

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07C403/24

C07C403/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98120716.2

[43]公开日 1999年5月5日

[11]公开号 CN 1215723A

[22]申请日 98.9.25 [21]申请号 98120716.2

[30]优先权

[32]97.10.3 [33]EP [31]97117192.1

[71]申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 保罗·克赖恩比尔 彼得·鲁迪恩

沃纳·鲁道夫

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 黄益芬

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 类胡萝卜素的制备方法

[57]摘要

一种用维梯希反应制备类胡萝卜素的广泛应用的
方法,包括在一种极性反应介质中进行维梯希反应,其
做法是既不使所有的反应物又不使生成的类胡萝卜
素显著地溶于反应介质中。一种特别适用的反应介质是
一种极性的毒理学上无害的溶剂(混合物),该溶剂在加水
量至约 30 体积%时仍为单一相并能使生成的氧化三芳
基磷很快地溶解。低级醇和丙酮,或单独用做溶剂或彼
此和/或与水的混合物特别适用。本方法可以用浓度很
大的反应混合物,简化了溶剂的回收和总反应步骤,并
且避免了使用毒理学上有害的溶剂如卤化烃类。

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

权 利 要 求 书

1. 一种用维悌希反应制备类胡萝卜素的方法, 该方法包括在一种极性反应介质中进行维悌希反应, 在该方法中使所有的反应物或由此生成的类胡萝卜素均不显著地溶于反应介质中。

2. 根据权利要求1的方法, 其中一种极性的、毒理学上可接受的溶剂或溶剂混合物用做反应介质, 该溶剂或溶剂混合物在加水量至约30体积%时仍保持单一相, 并能使生成的氧化三芳基磷很好地溶解。

3. 根据权利要求1的方法, 其中低级链烷醇和丙酮用做极性溶剂, 该低级链烷醇或丙酮可单独使用或彼此混合和/或与水混合使用。

4. 根据权利要求1的方法, 其中在每种用另外的极性溶剂的情况下, 该极性溶剂是一种极性的酯, 特别是甲酸、乙酸或碳酸的甲酯或乙酯、甲基乙基酮、叔丁基甲基醚或二甲基甲酰胺, 或几种这类溶剂的混合物。

5. 根据权利要求3或4的方法, 其中是用甲醇、乙醇或异丙醇做为极性溶剂。

6. 根据权利要求3或4的方法, 其中是用正丙醇做为极性溶剂。

7. 根据权利要求1至6中任一项的方法, 其中随反应物或产品类胡萝卜素而定, 其最多有10%重量, 优选约0.5和约2%重是在溶液中。

8. 根据权利要求1至7中任一项的方法, 该方法是用制备以下的类胡萝卜素:

由[5-(4-羟基-2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-3-甲基-2,4-戊二烯基]三苯基磷氯化物和2,7-二甲基-2,4,6-辛三烯-1,8-二醛(C_{10} -二醛)制备的玉米黄质;

由[3,7,11-三甲基-十二烷基-2,4,6,10-四烯基]三苯基磷氯化物或乙酸酯, 特别是(2E/Z, 4E, 6E, Z)异构物, 和 C_{10} 二醛制备的番茄红素。

由[3-甲基-5-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4-戊二烯基]三苯基磷氯化物, 特别是(2E, 4E)异构物, 和 C_{10} 二醛制备的胡萝卜素;

由[5-(2,6,6-三甲基-3-氧代-1-环己烯基)-3-甲基-2,4-戊二烯基]三苯基磷氯化物和 C_{10} -二醛制备的鸡油菌黄质;

由[5-(4-羟基-2,6,6-三甲基-3-氧代-1-环己烯基)-3-甲基-2,4-戊二烯基]三苯基磷氯化物, 特别是(2E, 4E)异构物, 和 C_{10} -

二醛制备的虾青素;

由[3 - 乙氧基羰基 - 丁 - 2 - 烯基]三苯基磷氯和/或溴化物, 特别是(E)异构物, 和 C₁₀ - 二醛制备的藏花酸二乙酯;

- 5 由 3 - 羟基 - 12' - 阿朴 - β - 胡萝卜 - 12' 醛, 特别是(R) - 异构物, 和 [3 - 乙氧基羰基 - 丁 - 2 - 烯基]三苯基磷氯化物, 特别是(E)异构物制备的 3 - 羟基 - 8' - 阿朴 - β - 胡萝卜 - 8' - 酸乙酯。

由[3 - 甲酰基 - 丁 - 2 - 烯基]三苯基磷氯化物的二甲基乙缩醛, 特别是(E)异构物, 和 β - 阿朴 - 8' - 胡萝卜醛制备的 β - 阿朴 - A' - 胡萝卜醛;

- 10 由[3 - 甲酰基 - 2 - 丁烯基]三苯基磷氯化物的二甲基乙缩醛, 特别是(E)异构物, 和 β - 阿朴 - 4' - 胡萝卜醛制备的园红酵母素醛;

由[7 - 甲酰基 - 3, 7 - 二甲基 - 辛 - 2, 4, 6 三烯基]三苯基磷氯化物和 C₁₀ 二醛制备的双阿朴 - 4, 4' - 胡萝卜二醛;

由 β - 阿朴 - 10' - 胡萝卜醛和(1 - 乙氧基羟基乙基)三苯基磷溴化物制备的 β - 阿朴 - 8' - 胡萝卜酸乙酯;

- 15 由 β - 阿朴 - 12' - 胡萝卜醛和[3 - 乙氧基羰基 - 丁 - 2 - 烯基]三苯基磷氯化物, 特别是(E)异构物制备的 β - 阿朴 - 8' - 胡萝卜酸乙酯;

由 β - 阿朴 - 8' - 胡萝卜醛和[7 - 乙氧基羰基 - 3, 7 - 二甲基 - 2, 4, 6 - 庚三烯基]三苯基磷氯化物经过园红酵母素乙基酯制备的园红酵母素;

- 20 以及由 β - 阿朴 - 12' - 胡萝卜醛和[7 - 乙氧基羰基 - 3, 7 - 二甲基 - 2, 4, 6 - 庚三烯基]三苯基磷氯化物制备的链孢霉黄质。

