



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003133993/04, 18.04.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.04.2002(30) Конвенционный приоритет:
24.04.2001 EP 01109976,9

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2005

(45) Опубликовано: 10.10.2006 Бюл. № 28

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 4212827 A, 15.07.1980. DATABASE Pascal. AN 1996-0101241, реферат. LU Y. et al. A new carotenoid, hydrogen peroxide oxidation products from lycopene. Bioscience, biotechnology, and biochemistry. 1995, 59(11), pp.2153-2155. US 4585885 A, 29.04.1986. PAUST J. Recent progress in commercial retinoids and carotenoids. Pure & Appl. Chem. V. 63, n.1, 1991, pp.45-58. RU 2157213 C2, 10.10.2000.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
24.11.2003(86) Заявка РСТ:
EP 02/05455 (18.04.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 02/085831 (31.10.2002)Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агуреву(72) Автор(ы):
КЕСНЕЛЬ Янник (BE),
ФЛАШЕР Ришар (FR)(73) Патентообладатель(и):
АДИССЕО ФРАНС С.А.С. (FR)

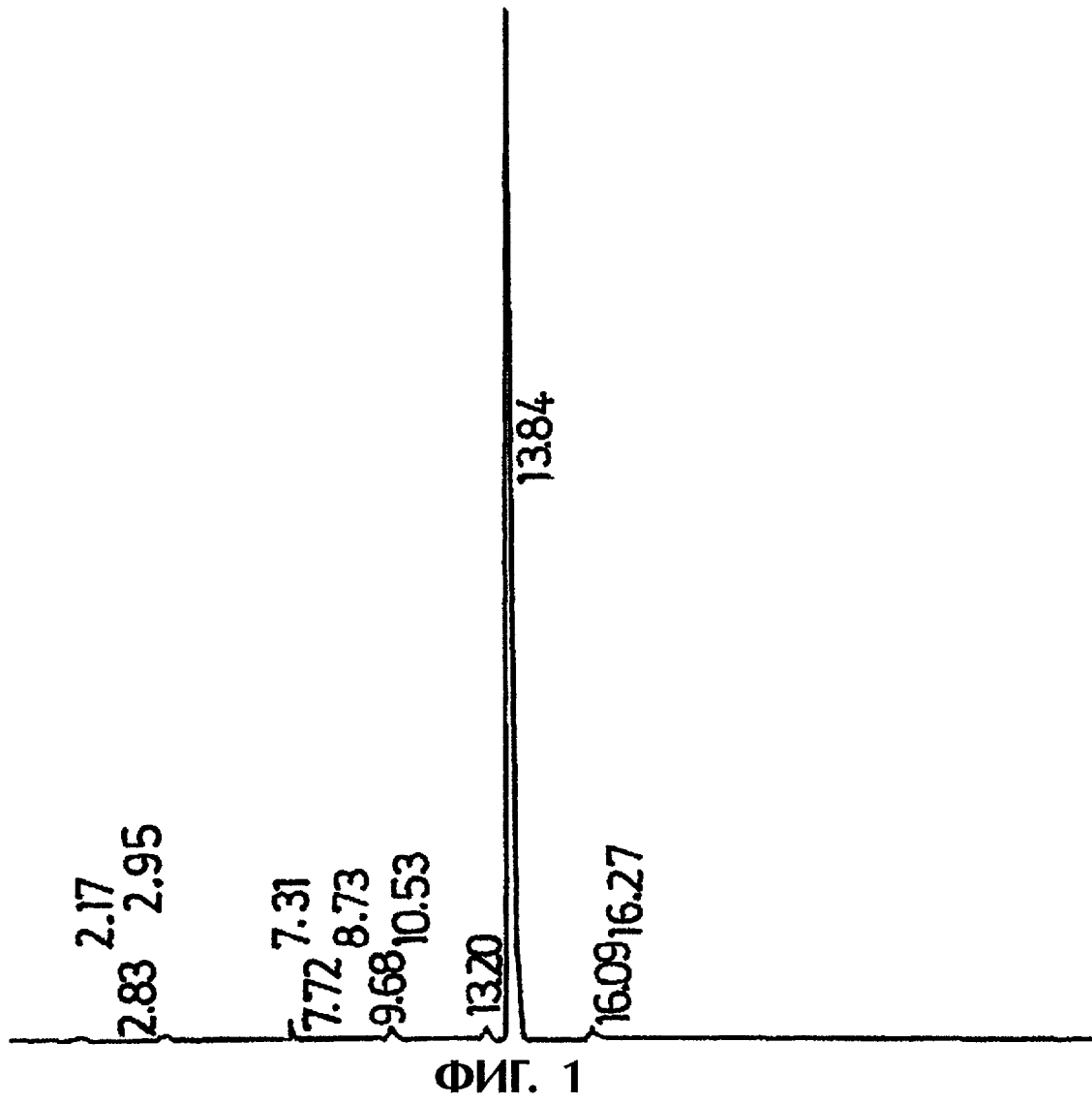
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КСАНТОФИЛЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения ксантофилла и, в частности, к способу получения моно- или полиокисленного ксантофилла, заключающемуся в окислении каротиноида в более низком состоянии окисления, чем подлежащий получению ксантофилл, системой из водного раствора пероксида водорода и органического растворителя, причем указанный растворитель не смешивается с водой, а указанную реакцию окисления проводят в присутствии

