

Chimia 48 (1994) 494–498  
© Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft  
ISSN 0009–4293

# Herstellung und Anwendung von Carotinoiden

Joachim Paust\*

Schlüsselbausteine für Carotinoid-Synthesen werden aus petrochemischen Grundchemikalien aufgebaut. Breite Anwendung finden dabei sigmatrope Umlagerungen sowie Lithium- und Magnesium-organische Reaktionen. Im Zentrum stehen Synthesen der Polyen-Systeme durch Wittig-Olefinierung. Die anwendungstechnischen Arbeiten konzentrieren sich auf die Herstellung mikrokristalliner Wirkstoff-Dispersionen und deren Schutz vor oxidativer und photochemischer Zerstörung. Als physiologisch unbedenkliche Naturstoffe eignen sich Carotinoide zur Färbung von Lebensmitteln. Im Organismus wirken Carotinoide chemopräventiv, und zwar als Antioxidantien und Radikalfänger sowie durch Aktivierung der Zell-Zell-Kommunikation.

amin A-Hersteller über eine für Carotinoid-Synthesen geeignete Vorprodukte-Palette und Erfahrungen beim Aufbau terpenoider Polyen-Ketten [4].

Erster cyclischer Baustein ist  $\beta$ -Ionon (7), das in jeweils sechs Stufen aus den Grundchemikalien Acetylen und Aceton bzw. Isobuten und Formaldehyd aufgebaut wird (Fig. 2). Dabei spielen sigmatrope Umlagerungen eine entscheidende Rolle. Kettenverlängerung durch Glycidester-Synthese führt zum konjugierten  $C_{14}$ -Aldehyd (8).

Der Aufbau der Polyen-Kette beginnt mit einer zweifachen Enoether-Kondensation und führt ausgehend von 8 zum  $C_{19}$ -Aldehyd 9 (Fig. 3). Diese von Isler entwickelte Synthese verläuft in drei Schritten, und zwar 1) Acetalisierung, 2) Lewis-Säure-katalysierte Einschiebung eines Enoethers und 3) Acetal-Hydrolyse und Eliminierung von Alkohol [1].

## 1. Wirtschaftliche Bedeutung

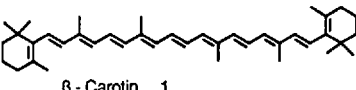
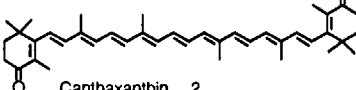
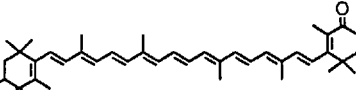
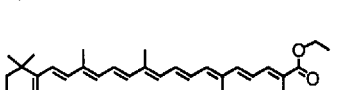
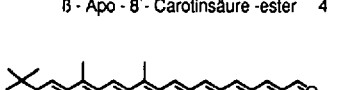
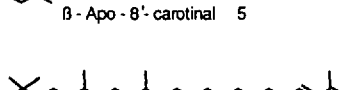
Synthetische naturidentische Carotinoide werden seit 1954 von der Firma F. Hoffmann-La Roche AG [1] und seit 1960 von der BASF AG [2] hergestellt. Die wirtschaftliche Bedeutung dieser Substanzklasse ist in den folgenden Jahrzehnten stetig gewachsen. Seit 1990 haben insbesondere  $\beta$ -Carotin (1) und Astaxanthin (3) zur Umsatzsteigerung beigetragen.

Gegenwärtig werden sechs der etwa 600 natürlichen Carotinoide [3] technisch hergestellt, und zwar die drei symmetrischen  $C_{40}$ -Carotinoide  $\beta$ -Carotin (1), Canthaxanthin (2) und Astaxanthin (3), sowie die drei  $\beta$ -Apocarotinoide  $\beta$ -Apo-8'-carotinsäure-ethylester (4),  $\beta$ -Apo-8'-carotinal (5) und das  $C_{33}$ -Keton Citranaxanthin (6). In Fig. 1 sind die Strukturformeln dieser Pigmente, ihre wesentlichen Anwendungsgebiete und die 1994 gültigen Preise aufgeführt.

## 2. Technische Carotinoid-Synthesen vor Erfindung der Wittig-Olefinierung

Technische Carotinoid-Synthesen werden bislang nur von den Firmen F. Hoffmann-La Roche AG und BASF AG durchgeführt. Beide verfügen als etablierte Vit-

### Commerzielle Carotinoide 1994

Carotinoide	Anwendungsgebiete	Markt - Preise 3)
 $\beta$ -Carotin 1	1), Margarine, Fruchtsäfte health food (biolog. Antioxidans) 2), Fertilität (Rind)	900 4) 750 5)
 Canthaxanthin 2	2), Geflügel (Eidotter- u. Broiler- Pigmentierung) Aquakultur	1500 6)
 Astaxanthin 3	2), Aquakultur (Salmoniden, Crustaceen)	2500 6)
 $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäure-ester 4	2), Geflügel (Eidotter- u. Broiler- Pigmentierung)	1100 6)
 $\beta$ -Apo-8'-carotinal 5	1), Käse, Dressings	900 6)
 Citranaxanthin 6	2), Geflügel (Eidotter- Pigmentierung)	950 6)

