



P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

229476

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CAROTENOIDES", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. S.A., de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza), Grenzacherstrasse, 124.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento para la preparación de carotenoides.

5. Las síntesis del beta-caroteno conocidas hasta el presente parten, todas ellas, de la beta-ionona. La primera síntesis según Inhoffen consiste en preparar primero un aldehído  $C_{19}$  y en fijar este aldehído sobre cada extremidad del dimagnesiano de dibromo-acetileno ( $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$ ). Una segunda síntesis según Inhoffen reside en el esquema de síntesis  $C_{18} + C_4 + C_{18} = C_{40}$  según el cual 2 moléculas de octona beta- $C_{18}$  están unidas por di-acetileno. Las otras síntesis
- 10.

26 JUN



229476

parten de compuestos acetilénicos  $C_{16}$  y de octeno-(4)-diona-(2,7). En todas estas síntesis, se obtiene acetilen-dioles o -tetroles  $C_{40}$  como productos intermedios que es forzoso deshidratar por métodos laboriosos y que a menudo no dan más que muy pequeños rendimientos.

5.

Se ha encontrado que es ventajoso efectuar la síntesis de la cadena carbonada del caroteno según el nuevo esquema de síntesis  $C_{10} + C_{20} + C_{10} = C_{40}$ , evitando la formación de productos intermedios hidroxilados.

10.

La presente patente tiene por objeto un procedimiento para la preparación de carotenoides, el cual consiste en someter el 2,6,11,15-tetrametil-hexadecahexaeno-(2,4,6,10,12,14)-ina-(8)-dial-(1,16), en un orden de sucesión cualquiera, por una parte, a una condensación con una geranileno-triarilfosfina eventualmente hidrogenada y en la que los grupos arilo pueden llevar radicales alcoílo o alcoxi, en el seno de un disolvente inerte, y, por otra parte, a una hidrogenación parcial en el triple enlace central y a la isomerización.

15.

Los compuestos de partida necesarios para la puesta en práctica de este procedimiento pueden ser preparados según sigue:

20.

2,6,11,15-tetrametil-hexadecahexaeno-(2,4,6,10,12,14)-ina-(8)-dial-(1,16) o  $C_{20}$ -ina-di-aldehido.

25.

Se acetaliza el 2,7-dimetil-octadieno-(2,6)-ina-(4)-dial-(1,8), de manera conocida, por ejemplo mediante ortoformiato de etilo en presencia de un catalizador ácido tal como el ácido p-toluensulfónico. Se condensa en seguida el di-acetal resultante con un éter vinílico, por ejemplo el éter etil-vinílico, en presencia de un agente de condensación ácido tal como el

30.

229476<sup>26</sup>



5. cloruro de zinc. El 4,9-dimetil-dodecadieno-(4,8)-  
-ina-(6)-dialo-oxi-(3,10)-di-acetal-(1,12) resultante  
es tratado por ácido, por ejemplo mediante calenta-  
miento con ácido acético a 100°C, para provocar la  
hidrólisis y la separación de alcohol a partir de las  
posiciones 2,3 y 10,11. El 4,9-dimetil-dodecatetrae-  
no-(2,4,8,10)-ina-(6)-dial-(1,12) así obtenido (punto  
de fusión 165°C; máximos de absorción ultravioleta a  
371 y 391 m $\mu$ , en el seno de alcohol) es acetalizado  
10. de manera análoga, el di-acetal resultante es conden-  
sado con un éter propenílico y el producto de conden-  
sación es tratado por ácido para obtener el C<sub>20</sub>-ina-  
-di-aldehído que funde a 190-192°C y presenta máximos  
de absorción ultra-violeta a 410 y 436 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} =$   
15. = 3070 y 3180 (en éter de petróleo).

Geranileno-triaril-fosfina.

20. A una solución de 1.1 mol de triarilfosfina en bence-  
no se añade, en el espacio de una hora y mientras se  
agita a temperatura ambiente, 1 mol de halogenuro de  
geranilo o de dihidrogeranilo, por ejemplo de bromuro  
de dihidrogeranilo (preparado a partir de 6-metilhep-  
tanona-(2) por condensación con acetiluro sódico en  
amoníaco líquido, hidrogenación parcial del triple  
25. enlace mediante un catalizador de paladio desactivado  
mediante plomo, y bromuración con ayuda de tribromuro  
de fósforo). Después de agitación durante 48 horas se  
separa el halogenuro de geranil- o dihidrogeranil-  
-triaril-fosfonio formado, se lo lava con benceno y  
con éter de petróleo y se lo seca a 40°C al vacío de  
30. una trompa de agua. Por recristalización, reprecipi-

