[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1098101A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94108274.1

[51]Int.Cl[5]

C07D317/46

[43]公开日 1995年2月1日

[22]申请日 94.7.5

[30]优先权

[32]93.7.5 [33]DE[31]P4322277.3

[71]申请人 BASF公司

地址 联邦德国路德维希港

[72]发明人 H·恩斯特 W·多布勒 J·波斯特 U·罗伊德

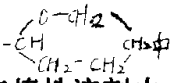
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

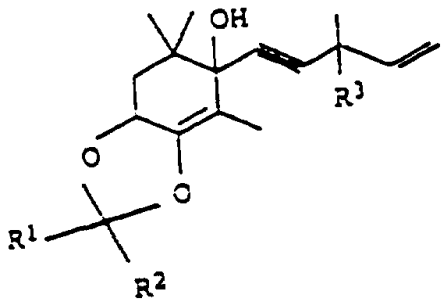
代理人 谭明胜 魏金玺

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 虾青素的制备、制备它的新中间体以及其制备

[57]摘要

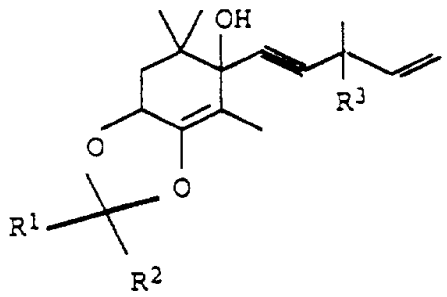
本发明描述了式Ⅰ化合物，其中 R^1 为氢或 C_1-C_4-烷基,R^2 为 C_1-C_4-烷基及 R^3 为可被水解反应转化为羟基的醚、甲硅烷基醚或醛缩醇保护基团，特别是 $-CH(CH_3)-O-CH_2-CH_3$ 或  的一个基团;这些化合物的制备方法(即在惰性溶剂中在氨基化锂的存在下使式Ⅱ的链烯炔烃与式Ⅲ的环己烯酮反应);以及式Ⅰ化合物在制备虾青素方面的应用。



(Ⅰ)

权利要求书

1．式Ⅰ化合物：



(Ⅰ)

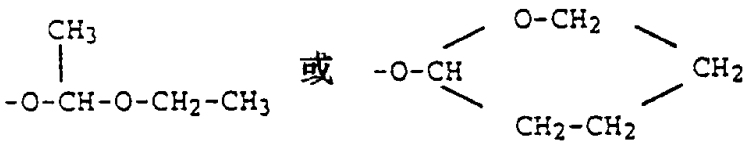
其中

R^1 为H或C_1-C_4－烷基；

R^2 为C_1-C_4－烷基；和

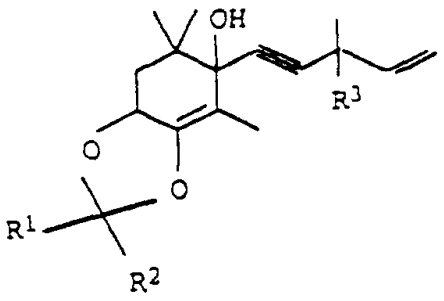
R^3 为可通过水解反应转化为羟基的醚、甲硅烷基醚或醛缩醇保护基团。

2．权利要求1中所要求保护的式Ⅰ化合物，其中R^1和R^2具有权利要求1中所述意义，且R^3为下列各式基团之一：



。

3．式Ⅰ化合物的制备方法：



(I)

