(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101148434 B
(45)授权公告日 2010.07.28

(21)申请号 200610116261.5

(22)申请日 2006.09.20

(73)专利权人 浙江医药股份有限公司新昌制药厂
地址 312500 浙江省新昌市环城东路59号

(72)发明人 劳学军 沈润溥 耿伟 叶伟东

(74)专利代理机构 上海新天专利代理有限公司 31213
代理人 王巍

(51)Int.Cl.
C07C 403/24(2006.01)
C07F 9/50(2006.01)

(56)对比文件
US 5455362 A,1995.10.03, 全文.
CN 1098101 A,1995.02.01, 全文.
US 3879424 A,1975.04.22, 全文.
CN 1660803 A,2005.08.31, 全文.
US 4916250 A,1990.04.10, 全文.

审查员 王晓洪

权利要求书 2 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

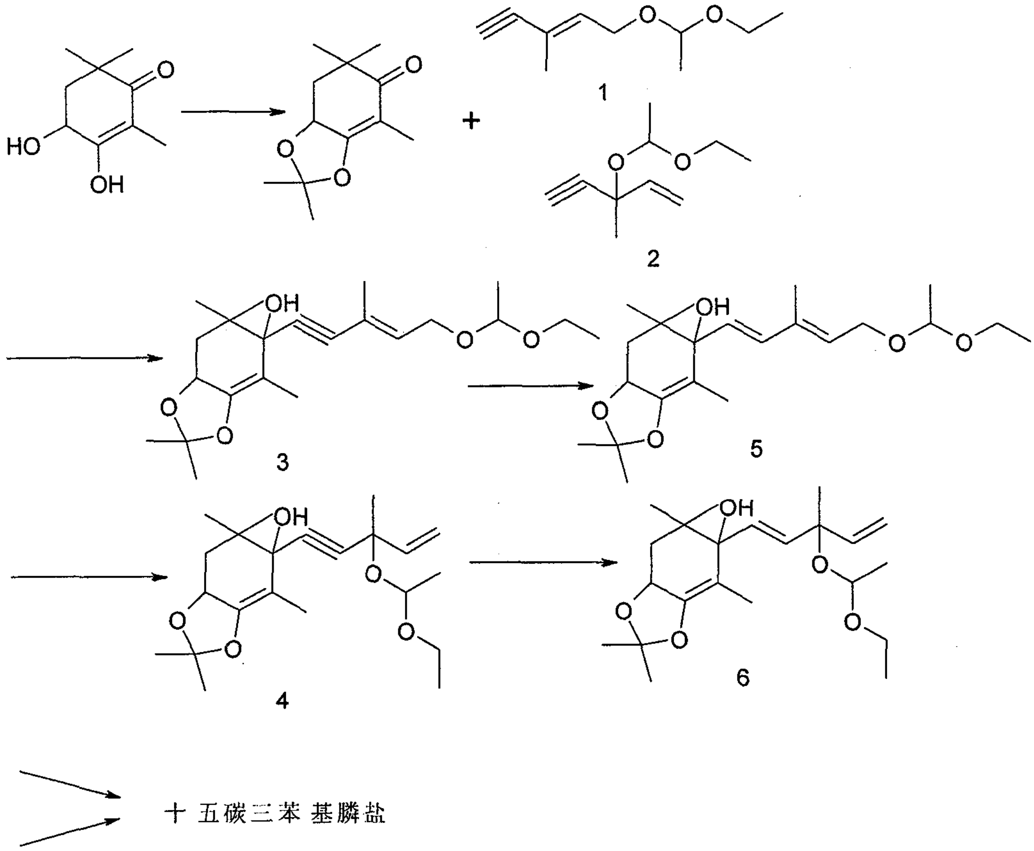
十五碳三苯基膦盐的合成方法

(57) 摘要

本发明是对虾青素重要中间体十五碳三苯基膦盐的合成方法的改进，该方法采用醇浓硫酸体系不脱保护基直接制备十五碳三苯基膦盐。本发明方法反应步骤少，反应时间短，适宜工业化生产。

CN 101148434 B

1. 一种十五碳三苯基膦盐的合成方法，其特征在于该方法如下式表示：



具体包括下列步骤：

(1) 制备 C_9 单元：

3,4- 二羟基 -2,6,6- 三甲基 -2- 环己烯 -1- 酮溶于二氯甲烷溶剂中，摩尔配比 1 ∶ 4.5 ～ 5.0，在室温下，加入催化剂量的对甲苯磺酸，再搅拌滴加双羟基保护剂乙烯基乙醚，摩尔比为 1 ∶ 2，混合搅拌反应 4 小时，加稀碱溶液中和，萃取浓缩后得 C_9 单元；

