



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75650** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07C 45/28 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КСАНТОФІЛУ**

1

(21) 20031110543
(22) 18.04.2002
(24) 15.05.2006
(86) PCT/EP02/05455, 18.04.2002
(31) 01109976,9
(32) 24.04.2001
(33) EP
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Кеснель Яннік, БЕ, Флашер Рішар, FR
(73) АДІССЕО ФРАНС С.А.С., FR
(56) US 4 212 827, 15.07.1980
US 4 585 885, 29.04.1986
J. Paust: "Recent progress in commercial retinoids and carotinoids", PURE & APPL. CHEM., vol. 63, no. 1, 1991, pages 45-58, XP001019211
(57) 1. Спосіб одержання моно- чи поліокисненого ксантофілу, який полягає в окисненні каротиноїду в більш низькому стані окиснення, ніж ксантофіл, який треба одержати, системою з водного розчину пероксиду водню й органічного розчинника, причому зазначений розчинник не змішується з водою, а зазначену реакцію окиснення проводять у присутності йодовмісної сполуки.
2. Спосіб за п.1, в якому моно- чи поліокисненим ксантофілом є кантаксантин, а зазначеним каротиноїдом у більш низькому стані окиснення є бета-каротин.
3. Спосіб за п.1, в якому моно- чи поліокисненим

2

ксантофілом є астаксантин, а зазначеним каротиноїдом у більш низькому стані окиснення є лутеїн чи зеаксантин.
4. Спосіб за будь-яким з пп.1-3, в якому зазначений водний розчин пероксиду водню має концентрацію 1-85%мас.
5. Спосіб за п.4, в якому зазначений водний розчин пероксиду водню має концентрацію 25-55%мас.
6. Спосіб за будь-яким з пп.1-5, в якому органічний розчинник, що не змішується з водою, використовують у кількості, що перевищує у 2-300 разів масу каротиноїду.
7. Спосіб за будь-яким з пп.1-6, в якому йодовмісну сполуку вибирають з групи, що включає йод, галогідне похідне йоду і йодид металу.
8. Спосіб за п.7, в якому зазначеною йодовмісною сполукою є йод.
9. Спосіб за п.7, в якому зазначеною йодовмісною сполукою є йодид лужного металу.
10. Спосіб за будь-яким з пп.7-9, в якому кількість зазначеної йодовмісної сполуки складає 1-40%мол. від кількості каротиноїду.
11. Спосіб за будь-яким з пп.1-10, який проводять при рН 2-10.
12. Спосіб за будь-яким з пп.1-11, який проводять при температурі від мінус 10°C до 50°C.

Даний винахід відноситься до способу одержання ксантофілу і, головним чином, до способу одержання ксантофілу шляхом окиснення каротиноїду в присутності пероксиду водню та йодовмісної сполуки.

Ксантофіли є особливою групою каротиноїдів. Каротиноїди включають такі вуглеводні, як каротин та його оксигеновані спиртові похідні, такі як ксантофіли. Прикладами каротинів можуть бути альфа-каротин, бета-каротин і лікопін. До представників ксантофілів відносяться лутеїн, зеаксантин, капсوروبін, капсантин, астаксантин і кантаксантин. Каротиноїди є важливими агентами для формування харчових матеріалів, а також добавками до корму тварин.

[З патенту США №4212827 і Європейської патентної заявки EP 1059290] відомі способи одержання кантаксантину, які полягають в окисненні бета-каротину хлоратом натрію, броматом натрію, йодатом натрію, перхлоратом натрію, метаперхлоратом натрію в присутності таких каталізаторів, як йод, бром, діоксид селену, пентаоксид ванадію чи тетраоксид осмію.

[У WO 99/26914] описане одержання астаксантину з лутеїну чи зеаксантину. У таких способах відсутня стадія окиснення.

У згаданих вище способах окисні реагенти, перхлорати, хлорати бром і йодати лужних металів вводяться до реакційної суміші в надлишку по відношенню до кількості, потрібної за стехіометрії.

(13) **C2**(11) **75650**(19) **UA**

єю. Як правило, теоретично необхідну кількість складають чотири еквіваленти. Більш того, зазначені реагенти є дуже небезпечними і дорогими речовинами, і в розглянутих процесах утворюються помітні кількості солей, на що слід звертати увагу і проводити відповідну обробку стічних вод.

Авторами даного винаходу було виявлено, що ксантофіли можуть бути одержані за короткий проміжок часу з використанням способу, який має істотні промислові переваги, що дозволяє виключити відзначені вище проблеми.

Відповідно, даний винахід передбачає спосіб одержання моно- чи поліокисненого ксантофілу, який полягає в окисненні каротиноїду, що знаходиться в більш низькому ступені окиснення, ніж одержуваний ксантофіл, водним розчином пероксиду водню в присутності органічного розчинника, незмішуваного з водою, причому зазначену реакцію окиснення проводять у присутності йодвмісної сполуки.