йодсодержащего соединения, выбранного из группы, включающей йод, галоидное производное йода и йодид металла. Способ позволяет избежать опасных и дорогостоящих веществ, а также образования большого количества солей. Основное применение способа настоящего изобретения состоит в окислении бета-каротина с образованием кантаксантина, а также окислении лутеина и зеаксантина в астаксантин, где целевые продукты являются важными агентами для получения пищевых композиций, а также добавок в корм животным. 10 з.п. ф-лы, 2 ил.

RU 2284992 C2



RU 2284992 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07C 403/24 (2006.01)*C07C 45/28* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003133993/04, 18.04.2002**(24) Effective date for property rights: **18.04.2002**(30) Priority:
24.04.2001 EP 01109976,9(43) Application published: **10.05.2005**(45) Date of publication: **10.10.2006 Bull. 28**(85) Commencement of national phase: **24.11.2003**(86) PCT application:
EP 02/05455 (18.04.2002)(87) PCT publication:
WO 02/085831 (31.10.2002)Mail address:
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu**(72) Inventor(s):
**KESNEL' Jannik (BE),
FLASHER Rishar (FR)**(73) Proprietor(s):
ADISSEO FRANS S.A.S. (FR)(54) **METHOD FOR PREPARING XANTHOPHYLL**

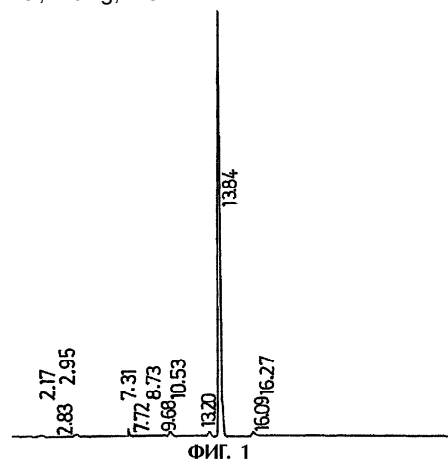
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry of natural substances, chemical technology.

SUBSTANCE: invention relates to the improved method for preparing xanthophylls, in particular, to a method for preparing mono- or polyoxidized xanthophylls. Method involves oxidation of carotenoid in a lower oxidation state as compared with xanthophylls to be prepared from hydrogen peroxide aqueous solution and organic solvent wherein indicated solvent represents a water-insoluble solvent. Indicated reaction is carried out in the presence of iodine-containing compound chosen from the group including iodine, iodine halide derivative and metal iodide. Method allows avoiding using danger and expensive substances and formation of large amounts of salts. The proposed invention is used mainly for oxidation of beta-carotene to form canthaxanthine and oxidation of lutein and zeaxanthine wherein the

end substances represent important agents used in preparing food compositions and supplements in animal fodder.

EFFECT: improved method for preparing.
11 cl, 2 dwg, 2 ex



Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу получения ксантофилла и, главным образом, к способу получения ксантофилла путем окисления каротиноида в присутствии пероксида водорода и йодсодержащего соединения.

