

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380103509.9

C07C403/24

C07C 1/34

C07C 11/21

C07C 67/343

C07C 69/602

C07C 43/15

C07C 69/734

[43] 公开日 2005 年 12 月 21 日

[11] 公开号 CN 1711240A

[22] 申请日 2003.11.17

[21] 申请号 200380103509.9

[30] 优先权

[32] 2002.11.22 [33] DE [31] 10254809.9

[86] 国际申请 PCT/EP2003/012804 2003.11.17

[87] 国际公布 WO2004/048323 德 2004.6.10

[85] 进入国家阶段日期 2005.5.18

[71] 申请人 巴斯福股份公司

地址 德国路德维希港

[72] 发明人 H·恩斯特 K·汉里查 A·凯勒

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

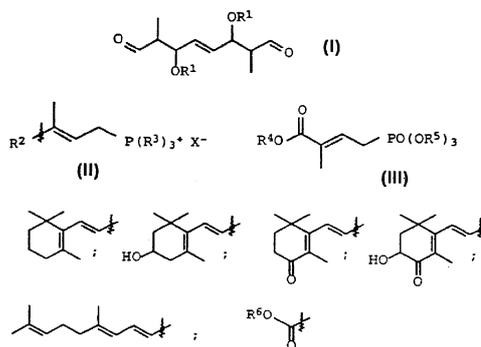
代理人 林柏楠 刘金辉

权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 类胡萝卜素的制备方法

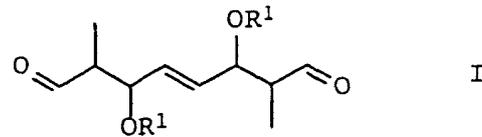
[57] 摘要

本发明涉及一种制备类胡萝卜素的方法。所述方法的特征在于将通式 I 的二烷氧基二醛(其中 R¹ = C₁ - C₆ - 烷基)在双 Wittig 缩合中与式 II 的磷盐反应,或在双 Wittig - Horner 缩合中与式 III 的磷酸酯反应,其中式 II 和 III 中的取代基各自独立地具有以下含义: R² = IV; R³ 是芳基; R⁴ - R⁶ 是 C₁ - C₆ - 烷基,和 X⁻ 是无机酸或有机酸的阴离子等同物。



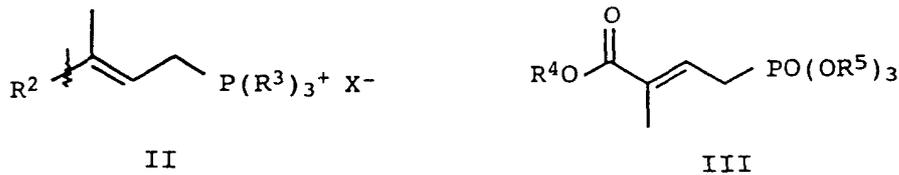
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种制备类胡萝卜素的方法，包括将通式I的二烷氧基二醛



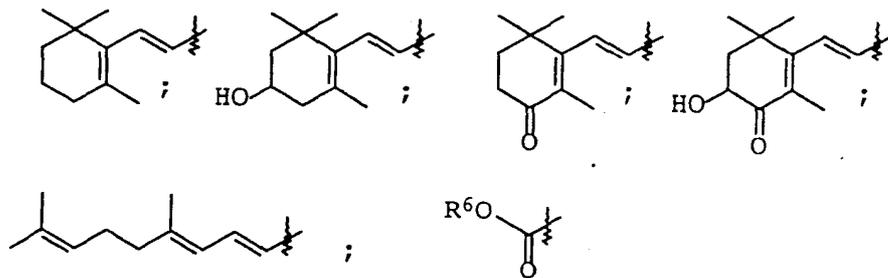
其中 $\text{R}^1 = \text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$,