(2) 制备化合物 3(5-[5-(1- 乙氧基乙氧基)-3- 甲基戊 -3- 烯 -1- 炔基]-2,4,6,6- 四甲基 -5,6,7,7a- 四氢苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 醇) 和化合物 4(5-[3-(1- 乙氧基乙氧基)-3- 甲基戊 -4- 烯 -1- 炔基]-2,4,6,6- 四甲基 -5,6,7,7a- 四氢苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 醇)；

C_9 单元和 C_6 单元采用强碱丁基锂在低温下缩合得到化合物 3 和 4；所述 C_6 单元为化合物 1 和化合物 2；

(3) 制备化合物 5(5-[5-(1- 乙氧基乙氧基)-3- 甲基戊 -1,3- 二烯]-2,4,6,6- 四甲基 -5,6,7,7a- 四氢苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 醇) 和化合物 6(5-[3-(1- 乙氧基乙氧基)-3- 甲基戊 -1,4- 二烯]-2,4,6,6- 四甲基 -5,6,7,7a- 四氢苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 醇)C_9 单元溶于有机溶剂，在乙酸酸性条件下批次加锌粉氢化炔基得到化合物 5 和 6；

(4) 制备十五碳三苯基膦盐及虾青素：

在醇与水的溶剂中，三苯基膦与化合物 5 或 6 搅拌，冷却条件下滴加浓硫酸反应 0.5 ～ 20 小时，反应毕，加入 2,7- 二甲基 -2,4,6- 辛三烯 -1,8- 二醛和 NaOH 水溶液，搅拌 3 小时，

析出结晶，经过滤后得到虾青素。

2. 根据权利要求 1 所述的一种十五碳三苯基膦盐的合成方法，其特征在于步骤 (1) 的对甲苯磺酸加入量为 3,4- 二羟基 -2,6,6- 三甲基 -2- 环己烯 -1- 酮摩尔量的 3％～ 5％。

3. 根据权利要求 1 所述的一种十五碳三苯基膦盐的合成方法，其特征在于步骤 (4) 所述醇与水的溶剂为甲醇、乙醇或异丙醇与水的溶剂；醇类与水的比例为 50 ： 50-80 ： 20，所述反应温度为 -20℃——30℃，反应时间为 0.5 小时——20 小时。

4. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于步骤 (4) 所述反应温度为 0-10℃。

十五碳三苯基膦盐的合成方法

技术领域

[0001]　本发明涉及化学合成技术领域，尤其涉及十五碳三苯基膦盐的合成方法。

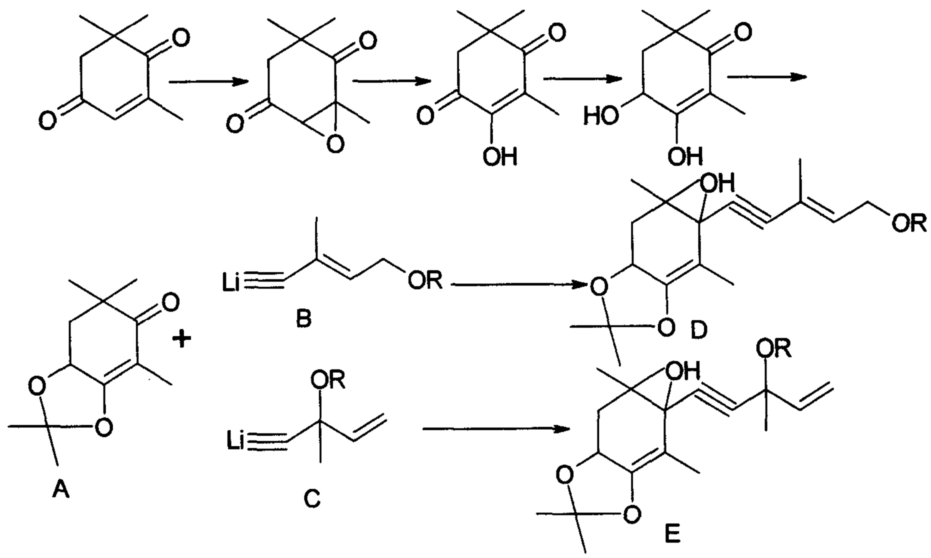
背景技术

[0002]　虾青素是非维生素 A 原的类胡萝卜素，广泛应用于保健品、药品、化妆品、食品及饲料添加剂等的生产中。在食品中，不仅可以着色，还可以有效地起到保鲜，防止变色、变味、变质的作用，也可以用于饮料、食品、调料等的着色。虾青素有艳丽的颜色，并可以与肌动蛋白非特意性结合，目前广泛应用于水产饲料中，可以改善养殖鱼类的皮肤和肌肉色泽，增加鱼虾类的抗病能力。