1) Lebensmittel-Sektor      2) Futtermittel-Sektor      3) US-\$/kg Juli 1994  
4) Durchschnitt für formulierte Food/Pharma - Produkte  
5) Formulierte Ware Futtermittelsektor  
6) Formulierte Produkte

Fig. 1. Kommerzielle Carotinoide 1994

\*Korrespondenz: Dr. J. Paust  
BASF AG, Abt. ZH/FV  
D-67056 Ludwigshafen

Die fertige Polyenkette des  $\beta$ -Carotins (**1**) geht aus der Sequenz 4) Grignard-Kupplung, 5) Eliminierung, 6) Partialhydrierung hervor. Wie Fig. 3 zeigt, werden dabei 2 mol **9** mit Acetylendimagnesiumbromid verknüpft. Zweifache Eliminierung von  $H_2O$  und Partialhydrierung nach Lindlar [5] führen zu (15Z)- $\beta$ -Carotin, das thermisch in die (all-E)-Form **1** übergeführt wird.

Durch geschickte Kombination der in Fig. 3 aufgeführten Reaktionen (1–6) gelingt auch die Synthese von  $\beta$ -Apocarotinoiden [6].

### 3. Technische Carotinoid-Synthesen mit Hilfe der Wittig-Olefinierung

Auch bei Carotinoid-Synthesen, die auf der Wittig-Olefinierung beruhen, werden intensiv Erfahrungen und Bausteine aus der Vitamin A-Chemie genutzt. Vitamin A selbst hat sich ebenfalls als Edukt zur Herstellung von Carotinoiden bewährt [2][4].

Bei der Synthese terpenoider Polyenkette durch Wittig-Olefinierung wird die Knüpfung disubstituierter (C=C)-Bindungen bevorzugt. Sie weisen als (Z)-Isomere erheblich höhere sterische Hinderung auf als die (E)-Form und lassen sich daher leicht in diese überführen. In der Praxis bevorzugt man Verknüpfungen in den Positionen 11–12, 15–15' und 11'–12', und zwar durch Umsetzung 3-Me-substituierter Phosphonium-Salze mit 2- oder 3-Me-substituierten Aldehyden (Fig. 4).

#### 3.1. $\beta$ -Carotin

Sowohl die doppelte Wittig-Olefinierung des  $C_{15}$ -Phosphonium-Salzes **10** mit dem symmetrischen  $C_{10}$ -Dialdehyd **11** als auch die Umsetzung des aus Vitamin A erhältlichen  $C_{20}$ -Phosphonium-Salzes **12** mit Retinal (**13**) liefern nach thermischer Isomerisierung und Kristallisation (all-E)- $\beta$ -Carotin (**1**) in Ausbeuten von 80–85%.

Die  $\beta$ -Carotin-Synthese lässt sich weiter vereinfachen, wenn **13** *in situ* aus **12** hergestellt wird [7]. Bei einem in der BASF AG technisch genutzten Verfahren wird **12** in wässrig-alkalischer Lösung mit  $H_2O_2$  umgesetzt. Das Verfahren eignet sich insbesondere zur Verwertung von Mutterlaugen der Vitamin A-Acetat-Kristallisation (Fig. 5).

#### 3.2. Apocarotinoide

Die Phosphonium-Salze **10** und **12** sind nicht nur Schlüsselprodukte technischer  $\beta$ -Carotin-Synthesen, sondern auch wertvolle Edukte zur Herstellung von  $\beta$ -Apocarotinoiden. Die Polyenkette dieser Pig-