在双Wittig缩合中与式II的磷盐反应，或在双Wittig-Horner缩合中与式III的磷酸酯反应



其中取代基各自独立地具有以下含义：

R^2 是：



R^3 是芳基；

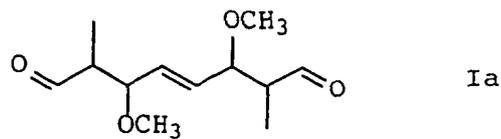
$\text{R}^4 - \text{R}^6$ 是 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ ，和

X 是无机酸或有机酸的阴离子等同物。

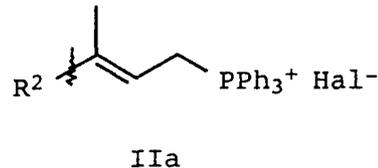
2. 权利要求1的方法，其中 X^- 是选自氢卤酸、硫酸、磷酸、甲酸、乙酸和磺酸中的酸的阴离子等同物。

3. 权利要求2的方法，其中 X^- 选自 Cl^- 、 Br^- 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{-SO}_3^-$ ，其中 $n=1-4$ ， Ph-SO_3^- 、 $p\text{-Tol-SO}_3^-$ 或 $\text{CF}_3\text{-SO}_3^-$ 。

4. 权利要求1-3任一项的方法，用于制备选自虾青素、番茄红素和斑蝥黄的类胡萝卜素，其中包括将式Ia的二烷氧基二醛

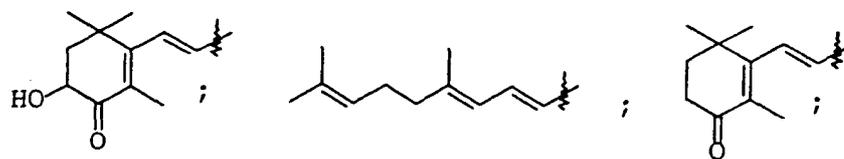


与式IIa的磷盐反应,



其中取代基各自独立地具有以下含义:

R²是:



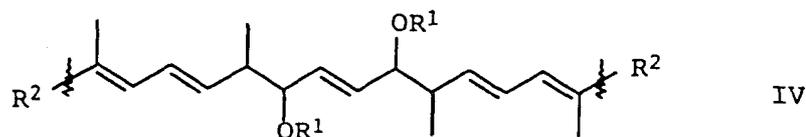
Ph是苯基;