说明书

类胡萝卜素的制备方法

5 类胡萝卜素是在自然界分布广泛的一类物质，具有很有用的性质。因而，人们对工业上能实现的合成方法很有兴趣。维悌希反应在生成有关的多烯链方面起很重要的作用。这方面已被深入研究过并已在工业上应用。

类胡萝卜素(中间产物和最终产品)，如胡萝卜素和叶黄素，是正常所需(全部E)的构型在大多数溶剂中溶解不良。芳烃和特别是卤代低级脂族烃，如
10 氯仿和二氯甲烷，由于它们对类胡萝卜素溶解性能好，因而是类胡萝卜素的特定溶剂，并为此一直被优选地使用。但是，现在使用这类溶剂逐渐减少，就已知正当理由来说这是不利的。此外，类胡萝卜素具有典型的以非化学计算的量与溶剂相混合的性质。对于上述溶剂的残留量有严格的规定，而这规定不是处处都相同的。类胡萝卜素的热稳定性通常不高，因此难以除去已
15 加入的微量溶剂，为了做到这一点就要遭受开始分解的损失。

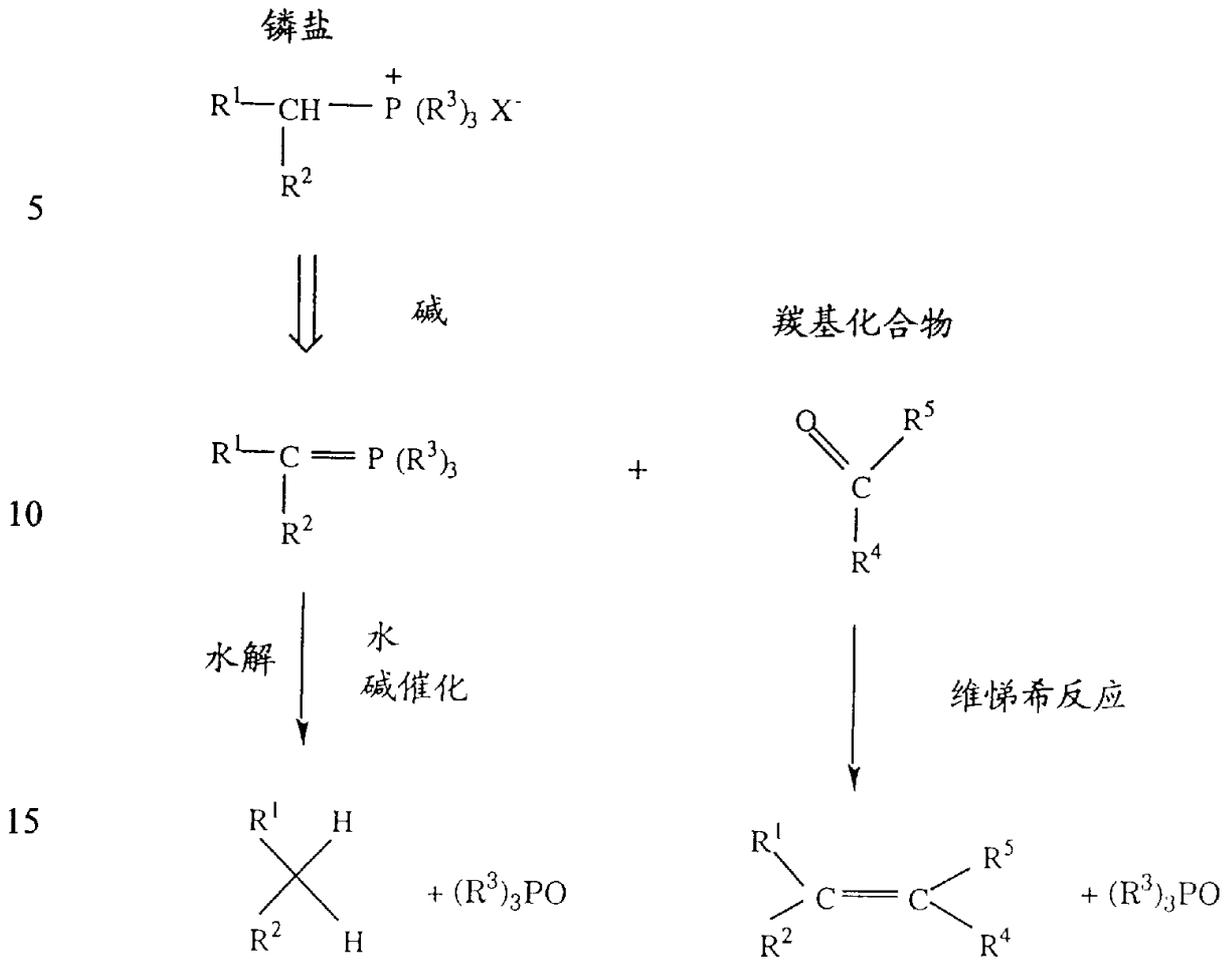
已知的工业方法可以分成以下几种：

- 1) 均相法，其中离析物和产品在全部反应中都留在溶液里；用沉淀法分离出最终产品，一般与异构化步骤有关。
- 2) 两相法，其中离析物溶解在加碱的有机溶剂中，但碱是在水溶液中。进行
20 后处理时，把两相分开，有机相按1)法处理。
- 3) 多相法，其中所用的离析物是非溶解状态。但在反应过程中至少暂时形成过透明的溶液。另一方面，也有相反的实施方案，其中反应开始时是溶液而产物则在实际反应过程中或之后沉淀出来。

维悌希反应通常是在碱性条件下或至少在一种与酸结合的物质存在下
25 进行的。维悌希反应常常产生一种当量的氧化三苯磷，它必需要从反应混合物中分出来。溶剂的选择对后处理有决定性的影响。