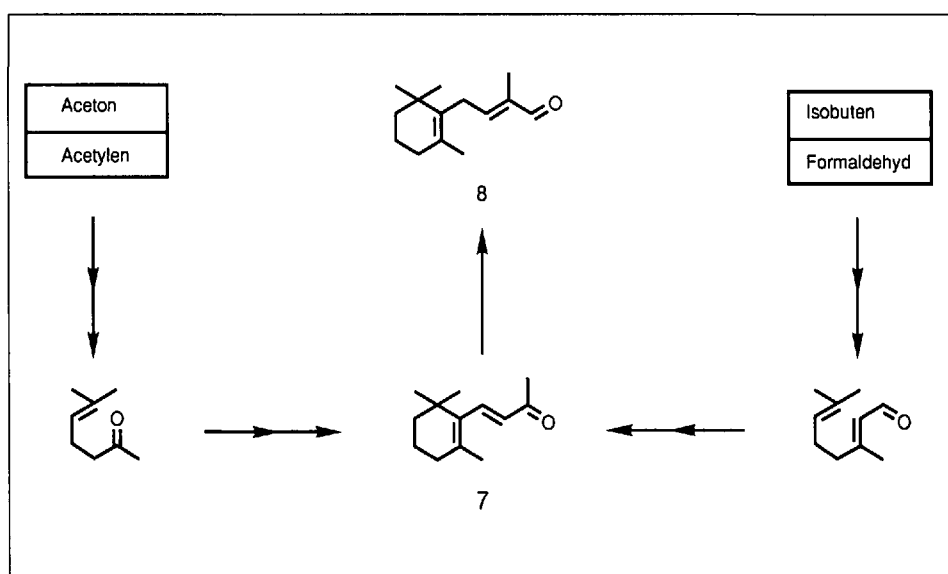


Fig. 2. Synthese cyclischer Carotinoid-Bausteine aus Grundchemikalien

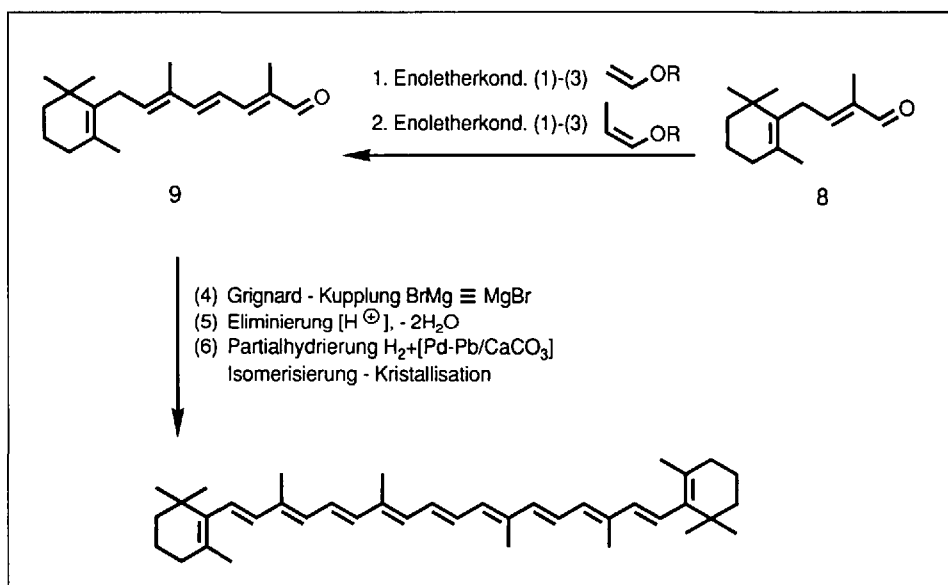


Fig. 3. Erste technische Synthese von  $\beta$ -Carotin (**1**) durch Enoether-Kondensation und Grignard-Kupplung

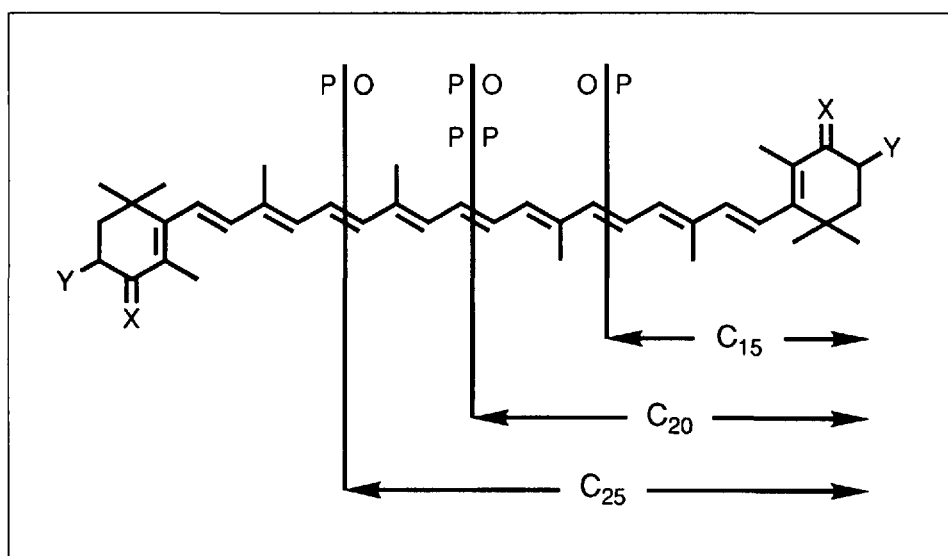


Fig. 4. Bevorzugte Positionen und Bausteine beim Aufbau terpenoider Polyenkette durch Wittig-Olefinierung

mente erhält man durch stufenweise Angliederung regioselektiv funktionalisierter C<sub>5</sub>-Bausteine [4][8] (Fig. 6).

Beispielsweise führen Wittig-Olefinierung von **10** mit dem C<sub>5</sub>-Aldehyd **14** und Hydrolyse des C<sub>20</sub>-Acetals zu **13**. Umsetzung mit dem C<sub>5</sub>-Phosphonium-Salz **15** und Hydrolyse des C<sub>25</sub>-Acetals liefern  $\beta$ -Apo-12'-carotinal. Durch weitere Kettenverlängerung mit **15** oder dem C<sub>5</sub>-Ester **16** erhält man die  $\beta$ -Apo-8'-carotinoide **5** und **4**.