У даному винаході термін «моно- і поліокиснений ксантофіл» відноситься до ксантофілу, який містить, щонайменше, один атом кисню. Прикладами таких ксантофілів можуть служити лутеїн, зеаксантин, капсорубін, капсантин, кантаксантин і атаксантин. Каротиноїд у нижчому ступені окиснення є таким каротиноїдом, як бета-каротин, лутеїн чи зеаксантин.

Відповідно до кращого втілення, спосіб за даним винаходом призначений для одержання кантаксантину і каротиноїду в більш низькому стані окиснення, такого як бета-каротин.

У відповідності з іншим кращим втіленням, спосіб за даним винаходом призначений для одержання атаксантину і каротиноїду в більш низькому стані окиснення, такого як лутеїн чи зеаксантин.

Спосіб за даним винаходом передбачає використання водного розчину пероксиду водню. Концентрація зазначеного розчину складає 1-85% мас. Найкраща концентрація складає 25-55% мас.

У способі за даним винаходом потрібне використання органічного розчинника, що не змішується з водою. Прикладами таких органічних розчинників можуть бути галогеновані вуглеводні, наприклад, хлористий метилен, хлороформ, чотирихлористий вуглець, монохлорбензол чи дихлоретан; такі ароматичні вуглеводні, як бензол, толуол чи ксилол; такі аліфатичні вуглеводні, як пентан, гексан, циклогексан чи гептан; такі прості ефіри, як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір чи метил-трет-бутиловий ефір; такі складні ефіри, як метилацетат, етилацетат, бутилацетат чи ізопропілацетат. Органічний розчинник може використовуватися в одній чи декількох формах. Кращим розчинником є галогенований вуглеводень, особливо, монохлорбензол і хлороформ. Органічний розчинник може використовуватися в кількості, що у 2-300 разів перевищує кількість каротиноїду.

Спосіб за даним винаходом може здійснюватися в присутності води, інакше кажучи, вода може використовуватися додатково до водного розчину пероксиду водню. Кількість присутньої води може складати 0,2-50 від маси каротиноїду, краще, 10-30 від маси каротиноїду.

Спосіб за даним винаходом вимагає викорис-

тання йодвмісної сполуки. Така сполука ініціює реакцію окиснення. Йодвмісна сполука, використовувана в способі за даним винаходом, може бути йодом, галоїдним похідним йоду чи йодидом металу, або їхніми сумішами. У реакційній суміші можуть бути присутніми дві чи більше таких сполук. Прикладами галоїдних похідних йоду, що можуть використовуватися в даному винаході, можуть бути хлористий йод, трихлористий йод і трибромистий йод. Прикладами йодидів металу, використовуваних у даному винаході, можуть служити йодиди літію, натрію, калію, срібла, кальцію, магнію, міді(I) і міді(II). Кращими сполуками є йод чи йодид лужного металу, наприклад, йодид натрію чи калію.

Загальна кількість йодвмісної сполуки звичайно складає 1-40% мол., краще, 15-25% мол. від кількості каротиноїду.

При додаванні двох чи більше йодвмісних сполук до реакційної суміші, що містить каротиноїд, водний розчин пероксиду водню й органічний розчинник, зазначені сполуки можуть додаватися окремо чи в суміші одна з одною. Йодвмісну сполуку можна додавати в реакційну суміш безперервно, порціями чи відразу. Краще, зазначену йодвмісну сполуку додають у виді однієї аліквоти.

Йодвмісну сполуку можна додавати до реакційної суміші у твердому виді чи у виді розчину у відповідному розчиннику, так, наприклад, при використанні йодиду металу придатною формою є його водний розчин, а при використанні йоду чи галоїдного похідного йоду придатною формою є його розчин в органічному розчиннику.

При використанні бета-каротину як субстрату, що підлягає окисненню способом за даним винаходом, зазначений спосіб приводить до одержання кантаксантину. Бета-каротин є комерційно доступним продуктом, що також може бути одержаний будь-яким відомим методом, наприклад, розкритим [у Європейській патентній заявці 00128048.6].

При використанні лутеїну чи зеаксантину як субстратів, що підлягають окисненню способом за даним винаходом, у результаті одержують атаксантин. Лутеїн і зеаксантин є комерційно доступними продуктами, що також можуть бути одержані екстракцією матеріалу природного походження, особливо квіток календули (*Targetes erecta*), чи будь-яким відомим способом.

Спосіб за даним винаходом може здійснюватися при pH 2-10, краще, 5-8, при температурі -10÷50°C, краще, 20÷30°C.

Спосіб за даним винаходом краще проводити в атмосфері такого інертного газу, як азот чи аргон.

Реакцію окиснення за даним винаходом краще проводити при достатньому перемішуванні.

За ходом реакції окиснення за даним винаходом можна стежити будь-якими аналітичними методами, відомими фахівцю. З цією метою можна використовувати тонкошарову хроматографію (ТШХ) чи рідинну хроматографію високого розділення (HPLC; PXBP). Час завершення реакції може змінюватися в залежності від умов проведення реакції, але звичайно складає 5-300 хвилин.