维悌希反应最常发生的主要副反应是磷盐的水解：见以下的反应图解。

反应图解



在此图解中， R^1 和 R^2 ，以及 R^4 和 R^5 分别每一个表示氢或一个任意取
 20 代的烷基，链烯基或芳基，如苯基，其中 R^1 和 R^2 中最多有一个，相应地 R^4
 和 R^5 中也最多有一个代表氢； R^3 表示芳基，优选苯基， X^- 表示一个阴离
 子，如氯，溴，硫酸根或醋酸根。由于优选 R^3 ， $(\text{R}^3)_3\text{PO}$ 优选地表示氧化三
 苯磷。羰基化合物主要是醛(包括二醛)和酮，优选醛，这是类胡萝卜素化学
 25 领域的技术人员所熟知。2, 7 - 二甲基 - 2, 4, 6 - 辛三烯 - 1, 8 - 二醛
 (“ C_{10} - 二醛”)是有代表性常用二醛的例子。“磷盐”也被认为是典型的用
 于合成类胡萝卜素的化合物，因而为本领域的技术人员所熟知。教科书
 “Carotenoids”，编者 Otto Isler 巴塞尔 Birkhauser 出版，1971，和
 “Carotenoids，卷2：合成”，编者 G.Britton, S.Liaaen - Jensen 和 H.Pfander，
 巴塞尔 - 波士顿 - 柏林 Birkhauser 出版，1996，这两本书中有很多有关维悌
 30 希反应的实例。

为了避免上面提到并在图解中表述的副反应，碱的强度，水量和/或反应

温度可以随反应基质的不同而有很大的变动范围。因此，维梯希反应可以在水为溶剂中进行是已知的，而在其它情况下反应却必须严格地在无水条件下进行。水解的速度随碱强度的增加和/或温度的提高而加快，因而优选的温度为 - 30 °C 至室温；但另一方面有些情况下，温度较高更为有利。此外，取
5 决于所用的基质，类胡萝卜素的异构化反应一般是在较高温度下进行的。

维梯希反应实际上可以在所有的非酸性溶剂中进行。甚至本身能和磷盐反应的丙酮有时也能成功地应用。

维梯希反应的上述已知实施方案有不利之处。从毒理学观点上最优选的溶剂是水、低级链烷醇、丙酮以及乙酸和其它有机酸的酯类。这类溶剂中，
10 有机溶剂可以与水混合或不混合，通常溶解类胡萝卜素的能力很弱。因此常采用多相反应的方法。一个实际的例子是欧洲专利公开(EP)0733619。这份EP中的这种局限性特别明显。为了在用甲醇或乙醇时使离析物达到实际可行的浓度，两种组分必须预先加热溶解，而(作为一种手段)一种离析物必须用作异构物混合物。在此实例中，实际维梯希反应需要较低的温度，因而反应
15 混合物又必须冷却下来。

本发明的目的是提供一种在化学和工业上广泛应用的方法，能够生产结构差别很大的类胡萝卜卡素(不只是中间物，还有最终产品)，同时又避免了上述的问题。本发明的方法包括在一极性的反应介质中进行生产类胡萝卜素的维梯希反应，同时使所有的反应物和生产出的类胡萝卜素都不显著地溶解在
20 反应介质中。

在有关的极性反应介质中特别适用的是极性的毒理学上无害的溶剂或溶剂的混合物，该溶剂或其混合物当水的加入量高达约 30 % (体积)时仍保持一个相，并且能很好地溶解生成的氧化三芳基磷。为此目的特别适用的是低级链烷醇和丙酮。它们可以单独用做溶剂，或彼此混合物或与水混合。当采
25 用这些特别适用的极性溶剂时，还可以再用其它的极性溶剂。这样的溶剂可以考虑的是有极性的酯类，特别是甲酸，乙酸或碳酸的甲酯或乙酯、甲基乙基酮、叔丁基甲基醚和二甲基甲酰胺。这类其它的极性溶剂也可以彼此混合使用。在任何情况下，由上述几种极性溶剂组成的反应介质都必须是单相(均相)的。

30 进行本发明的方法时，无论是反应物，即有关的羰基化合物和相应的磷盐，或生成的类胡萝卜素都不显著地溶于反应介质中，而反应生成的氧化

三芳磷，特别是氧化三苯磷仍留在溶液中。实施本发明的方法得到了意外的好效率和高质量的最终产品。

在本发明的上述方法的范围内，“不显著地溶解”一词的含义是在反应的任何时间和后处理(包括精制)过程都未出现过透明的溶液。至少一种离析物、可能出现的中间产物、和所要求的最终产品是呈悬浮液或淤浆状。随反应物或产品(类胡萝卜素)而定，其最多 10 % 的重量是在溶液内。有代表性地，溶解的量仅占约 0.5 至约 2 % (重量)。在某些情况下，这一量甚至可能远小于 0.5 % (重量)。

此外，“链烷醇”是指有 1 至 6 个碳原子特别是 1 - 4 个碳原子的链烷醇；例如甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇。在本发明的范围内，几种这类醇彼此的混合物，或一种或更多的这种醇与丙酮的混合物，能够组成所要求的任何极性溶剂和混合物比率。如果水也存在(在一种或多种低级链烷醇和/或丙酮的含水混合物中)，所述的极性有机溶剂之间的混合比可根据要求而变动。在后者的情况下，水体积相对于含水有机溶剂的总体积而言一般不超过约 30 %，优选地不超过 20 %。碳酸的甲酯或乙酯分别是二甲基或二乙基碳酸酯。在所考虑的极性溶剂中优选甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇。

本发明的方法不仅适用于简单的(一个步骤)维悌希反应，而且也适用于两个当量的磷盐和一种对称的二醛进行一步反应而不需要分离出中间产物。这种过程在此称之为“双维悌希反应”。

(双)维悌希的正常反应条件和反应温度、压力和时间等有关。此外，反应完成后，反应混合物进行后处理分离出产品，产品的精制可以根据需要进行，这些都不需要特殊的手段。

本发明的方法基本上适用于所有生产类胡萝卜素的维悌希反应，特别是适用于：

由[5(4 - 羟基 - 2, 6, 6 - 三甲基 - 1 - 环己烯基) - 3 - 甲基 - 2, 4 - 戊二烯基]三苯基磷氯化物和 2, 7 - 二甲基 - 2, 4, 6 - 辛三烯 - 1, 8 - 二醛(C₁₀ - 二醛)制备的玉米黄质；