5 Уровень техники

Ксантофиллы представляют собой особую группу каротиноидов. Каротиноиды включают такие углеводороды как каротин и его оксигенированные спиртовые производные, такие как ксантофиллы. Примерами каротиноидов могут служить альфа-каротин, бета-каротин и ликопин. К представителям ксантофиллов относятся лутеин, зеаксантин, капсорубин, капсантин, астаксантин и кантаксантин. Каротиноиды являются важными агентами для

10

формования пищевых материалов, а также добавками в корм животных. Из US Patent 4212827 и European Patent Application EP 1059290 известны способы получения кантаксантина, заключающиеся в окислении бета-каротина хлоратом натрия, броматом натрия, йодатом натрия, перхлоратом натрия, мета-перхлоратом натрия в

15

присутствии таких катализаторов как йод, бром, диоксид селена, пентаоксид ванадия или тетраоксид осмия.

В WO 99/26914 описано получение астаксантина из лутеина или зеаксантина. В таких способах отсутствует стадия окисления.

В упомянутых выше способах окислительные реагенты, перхлораты, хлораты брома и йодаты щелочных металлов вводятся в реакционную смесь в избытке относительно количества, требующегося по стехиометрии. Как правило, теоретически необходимое количество составляют четыре эквивалента. Более того, указанные реагенты являются очень опасными и дорогостоящими веществами, и в рассматриваемых процессах образуются заметные количества солей, что следует принимать во внимание и проводить

20

25

соответствующую обработку сточных вод.

Сущность изобретения

Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что ксантофиллы могут быть получены за короткий промежуток времени с использованием способа, обладающего существенными промышленными преимуществами, позволяющего исключить отмеченные

30

выше проблемы. Соответственно, настоящее изобретение предусматривает способ получения моно- или полиокисленного ксантофилла, заключающийся в окислении каротиноида, находящегося в более низкой степени окисления, чем получаемый ксантофилл, водным раствором пероксида водорода в присутствии несмешивающегося с водой органического

35

растворителя, причем указанную реакцию окисления проводят в присутствии йодсодержащего соединения.

В настоящем изобретении термин "моно- и полиокисленный ксантофилл" относится к ксантофиллу, содержащему, по меньшей мере, один атом кислорода. Примерами таких ксантофиллов могут служить лутеин, зеаксантин, капсорубин, капсантин, кантаксантин и астаксантин. Каротиноид в низшей степени окисления представляет собой такой каротиноид как бетакаротин, лутеин или зеаксантин.

40

Согласно предпочтительному воплощению способ настоящего изобретения предназначен для получения кантаксантина и каротиноида в более низком состоянии окисления, такого как бетакаротин.

45

В соответствии с другим предпочтительным воплощением способ настоящего изобретения предназначен для получения астаксантина и каротиноида в более низком состоянии окисления, такого как лутеин или зеаксантин.

Способ настоящего изобретения предусматривает использование водного раствора пероксида водорода. Концентрация указанного раствора составляет 1-85 мас.%. Наиболее предпочтительная концентрация составляет 25-55 мас.%.
50

В способе настоящего изобретения требуется использование органического растворителя, который не смешивается с водой. Примерами таких органических растворителей могут служить галогенированные углеводороды, например хлористый

метилен, хлороформ, четыреххлористый углерод, моноклорбензол, или дихлорэтан; такие ароматические углеводороды как бензол, толуол или ксилол; такие алифатические углеводороды как пентан, гексан, циклогексан или гептан; такие простые эфиры как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир или метил-третбутиловый эфир; такие сложные эфиры как метилацетат, этилацетат, бутилацетат или изопропилацетат. Органический растворитель может использоваться в одной или нескольких формах. Предпочтительный растворитель представляет собой галогенированный углеводород, особенно моноклорбензол и хлороформ. Органический растворитель может использоваться в количестве, в 2-300 раз превосходящем количество каротиноида.

Способ настоящего изобретения может осуществляться в присутствии воды, иначе говоря, вода может использоваться дополнительно к водному раствору пероксида водорода. Количество присутствующей воды может составлять 0,2-50 от массы каротиноида, предпочтительно, 10-30 от массы каротиноида.