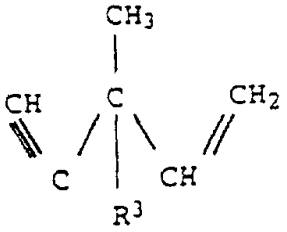
其中

R^1 为H或C_1-C_4－烷基；

R^2 为C_1-C_4－烷基；和

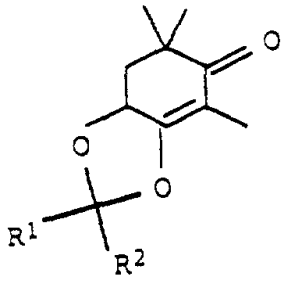
R^3 为可通过水解反应转化为羟基的醚、甲硅烷基醚或醛缩醇保护基团，

该方法包含在惰性溶剂中在氨基化锂的存在下使式II的链烯炔烃与式III的环己烯酮反应，



(II)，

其中R^3 具有上述意义，



(III)，

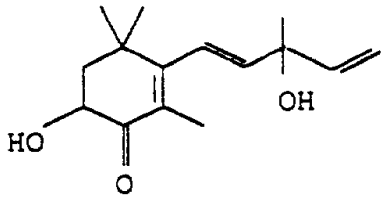
其中R^1和R^2具有上述意义。

4．权利要求3中要求保护的方法，其中所述反应在作为惰性溶剂的甲基叔丁基醚中进行。

5．权利要求3中要求保护的方法，其中式Ⅱ链烯炔烃的用量基于式Ⅲ的环己烯酮过量0至100mol%。

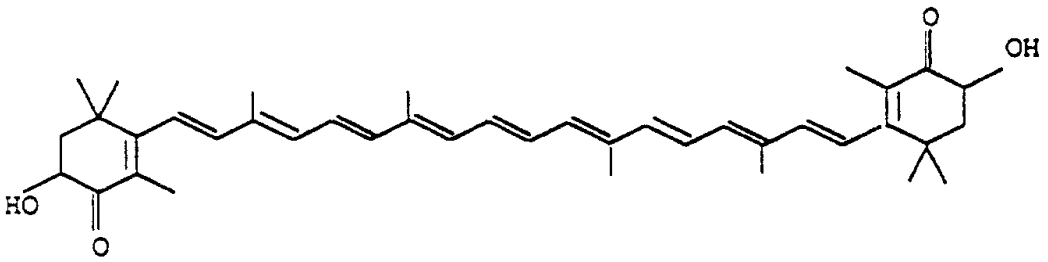
6．权利要求3中要求保护的方法，其中所述反应在室温至所述溶剂的沸点进行。

7．权利要求1中要求保护的化合物在制备式Ⅳ的6－羟基－3－（3－羟基－3－甲基－1，4－戊二烯－1－基）－2，4，4－三甲基－2－环己烯－1－酮方面的应用。



(IV).

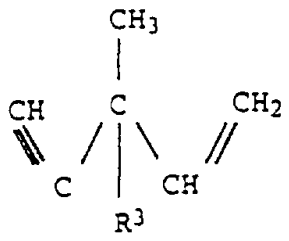
8．权利要求1中要求保护的化合物在制备式Ⅴ的虾青素方面的应用。



(V).

9．制备式Ⅴ的虾青素的方法，该方法包含：

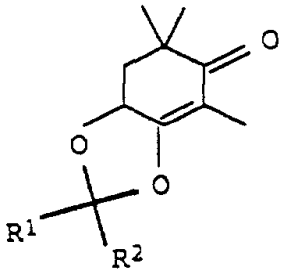
A．在惰性溶剂中在氨基化锂存在下使式Ⅱ的链烯炔烃与式Ⅲ的环己烯酮反应，



(II)，

其中

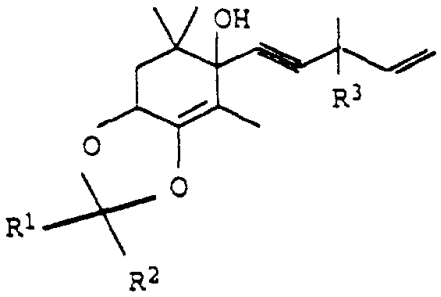
R^3 为可通过水解反应转化为羟基的醚、甲硅烷基醚或醛缩醇保护基团，



(III)，

其中 R^1 为H或 C_1-C_4 －烷基，R^2 为 C_1-C_4 －烷基；

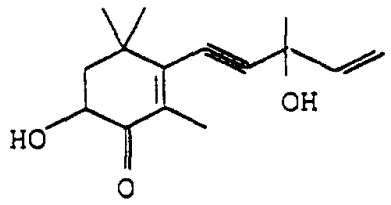
B．在含水的酸性介质中除掉所得式Ⅰ叔醇中的保护基团；



，

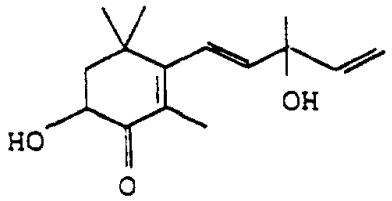
(I)

C．在二氯甲烷／乙酸中用锌粉还原所得的式Ⅵ的炔二醇；



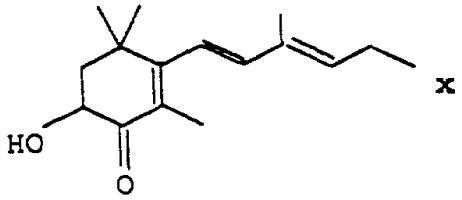
(VI)

D．使所得式Ⅳ的C_{15}－二醇与盐酸或氢溴酸反应；



(IV)

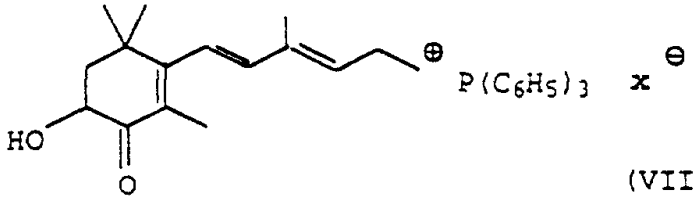
E．使所得式Ⅶ的卤化物与三苯膦反应；



(VII)