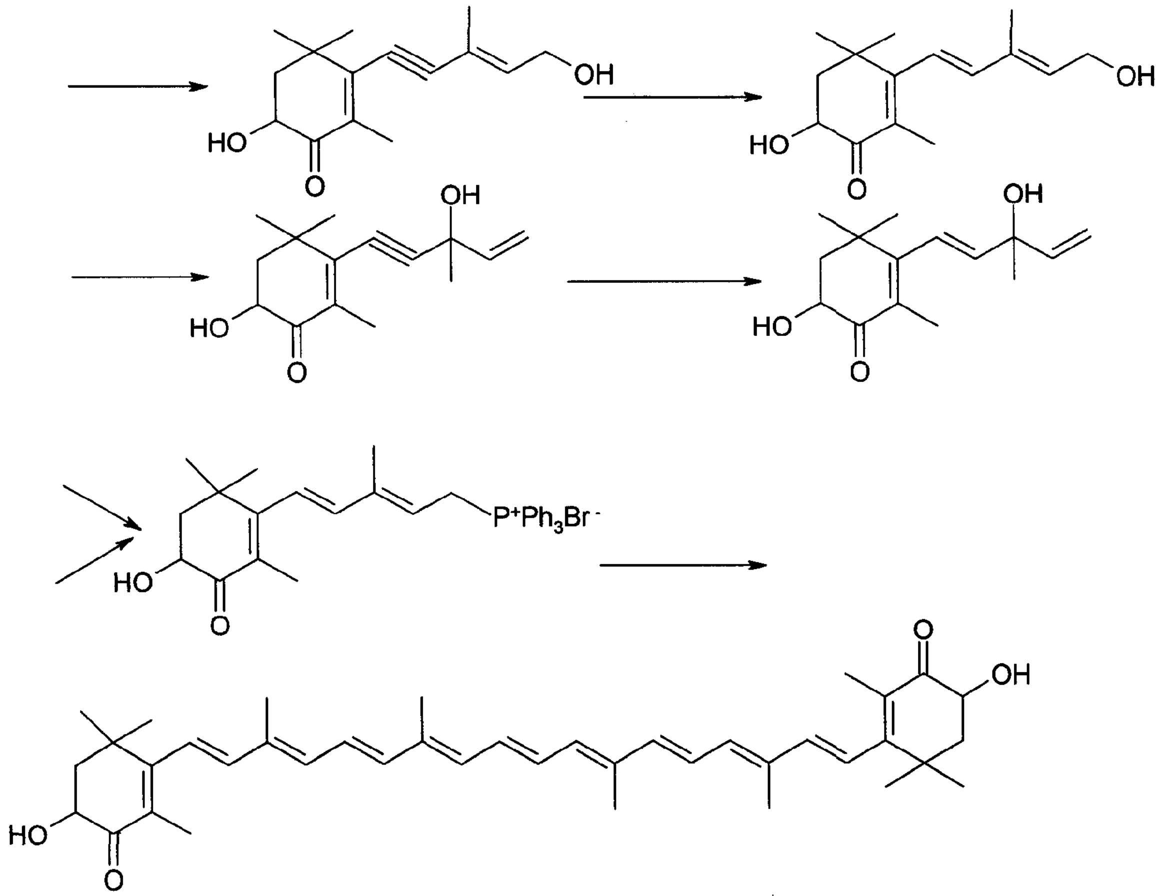
[0003]　虾青素的生产有两种方法，一种是发酵提取法，一种是化学合成法。发酵提取法由于产量小，成本高，在市场上占有量很小，目前 90％以上的虾青素都是通过化学合成法得到。