Wie Fig. 7 zeigt, werden die C<sub>5</sub>-Bausteine vorteilhafterweise aus der Vitamin A-Vorstufe **17** gewonnen. Acetalisierung und Ester-Hydrolyse führen zum C<sub>5</sub>-Acetalalkohol **18**, der einerseits durch TEMPO/(CuCl)<sub>2</sub>-katalysierte Dehydrierung mit O<sub>2</sub> zu **19** und andererseits mit Phosgen und TPP zu **14** umgesetzt wird. Durch Wittig-Olefinierung und Hydrolyse des C<sub>10</sub>-Bisacetals entsteht aus diesen Vorstufen der symmetrische Dialdehyd **11**. Oxidation von **17** mit Caro-Säure in EtOH

liefert den Hydroxy-ester **20**, der mit PBr<sub>3</sub> und TPP zu **16** weiterreagiert. **14** ist am wirtschaftlichsten durch Aldol-Kondensation von Glyoxal-monoacetal und Propionaldehyd zugänglich.

### 3.3. Xanthophylle

Die Einführung von O-Funktionen in Carotinoide ist problematisch und wird von (*E/Z*)-Isomerisierung und Nebenreaktionen begleitet.

Eine neue Strategie zur Synthese von Xanthophyllen wurde in den Siebzigerjahren von der Firma F. Hoffmann-La Roche AG entwickelt [9]. Gemeinsame Vorstufe für die cyclischen Bausteine ist Oxo-isophoron (**21**), das in zwei Schritten aus preiswertem  $\alpha$ -Isophoron gewonnen wird [10]. Oxo-isophoron (**21**) lässt sich durch einfache Reduktions- und Oxidationsschritte in cyclische C<sub>9</sub>-Körper überführen, die ideale Edukte für Xanthophyll-Synthesen darstellen (Fig. 8). Beispielsweise sei hier die technische Herstellung von Astaxanthin skizziert [11]: Die Synthese folgt dem Schema: C<sub>9</sub> + C<sub>6</sub> → C<sub>15</sub>, C<sub>15</sub> + C<sub>10</sub> + C<sub>15</sub> → C<sub>40</sub>. Das C<sub>9</sub>-Keton **22** wird in ca. 90% Ausbeute aus **21** hergestellt, und zwar durch Umsetzung mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, alkali-katalysierte Umlagerung des Epoxids, Hydrierung einer Carbonyl-Gruppe mit H<sub>2</sub>/Ra-Ni und Ketalisierung der vicinalen OH-Gruppen. Das Acetylen-carbinol **23** ist ein Nebenprodukt der Roche-Vitamin A-Synthese.

Aus den Bausteinen **22** und **23** erhält man nach Fig. 9 in fünf Stufen mit 75% Gesamtausbeute das C<sub>15</sub>-Phosphonium-Salz **24**. Astaxanthin (**3**) entsteht, analog der in Fig. 5 wiedergegebenen  $\beta$ -Carotin-Synthese, durch doppelte Wittig-Olefinierung von **11** mit **24**. TPPO wird durch simultanen Lösungsmittelaustausch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → MeOH abgetrennt. Thermische Isomerisierung liefert (all-*E*)-Produkt in ca. 80% Ausbeute.

## 4. Anwendung

Carotinoide werden seit langem zum Färben von Lebensmitteln verwendet [12]. Dies kann auf direktem Weg geschehen oder 'in vivo', d.h. über Futtermittelzusätze. Daneben gewinnen Carotinoide zunehmende Bedeutung aufgrund ihrer antioxidativen und immunstimulierenden Wirkung.

### 4.1. Formulierung

Um volle Farbstärke im wässrigen Medium und optimale Bioverfügbarkeit im Gastrointestinaltrakt zu erreichen, müssen die grobkristallinen Synthesepro-