Способ настоящего изобретения требует использования йодсодержащего соединения.

Такое соединение инициирует реакцию окисления. Йодсодержащее соединение, используемое в способе настоящего изобретения, может представлять собой йод, галоидное производное йода или йодид металла, либо их смеси. В реакционной смеси могут присутствовать два или более из таких соединений. Примерами галоидных производных йода, которые могут использоваться в настоящем изобретении, могут служить хлористый йод, треххлористый йод и трехбромистый йод. Примерами йодидов металла, используемых в настоящем изобретении, могут служить йодиды лития, натрия, калия, серебра, кальция, магния, меди (I) и меди (II). Предпочтительными соединениями являются йод или йодид щелочного металла, например йодид натрия или калия.

Общее количество йодсодержащего соединения обычно составляет 1-40 мол.%, предпочтительно, 15-25 мол.% от количества каротиноида.

При добавлении двух или более йодсодержащих соединений в реакционную смесь, содержащую каротиноид, водный раствор пероксида водорода и органический растворитель, указанные соединения могут добавляться по отдельности или в смеси друг с другом. Йодсодержащее соединение можно добавлять в реакционную смесь непрерывно, порциями или сразу. Предпочтительно, указанное йодсодержащее соединение добавляют в виде одной аликвоты.

Йодсодержащее соединение можно добавлять в реакционную смесь в твердом виде или в виде раствора в соответствующем растворителе, так например, при использовании йодида металла подходящей формой является его водный раствор, а при использовании йода или галоидного производного йода подходящей формой является его раствор в органическом растворителе.

При использовании бета-каротина в качестве субстрата, подлежащего окислению способом настоящего изобретения, указанный способ приводит к получению кантаксантина. Бета-каротин является коммерчески доступным продуктом, который также может быть получен любым известным методом, например раскрытым в European Patent Application 00128048.6.

При использовании лутеина или зеаксантина в качестве субстратов, подлежащих окислению способом настоящего изобретения, в результате получают астаксантин. Лутеин и зеаксантин являются коммерчески доступными продуктами, которые также могут быть получены экстракцией материала природного происхождения, особенно цветков календулы (*Targetes erecta*), или любым известным способом.

Способ настоящего изобретения может осуществляться при pH 2-10, предпочтительно, 5-8, при температуре -10-50°C, предпочтительно, 20-30°C.

Способ настоящего изобретения предпочтительно проводить в атмосфере такого инертного газа как азот или аргон.

Реакцию окисления согласно настоящему изобретению предпочтительно проводить при достаточном перемешивании.

За ходом реакции окисления согласно настоящему изобретению можно следить любыми

аналитическими методами, известными специалисту. Для этой цели можно использовать тонкослойную хроматографию (ТСХ) или жидкостную хроматографию высокого разрешения (HPLC; ЖХВР). Время завершения реакции может изменяться в зависимости от условий проведения реакции, но обычно составляет 5-300 минут.

5 После завершения реакции полученный в результате ксантофилл может быть выделен обычными методами, известными специалисту в данной области. Такой способ может заключаться в выстаивании реакционной смеси до момента разделения на две фазы, например на водную фазу и органическую фазу; сборе органической фазы; если это необходимо, в промывке указанной органической фазы водным раствором
10 восстанавливающего агента (например, тиосульфата щелочного металла или сульфата щелочного металла) и удалении органического растворителя из органической фазы с целью сбора кристаллического неочищенного ксантофилла.

Затем сырой ксантофилл может быть подвергнут изомеризации в транс-изомер. Изомеризацию можно проводить такими классическими методами как термическая
15 изомеризация в горячем растворителе (вода; такой спирт как метанол, этанол или изопропанол; такой кетон как ацетон, метилэтилкетон; такой углеводород как гексан, циклогексан или гептан).