Hal是卤素。

5. 权利要求1-4任一项的方法,其中该反应是使用碱金属或碱土金属醇盐作为碱在C₁-C₆ 醇中进行。

6. 权利要求1-5任一项的方法,其中将反应产物热异构化为所有(E)形式,并通过过滤分离。

7. 式IV的化合物,

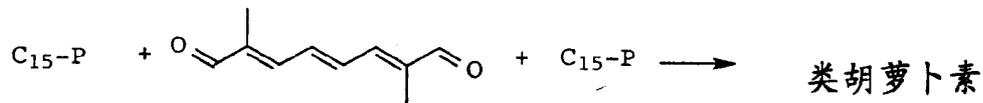


其中取代基 R¹ 和 R² 各自独立地具有权利要求 1 所述的含义。

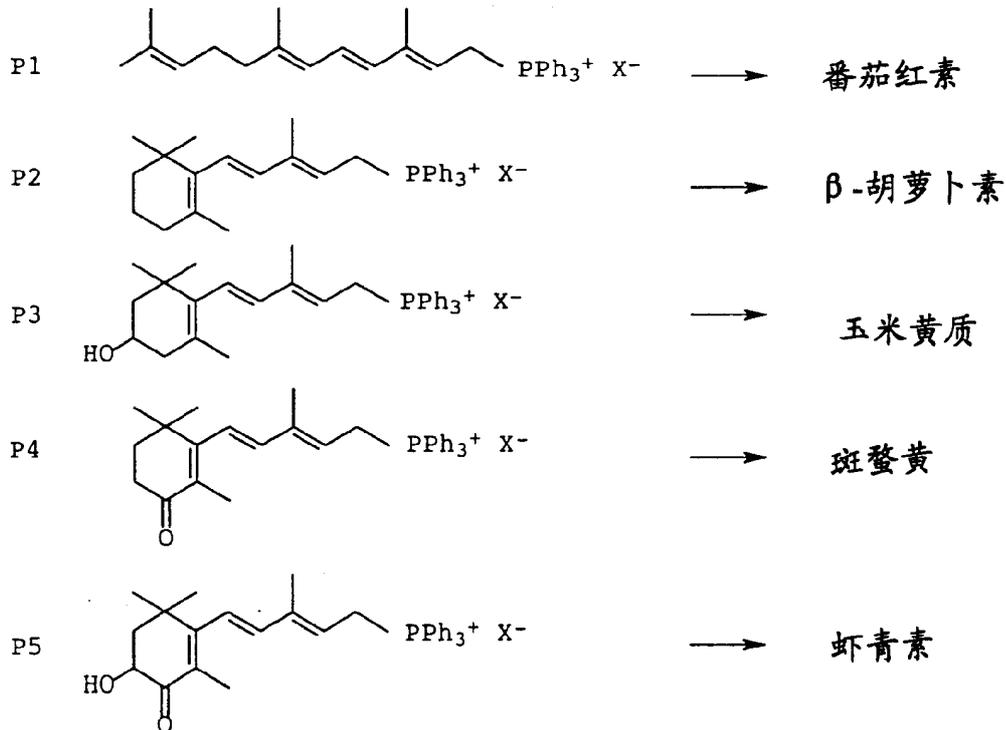
类胡萝卜素的制备方法

本发明涉及一种有需要作为营养剂、食品着色剂和食品添加剂的类胡萝卜素例如 β -胡萝卜素、玉米黄质、斑螫黄、虾青素、番茄红素和藏花酸的制备方法。

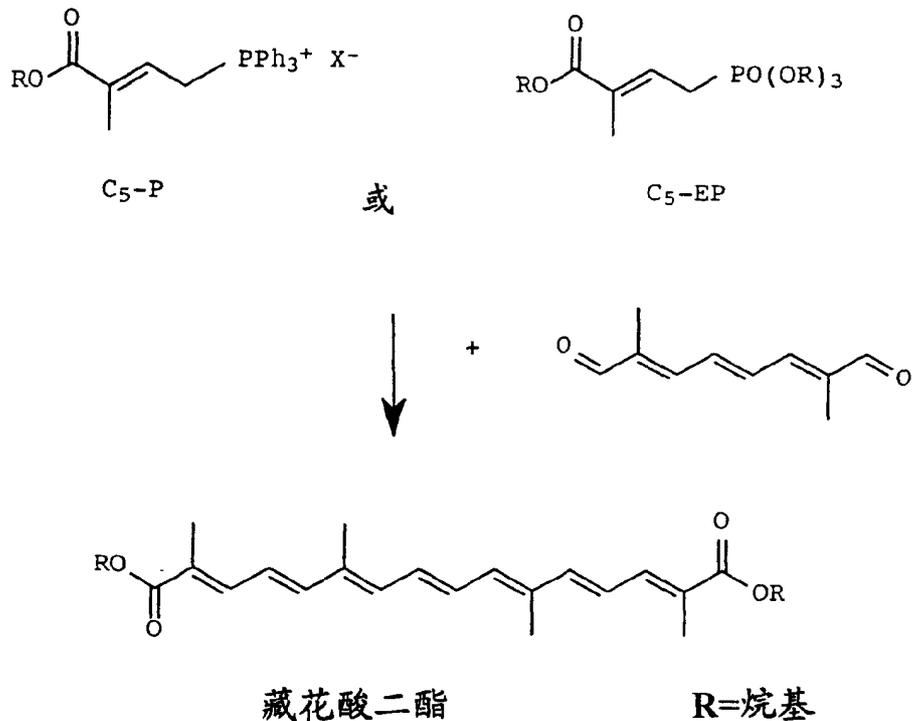
已知类胡萝卜素尤其是通过 C_{15} 磷盐(C_{15} -P)与对称 C_{10} 二醛的双Wittig缩合而制备的(Cartenoids(类胡萝卜素), 第2卷, 89页起, Birkhäuser Verlag, 1996)。