由[3, 7, 11 - 三甲基 - 十二烷基 - 2, 4, 6, 10 - 四烯基] - 三苯基磷氯化物或醋酸化物，特别是(2E/Z, 4E, 6E, Z)异构物，和 C₁₀ - 二醛制备的番茄红素；

由[3 - 甲基 - 5 - (2, 6, 6 - 三甲基 - 环己烯基) - 2, 4 - 戊二烯基]三苯

基磷氯化物，特别是(2E, 4E)异构物，和 C₁₀ - 醛制备的胡萝卜素；

由[5 - (2, 6, 6 - 三甲基 - 3 - 氧代 - 1 - 环己烯基) - 3 - 甲基 - 2, 4 - 戊二烯基]三苯基磷氯化物和 C₁₀ - 双醛制备的鸡油菌黄质；

5 由[5 - (4 - 羟基 - 2, 6, 6 - 三甲基 - 3 - 氧代 - 1 - 环己烯基) - 3 - 甲基 - 2, 4 - 戊二烯基]三苯基磷溴化物，特别是(2E, 4E)异构物，和 C₁₀ - 二醛制备虾青素。

由[3 - 乙氧基羰基 - J - 2 - 烯基]三苯基磷氯和/或溴化物，特别是(E)异构物，和 C₁₀ - 二醛制备的藏花酸二乙基酯；

10 由 3 - 羟基 - 12' - 阿朴 - β - 胡萝卜 - 12' 醛，特别是(R) - 异构物，和 [3 - 乙氧基羰基 - 丁 - 2 - 烯基]三苯基磷氯化物，特别是(E)异构物，制备的 3 - 羟基 - 8' - 阿朴 - β - 胡萝卜 - 8' - 酸乙基酯；

由[3 - 甲酰 - 丁 - 2 - 烯基]三苯基磷氯化物的二甲基乙缩醛，特别是(E)异构物，和 β - 阿朴 - 8' - 胡萝卜醛制备的 β - 阿朴 - 4' - 胡萝卜醛；

15 由[3 - 甲酰 - 2 - 丁烯基]三苯基磷氯化物的二甲基乙缩醛，特别是(E)异构物，和 β - 阿朴 - 4' - 胡萝卜醛制备的园红酵母醛；

由[7 - 甲酰基 - 3, 7 - 二甲基 - 辛 - 2, 4, 6 - 三烯基]三苯基磷氯化物的二甲基乙缩醛和 C₁₀ - 二醛制备的二阿朴 - 4, 4' - 胡萝卜二醛；

由 β - 阿朴 - 10' - 胡萝卜醛和(1 - 2 氧基羰基乙基)三苯基磷溴化物制备的 β - 阿朴 - 8' - 胡萝卜酸乙基酯；

20 由 β - 阿朴 - 12' 胡萝卜素醛和[3 - 2 氧基羰基 - 丁 - 2 - 烯基]三苯基磷氯化物，特别是(E)异构物，制备的 β - 阿朴 - 胡萝卜酸乙基酯；

由 β - 阿朴 - 8' - 胡萝卜醛和[7 - 乙氧基羰基 - 3, 7 - 二甲基 - 2, 4, 6 - 庚三烯基]三苯基磷氯化物经园红酵母素乙基酯制备的园红酵母素；

25 以及由 β - 阿朴 - 12' - 胡萝卜醛和[7 - 乙氧基羰基 - 3, 7 - 二甲基 - 2, 4, 6 - 庚三烯基]三苯基磷氯化物制备的链孢霉黄质。

本发明的方法具有很多实际的优点：

- 能使用浓度大得多的反应混合物(所用的溶剂比以前少)；对浓度的限制只是能否搅得动。因而，空间/时间产率显著地提高了。此外，溶剂的回收简化了，特别是可以省去加入增溶的溶剂，如四氢呋喃和二氯甲烷。

30 - 不管反应是间歇的还是连续的，反应过程均得到了最优的简化。

- 完全避免了含卤的溶剂，并限制使用毒理学上可接受的极性溶剂，如

优选的甲醇，乙醇，正-丙醇和异丙醇。

本发明的反应方法和经典学派的意见是矛盾的，根据经典学的意见是：只有在产品开始沉淀出来以前析物已全部进入溶液中时，才能得到高收率和高质量产品。对类胡萝卜素来说则更令人惊奇，因为这类物质的含量往往是非-化学计量的，并且类胡萝卜素的副产物由于共同的结构特点，不能用结晶的方法把它们分离开。

很多商业上重要的类胡萝卜素的合成路线包含两种 C_{15} - 维梯希盐和 C_{10} - 二醛的双维梯希反应。这种路线的不利之处主要是这类化合物在几乎所有的非-卤代溶剂中不能充分溶解。 C_{25} - 中间产物在低级链烷醇中的溶解度也低而产品也总是难溶的。因此出乎意料的是间接的多相反应过程，在收率和产品质量方面并未出现不利之处。

关于所述维梯希反应的多样性，很意外地是一个标准的反应过程竟如此成功地合成了各种结构的类胡萝卜素(由 C_{20} 至 C_{50})。

本发明由以下的实施例说明：

15

实施例 1

(全-E)-玉米黄素的制备

32.88 克(95.8 %; 2.03 当量)[5-(4-羟基-2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-3-甲基-2,4-戊二烯基]三苯基磷氯化物和 4.92 克(1 当量)2,7-二甲基-2,4,6-辛三烯-1,8-二醛(C_{10} -二醛)和 490 毫升乙醇加至装有内部温度计，搅拌器和回流冷凝器的 500 毫升四颈磺化烧瓶中。在搅拌下冷却至 -10°C 。将 3.60 克氢氧化钠在 50 毫升乙醇中的溶液在 -10°C 和搅拌下滴加至生成的黄色悬浮液中，反应混合物在 -10°C 下继续搅拌 1 小时。在 30 分钟内加热至内温约 80°C ，产品悬浮液在回流温度下再加热 17 小时。然后冷却至 0°C ，再搅拌 1 小时，所得到的玉米黄素用吸滤分离。滤饼首先用乙醇洗涤，再用水洗除去中性盐。