其中X为Cl或Br，和

F．使所得式Ⅷ的三苯基鏻盐与2，7－二甲基－2，4，6－辛三烯二醛进行Wittig反应，得到虾青素。



(VIII)

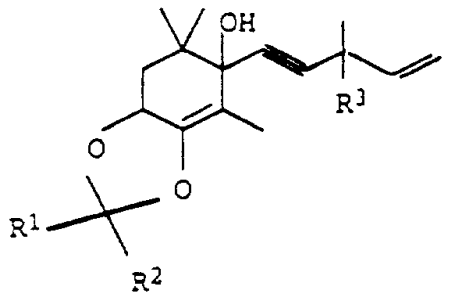
其中X为Cl或Br。

１０．制备权利要求９中要求保护的式Ⅴ虾青素的方法，其中步骤Ｃ、Ｄ、Ｅ和Ｆ实施时，无需分离式Ⅳ、Ⅶ和Ⅷ的中间体。

说　明　书

虾青素的制备、制备它
的新中间体以及其制备

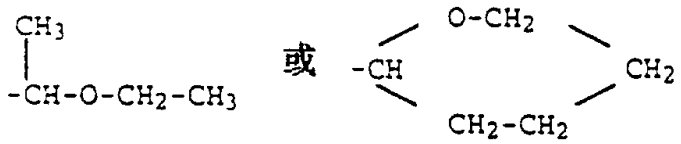
本发明涉及式（Ⅰ）化合物、其制备以及其在制备虾青素和其它必需的虾青素前体方面的应用，



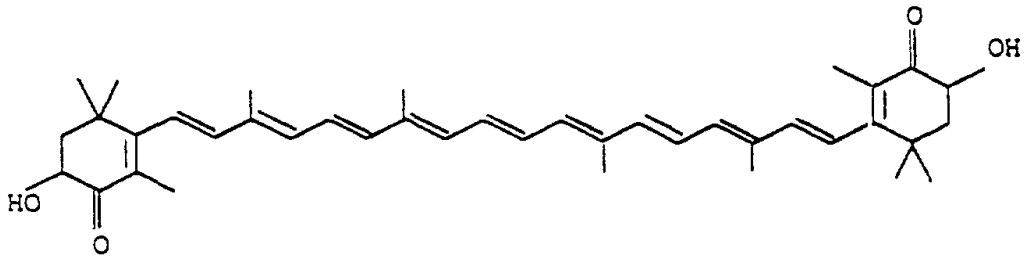
(I)

其中

R^1 为H或C_1-C_4－烷基；R^2 为C_1-C_4－烷基；及R^3 为可通过水解反应转化为羟基的醚、甲硅烷基醚或醛缩醇保护基团，优选为下列基团之一：



式Ⅴ的C_{40}－类胡萝卜素虾青素是鱼色素形成作用中所需要的染料，



(V)

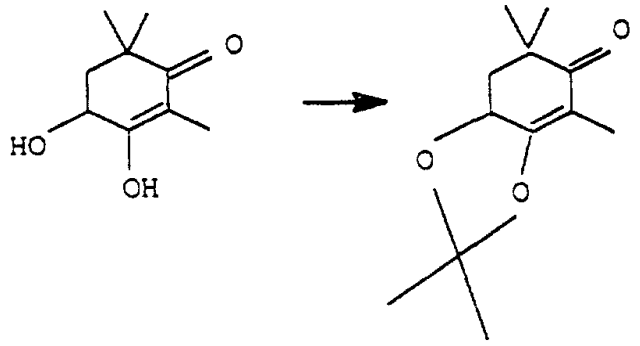
从天然资源（例如藻或酵母类）中分离虾青素的可能性是有限的。因此人们一直试图通过合成的方法来制备虾青素。

一种工业上可行的虾青素的合成方法被描述于ＥＰ５７４８和 Helv. Chim. Acta 64 (1981) 2436 中以及下列等等。其合成路线如下：

$$C_9 + C_6 \longrightarrow C_{15}$$

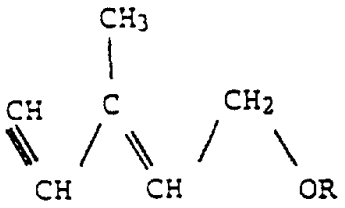
$$C_{15} + C_{10} + C_{15} \longrightarrow C_{40}$$