根据欲制备的类胡萝卜素的结构, 例如可以在上述Wittig反应中, 将以下 C_{15} 磷盐(P1-P5)反应, 其中Ph是苯基, 而 X^- 是无机或有机酸的阴离子等同物:



为了合成藏花酸二酯(藏红花色素藏花酸的前体),将C₅酯磷盐(C₅-P)或C₅酯磷酸酯(C₅-EP)与C₁₀二醛进行相应的Wittig或Wittig-Horner缩合(Angew. Chem. 72, 911 (1960); Chem. Ber. 93, 1349 (1960))。



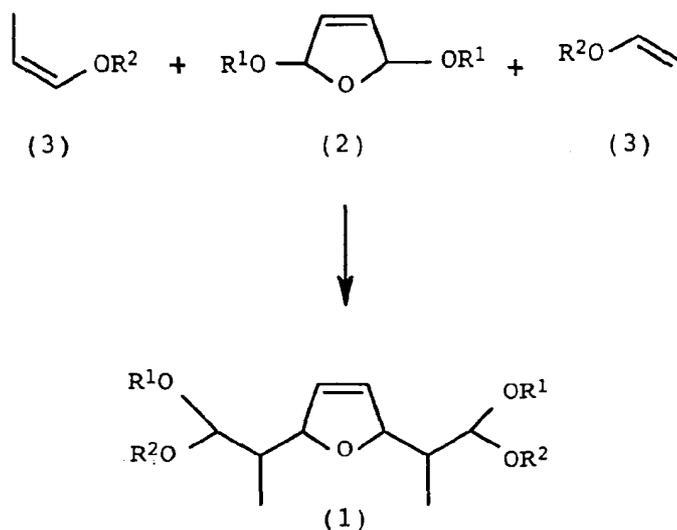
这些合成方法所需的C₁₀二醛是一种结晶物质,仅微溶于许多溶剂。因此,使用C₁₀二醛进行的类胡萝卜素合成往往必须在作为溶剂或共溶剂的氯代烃诸如二氯甲烷或三氯甲烷或者环氧烷中进行(类胡萝卜素,第2卷,92页起; Birkhäuser-Verlag, 1996)。从毒性角度而言,将这些溶剂用于制备食品添加剂是不适宜的。

这就是为什么有许多方法,尤其是EP-A-0 733 619和EP-A-0 908 449,致力于在毒性上更适宜的溶剂诸如低级醇中进行这些工业方法。但是,所有这些方法仍然都需要制备和分离,以及处理和计量结晶C₁₀二醛。但处理固体将使得基本投资较高,生产成本因此较高。

在EP-A-0 509 273中公开了一种避免上述缺点的可能性。

其中描述的方法使用式(1)的2,5-二氢呋喃作为C₁₀二醛的合成替代品,所述2,5-二氢呋喃是油状的,并且通过2,5-二烷氧基-2,5-二氢呋喃(2)与烷基

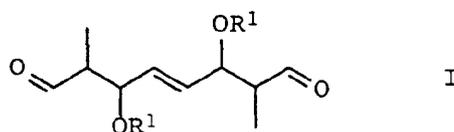
丙烯基醚(3)反应制备。



但是，该方法的缺点如下。(1)的收率只有理论值的38 - 56%，对于工业过程而言是不足的。其它出版物证实，类似方法一般只给出了二烷基化产物(1)的较低收率(J. Gen. Chem. USSR, 32, 4, 1082 f. (1962); Tetrahedron Lett. 42, 10, 2003 f. (2001))。只有一个通过(1)的反应合成类胡萝卜素的实施例以52%的总收率得到β-胡萝卜素。该方法在工业化和经济上没有吸引力，因为(1)不易获得且收率低。

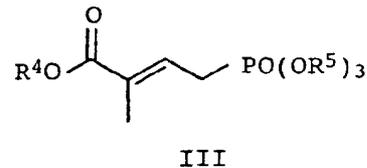
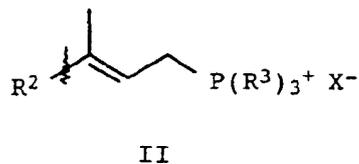
因此，本发明的目的是提供一种克服上述现有技术缺点的制备类胡萝卜素的方法。