结晶物在 $100^{\circ}\text{C}/40\text{mbar}(4\text{KPa})$ 下减压干燥约 16 小时。

这样做后获得了 16.0 克结晶(全-E)-玉米黄素。根据高压液体色谱(HPLC)的分析，玉米黄素的含量超过 99 %。收率为 93.9 % (以 C_{10} -双醛计)。

实施例 2 - 12

30 按和实施例 1 相似的方法进行了各种不同的维梯希反应，结果汇总在下表中。 C_{10} -双醛用于每个实例的批量是 30 毫摩尔。表中包含了各种简写词，其含义附在表后的说明中(常用的化学名词和其它词不需要详细说明)。

表

实例号	磷盐(P 盐)	磷盐当量	溶剂	溶剂量 (毫升)	溶剂中的碱	加碱的时间 (小时); 温度(°C)	继续反应的时间 (小时); 温度(°C)	蒸煮时间 (小时); 温度(°C)	重量 收率 (%)	所有异构物 的含量
2	Zeanyl, Cl	2.03	iPrOH	240	NaOMe 在 MeOH 中	0.5; - 10 5; - 10 to 30	16; 80	94.9	100	
3	Lycopyl, Cl	2.23	EtOH	277	NaOEt 在 EtOH 中	2.5; 10 1; 22	24; 80	65.6	99.9	
4	Lycopyl, - OCOCH ₃	2.23	iPrOH	166	NaOMe 在 MeOH 中	3; 70 0.5; 70	4; 100	83	99.9	
5	CarotenyI, Cl	2.20	EtOH, 97.5 %	408	NaOH 在 EtOH 中	5; 10 1; 22	16; 80	90	98.2	
6	CarotenyI, Cl -	2.12	EtOH, 98 %	355	NaOH 在 EtOH 中	5; 10 1; 30	4; 80	94.3	99.5	
7	Canthenyl, Cl	2.28	MeOH	160	NaOH 在 MeOH 中	2.5; 10 3.5; 30	2; 60	88.4	96	
8	AstenyI, Br	2.23	EtOH	60	环 氧 丁 烷 (起 始)	-; 80 18;	-	89.6	94.6	

9	Astenyl, Br	2.27	MeOH	400	NaOH 在 MeOH 中	2.5; - 10	2; 10	16; 20	94.9	93.1
10	Astenyl, Br -	2.28	MeOH	160	NaOMe 在 MeOH 中	2.2; - 10	3; 30	2; 60	98.2	93.5
11	Astenyl, Br	2.27	MeOH	400	NaOH 在 MeOH 中	2.5; 0	2; 10	1; 20	92.7	89
12	C ₅ - 维梯希酯,	2.20	EtOH	290	NaOEt 在 EtOH 中	0.25; 22	12; 22	10; 110	80.9	97.6

说明:

Zeanyl: [5 - (-羟基 - 2, 6, 6 - 三甲基 - 1 环己烯基 - 3 - 甲基 - 2, 4 - 戊二烯基)]三苯基磷

5 Lycopyl: [(2E/Z, 4E, 6E, Z) - 3, 7, 11 - 三甲基 - 十二 2, 4, 6, 10 - 四烯基]三苯基磷

Carotengl: [(2E, 4E) - 3 - 甲基 - 5 - (2, 6, 6 - 三甲基 - 1 - 环己烯基) - 2, 4 - 戊二烯基]三苯基磷

Canthenyl: [5 - (2, 6, 6 - 三甲基 - 3 - 氧代 - 1 - 环己烯基) - 3 - 甲基 - 2, 4 - 戊二烯基]三苯基磷

10 Astenyl: [(2E, 4E) - 5 - (4 - 羟基 - 2, 6, 6 - 三甲基 - 3 - 氧代 - 环己烯基) - 3 - 甲基 - 2, 4 - 戊二烯基]三苯基磷

C₅ - 维悌希酯: [(E) - 3 - 2 氧基羰基 - 丁 - 2 - 烯基]三苯基磷

MeOH, EtOH, iPrOH: 甲醇, 乙醇(无水), 异丙醇

NaOMe, NaOEt: 甲醇钠, 乙醇钠

15 实施例 13

(R) - 3 - 羟基 - 8' - 阿朴 - β - 胡萝卜
- 8' - 酸乙酯的制备

湿的(R) - 3 - 羟基 - 12' - 阿朴 - β - 胡萝卜 - 12' - 醛(计算成干重 32.86 克; 0.0896 摩尔)在一装有温度计, 搅拌器和氩气化器的 1 升弯颈吸滤瓶中悬浮在 200 毫升的异丙醇中。在搅拌和通入氩气下经漏斗(通过玻璃料)加入 57.13 克(0.1345 摩尔)[(E) - 3 - 乙氧基羰基 - 丁 - 2 - 烯基] - 三苯基磷氯化物和 7.26 克(0.1345 摩尔)甲醇钠, 用 220 毫升异丙醇冲洗, 给出暗红色的悬浮状物。然后, 反应混合物用 55 °C 的油浴加热至内部温度为 50 °C, 搅拌 2 + 3/4 小时, 同时用薄层色谱(TLC)监控反应。后处理是用 411 毫升水和 384 毫升醋酸, 然后将形成的暗红色悬浮液用 100 °C 的油浴加热至回流温度。悬浮液在此温度下再加热约 80 分钟, 然后冷却至室温, 再搅拌 1 小时。

为了分离粗产品, 将悬浮液在弯颈吸滤瓶中吸滤, 滤饼用含水异丙醇(1:1 混合物)洗涤。

为了使产物异构化, 将滤饼在弯颈吸滤瓶中在弱氩气流下(通过玻璃料)悬浮在 500 毫升水中。用热至 125 °C 的油浴使混合物加热到回流温度。内部温度由 85 °C 升至 98 °C, 在 30 分钟内经分级冷凝器蒸出 50 毫升溶剂。然后,

将冷凝器再安装成回流冷凝器，混合物在内部温度为 98 °C 下剧烈搅拌抑制强泡沫的生成。在回流温度下保持 16 小时后，混合物冷却至室温，在弯颈吸滤瓶中吸滤，用水洗涤。然后将得到的晶体在 - 20 °C 下用丙酮洗涤。