[0004]　现有工业上可行的虾青素的合成方法在文献 Ep5748；Helv.chim.acta 64(1981)，2436；US5455362；Pure.Appl.Chem.Vo174，No8，pp1369-1382，2002 中均做了描述，采用 $C_9+C_6 \rightarrow C_{15}$；$C_{15}+C_{10}+C_{15} \rightarrow C_{40}$，具体合成方法如下：

[0005]



[0006]



[0007] 在以上路线中，A 为 C_9 合成单元，即 C_9 环己烯酮的羟基保护化合物，B 与 C 为 C_6 合成单元，即 C_6 炔基化合物的羟基保护化合物，$C_9+C_6 \rightarrow C_{15}$，需经过脱保护，再氢化、溴化，再制成三苯基膦盐，然后与十碳双醛进行 Wittig 反应，得到虾青素。

[0008] 上述方法反应路线长，收率不高，影响了规模化生产。

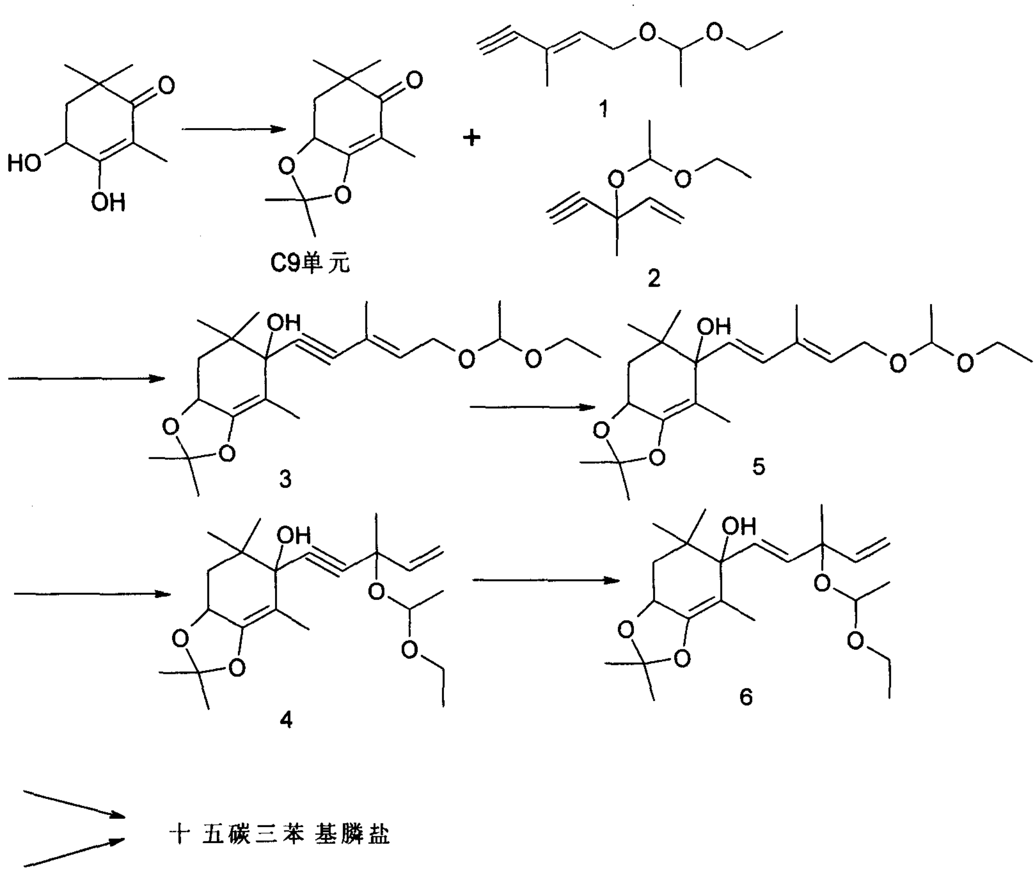
发明内容

[0009] 本发明所要解决的技术问题在于克服上述不足之处，研究一种反应步骤短，收率高的方法。

[0010] 本发明提供了一种虾青素重要中间体三苯基膦盐的合成方法。该方法如下：

[0011] 反应式二：

[0012]



[0013] 化合物 1 和化合物 2 为 C_6 单元。

[0014] C_9 单元的制备 :

[0015] 3,4- 二羟基 -2,6,6- 三甲基 -2- 环己烯 -1- 酮溶于二氯甲烷溶剂中,摩尔配比 1 ∶ 4.5 ～ 5.0,在室温下,加入催化剂量的对甲苯磺酸,再搅拌滴加双羟基保护剂乙烯基乙醚,摩尔比为 1 ∶ 2,混合搅拌反应 4 小时,加稀碱溶液中和,萃取浓缩后得 C_9 单元。