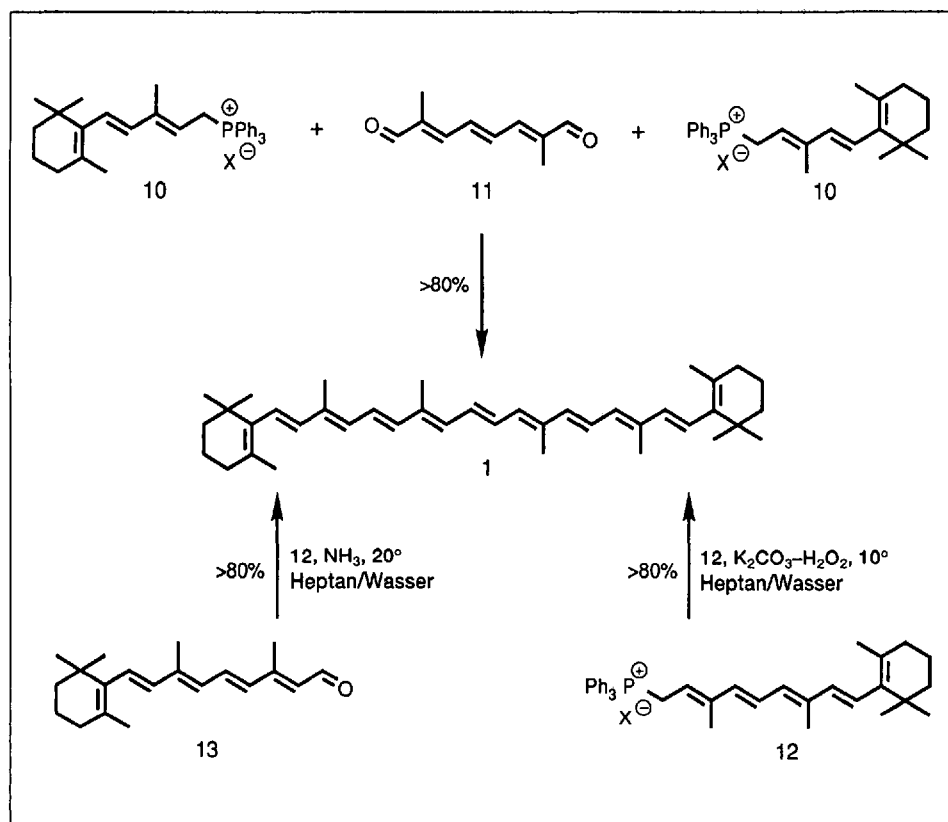


Fig. 5. Technische  $\beta$ -Carotin-Synthesen durch Wittig-Olefinierung

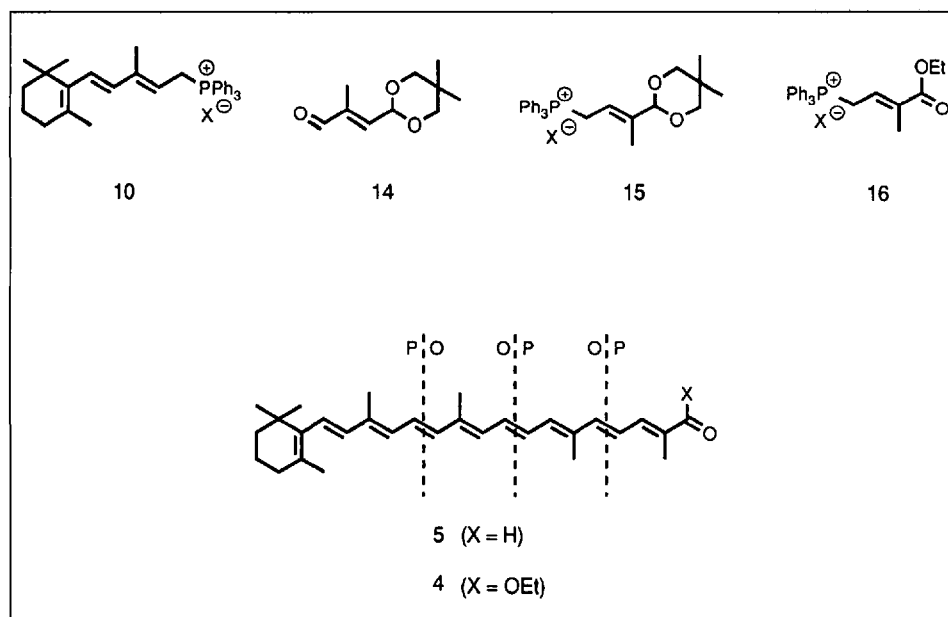


Fig. 6. Aufbau von  $\beta$ -Apocarotinoiden aus C<sub>5</sub>-Bausteinen durch Wittig-Olefinierung

dukte in mikrodisperse Präparate mit Teilchengrößen von 0,1–0,2 µm übergeführt werden. Dazu wurde der in Fig. 10 skizzierte spezielle Lösungs-Fällungs-Prozess entwickelt [13].

Die Suspension eines Carotinoid-Kristallisats wird zusammen mit überhitztem Alkohol in eine Mischkammer gepumpt. Dort entsteht bei ca. 170°/30 bar in ca. 0,3 s eine molekulare Lösung. Diese wird in einer zweiten Mischkammer mit einer kalten wässrigen Gelatinelösung turbulent vermischt, wobei das Carotinoid wieder ausfällt. Die Gelatine begrenzt das Wachstum der mikrokristallinen Teilchen auf den angestrebten Durchmesser. Destillative Abtrennung des Alkohols in einem Filmverdampfer führt zu einem Carotinoid-Hydrosol. Daraus lassen sich durch Sprühtrocknung freifliessende Pulver herstellen, deren Wirkstoffgehalt meist bei 10% liegt. Die Gelatinematrix schützt die mikrokristallinen Carotinoid-Teilchen gegen Oxidation.