在每一情况中所用的C_9单元是２，２，４，６，６－五甲基－７，７α－二氢－２Ｈ，６Ｈ－１，３－苯并间二氧杂环戊烯－５－酮，它可由３，４－二羟基－２，６，６－三甲基－２－环己烯－１－酮与丙酮或２，２－二甲氧基丙烷反应来制备：

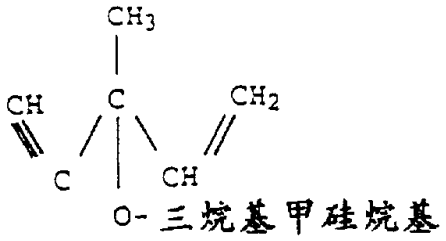


在所述参考文献中提及的C_6单元为具有被保护的ＯＨ基的下式３－

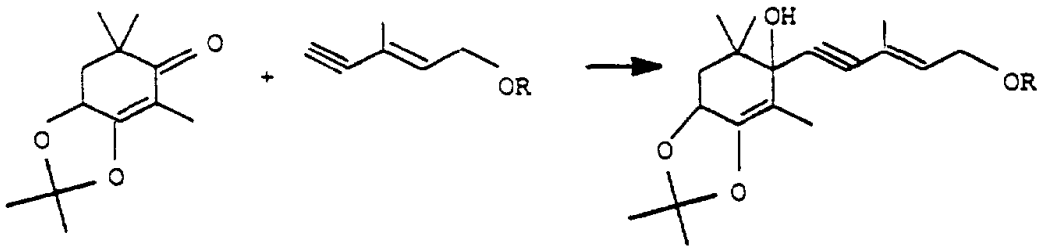
甲基戊烯炔－1－醇：



所提及的保护基除三烷基甲硅烷基外，还有叔丁基和$-C(CH_3)_2-O-CH_3$基团。此外，EP5748还提及作为C_6单元的下式3－甲基戊烯炔－3－醇的三烷基甲硅烷基醚：



没有给出该3－甲基戊烯炔－3－醇醚与C_9单元的反应的实验实例。该合成中的关键步骤是借助于有机金属反应将C_9单元键合到C_6单元上。或者用格利雅试剂［在四氢呋喃（THF）中］或者用丁基锂溶液将乙炔去质子化。格利雅试剂变体和丁基锂变体在Helv. Chim. Acta 64（1981）2439中进行了系统地比较，明确优选的是丁基锂变体。在此情况中偶联产物的产率为理论值的85.6%。



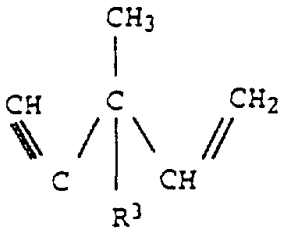
经在无机酸介质中处理可以从该偶联产物中除掉所有保护基团，形成6－羟基－3－（3－甲基－5－羟基－3－戊烯－1－基炔基）－2，4，4－三甲基－2－环己烯酮。可以这样制备：用锌粉和乙酸在CH_2Cl_2中还原三键，随后使其与HBr反应，然后再与三苯膦反应，所得C_{15}一三苯基鏻盐可与2，7－二甲基－2，4，6－辛三烯二醛反应制得虾青素。

所述方法本来是非常好的，只是具有必须使用丁基锂的缺点，丁基锂是非常昂贵的，易燃并且不易进行工业处理。此外，丁基锂一般以在己烷中的溶液的形式存在，所以在反应后必须处理有机溶剂的混合物。

使用格利雅试剂在工业上也不是非常有利的，这是因为处理低沸点烷基卤化物存在一定困难并且在制备格利雅试剂（在反应的开始阶段）中可能遇到某些技术问题。

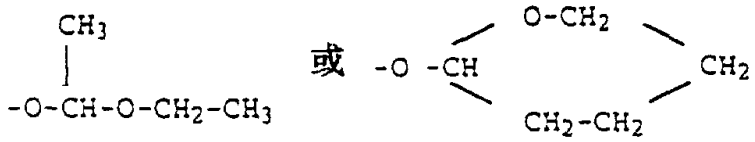
本发明的一个目的是改进已知的虾青素的合成方法，以避免先有技术在将C_9单元键合到C_6单元上时的缺点。