该目的是通过一种制备类胡萝卜素的方法实现的，包括将通式I的二烷氧基二醛



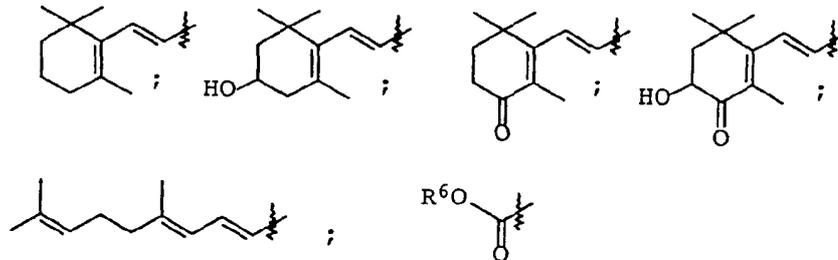
其中R¹ = C₁-C₆-烷基，

在双Wittig缩合中与式II的磷盐反应，或者在双Wittig-Horner缩合中与式III的磷酸酯反应，



其中取代基各自独立地具有以下含义：

R^2 是：



R^3 是芳基；

$R^4 - R^6$ 是 $C_1 - C_6$ -烷基，和

X 是无机或有机酸的阴离子等同物。

上述 R^1 和 $R^4 - R^6$ 中的烷基是支链或直链的 $C_1 - C_6$ -烷基链，诸如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基、正丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基。优选的烷基是 $C_1 - C_4$ -烷基，特别优选甲基、乙基、正丙基和1-甲基乙基，非常优选甲基和乙基。

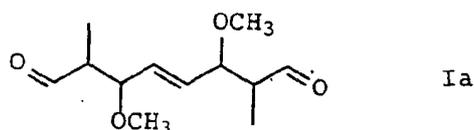
R^3 的术语烷基是指磷和磷盐中出现的常规芳基，诸如分别任选取代的苯基、甲苯基、萘基，优选苯基。

基团 X 是无机或有机酸的、优选强无机酸或有机酸的阴离子等同物。

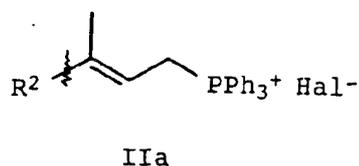
术语“强酸”包括氢卤酸（尤其是氢氟酸和氢溴酸）、硫酸、磷酸、磺酸和具有相当离解度的其它无机或有机酸。在本文中，强有机酸也指 $C_1 - C_6$ -链烷酸。

特别优选提及的阴离子是选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲酸、乙酸和磺酸的那些酸的阴离子。特别优选 Cl^- 、 Br^- 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{-SO}_3^-$ ($n = 1-4$)、 Ph-SO_3^- 、 $p\text{-Tol-SO}_3^-$ 或 $\text{CF}_3\text{-SO}_3^-$ 。

本发明方法的优选实施方案涉及制备选自虾青素、番茄红素和斑蝥黄的类胡萝卜素，包括将式Ia的二烷氧基二醛

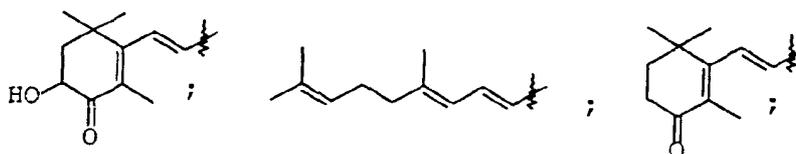


与式IIa的磷盐反应，



其中取代基各自独立地具有以下含义：

R^2 是：



Ph是苯基；

Hal是卤素，优选 Cl^- 或 Br^- 。

Wittig或Wittig-Horner反应是在已经描述用于这些反应的条件下进行(类胡萝卜素，第2卷，79页起，Birkhäuser-Verlag, 1996，及其中引用的参考文献；和EP-A-0 733 619)。该反应可以在例如由惰性有机溶剂诸如卤代烃或者环状醚或开链醚以及碱金属或碱土金属醇盐组成的体系中进行，优选在相应链烷醇中的溶液。此时，也可以使用环氧烷，优选1,2-环氧丁烷，按照本身已知的方式，作为潜在碱(latent base)和共溶剂与低级链烷醇结合。