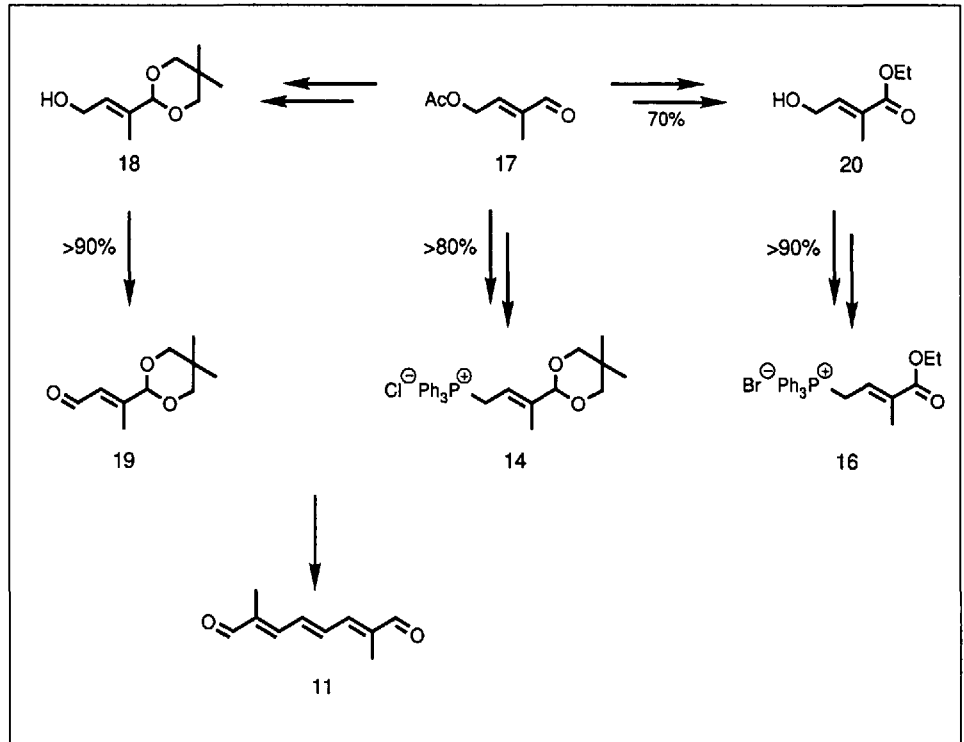


Fig. 7. Synthese von C<sub>5</sub>-Bausteinen für β-Apocarotinoide

4.2. Einsatzgebiete

Klassische Einsatzgebiete für Carotinoide sind

- **Färbung pflanzlicher Öle und Fette (Margarine)**  
Hier wird eine 20% Dispersion von β-Carotin in einem pflanzlichen Fett eingesetzt, die man in Rührwerkskugelmöhlen herstellt. Die β-Carotin-Teilchen haben Durchmesser von 1–5 µm. Dies gewährleistet eine rasche und quantitative Lösung des Farbstoffs bei der weiteren Verarbeitung.
- **Färbung alkoholfreier Getränke**  
Man setzt Kaltwasser-dispergierbare β-Carotin-Pulver ein, die nach 4.1 hergestellt werden. Die Getränke erhalten dabei ein Fruchtsaft-ähnliches Aussehen (Limonade).
- **Eidotter- und Broiler-Pigmentierung**  
Geflügel lagert mit dem Futter aufgenommene Carotinoide, insbesondere Xanthophylle, im Eidotter und im Unterhaut-Fettgewebe ab. Die Abnehmer achten beispielsweise darauf, dass Dotter von für bestimmte Einsatzgebiete vorgesehenen Eiern die erforderlichen Farbfächerwerte aufweisen. Um Schwankungen auszugleichen, wird der Carotinoid-Gehalt von Geflügelfutter durch Zusatz von Canthaxanthin und Apocarotinoide enthaltenden Trockenpulvern standardisiert.
- **Aquakultur**  
Einen rasanten Aufschwung hat in den letzten Jahren die Pigmentierung von Zuchtlachs und Crustaceen mit Astaxanthin gewonnen. Der Wildlachs