229476

26



- tación o extracción con disolventes, se puede obtener productos puros y separar los compuestos isómeros eventualmente presentes. Para provocar el desprendimiento de ácido halogenhídrico, se pone en suspensión las sales de fosfonio en éter absoluto y se añade a la suspensión, mientras se agita, la cantidad calculada de solución etérea de butil- o fenil-litio. Se obtiene así soluciones o suspensiones oscuras que pueden ser utilizadas directamente para la condensación.
- 5.
10. En la fase de condensación del presente procedimiento, se condensa el  $C_{20}$ -ina-di-aldehído o el  $C_{20}$ -eno-di-aldehído, es decir el 2,6,11,15-tetrametil-hexadecaheptaeno-(2,4,6,8,10,12,14)-dial-(1,16), obtenido a partir del primero por hidrogenación parcial e isomerización, con el compuesto geranileno-triaril-fosfínico y se transforma el producto de condensación resultante en compuesto carotenoide por eliminación de óxido de triarilfosfina. Para la condensación conviene utilizar cantidades equivalentes de los componentes de reacción o un exceso de compuesto triarilfosfínico y efectuar la reacción en el seno de un disolvente inerte tal como el éter dietílico, el éter de petróleo, el benceno, el dioxano, el tetrahidrofurano, etc. Se mezcla los componentes de reacción, preferiblemente en un recipiente agitador, a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. Es útil substituir el aire dentro del recipiente de reacción por un gas inerte, tal como nitrógeno. La condensación tiene lugar instantáneamente y de manera exotérmica cuando se añade una solución del  $C_{20}$ -ina- o  $C_{20}$ -eno-di-aldehído a una solución de la geranileno-triaril-fosfina, por ejemplo de geranileno-trifenil-fosfina.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Según el disolvente utilizado, los productos de condensación



26

- formados quedan disueltos o se precipitan; en el último caso, ordinariamente, la mezcla se aclara. El modo preferido de puesta en práctica de la condensación consiste en añadir el C<sub>20</sub>-ina- o el C<sub>20</sub>-eno-di-aldehído en forma de una solución en cloruro de metileno a una suspensión o solución de geranileno-trifenil-fosfina, en la cual los C<sub>20</sub>-di-aldehídos y los productos de condensación resultantes son solubles. Los productos de condensación se descomponen con formación del compuesto carotenoide y de óxido de triarilfosfina; esta descomposición se produce poco a poco cuando se deja reposar durante largo tiempo los productos de condensación, y rápidamente cuando se calienta sus soluciones. Se obtiene muy fácilmente esta descomposición calentando (40-50°C) la mezcla reaccional durante varias horas, de preferencia en cloruro de metileno.
5. Cuando la reacción está terminada, se puede separar los carotenoides obtenidos del óxido de triarilfosfina formado, agitando la fase orgánica con agua, provocándose luego la cristalización de los carotenoides por concentración de la solución secada. En caso dado, se puede eliminar los compuestos de fósforo orgánicos que acompañan a los carotenoides, por
10. recristalización, repartición entre dos disolventes o cromatografía. Un método particularmente ventajoso para aislar los carotenoides obtenidos consiste en añadir bastante etanol o metanol a la solución reaccional de manera que los carotenoides precipiten en forma cristalina y que todos los productos secundarios quedan disueltos.
15. 20. 25.

La hidrogenación parcial y la isomerización son efectuadas de la manera usual, sometiendo a hidrogenación una suspensión o solución del C<sub>20</sub>-ina-di-aldehído o del derivado 15,15'-dehído del licopeno o del beta-caroteno en un disol-

30.



2204 762 6

5. vente inerte, tal como acetato de etilo, tolueno, éter de petróleo, etc., con ayuda de un catalizador al paladio desactivado con plomo, en presencia de quinoleína. Los compuestos cis formados en primer lugar son isomerizados, preferiblemente mediante calor, para transformarlos en compuestos omni-trans. Los compuestos obtenidos constituyen colorantes muy útiles. Son utilizables, en particular, para colorear artículos alimenticios.

10. Los ejemplos siguientes ilustrarán la presente invención, aunque sin limitarla.

E J E M P L O 1.

a) Hidrogenación parcial e isomerización

15. Se suspende 50 partes en peso de 2,6,11,15-tetrametil-hexadecaheptaeno-(2,4,6,10,12,14)-ina-(8)-dial-(1,16) en 600 partes en volumen de tolueno y, después de adición de 10 partes en peso de un catalizador paladio-carbonato cálcico desactivado con plomo y de cinco partes en volumen de quinoleína, se somete la suspensión a la hidrogenación en condiciones normales hasta que la absorción de hidrógeno haya cesado

20. prácticamente. Se filtra la mezcla de hidrogenación y se agota con acetona la torta de filtrado que comprende el catalizador y el producto deseado. A partir de la solución acetona-

25. da, se obtiene de 35 a 40 partes en peso de 2,6,11,15-tetrametil-hexadecaheptaeno-(2,4,6,8,10,12,14)-dial-(1,16) que funde a 190-191°C y presenta máximos de absorción ultra-violeta a 408, 430 y 458 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2930, 5240 \text{ y } 5820$  (en éter de petróleo).