我们已发现，这个目的可如下达到：当C_6单元是式II的3－甲基戊烯炔－3－醇的衍生物时，



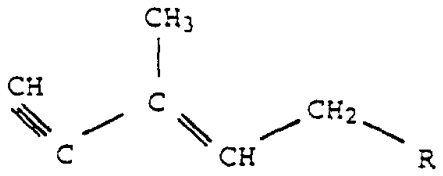
(II)，

其中R^3为可经水解反应转化的羟基的醚、甲硅烷基醚或醛缩醇保护基团，特别是下列基团之一：

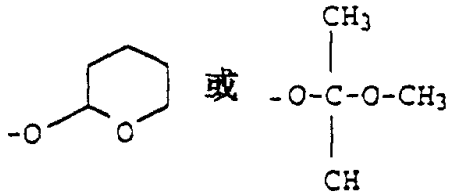


在工业上简单得多的条件下，即在有机溶剂中在替代丁基锂或格利雅试剂的氨基化锂的存在下，将C_9单元键合到适宜的C_6单元上。该反应导致形成式Ⅰ化合物，该化合物在文献中未见描述过。

该反应的平稳性是特别惊人的，因为当具有1位的醚基团的下式C_6单元用作起始原料时，

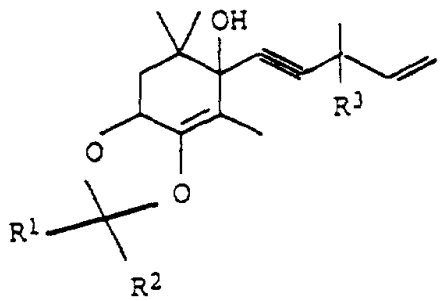


其中R为



在甲基叔丁基醚中它与C_9单元的反应是察觉不到的。

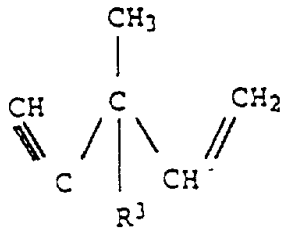
因此本发明还涉及制备式Ⅰ化合物的方法，



(Ⅰ)

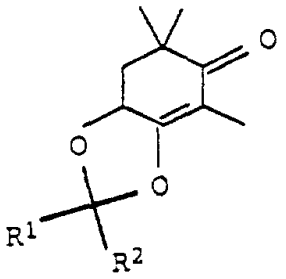
其中

R^1 为H或C_1-C_4-烷基；R^2 为C_1-C_4-烷基；及R^3 为可通过水解反应转化为羟基的醚、甲硅烷基醚或醛缩醇保护基团；该方法包含使式II的链烯炔烃与式III的环己烯酮在惰性溶剂中在氨基化锂的存在下发生反应，



(II)，

其中R^3 具有上述意义，



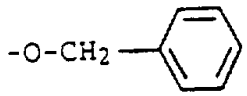
(III)，

其中R^1 和R^2 具有上述意义。

优选的C_9 单元为其中R^1 为H或甲基且R^2 为甲基的式III环己烯酮类化合物。其中R^1 =H且R^2 =甲基的式III环己烯酮在文献中未见描述过。该化合物可通过使3，4-二羟基-2，6，6-三甲基-2-环己烯-1-酮与乙烯基乙基醚反应来制备。该C_9 单元与其中R^3 为$-O-CH(CH_3)-O-CH_2-CH_3$ 的式II的链烯炔烃的反应在工业上和经济上是特别优越的，因为这二个单元是用相同来源的

保护基团即用乙烯基乙基醚来制备的。该链烯炔烃公开于J. Org. Chem. 47 (1982) 2130－2134中。按照上述引用文献，在鸡油菌黄质的合成中，用丁基锂使其被金属取代，然后键合到2，6，6－三甲基－2－环己烯酮上。

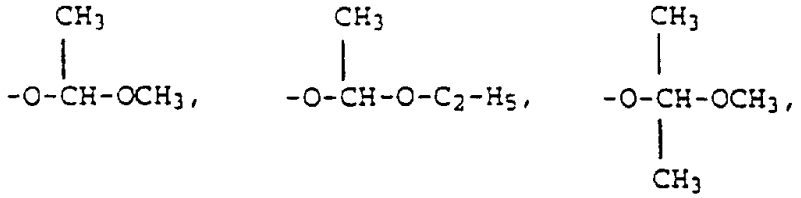
适于式II的链烯炔烃类的保护基团是那些可通过水解反应相对容易地转化为羟基的保护基团。可以提及的实例为醚基团，例如



和 $-O-C(CH_3)_3$ 、甲硅烷基醚基团例如$-O-Si(CH_3)_3$

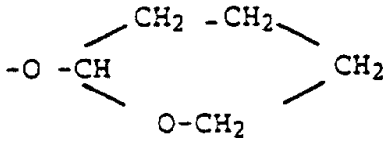
或醛缩醇基团例如下列各式的α－烷氧基烷基醚基团：

$-O-CH_2-O-CH_3$,



和适宜的吡喃基醚基团，例如四氢吡喃基氧基和4－甲基－5，6－二氢－2H－吡喃基氧基。

特别优越地是使用其中R^3为下式四氢吡喃基氧基的式II的链烯炔烃类，



或使用其中R^3为下式的α－乙氧基乙氧基的式II的链烯炔烃类。

$$
\begin{array}{l}
\quad\;\; CH_3 \\
\quad\;\; | \\
-O-CH-O-CH_2-CH_3
\end{array}
$$