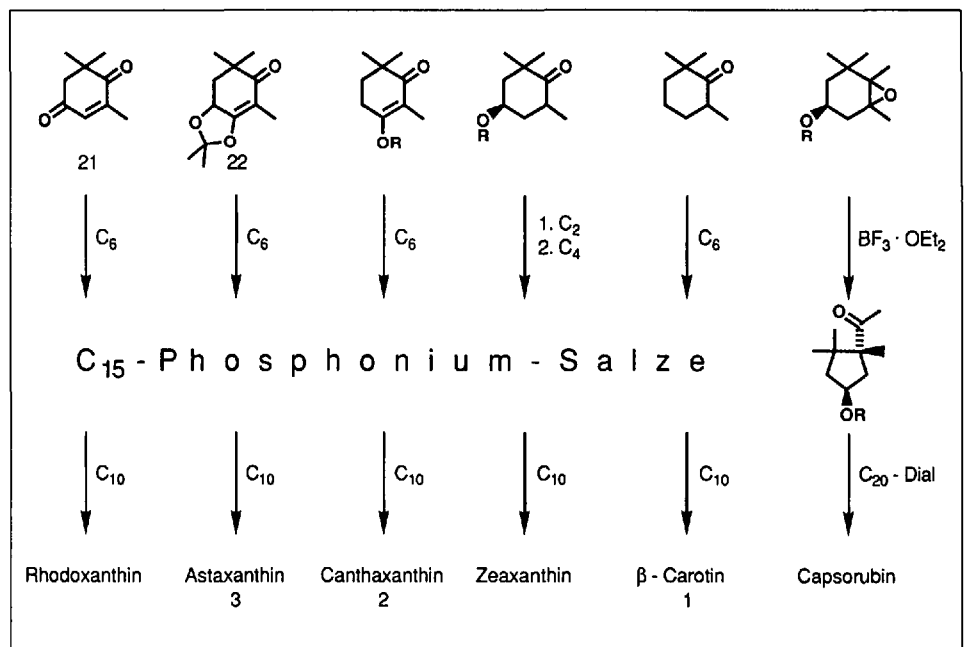


Fig. 8. Cyclische C<sub>9</sub>-Bausteine ex α-Isophoron für Xanthophyll-Synthesen

nimmt dieses Pigment über seine Beutetiere auf.

Neuerdings wird den Carotinoiden grosse Bedeutung bei der Erhaltung unserer Gesundheit zugeschrieben. In etwa vierzig epidemiologischen Studien konnte eine signifikante inverse Korrelation zwischen Zufuhr an carotinoidreichen Nahrungsmitteln bzw. hohem Carotinoid-Plasmaspiegel und dem Krebsrisiko festgestellt werden. Etwa die Hälfte dieser Erhebungen befasst sich mit dem Lungenkarzinom.

Wie Tierexperimente und klinische Versuche [14] belegen, bei denen definierte Präparate eingesetzt werden, können Carotinoide

- **Singulett-Sauerstoff deaktivieren**  
Carotinoide bieten damit Schutz vor Schäden durch UV-Bestrahlung.
- **die Lipid-Peroxidation inhibieren**  
β-Carotin wirkt so der oxidativen Schädigung von Membranen und LDL entgegen und vermindert damit das Arteriosklerose-Risiko. Es ergänzt die Wirkungsweise anderer Antioxidantien-

dogener – (Superoxiddismutase, Glutathionreduktase) wie exogener (Tocopherol, Selen) Herkunft.

- *das Immunsystem aktivieren*  
Zusammen mit anderen Antioxidantien wirken Carotinoide immunstimulierend, und zwar bei Belastung durch externe (Infektionen, Bestrahlung, Tabakrauch, Ozon) und genetischen Faktoren. Aktiviert werden beispielsweise die Identifizierung und Zerstörung präkanzeröser und viral infizierter Zellen.

- *Die Zell-Zell-Kommunikation verbessern*  
Carotinoide induzieren die Bildung von 'gap junctions', Informationskanälen, die den Austausch von Wachstumsfaktoren gestatten. *In vitro* können normale Zellen auf diesem Weg die Entartung kanzerogen-initiiertter Zellen inhibieren [15].  
Die Ergebnisse der epidemiologischen Studien und präklinischen Versuche haben eine Reihe umfangreicher prospekti-

ver Kohort-Studien ausgelöst [16]. Deren Auswertung wird in den nächsten Jahren abgeschlossen sein und unser Wissen über die Wirkungsweise dieser Substanzklasse beträchtlich vertiefen.