常规用于Wittig缩合的所有碱均可用作碱，例如碱金属氢氧化物，诸如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂；碱金属氢化物，诸如氢化钠或氢化钾。

但优选使用的溶剂是所需终产物微溶于该溶剂中，而作为Wittig反应副产物得到的氧化三苯磷易溶于该溶剂中。

适用于该目的的尤其是低级醇，优选C₁-C₆醇，例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇，特别优选甲醇。此时优选使用的碱是碱金属或碱土金属醇盐，优选甲醇钠。可以通过用水稀释混合物除去氧化三苯基磷和无机盐。

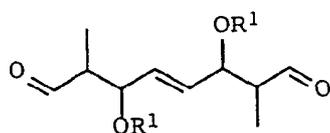
缩合反应一般在-30℃至+50℃，优选-20至+30℃，特别优选-10℃至+25℃，非常优选0℃至+20℃的温度下进行。

在本文中，可以将两种原料化合物（磷盐和醛）一起引入溶剂中并向其中加入碱，也可以向磷盐的溶液中加入碱，随后才加入醛的溶液。

碱的用量一般是按每摩尔使用的磷盐II或磷酸酯III计的0.8-5摩尔，优选1-3摩尔。

在Wittig或Wittig-Horner反应之后，可以按照已知方式，通过在70-120℃的温度范围、优选于所用溶剂的沸点下加热数小时，将产物热分离为全部(E)形式，并且通过过滤以高收率和高纯度分离。