Після завершення реакції одержаний у результаті ксантофіл може бути виділений звичай-

ними методами, відомими фахівцю в даній області. Такий спосіб може полягати у відстоюванні реакційної суміші до моменту поділу на дві фази, наприклад, на водну фазу й органічну фазу; збиранні органічної фази; якщо це необхідно, у промиванні зазначеної органічної фази водним розчином відновного агента (наприклад, тіосульфату лужного металу чи сульфату лужного металу) і видаленні органічного розчинника з органічної фази з метою збирання кристалічного неочищеного ксантофілу.

Потім сировий ксантофіл може бути підданий ізомеризації у транс-ізомер. Ізомеризацію можна проводити такими класичними методами, як термічна ізомеризація в гарячому розчиннику (вода; спирт, такий як метанол, етанол чи ізопропанол; кетон, такий як ацетон, метилетилкетон; вуглеводень, такий як гексан, циклогексан чи гептан).

Одержаний ксантофіл може бути підданий додатковому очищенню з використанням таких класичних методів, відомих фахівцю, як хроматографія на колонці чи перекристалізація.

Далі даний винахід ілюструється такими прикладами:

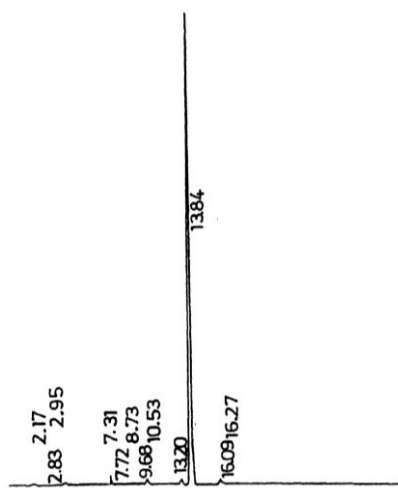
Приклад 1: Одержання кантаксантину з β -каротину з використанням хлороформу як розчинника

До тригорлої колби, обладнаної краплинною лійкою, термометром і дефлегматором, завантажують β -каротин (1,988г, 3,59ммоль, 97%), хлороформ (70мл, 103,7г), пероксид водню (30% мас, 4,09екв., 14,69ммоль, 1,5мл, 1,665г). Після цього реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього повітря й однією порцією додають розчин йоду (0,90ммоль, 0,228г у 6мл хлороформу). Одержану суміш перемішують протягом 5 годин. До цього моменту β -каротин зникає, і рН розчину встановлювався на значенні 7. Потім

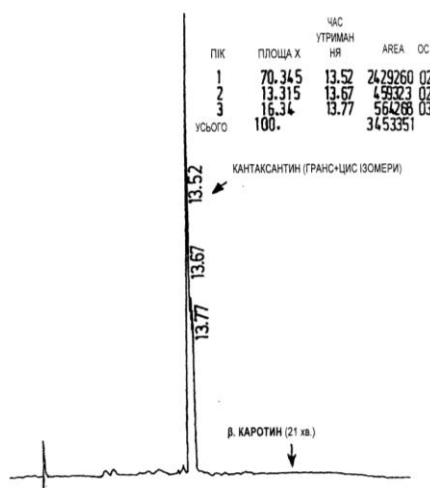
додають 200мл розчину тіосульфату, і одержану суміш перемішують протягом 15 хвилин. Суміш відстоюють до поділу на дві фази (верхня фаза = вода, нижня фаза = органічна фаза). Органічну фазу збирають і розчинник видаляють при зниженому тиску, в результаті чого одержують сировий кристалічний продукт. Сировий продукт змішують з 7,5мл ацетону і нагрівають в умовах дефлегмації протягом ночі. Після охолодження до 40°C кристалічний кантаксантин збирають фільтрацією (837мг, вихід 40%, кількість транс-ізомерів >98%). Аналіз, проведений методом HPLC (РХВР), підтвердив, що одержаний продукт є кантаксантином (Фіг.1). Маточна рідина містила суміш ізомерних кантаксантинів (співвідношення транс/цис 50/50).

Приклад 2: Одержання кантаксантину з β -каротину з використанням монохлорбензолу як розчинника

До тригорлої колби, обладнаної краплинною лійкою, термометром і дефлегматором, завантажують β -каротин (1г, 1,863ммоль, 97%), монохлорбензол (20мл, 22,14г), пероксид водню (30% мас, 4,2екв., 7,823ммоль, 0,90мл, 0,99г). Після цього реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього повітря й однією порцією додають твердий йод (0,25екв., 0,4655ммоль, 118мг). Одержану суміш перемішують протягом 90 хвилин. До цього моменту β -каротин зникає і рН розчину встановлюється на значенні 7. Одержаній суміші дають відстоятися з метою поділу на 2 фази (верхня фаза = вода, нижня фаза = органічна фаза). Органічну фазу збирають і послідовно промивають 15мл 2% водного розчину тіосульфату натрію і 15мл води. Розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням 1,1г неочищеного кристалічного продукту, який ідентифікують методом РХВР як кантаксантин (суміш ізомерів) (Фіг.2).



ФІГ. 1



ФІГ. 2