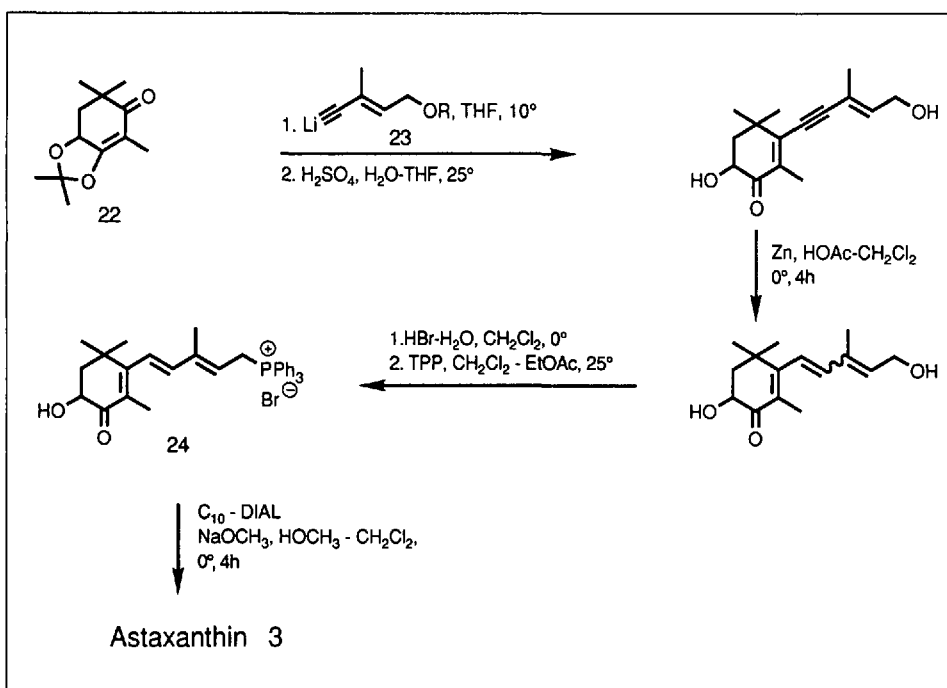


Fig. 9. Technische Astaxanthin-Synthese der Firma F. Hoffmann-La Roche AG

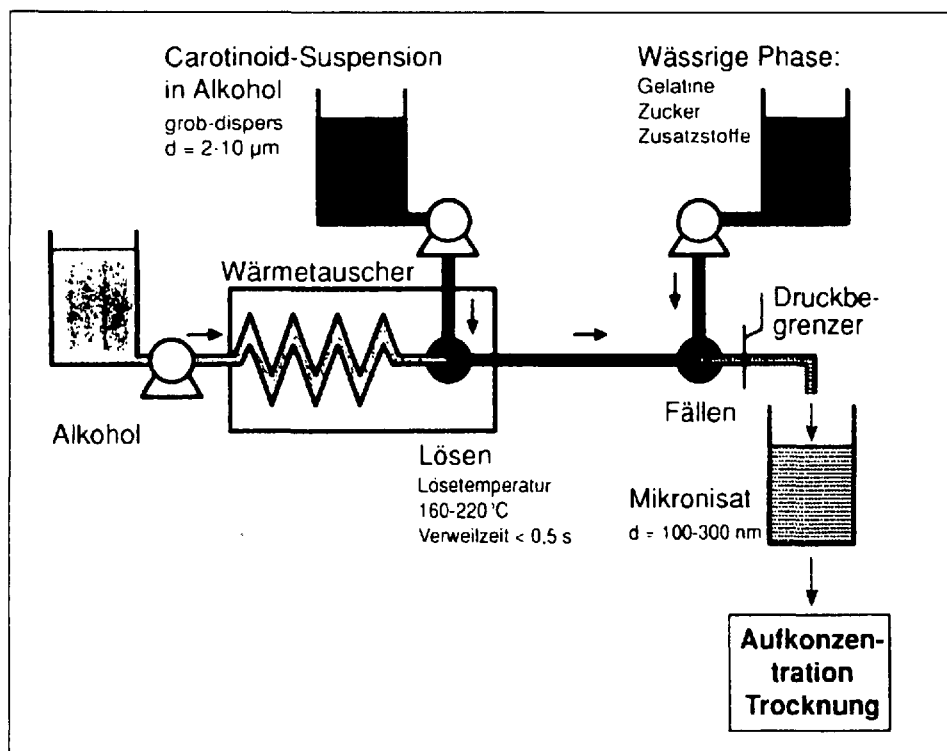


Fig. 10. Mischkammer-Verfahren für die Mikronisierung von Carotinoiden

- [1] O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 249.
- [2] H. Pommer, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 911.
- [3] 'Key to Carotenoids', Ed. H. Pfander, Birkhäuser Verlag, Basel-Boston, 1987.
- [4] J. Paust, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 45.
- [5] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446
- [6] R. Rüegg, H. Lindlar, M. Motavon, G. Saucy, S.F. Schaeren, U. Schwieter, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 847; R. Rüegg, M. Montavon, G. Ryser, G. Sauer, U. Schwieter, O. Isler, *ibid.* **1959**, *42*, 854.
- [7] A. Nürrenbach, J. Paust, H. Pommer, J. Scheider, B. Schulz, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1146.
- [8] J. Paust, W. Reif, H. Schumacher, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 2194; R.H. Fischer, H. Krapf, J. Paust, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 301.
- [9] E. Widmer, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 741.
- [10] N. Constantini, A. Dromard, M. Jeuffret, B. Brossard, J. Varagnat, *Mol. Catal.* **1980**, *7*, 89.
- [11] E. Widmer, R. Zell, E.A. Broger, Y. Cramer, H.P. Wagner, J. Dinkel, M. Schlager, T. Lukac, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2436.
- [12] 'Carotenoids as Colorants and Vitamin A Precursors', Ed. J.C. Bauernfeind, Academic Press, New York, 1981.
- [13] D. Horn, *Angew. Makromol. Chem.* **1989**, *166*, 139.
- [14] H. Sies, W. Stahl, A.R. Sundquist, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1992**, *669*, 7; B. Kulinski, A. Pietschmann, *Z. Geriatrie* **1991**, *4*, 224; A. Bendich, *Voeding* **1992**, *53*, 191; K. Seelert, *Deutsche Apoth. Z.* **1991**, *131*, 72.
- [15] L-X. Zang, R.V. Cooney, J.S. Bertram, *Cancer Res.* **1992**, *52*, 5707.
- [16] J.M. Gaziano, C.H. Hennekens, *Curr. Opinion Lipidol.* **1992**, *3*, 291.