5 为了精制，滤饼在弯颈吸滤瓶中悬浮在 850 毫升丙酮中，在回流温度下溶解得到几乎透明的溶液。取走油浴后，混合物在搅拌下自然降温。在约 45 °C 时，闪光的晶体结晶出来。冷却混合物，在 0 °C 下搅拌 3 小时，吸滤，用 50 毫升丙酮在 20 °C 下洗涤两次。晶体在真空干燥器中在 50 °C 下干燥约 6 小时。获得了 26.91 克酒 - 红色，闪光晶体的目的产品。以(R) - 3 - 羟基 - 12' - 阿朴 - β - 胡萝卜 - 12' - 醛计收率为 63 %。根据高压液体色谱(HPLC) 10 的分析，纯度为 98.2 %。

实施例 14

β - 阿朴 - 4' - 胡萝卜醛的制备

15 为了制备[(E) - 3 - 甲酰 - 丁 - 2 - 烯基]三苯基磷氯化物的二甲基乙缩醛，将 72.73 克(0.1891 摩尔)的磷盐加至 500 毫升装有磁搅拌器和氩气化器的圆底烧瓶中，用 100 毫升甲醇处理。22.7 毫升(0.2080 摩尔)的原甲酸甲酯和 3.55 毫升的对 - 甲苯磺酸在甲醇中的 4.59 % 溶液(0.0009 摩尔酸)在搅拌和约 25 °C 下加至混合物中。混合物在 25 °C 下搅拌，晶体迅速地进入溶液。暗棕色的反应溶液再搅拌 1 小时，用 0.41 毫升 28.82 % 的甲醇钠溶液(含 0.0022 20 摩尔碱)使其呈碱性。

20 为了进行维悌希反应，将 75 克(0.18 摩尔)的 β - 阿朴 - 8' - 胡萝卜醛加至装有搅拌器，冷凝器，温度计，自动剂量器(Dosimat)和氩气化器的 2.5 升磺化烧瓶中。然后将 β - 阿朴 - 8' - 胡萝卜醛悬浮在 900 毫升干燥的异丙醇中，得到的红色不很稠的悬浮液加热至 70 °C。加入由上述步骤制得的新鲜碱性乙缩醛溶液并用 100 毫升干燥的异丙酮冲洗。38.99 毫升的甲醇钠溶液 25 (含 0.2080 摩尔碱)用剂量计(Dosimat)在 30 分钟内加入。接着混合物在 70 °C 下继续搅拌 1 小时，然后用剂量计在 70 °C 下和 1 小时内加入 342.3 毫升的 0.5N 硫酸(0.0858 摩尔酸)。油浴用水浴置换，用剂量计在 15 分钟内加入 342.3 毫升的 0.5N 氢氧化钠溶液(0.1711 摩尔碱)，使反应混合物冷却至 25 °C。将红 - 棕色晶体淤浆再搅拌 60 分钟，然后在置有滤纸的开槽玻璃吸滤漏斗上 30 过滤，滤饼每次用 340 毫升异丙醇洗两次，每次用 340 毫升去离子水洗涤三次。得到的酒 - 红色晶体物在真空干燥中在 50 °C 和 20 - 30mbar(2 - 3KPa)

下干燥 2 天。得到 82.7 克晶体状的目的产物， β -阿朴-4'-胡萝卜醛。以所用的 β -阿朴-8'-胡萝卜醛计，重量收率为 95.2%。产物的组成分别根据高压液体色谱或费歇尔滴定法得到：

	(全-E)异构体	: 94.7 %
5	(Z)异构体	: 1.5 %
	残余 β -阿朴-8'-胡萝卜醛:	0.2 %
	水	: 0.2 %

实施例 15

园红醛的制备

10 为了制备[(E)-3-甲酰-2-丁烯基]三苯基磷氯化物的二四基乙缩醛，将 43.93 克(0.1151 摩尔)的磷盐加入 250 毫升装有磁搅拌器和氨气化器的园底烧瓶中并用 66 毫升的甲醇处理。在搅拌和约 25 °C 下加入 13.8 毫升(0.1266 摩尔)原甲酸甲酯以及 4.59% 的 2.39 毫升的对-甲苯磺酸在甲醇中的溶液(0.0006 摩尔酸)。混合物在 25 °C 搅拌下，晶体很快进入溶液。暗棕色的
15 反应溶液再搅拌 1 小时，用 0.32 毫升 29.37% 甲醇钠溶液(0.0017 摩尔碱)使其成碱性。

为了进行维悌希反应，将 50.00 克(0.1036 摩尔)的 β -阿朴-4'-胡萝卜醛加入 2.5 升装有搅拌器，冷凝器，温度计，自动计量器和氨气化器的磺化烧瓶中。然后 β -阿朴-4'-胡萝卜醛悬浮在 650 毫升干燥的异丙醇中，
20 加热至 65 °C，生成闪光的红-棕色晶体。加入上一步新制成的碱性乙缩醛的溶液，用 100 毫升干燥的异丙醇冲洗。用剂量计在 30 分钟内加入 23.29 毫升甲醇钠溶液(0.1266 摩尔碱)。然后，有些粘稠的反应混合物在 65 °C 下再搅拌 2 小时，用剂量计在 65 °C 下加入 250 毫升 0.5N 硫酸(0.0625 摩尔酸)。结晶的淤浆变得粘稠并呈暗棕色。用水浴置换油浴，用剂量计在 20 分钟内加入
25 250 毫升 0.5N 氢氧化钠溶液(0.1250 摩尔碱)，反应混合物冷却至 20 - 25 °C。搅拌晶体淤浆 40 分钟，在置有滤纸的开槽玻璃吸滤漏斗上过滤，每次用 250 毫升异丙醇洗涤两次。得到了湿的，黑-棕色晶体。

为了精制，湿晶体放入一个 1.5 升装有搅拌器，回流冷凝器，温度计和氨气化器的磺化烧瓶中用 750 毫升异丙醇处理。混合物在搅拌下用油浴加热
30 至回流温度(83 °C)。结晶的淤浆在回流温度下搅拌 1 小时，用水浴冷却至 25 °C 再搅拌 1 小时。然后，悬浮液在置有滤纸的开槽玻璃吸滤漏斗上过滤，晶