[0016] 化合物 3 和 4 的制备

[0017] C_9 单元和 C_6 单元采用丁基锂在强碱低温下缩合得到化合物 3 和 4。

[0018] 氢化(化合物 5 和 6 的制备)

[0019] C_9 单元溶于有机溶剂,在乙酸酸性条件下批次加锌粉氢化炔基得到化合物 5 和 6。

[0020] 三苯基膦盐的制备

[0021] 所述三苯基膦盐的制备,是以化合物 5、化合物 6 为原料。

[0022] 所述的反应体系中应含有水和与水混溶的有机溶剂,优选甲醇、乙醇、异丙醇等低级醇类或其混合物。醇类与水的比例可以在 0 ∶ 100 到 95 ∶ 5 之间,优选在 50 ∶ 50 到 80 ∶ 20 之间。

[0023] 所述的反应温度在 -20℃到 30℃,优选在 0℃到 10℃之间,反应时间可以在半小时到 20 小时之间。

[0024] 所述的滴加方式可以是醇的悬浮液滴加浓硫酸,醇的悬浮液滴加预先配制好的醇浓硫酸液。

[0025] 实施例 1 :C_9 单元的制备 (2,2,4,6,6- 五甲基 -7,7a- 二氢 -6H- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 酮)

[0026] 将 170g(1.0mol) 晶状的 3,4- 二羟基 -2,6,6- 三甲基 -2- 环己烯 -1- 酮悬浮于

500ml 二氯甲烷中。首先向该悬浮液中加入 500mg(2.9mmol) 对甲苯磺酸，然后在室温 (RT) 下在 2 小时的时间内加入 144g(2.0mol) 乙烯基乙醚。然后将混合物在室温下搅拌 4h，然后加入 100ml15％浓度的氢氧化钠溶液。分出下面的有机相，水相用 100ml 二氯甲烷萃取一次，合并有机相，用 200ml 水洗涤，并在旋转蒸发仪上浓缩。残余物在减压（油泵）的条件下干燥，得到 2,2,4,6,6- 五甲基 -7,7a- 二氢 -6H- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 酮，为黄色油状物，用薄层色谱法 (TLC) 检测其为纯的，用气相色谱法 (GC) 检测其几乎为纯的。

[0027] 实施例 2：制备化合物 3

[0028] 实施例 1 制得的 C_9 单元 21.5 克 (0.1mol，98％) 和化合物 121g(0.12mol，96％) 用 50ml 的正己烷在 250ml 的三口瓶中搅拌，温度为 -10℃，通氮气，缓慢滴加 4.2N 丁基锂正己烷溶液 36ml(0.15mol)，保持反应温度为约 -10℃～ -5℃，30 分钟滴加完毕，继续搅拌 1 小时，用薄层色谱法 (TLC) 跟踪检测，C_9 单元已经反应完全，升温至室温，加入 50ml 的水搅拌，分层，水相用 50ml 的正己烷分 2 次洗涤，并入有机相，有机相用 100ml 的稀酸水洗涤至中性。有机相在 50℃水浴下减压浓缩，得到淡红色的油状物 45.2g。淡红色的油状物经高真空 (90 ～ 100Pa)，油温 100℃，沸点在 30 ～ 35℃，除去过量的化合物 1，得到 38.7g 的化合物 3，用气相色谱法 (GC) 检测含量为 96％。

[0029] 实施例 3：制备化合物 4

[0030] 实施例 1 制得的 C_9 单元 21.5 克 (0.1mol，98％) 和化合物 221g(0.12mol，96％) 用 50ml 的正己烷在 250ml 的三口瓶中搅拌，温度为 -10℃，通氮气，缓慢滴加 4.2N 丁基锂正己烷溶液 36ml(0.15mol)，保持反应温度为约 -10℃～ -5℃，30 分钟滴加完毕，继续搅拌 1 小时，用薄层色谱法 (TLC) 跟踪检测，C_9 单元已经反应完全，升温至室温，加入 50ml 的水搅拌，分层，水相用 50ml 的正己烷分 2 次洗涤，并入有机相，有机相用 100ml 的稀酸水洗涤至中性。有机相在 50℃水浴下减压浓缩，得到淡红色的油状物 45.5g。淡红色的油状物经高真空 (90 ～ 100Pa)，油温 100℃，沸点在 30 ～ 35℃，除去过量的化合物 2，得到 38.9g 的化合物 4，用气相色谱法 (GC) 检测含量为 96％。