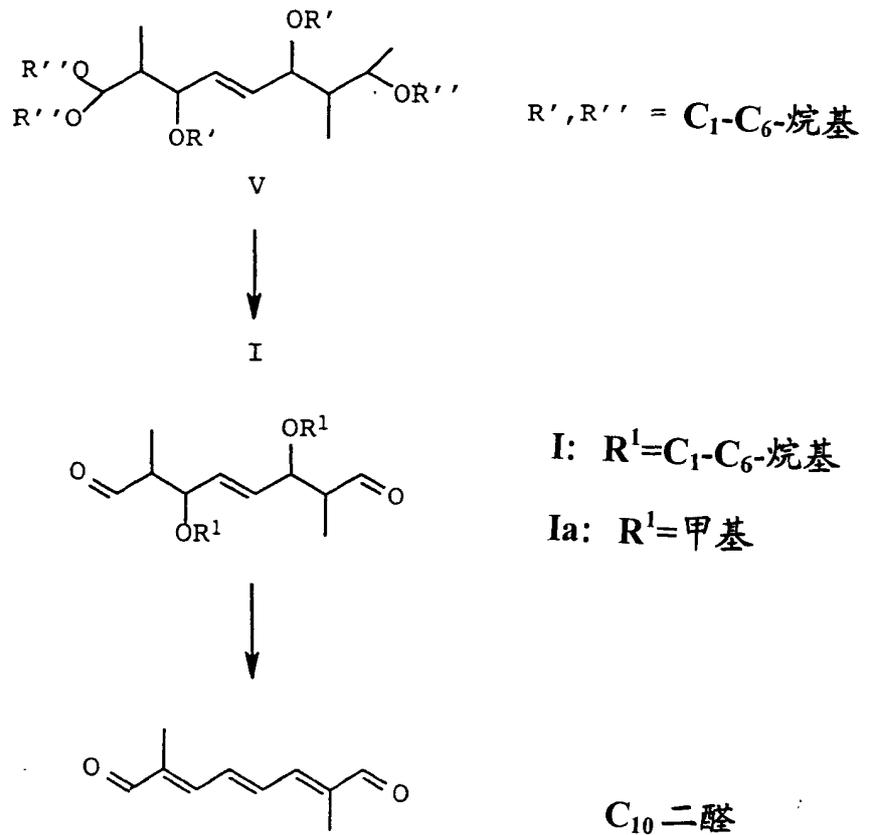
用于本发明的二烷氧基二醛I或Ia



I: R¹=C₁-C₆-烷基

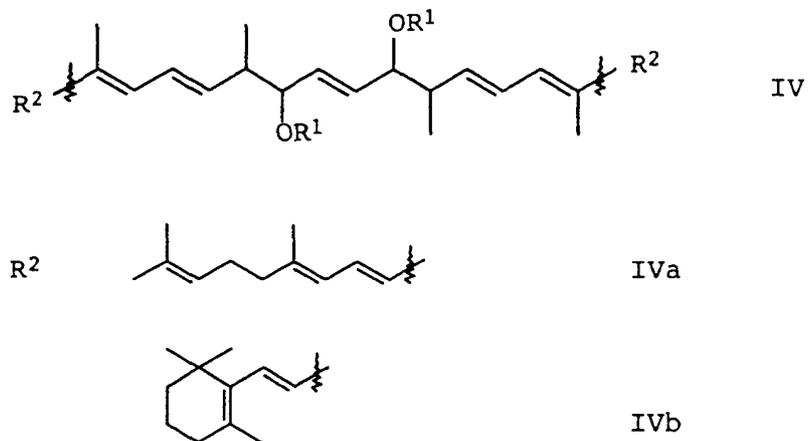
Ia: R¹=甲基

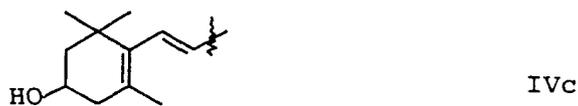
是在用六烷氧基衍生物V作为原料、随后进行缩醛裂解和消去反应的C₁₀二醛工业合成中以中间体形式出现的，但通常无需分离(类胡萝卜素，第2卷，117/118页和301/302页，Birkhäuser Verlag, 1996; CH专利. 321 106)。通过反应条件的适当选择，可以在I的中间阶段中止操作。可以通过蒸馏分离和纯化I(J. Gen. Chem. USSR, 34, 1, 64 f. (1964))。



式I的二烷氧基二醛是易溶的稳定物质，并且是液体或油状的，因此省去了C₁₀二醛固体的加工处理。使用I的其它优点在于通过一步合成和一步除去固体而缩短了制备C₁₀单元的工艺。

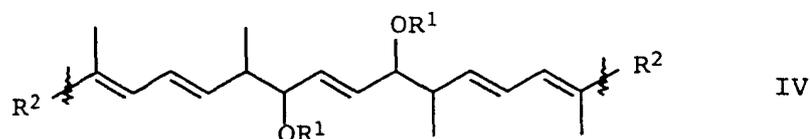
已经令人惊奇地发现，式I的中间体，优选Ia，特别适用于上述所有Wittig和Wittig-Horner缩合。此时出现的中间体是通式IV的烷氧基衍生物。





如果需要，这些中间体阶段可以分离出来。但是，优选在反应条件下能消除所需的多烯，优选通过提高反应温度来进行。

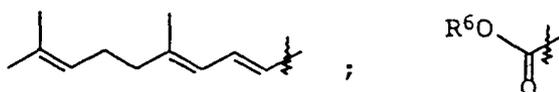
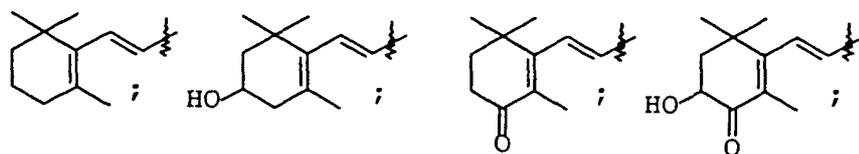
本发明还涉及式IV的化合物，