Полученный ксантофилл может быть подвергнут дополнительной очистке с использованием таких классических методов, известных специалисту, как колоночная
20 хроматография или перекристаллизация.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Далее настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами:

Пример 1: Получение кантаксантина из β -каротина с использованием хлороформа, в качестве растворителя

25 В трехгорлую колбу, снабженную капельной воронкой, термометром и дефлегматором, загружали β -каротин (1,988 г, 3,59 ммоль, 97%), хлороформ (70 мл, 103,7 г), пероксид водорода (30 мас.%, 4,09 экв, 14,69 ммоль, 1,5 мл, 1,665 г). После этого реакционную смесь перемешивали при температуре окружающего воздуха и одной порцией добавляли раствор йода (0,90 ммоль, 0,228 г в 6 мл хлороформа). Полученную смесь перемешивали в
30 течение 5 часов. К этому моменту β -каротин исчезал, и pH раствора устанавливался на значении 7. Затем добавляли 200 мл раствора тиосульфата, и полученную смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь выстаивали до разделения на две фазы (верхняя фаза = вода, нижняя фаза = органическая фаза). Органическую фазу собирали и растворитель удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали сырой
35 кристаллический продукт. Сырой продукт смешивали с 7,5 мл ацетона и нагревали в условиях дефлегмации в течение ночи. После охлаждения до 4°C кристаллический кантаксантин собирали фильтрацией (837 мг, выход 40%, количество транс-изомеров >98%). Анализ, проведенный методом HPLC (ЖХВР), подтвердил, что
40 полученный продукт представляет собой кантаксантин (фигура 1). Маточная жидкость содержала смесь изомерных кантаксантинов (соотношение транс/цис 50/50).

Пример 2: Получение кантаксантина из β -каротина с использованием монохлорбензола, в качестве растворителя

В трехгорлую колбу, снабженную капельной воронкой, термометром и дефлегматором,
45 загружали β -каротин (1 г, 1,863 ммоль, 97%), монохлорбензол (20 мл, 22,14 г), пероксид водорода (30 мас.%, 4,2 экв, 7,823 ммоль, 0,90 мл, 0,99 г). После этого реакционную смесь перемешивали при температуре окружающего воздуха и одной порцией добавляли твердый йод (0,25 экв, 0,4655 ммоль, 118 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 90 минут. К этому моменту β -каротин исчезал и pH раствора устанавливался на
50 значении 7. Полученной смеси давали выстаиваться с целью разделения на 2 фазы (верхняя фаза = вода, нижняя фаза = органическая фаза). Органическую фазу собирали и последовательно промывали 15 мл 2% водного раствора тиосульфата натрия и 15 мл воды. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 1,1 г неочищенного кристаллического продукта, который идентифицировали методом ЖХВР как кантаксантин

(смесь изомеров) (фигура 2).