[0031] 实施例 4：氢化得化合物 5

[0032] 将化合物 339.5g(0.1mol，96％) 溶于 100ml 的二氯甲烷中，冷却至 0℃，加入 18g(0.3mol) 乙酸，搅拌，然后在 0℃间隔 10 分钟分批加入锌粉 0.5g(总共加入 8.8g)，在最后一批锌粉加入后，在 0℃搅拌 45 分钟。过滤乙酸锌，滤饼用二氯甲烷洗二次，每次用 25ml，并入滤液中，滤液用水洗两次，每次用水 50ml。滤液减压浓缩，得 35.5g，用气相色谱法 (GC) 检测含量为 95％。

[0033] 实施例 5：三苯基膦盐及虾青素的制备

[0034] 将三苯基膦 26.2g(0.1mol) 和化合物 540g(0.1mol，95％) 放入甲醇 100ml 搅拌，冷却至 0℃，通氮气，慢慢滴加浓硫酸 (98％，0.1mol)5.5ml，滴好为白色悬浮液，保持 10℃以下搅拌 3 小时，溶液逐渐变清亮，最后为透明液。加入水 50ml，用正己烷萃取 3 次，每次 100ml，取水相，在 10℃以下加入十碳双醛 7g(0.04mol，95％)，滴加 40％ NaOH 水溶液 12ml，在 10℃下搅拌 3 小时，不断有红色晶体析出，过滤，晶体用水各 50ml 洗涤两次，并入滤液中，再在滤液中加入二氯甲烷各 50ml 萃取两次，有机相用水 50ml 洗涤一次。在常压下蒸出二氯甲烷，同时加入甲醇至沸点 65℃，将悬浮液回流 4 小时，冷却至 10℃以下，过滤得晶体，合并晶体干燥，得虾青素 18.2g，HPLC 检测含量为 98.8％。

[0035]　实施例 6：三苯基膦盐及虾青素的制备

[0036]　将三苯基膦 26.2g(0.1mol) 和化合物 640g(0.1mol,95％) 放入乙醇 50ml 搅拌，冷却至 0℃，通氮气，慢慢滴加浓硫酸 (98％,0.1mol,5.5ml) 甲醇 (50ml) 溶液，滴好为白色悬浮液，保持 10℃以下搅拌 12 小时，溶液逐渐变清亮，最后为透明液。加入水 25ml，用正己烷萃取 3 次，每次 100ml，取水相，在 10℃以下加入十碳双醛 7g(0.04mol,95％)，滴加 40％ NaOH 水溶液 12ml，在 10℃下搅拌 3 小时，不断有红色晶体析出，过滤，晶体用水各 50ml 洗涤两次，并入滤液中，再在滤液中加入二氯甲烷各 50ml 萃取两次，有机相用水 50ml 洗涤一次。在常压下蒸出二氯甲烷，同时加入甲醇至沸点 65℃，将悬浮液回流 4 小时，冷却至 10℃以下，过滤得晶体，合并晶体干燥，得虾青素 18.5g，HPLC 检测含量为 98.5％。

[0037]　实施例 7：三苯基膦盐及虾青素的制备

[0038]　将三苯基膦 26.2g(0.1mol) 和化合物 540g(0.1mol,95％) 放入异丙醇 75ml 搅拌，冷却至 0℃，通氮气，慢慢滴加浓硫酸 (98％,0.1mol)5.5ml，滴好为白色悬浮液，保持 10℃以下搅拌 20 小时，溶液逐渐变清亮，最后为透明液。在 10℃以下加入十碳双醛 7g(0.04mol,95％)，滴加 40％ NaOH 水溶液 20ml，在 10℃下搅拌 3 小时，不断有红色晶体析出，过滤，晶体用水各 50ml 洗涤两次，并入滤液中，再在滤液中加入二氯甲烷各 50ml 萃取两次，有机相用水 50ml 洗涤一次。在常压下蒸出二氯甲烷，同时加入甲醇至沸点 65℃，将悬浮液回流 4 小时，冷却至 10℃以下，过滤得晶体，合并晶体干燥，得虾青素 16.7g，HPLC 检测含量为 95.6％。