其中取代基各自独立地具有以下含义：

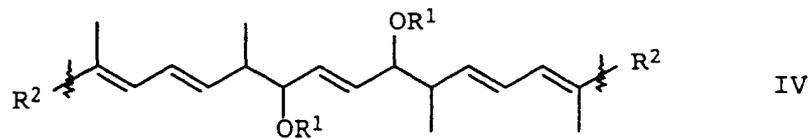
R^1 是 C_1 - C_6 -烷基；

R^2 是：



R^6 是 C_1 - C_6 -烷基。

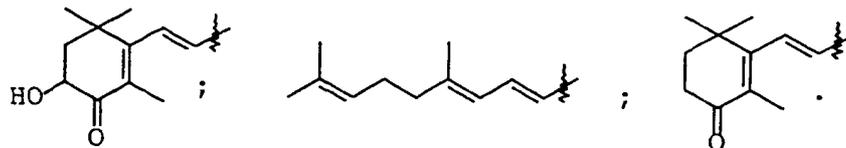
优选的化合物是式IV的那些，



其中

R^1 是甲基或乙基, 特别优选甲基; 和

R^2 是:



以下实施例用于更详细地解释本发明的方法。

实施例1

制备虾青素

将71.9 g (0.125 mol) 虾青素 C_{15} 磷盐P5 (X^- =溴离子) 引入150 ml 甲醇中。于0°C下加入 11.4 g C_{10} 二醛Ia (纯度95%; 相当于0.0475 mol)。随后于0°C下经1小时滴加24.8g浓度30%的甲醇钠的甲醇溶液(=0.137mol NaOMe), 混合物于0°C下再搅拌1小时, 并随后达到室温。滴加1.5 g (25 mmol) 乙酸于115ml水中的溶液, 混合物加热至回流 (约75°C) 并接着在回流下搅拌20小时。使其达到室温, 滤出结晶。用60:40 (v/v) 甲醇/水混合物洗涤滤饼二次, 每次100 ml, 用热水(100 ml)洗涤一次, 用甲醇(100 ml; 25°C)洗涤一次, 并在+50°C下于真空干燥箱中干燥。

最终重量: 23.5 g 虾青素= 收率83.0%(基于使用的Ia); HPLC纯度: 99.17%

实施例2

虾青素中间体阶段IVe的分离

将71.9 g (0.125 mol) 虾青素 C_{15} 磷盐P5(X^- =溴离子)溶于250 ml二氯甲烷中。在0°C下加入11.4g C_{10} 二醛Ia (纯度95%;相当于0.0475 mol)。随后于0°C下经1小时滴加46.8g浓度20%的乙醇钠的乙醇溶液(0.137 mol

NaOEt)。混合物于0℃下搅拌1小时。然后滴加1.5g乙酸于250 ml水中的溶液。分离有机相。水相用40ml二氯甲烷反萃取二次。用水洗涤合并的有机相两次，每次125 ml，经硫酸钠干燥并在旋转蒸发器中浓缩。通过在硅胶上闪蒸色谱法纯化亮红色糊状残余物(洗脱液：环己烷/甲基叔丁基醚=4:1-1:1)。

得到27.05 g (理论值的86.3%)粘稠的红色油状物，根据H-NMR、C-NMR和IR 分析，获得了含有立体异构体混合物形式的IVe。E¹₁ (CHCl₃): 335 (260 nm); 468 (351 nm)。

实施例3

制备玉米黄质

将14.9 g (0.0288 mol)玉米黄质C₁₅ 磷盐P3 (X⁻=氯离子)溶于63 ml乙醇。加入2.85g C₁₀ 二醛Ia (纯度95%;相当于0.012 mol)和16.6g环氧丁烷(1,2-环氧丁烷)。随后将混合物在回流下加热20小时。得到的悬浮液冷却至0℃，并于该温度下搅拌1小时。抽滤出结晶。使用乙醇洗涤滤饼三次，每次50ml，并于真空干燥箱中干燥。

最终重量: 5.52 g 玉米黄质=理论值的 81%(基于使用的 Ia)。