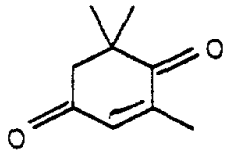
式Ⅱ的链烯炔烃类的使用量基于式Ⅲ的C_9单元一般过量0至100mol%，优选50至75mol%。

适宜于本发明方法的惰性溶剂一般为对氨基化锂呈惰性的溶剂。有利的是使用含醚的溶剂，例如二烷基醚类、四氢呋喃或二噁烷，特别是与水不混溶的甲基叔丁基醚。

氨基化锂的用量基于式Ⅱ的链烯炔烃一般为1.0至1.05，优选约1.02当量。

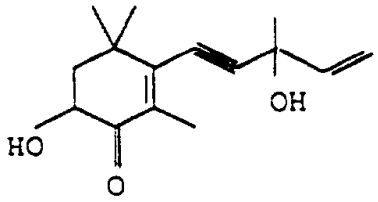
所述方法一般按下述方式进行实施：将固体氨基化锂悬浮于惰性溶剂中，并向该悬浮液中慢慢加入式Ⅱ的链烯炔烃，后者被氨基化锂去质子化；将式Ⅲ的C_9单元加入到所得链烯炔锂的悬浮液中；在反应继续进行数小时后，加入水以进行水解反应，如果用甲基叔丁基醚作为溶剂，则所需式Ⅰ产物存在于上层有机相中，这极大地简化了该方法的工业实施；通过蒸馏除去溶剂和任何过量C_6单元可以约95%的产率分离出式Ⅰ产物；所蒸馏出的C_6单元可以容易地返送回该合成过程中。

令人惊奇的是，可以在惰性有机溶剂中有利地进行式Ⅲ的环己烯酮与式Ⅱ的链烯炔烃的反应，因为在先有技术中，例如当使用氨基化锂时，必须在－40℃并在液氨中使下式的6－氧代异佛尔酮与链烯炔烃反应（参见Helv. Chim. Acta 65（1982）No. 89，958-967，尤其是960），这在工业上是非常复杂和昂贵的。



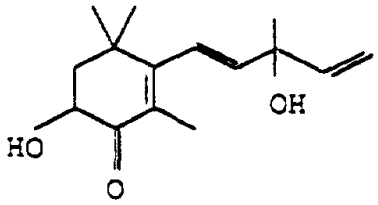
所述键合反应的温度一般为室温至所述溶剂的沸点。

在含水的酸性介质中从本发明式Ⅰ化合物中消除保护基团可以实际上定量的产率得到式Ⅵ的6－羟基－3－（3－羟基－3－甲基－4－戊烯－1－基炔基）－4，4，6－三甲基－2－环己烯－1－酮。



(VI)

式Ⅵ的炔二醇在Helv. Chim. Acta 65（1982）671以及下列等等中所公开的方法中是已知的，其中尽管键合时使用了丁基锂，但其产率只有56.2%，式Ⅵ的炔二醇可用锌粉和乙酸在氯代烃（例如二氯甲烷）中或在其它惰性有机溶剂例如甲基叔丁基醚或甲苯中或者在冰醋酸中还原为式Ⅳ的C_{15}－二醇。



(IV).

用锌／乙酸还原式Ⅵ的炔二醇在文献中未见描述过。

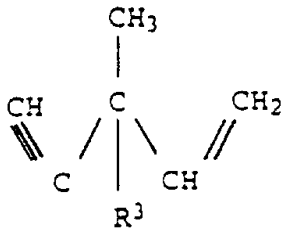
优选使用大约20%浓度的式Ⅵ的炔二醇在二氯甲烷／冰醋酸中的溶液，所用二氯甲烷／冰醋酸的比例为约1：2至1：2.5。每

摩尔起始原料适宜使用的锌量为约1－3克原子，优选约1.3至1.5克原子。该氢化反应的温度为－20℃至室温，优选约0℃。

以这种方法获得的式Ⅳ的C_{15}－二醇可随后被转化为虾青素，有利地是按Helv. Chim. Acta 64（1981）2419－2446中所描述的方法进行。我们还发现由式Ⅵ的炔二醇出发合成虾青素还无需中间分离式Ⅳ的C_{15}－二醇和由其制得的式Ⅶ的C_{15}－溴化物，或由其制备的式Ⅷ的C_{15}－三苯基鏻盐，即实际上以“一罐煮”的反应方式进行。与先有技术合成虾青素的方法相比，这进一步提供了更大的优点。