Формула изобретения

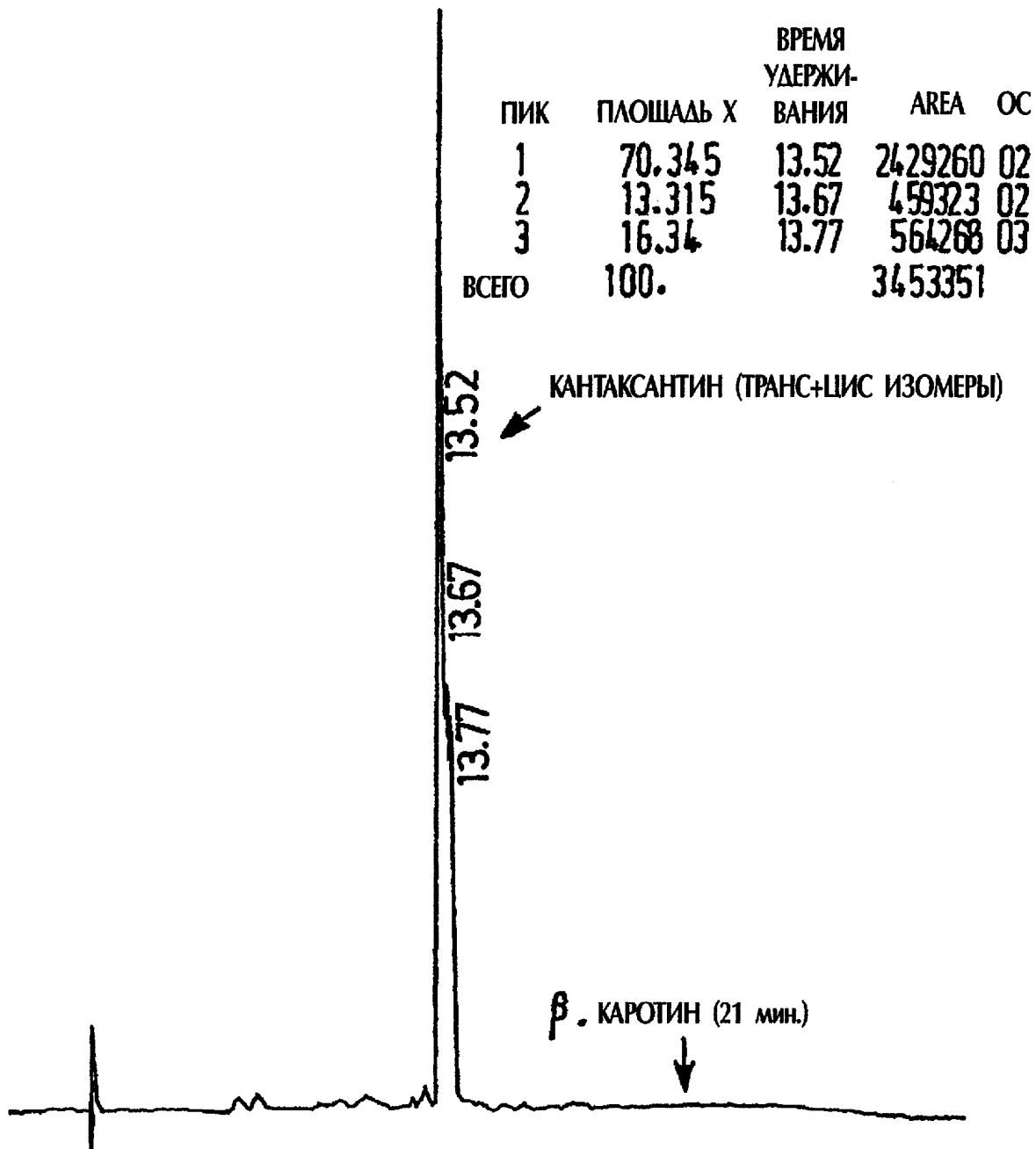
1. Способ получения моно- или полиокисленного ксантофилла, заключающийся в
5 окислении каротиноида в более низком состоянии окисления, чем подлежащий получению ксантофилл, системой из водного раствора пероксида водорода и органического растворителя, причем указанный растворитель не смешивается с водой, а указанную реакцию окисления проводят в присутствии йодсодержащего соединения, выбранного из группы, включающей йод, галоидное производное йода и йодид металла.
- 10 2. Способ по п.1, в котором моно- или полиокисленный ксантофилл представляет собой кантаксантан, а указанный каротиноид в более низком состоянии окисления представляет собой бета-каротин.
3. Способ по п.1, в котором моно- или полиокисленный ксантофилл представляет собой атаксантин, а указанный каротиноид в более низком состоянии окисления представляет
15 собой лутеин или зеаксантин.
4. Способ по любому из пп.1-3, в котором указанный водный раствор пероксида водорода имеет концентрацию 1-85 мас.%.
5. Способ по п.4, в котором указанный водный раствор пероксида водорода имеет концентрацию 25-55 мас.%.
- 20 6. Способ по любому из пп.1-5, в котором органический растворитель, несмешивающийся с водой, используют в количестве, превышающем в 2-300 раз массу каротиноида.
7. Способ по п.1, в котором указанное йодсодержащее соединение представляет собой йод.
- 25 8. Способ по п.1, в котором указанное йодированное соединение представляет собой йодид щелочного металла.
9. Способ по любому из пп.1, 7 и 8, в котором количество указанного йодсодержащего соединения составляет 1-40 моль% от количества каротиноида.
10. Способ по любому из пп.1-9, проводимый при pH 2-10.
- 30 11. Способ по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что его проводят при температуре от минус 10 до 50°C.

35

40

45

50



ФИГ. 2