的经济节约，而且使得操作过程的水处理比较不烦琐；
- vi) 水溶液中的异构化可对浓度最高达 30 % 的溶液进行。

用于进行 11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸光化学异构化的照射是波长 330nm 的可见光，因此，照射波长比在有机溶剂中对相应的 11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸进行光化学异构化的波长 353nm 明显要短。尽管作为在本光化学异构化反应中所用的光敏化剂可以是中国红(bengal rose)，二苯基二硫化物、尾孢菌素(cercosporin)和叶绿素，但得到最好结果的光敏化剂是中国红。

本发明的光化学异构化方法优选对 11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸的钾盐或钠盐或对 13 - 顺 - 视黄酸(I)、11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸(IV)和 11 - 反、

13 - 反 - 视黄酸的钾盐混合物进行, 特别是当这种类型的反应用于在希望的产品中富集来自上述的磷盐(II)和产物(III)之间的 Wittig 缩合的前述酸的混合物时。

Wittig 反应优选按不同的操作过程进行, 例如象在“类胡萝卜素及其相关化合物.Part XVIII. Wittig 类型反应合成顺和二 - 顺 - 多烯化合物”, Paddenten G., Weedon B.C.L., 化学会杂志.(C)1968, 1984 - 1997 页中所述的, 是在室温醚溶剂中和甲醇钠存在下, 或如在专利 EP 115325 中所述的, 在醇溶剂优选乙醇、在 - 10 °C 到 - 50 °C 之间、在碱金属氢氧化物、优选氢氧化钾存在下进行。

来自 Wittig 缩合的盐可直接进行本发明主题方法的光化学异构化, 或进行一系列的纯化处理, 也涉及中间体的酸化和有机溶剂中的萃取。在任何情况下, 一旦这些酸被纯化, 在使用按照本发明的方法进行光化学异构化之前, 它们要预先用碱金属氢氧化物的水溶液处理再转化成碱金属盐。

来自本发明主题的光化学异构化方法的反应混合物接着用强无机酸优选硫酸酸化, 希望的产物可用不同的操作技术回收。

例如, 它可仅通过过滤从水溶液中沉淀出的产品而回收。另一可供选择的方法是, 例如可把氯仿加入异构化过程的水溶液混合物, 然后酸化混合物。在这种情况下, 除去水相, 并除去经适当洗涤的有机相溶剂。

最后, 产物可如下回收: 来自酸化光化学异构化的水溶液用乙酸乙酯/己烷(4 : 1)萃取, 含有希望产物的有机相接着用甲醇/水(3 : 1)洗涤, 干燥并蒸发浓缩。任何情况下, 希望产物的酸化回收和仅是过滤从水溶液中沉淀的产品显然是优选的方法。用作为本发明主题的合成方法得到的产品, 如需要, 可被结晶, 而且当用乙酸乙酯作结晶溶剂时, 得到了最好的结果。

下面给出的实施例是做为例子, 但是, 它们并不局限根据本发明的异构化方法的其它可能性。

实施例 1

11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸, 13 - 顺 - 视黄酸和 11 - 反、13 - 反 - 视黄酸钾盐异构体混合物的制备

75 克 3 - 甲基 - 5 - (2,6,6 - 三甲基 - 1 - 环己烯 - 1 - 基) - 2,4 - 戊二烯和 103 克三苯基磷氢氯化物溶于 600ml 甲醇中以得到产物(II)。搅拌过夜后, 加入 76 克(III)和 90 克 KOH, 1 小时后, 得到的混合物用 450 克水稀释,

最后蒸发有机溶剂。

水相中含视黄酸的比例如下(通过 HPLC 分析): 13 - 顺 - 视黄酸 21.93 %; 11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸 67.4 %; 和 11 - 反、13 - 反 - 视黄酸 7.26 % 水相重 800 克。

5 实施例 2

直接对来自实施例 1 所述反应的水相进行光化学异构化

上面所得 250 克混合物放入玻璃反应器并用 8 瓦日立牌 F8T5/CW 灯在 1 毫克的中國紅存在下照射。2 小时后, HPLC 显示如下组成: 13 - 顺 - 视黄酸, 66.22 %; 11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸, 0.6 %; 和 11 - 反、13 - 反 - 视黄酸 33.19 %。