体每次用 250 毫升异丙醇洗涤两次，然后每次用 250 毫升去离子水洗涤三次。得到的晶体物在 50 °C 和 20mbar(2KPa)下在真空干燥器中干燥约 16 小时。

5 这样，得到了 53.84 克黑色，闪光晶体的目的产品 - 园红酵母醛。以所用的 β - 阿朴 - 4' - 胡萝卜醛计，重量收率为 94.7 %。根据高压液体色谱或气体色谱的分析结果，产品的组成为：

(全 - E) - 园红酵母醛 96.8 %

(Z) - 园红酵母醛 0.9 %

残余 β - 阿朴 - 4' - 胡萝卜醛 0.2 %

10

实施例 16

藏花酸二乙酯的制备

在 2.5 升装有机械搅拌器，温度计滴液漏斗和氮气化器的四颈烧瓶中，将 16.45 克(100 毫摩尔)的 2, 7 - 二甲基 - 2, 4, 6 - 辛三烯 - 1, 8 - 二醛和 93.5 克(220 毫摩尔)的[3 - 乙氧基羰基 - 丁 - 2 - 烯基]三苯基磷氯化物悬浮在 750 毫升的无水乙醇中。在室温和激烈搅拌下滴加 220 毫升(220 毫摩尔)乙醇钠溶液(1.0M 在乙醇中)。反应混合物在室温和通入氮气下搅拌约 12 小时。

20 得到的红色悬浮液用约 2 毫升浓醋酸处理。然后，用 100 - 110 °C 下的油浴由反应物中蒸出 320 毫升乙醇，再加入 400 毫升的低离子水。悬浮液在回流下(内部温度 82 °C)再搅拌 10 小时，然后在冰浴中(内部温度 3 - 4 °C)再搅拌 2 小时。用玻璃吸滤漏斗分离沉淀，用冰冷的含水乙醇(在水中 60 %)洗涤。在 50 °C 和喷水真空下干燥约 16 小时，得到 34 克红色、半晶体有些胶粘状的藏花酸二乙酯，(粗产品理论收率为 88.5 %)。

25 以上的粗产品悬浮在 175 毫升的含水乙醇(在水中 60 %)中，在 110 °C，21bar(2.1KPa)压力和氮气通入下进行了 10 小时的异构化反应。晶体产物在喷水真空下吸滤分出，和以前一样地用含水乙醇洗涤。在 50 °C 和喷水真空下干燥 16 小时后，得到 31.1 克红色结晶，熔点为 208 - 209 °C 的藏花酸二乙酯。

理论收率为 80.9 %；

30 HPLC: 90.4 % (全 - E) 异构体；

UV(E_1^1): 3052 cm^{-1} (在 433nm 最大)。

实施例 17

双阿朴 - 4, 4' - 胡萝卜二醛的制备

为了制备[7 - 甲酰基 - 3, 7 - 二甲基 - 辛 - 2, 4, 6 - 三烯基]三苯基磷氯化物, 将 45.06 克(0.099 摩尔)的这种盐加入装有搅拌器, 温度计, 冷凝器, 5 自动计量器和氩气发生器并通入氩气的 2.5 升四颈磺化烧瓶中。然后烧瓶中的物质悬浮在 190 毫升甲醇中, 悬浮液在室温下搅拌, 用 12.94 毫升(0.1188 摩尔)原甲酸甲酯处理。加入 1.86 毫升的 4.59 % 的对 - 甲苯磺酸在甲醇中的溶液之后, 混合物在室温下搅拌。反应溶液呈棕 - 橙色。反应结束后, 溶液用 0.210 毫升的 29.37 % 甲醇钠溶液(含 0.0014 摩尔碱)中和。

10 缩醛作用以后, 为了进行维悌希反应, 将 2.39 克(0.045 摩尔)的 2, 7 - 二甲基 - 2, 4, 6 - 辛三烯 - 1, 8 - 二醛和 600 毫升的异丙醇在室温下加至以上的反应溶液中。得到一种橙色的悬浮液。20.03 毫升的 29.37 % 的甲醇钠溶液(含 0.0495 的碱)在室温下和 30 分钟内加至悬浮液中。温度因此而升至约 27 °C, 悬浮液的颜色转成暗棕色。反应混合物在室温下继续反应 1.5 小时。

15 得到的乙缩醛用 395 毫升的 0.5N 的硫酸在 30 分钟内进行脱缩醛反应。为了中和, 在搅拌下加入 395 毫升的 0.5N 氢氧化钠的水溶液。搅拌约 90 分钟后, 吸滤此棕色晶体淤浆, 滤饼依顺序用异丙醇和去离子水洗涤。得到的黑 - 棕色晶体在 50 °C 和 20 - 30mbar(2 - 3KPa)下在真空干燥箱中干燥 16 小时。这样就得到了重量收率大于 99 % 的 19.26 克黑棕色晶体的双阿朴 - 4, 4' - 胡

20 萝卜二醛。粗产物的组成根据高压液体色谱的分析含约 72 % (全 E)异构体和约 19 % (Z)异构体。

实施例 18

β - 阿朴 - 8' - 胡萝卜酸乙酯的制备

18.83 克(91.3 %; 0.04565 摩尔) β - 阿朴 - 10' - 胡萝卜醛加至 - 500 25 毫升装搅拌器, 温度计, 冷凝器, 滴液漏斗和氩气化器的四颈磺化烧瓶中。24.16 克(0.0545 摩尔)(1 - 乙氧基羰基乙基)三苯基磷的溴化物和 85 毫升乙醇在搅拌下加至烧瓶中。74.0 克甲醇钠在乙醇中的溶液(含碱 0.054 摩尔)在 30 分钟内加至生成红色, 易于搅动的悬浮液中。加入时, 温度由 20 升至 26 °C, 悬浮液变得粘稠了。在 50 °C 下继续反应 90 分钟, 反应混合物又变稀了。用