因此本发明还涉及一种非常优越的制备式Ⅴ的虾青素的总方法，该方法包含：

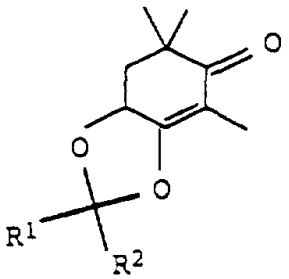
A．在惰性溶剂中在氨基化锂存在下使式Ⅱ的链烯炔烃与式Ⅲ的环己烯酮反应，



(II),

其中

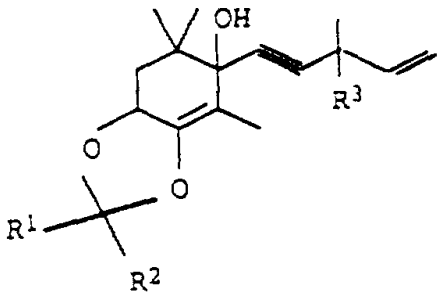
R^3 为可通过水解反应转化为羟基的醚、甲硅烷基醚或醛缩醇保护基团，



(III),

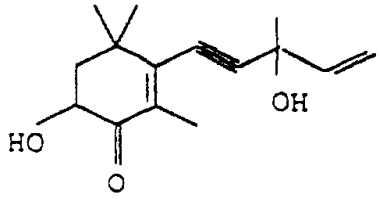
其中R^1为H或C_1-C_4-烷基，R^2为C_1-C_4-烷基；

B．在含水的酸性介质中除掉所得式Ⅰ化合物中的保护基团；



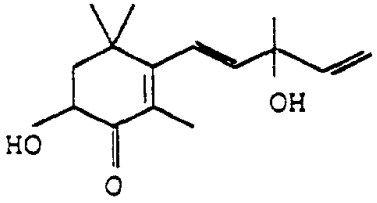
(I)

C．在二氯甲烷／乙酸中用锌粉还原所得的式Ⅵ的炔二醇；



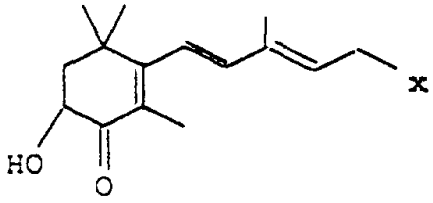
(VI)

D．使所得式Ⅳ的C_{15}-二醇与盐酸或氢溴酸反应；



(IV)

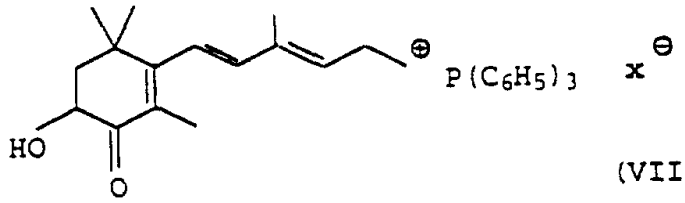
E．使所得式Ⅶ的C_{15}-卤化物与三苯膦反应；



(VII)

其中X为Cl或Br，和

F．使所得式Ⅷ的三苯基鏻盐与2，7－二甲基－2，4，6－辛三烯二醛进行Wittig反应，得到虾青素。



(VIII)

其中X为Cl或Br。

实施例1

a．C_9单元的制备

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（h）的时间内加入144g（2.0mol）乙烯基乙基醚。然后将混合物在室温下搅拌4h，然后加入100ml 5%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。残余物在极大地减压（油泵）的条件下干燥，得到2，4，6，6－四甲基－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。

粗产物通过蒸馏法（在90℃／0.1毫巴）纯化。

产量为185g，相应于理论值的94.4%。

b．式Ⅰ的C_{15}单元的制备

将118g（5.13mol） 固体氨基化锂加入到2.0升甲基叔丁基醚（ＭＴＢ）中，并将该无色悬浮液在＋５０℃搅拌３０分钟（min）。然后在３０分钟时间内加入840g（5.0mol）３－（１－乙氧基乙氧基）－３－甲基－１－戊烯－４－炔，并将混合物在＋５０℃搅拌２小时。将其冷却至＋25至30℃，然后在15分钟时间内加入558g（2.85mol）实施例１ａ的C_9单元。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时，然后在１５分钟内将其加入到另一含有1.5升水的容器中。将各相搅拌10分钟。分出水相（下层）。有机相用水洗涤三次，每次用500ml，并在＋５０℃浴中在减压至１５０毫巴的条件下于旋转蒸发仪中浓缩。