上面所得反应混合物酸化并用乙酸乙酯/己烷(4 : 1)的混合物萃取三次。有机相连续用甲醇/水(3 : 1)洗涤。有机相干燥并蒸发溶剂。残余物由占 95 % 的希望 13 - 顺 - 视黄酸的视黄酸类组成。经乙酸乙酯结晶, 得 15 克 99 % 纯度的希望产物, 根据起始的 3 - 甲基 - 5 - (2,6,6 - 三甲基 - 1 - 环己烯 - 1 - 基) - 2,4 - 戊二烯计算, 产率是 50 %。

实施例 3

对来自实施例 1 的预先酸化和再成盐的混合物的光化学异构化

100 克如实施例 1 所述的在缩合结束所得的水相在冷时用稀硫酸酸化, 混合物用 80ml 乙醚萃取三次。合并的有机相用 50ml 水/甲醇(3 : 1)洗涤两次, 然后单独用水洗涤。蒸除预先干燥的醚有机相所得残余物重 11 克并具有与实施例 1 中所报道的对于相应的盐的视黄酸类同样的组成(根据 HPLC 分析)。这 11 克产物溶于 20ml 含 2.4 克 KOH 的水中。向其中加入 0.1 毫克中国红, 然后让产物进行光照 2 小时, 得到了根据 HPLC 分析具有如下组成的混合物: 13 - 顺 - 视黄酸, 67.11 %; 11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸; 0.7 %; 和 11 - 反、13 - 反 - 视黄酸产物 32.3 %。

所希望的 13 - 顺 - 视黄酸的回收是在冷时用稀硫酸酸化混合物并通过过滤收集沉淀物进行的。

后面的产物用水直接在滤器上洗涤, 最后干燥并用乙酸乙酯结晶给出 5.8 克的 99 % 纯度的产物。

另一可供选择的方法是把氯仿加入异构化混合物中, 随后混合物在保持搅拌的同时酸化。下一步有机相用水洗涤, 干燥并蒸发得一残余物, 经己烷

结晶，得到了 6.2 克的 13 - 顺 - 视黄酸，随后用乙酸乙酯重结晶给出 5.5 克的 99 % 纯度的希望产物。

比较实施例

- 5 为了比较，等量的溶于 130ml 加有 0.1 毫克的中国红的乙醇中的异构体混合物(11 克)用同样的装置照射 4 小时，得到了与如上所述的在浓缩水相中对钾盐操作观察的同样的产物分布。

实施例 4

视黄酸(I)、(IV)和(V)混合物的制备

- 10 向 300ml 甲醇中加入 50 克 3 - 甲基 - 5 - (2,6,6 - 三甲基 - 1 - 环己烯 - 1 - 基) - 2, 4 - 戊二烯和 80 克三苯基磷 bromhydrate(溴水合物)。混合物搅拌过液后，蒸发溶剂，粗反应产物用 500ml 无水乙醚再稀释。反应混合物然后用 50ml 从 6.9 克金属钠制备的甲醇钠处理。20 分钟后，加入 10ml 醚中的 8 克(III)。1 小时后，混合物用 200ml 己烷稀释并用 100ml 甲醇/水混合物(1 : 1)萃取三次。视黄酸混合物用 100ml 醚从酸化了的甲醇水中萃取三次。
15 随后醚相用水/醇混合物(3 : 1)洗涤，然后用水和氯化钠洗涤。有机相干燥，溶剂蒸发。然后就得到了 33 克的混合物，根据 HPLC 分析，组成是：

13 - 顺 - 视黄酸(I)23 %；

11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸(IV)64 %；

11 - 反、13 - 反 - 视黄酸(V)13 %。

20 实施例 5

光化学异构化

- 上面实施例中得到的 33 克视黄酸(I)、(IV)和(V)的混合物溶于含 9.2 克 KOH 的 60ml 水中。向其加入 0.1mg 的中国红，混合物进行光照 2 小时，得到一根据 HPLC 分析显示如下组成的混合物：13 - 顺 - 视黄酸，65.7 %；
25 11 - 顺、13 - 顺 - 视黄酸 24.2 %；和 11 - 反、13 - 反 - 视黄酸 10.1 %。

希望的 13 - 顺 - 视黄酸的回收是在冷时用稀硫酸酸化混合物并通过过滤收集沉淀物得到的。

后者用水直接在过滤器上洗涤，最后干燥并用乙酸乙酯结晶得到 99 % 纯度和 53 % 产率的产物。