30 2 毫升醋酸处理后用冰浴冷至 17 °C。

得到的晶体吸滤出来, 在 0 °C 下分两次, 每次用 50 毫升乙醇洗涤。在

45 °C 和 20 - 30mbar(2 - 3KPa)压力下晶体在真空干燥器中干燥后, 得到 16.6 克暗红色晶体。以 β - 阿朴 - 10' - 胡萝卜醛为基础, 这相当于 72.1 % 收率。根据高压液体色谱的分离结果, 此粗产品中的(全 E) β - 阿朴 - 8' - 胡萝卜酸乙基酯的含量为 90 %。

5

实施例 19

园红酵母素的制备

10.0 克(0.024 摩尔) β - 阿朴 - 8' - 胡萝卜醛悬浮在一个 1.5 升装有搅拌器, 温度计, 回流冷凝器和氩气发生器的四颈磺化烧瓶内 130 毫升的异丙醇中。悬浮液加热至回流温度(在 100 °C 的油浴中约 83 °C)。14.04 克(0.0276 摩尔)[7 - 乙氧基羰基 - 3, 7 - 二四基 - 2, 4, 6 - 庚三烯基]三苯基磷氯化物溶在 80 毫升异丙醇中并转移至一个 100 毫升哈密顿注射器中。然后 8.56 克(0.0276 摩尔)乙醇钠在乙醇中的溶液吸入到 20 毫升的哈密顿注射器中。9 毫升磷盐溶液(总量的 10 %)在回流温度下加至已预先制好的 β - 阿朴 - 8' - 胡萝卜醛的悬浮液中。然后, 剩余的磷盐溶液在 100 分钟内加入, 同时将乙醇钠溶液在约 2 小时内加入。加料结束后混合物在回流温度下继续搅拌 30 分钟。

然后, 混合物的内部温度冷至 60 °C, 加入 150 毫升异丙醇。为了皂化生成的中间物园红酵母乙基酯, 加入 3.75 克(0.0568 摩尔)溶于 12.8 毫升去离子水中的氢氧化钾。反应混合物再次加热至回流温度(80 °C), 使其反应 2 小时。在皂化过程中, 悬浮液的粘度会变化, 因此搅拌速度需要适当的调整。

皂化结束后, 加入 127 毫升 1N 硫酸, 混合物在内部温度为 80 °C 下搅拌 1 小时。再加入 570 毫升异丙醇后, 反应混合物在 81.5 °C 的内温下搅拌 17 小时, 然后悬浮液用冰/水浴冷却至 20 °C。得到的紫色晶体吸滤分离, 依次用异丙醇和去离子水洗涤。

25 得到了 31.6 克水湿的粗园红酵母素。

为了精制水湿的粗园红酵母素, 可以将其按顺序在水和丙酮中浸煮:

粗园红酵母素在 1 升装有搅拌器, 温度计, 回流冷凝器和氩气发生器的烧瓶中悬浮在 600 毫升的去离子水中。用 120 °C 的油浴将悬浮液加热至回流温度(99 °C), 并在此温度下搅拌 2 小时。然后用冰/水浴将悬浮液冷却至 20 °C, 吸滤出晶体。所得晶体用去离子水和丙酮洗涤, 得到了 21.7 克丙酮浸湿的园红酵母素。为了进一步精制, 丙酮浸湿的园红酵母素悬浮在 1.5 升装有

搅拌器, 温度计, 回流冷凝器和氨气发生器的磺化烧瓶中 600 毫升的丙酮中。用 80 °C 的油浴把悬浮液加热至回流温度(57 °C), 并在此温度下搅拌 2 小时。然后, 混合物用冰/水浴冷却至 20 °C。晶体用吸滤法滤出, 用丙酮洗涤。得到 11.44 克(以 β -阿朴-8'-胡萝卜醛为基础的收率为 84.4 %)紫色晶体的园红酵母素, 根据高压液体色谱的分析结果, 其中(全-E)-园红酵母素的含量达到 99.7 %。

实施例 20

β -阿朴-8'-胡萝卜酸乙酯的制备

35.16 克 β -阿朴-12'-胡萝卜醛和 54.24 克 [(E)-3-乙氧基羰基-丁-2-烯基]三苯基磷氯化物悬浮在 200 毫升异丙醇中。悬浮液加温至约 30 °C。在 15 分钟内加入总量为 6.46 克的固体甲醇钠并用 15 毫升异丙醇冲洗。在 2 小时内加热至 50 °C 反应完成。然后, 加入 215 毫升水, 混合物用硫酸中和, 在回流条件下, 异构化进行了 14 小时。混合物在温热时过滤, 用含水异丙醇洗涤, 在 45 °C 和减压(20mbar, 2KPa)下干燥。得到了 43.88 克晶体 β -阿朴-8'-胡萝卜酸乙酯。以 β -阿朴-12'-胡萝卜醛计, 收率为 95.3 %。 β -阿朴-8'-胡萝卜酸乙酯的所有异构物结晶物的含量达 98 %。

实施例 21

链孢霉黄素乙酯 β -阿朴-4'-

胡萝卜酸乙酯的制备

17.58 克 β -阿朴-12'-胡萝卜醛和 30.53 克[7-乙氧基羰基-3,7-二甲基]2,4,6-庚三烯基]三苯基磷氯化物在一通氨气的烧瓶中悬浮在 400 毫升乙醇中。在 0 - 10 °C 和搅拌下, 5 分钟内加入 23.69 毫升的 18.1 % 乙醇钠在乙醇中的溶液。然后, 反应先在 15 °C 下进行 30 分钟又在 25 - 30 °C 下进行 90 分钟。

得到的悬浮液用 2.5 毫升 1 % 的硫酸处理, 然后在回流温度(浴温 95 °C, 内部温度 76 °C)下煮沸 17 小时。

冷却生成的暗红色悬浮液, 吸滤分出晶体物, 六次每次用 40 毫升乙醇/水(1:1)在 50 °C 下, 两次每次用 40 毫升乙醇在 25 °C 下洗涤。紫-红色的晶体在真空干燥箱中在 45 °C 和 20 - 30mbar(2 - 3KPa)压力下干燥约 16 小时。

用这种方式得到了 21.2 克链孢霉黄素乙酯, 以 β -阿朴-12'-胡萝卜醛计收率为 80.3 %。

晶体中(全E)链孢霉黄素乙酯的含量达 99.8 %。