蒸发后残余物重1435g。

通过Sambay蒸馏法（夹套温度为110℃，２－３毫巴，沸点为４０－４５℃）除去过量的３－（１－乙氧基乙氧基）－３－甲基－１－戊烯－４－炔。

Sambay排出物：1023g　５－［３－（１－乙氧基乙氧基）－３－甲基戊－４－烯－１－基炔基］－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，纯度为９５％。

ｃ．６－羟基－３－（３－羟基－３－甲基－４－戊烯－１－基炔基）－２，４，４－三甲基－２－环己烯－１－酮（Ⅵ）的制备

将603g（1.65mol）在１ｂ中得到的式Ⅰ的叔醇（Sambay排出物）溶于1400ml CH_2Cl_2 中，向其中加入500ml水，然后加入250ml ３０％浓度的H_2SO_4，并将混合物在室温搅拌过夜。分出有机相（下层）并用500ml 5%浓度的$NaHCO_3$ 溶液和500ml水各洗涤一次。

在旋转蒸发仪中浓缩有机相，在极大减压的条件下干燥油状残余物。

重量：408g　6－羟基－3－（3－羟基－3－甲基－4－戊烯－1－基炔基）－2，4，4－三甲基－2－环己烯－1－酮，相应于定量的粗产率。

d．式Ⅷ的三苯基鏻盐的制备

将248g（1mol）在实施例1c中制备的式Ⅵ的炔二醇粗品溶于1000ml二氯甲烷中。冷却至0℃后，加入180g（3.0 mol）乙酸。然后在0℃以15分钟间隔分批加入11g锌粉（总共加入88g锌，相当于1.35克原子）。在最后一批锌加入之后，将混合物在0℃搅拌45分钟。滤出所得乙酸锌，滤饼用二氯甲烷洗涤二次，每次用250ml。在0℃在15分钟时间内向滤液中加入258g　47%浓度的HBr（1.50 mol HBr）的水溶液，并然后将混合物在0℃搅拌20分钟，然后加入900ml水，分出有机相（下层）。水相用150ml二氯甲烷洗涤一次。合并有机相，并与900ml水混合。加入47g固体$NaHCO_3$，然后将各相搅拌几分钟。分出下层的那一相，用900ml水洗涤，并加入8ml　1，2－环氧丁烷。在冷却至≤＋10℃的同时，在约15分钟时间内，分批加入262g（1.0mol）固体三苯膦，并在约30分钟时间内使混合物达到室温，再加入8ml　1，2－环氧丁烷。

然后，在大气压力下，蒸掉二氯甲烷，同时加入MTB直至沸点达到＋55℃为止。

将三苯基鏻盐悬浮液冷却至室温，在室温下搅拌30分钟后抽滤。滤饼用MTB洗涤二次，每次用800ml，在N_2气流下干燥过夜。

重量：４１９g（理论值的７３％）。

实施例 2

由式Ⅵ的炔二醇出发不分离式Ⅷ的三苯基鏻盐进行虾青素的制备

将100g式Ⅵ的炔二醇粗品（ＧＣ检测其纯度为约８６％）溶于400ml二氯甲烷中。冷却至０℃后，加入７２g乙酸。在０℃下，以１５分钟时间间隔分批加入4.4g锌粉（总共加入35.2g锌）。在加完最后一批锌后，将混合物在０℃搅拌４５分钟。滤掉所得乙酸锌，滤饼用二氯甲烷洗涤两次，每次用７０ml。滤液用水洗涤两次，每次用300ml，在０℃下在３０分钟时间内逐滴加入到104g　４７％浓度的ＨＢｒ水溶液中。将混合物在０℃搅拌３０分钟，加入360ml水，分出有机相。水相用50ml二氯甲烷萃取一次。合并有机相，并与360ml水混合。加入４７g固体$NaHCO_3$，然后将各相在一起短暂地搅拌。分出下层的那相，用360ml水洗涤，加入３ml　１，２－环氧丁烷。在冷却至≤＋１０℃的同时，加入105g三苯鏻，并将混合物在室温下搅拌１８小时。然后加入22.8g（0.139mol）C_{10}－二醛２，７－二甲基－２，４，６－辛三烯二醛，将混合物冷却至０℃，并在０℃下加入57.5g 30%浓度的甲醇钠的甲醇溶液。将混合物在０℃搅拌３小时，然后加入500ml水。分出有机相，水相用二氯甲烷萃取两次，每次用100ml。合并有机相，用400ml水洗涤一次。在大气压力下，蒸出二氯甲烷，同时加入甲醇直至沸点为＋６５℃。将悬浮液回流１５小时，然后冷却至０℃。滤出所得晶体，用甲醇和庚烷洗涤，然后溶于500ml二氯甲烷中。按如上所述用甲醇再次置换溶剂。干燥滤饼得到６３g（理论值的76.0%）虾青素，HPLC测定纯度为98.2%。