b) Condensación

30. A una solución rojo-oscura de geranileno-trifenil-fosfina (preparada a partir de 100 partes en peso de bromuro



229476

26

- de geranil-trifenil-fosfonio, punto de fusión 188-189°C, y de 16.8 partes en peso de fenil-litio en 1200 partes en volumen de éter), se añade gota a gota, en el espacio de 5 minutos, en atmósfera de nitrógeno, una solución de 20 partes en peso de 2,6,11,15-tetrametil-hexadecaheptaeno-(2,4,6,8,10,12,14)-dial-(1,16) en 500 partes en volumen de cloruro de metileno.
5. Se agita la mezcla durante 15 minutos a 30°C y luego se calienta bajo reflujo la mezcla reaccional durante 5 horas. Se añade después a la mezcla reaccional caliente 600 partes en volumen de metanol y se enfría el todo a 10°C, agitando. Se ocurre la papilla de cristales en una atmósfera de anhídrido carbónico y se lava los cristales con 200 partes en volumen de metanol. Se disuelve el licopeno bruto en 300 partes en volumen de cloruro de metileno a una temperatura no superior a 40°C, se precipita en caliente mediante 500 partes en volumen de metanol y se enfría con agua helada durante 2 horas. El producto separado por filtración en una atmósfera de anhídrido carbónico y lavada con metanol es secado al vacío a 40°C.
10. Se obtiene así 25 partes en peso de licopeno en forma de agujas rojo-oscuras que funden a 172-173°C y presentan máximos de absorción ultra-violeta a 446, 472 y 504 mμ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2250$ , 3450 y 3150 (en éter de petróleo).

E J E M P L O 2.

Licopeno

25. a) Condensación

- A una solución rojo-oscura de geranileno-trifenilfosfina (prepara a partir de 100 partes en peso de bromuro de geranil-trifenil-fosfónico y de 16.8 partes en peso de fenil-litio en 1200 partes en volumen de éter), se añade gota a gota, en el espacio de 5 minutos, en atmósfera de nitrógeno,
- 30.



26  
229476

- una solución de 20 partes en peso de 2,6,11,15-tetrametil-hexadecahexaeno-(2,4,6,10,12,14)-ina-(8)-dial-(1,16) en 500 partes en volumen de cloruro de metileno. Se agita la mezcla reaccional al reflujo durante 5 horas. Se añade luego a la
5. mezcla reaccional caliente 600 partes en volumen de metanol y se enfría el todo a 10°C, agitando. Se escurre la papilla de cristales en una atmósfera de anhídrido carbónico, se lava los cristales con 200 partes en volumen de metanol y se los seca en un vacío fuerte a 50°C. Se obtiene así 28 partes en
10. peso de 15,15'-dehidrolicopeno en forma de escamas rojas que funden a 190-192°C y presentan máximos de absorción ultravioleta a 453 y 484 mμ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2525$  y 2165 (en éter de petróleo).

b) Hidrogenación parcial e isomerización

15. Para la transformación en licopeno se disuelve 0.5 parte en peso de 15,15'-dehidrolicopeno en 100 partes en volumen de tolueno y se somete la solución a hidrogenación, en presencia de un catalizador al paladio desactivado con plomo y de quinoleína, hasta que la absorción de hidrógeno cesa. La
20. solución de hidrogenación presenta un máximo de absorción (en éter de petróleo) a 361 mμ, siendo este máximo característico para el 15,15'-cis-licopeno. Después de eliminación del catalizador por filtración se concentra la solución y se recristaliza el residuo en éter de petróleo de punto de ebullición
25. elevado, teniendo lugar simultáneamente la isomerización en omni-trans-licopeno.

E J E M P L O 3.

1,2-1',2'-tetrahidrolicopeno

30. A una suspensión de 100 partes en peso de bromuro de trifenil-(3,7-dimetil-octeno-(2)-il-(1))-fosfonio, punto de

26  
229476



- fusión 185°C (preparado por condensación de 6-metil-heptano-  
na-(2) con acetiluro sódico, hidrogenación parcial del enlace  
triple, halogenación con tribromuro de fósforo y reacción con  
la trifenilfosfina) en 1000 partes en volumen de éter dietí-  
lico, se añade gota a gota agitando, en atmósfera de nitróge-  
no, 200 partes en volumen de una solución normal de fenil-  
litio en éter. A la solución rojo-oscura de trifenil-(3,7-  
dimetil-octeno-(2)-ilideno-(1))-fosfina, se añade una solu-  
ción de 18.5 partes en peso de 2,6,11,15-tetrametil-hexadeca-  
heptaeno-(2,4,6,8,10,12,14)-dial-(1,16) (preparado según el  
ejemplo 1) en 500 partes en volumen de cloruro de metileno.  
Se hace hervir la mezcla reaccional, agitando, durante 5 ho-  
ras. Luego se añade 600 partes en volumen de metanol a la so-  
lución reaccional caliente y se enfría la mezcla. Se aísla  
los cristales obtenidos en una atmósfera de anhídrido carbóni-  
co, se los lava con metanol y se los seca a 50°C al vacío.  
Se obtiene así 10 partes en peso de 1,2-1',2'-tetrahidrolico-  
peno que funde a 178-180°C y presenta máximos de absorción  
ultra-violeta a 445, 472 y 503 m $\mu$ ,  $E_{1cm}^{1\%} = 2205, 3330$  y 3000  
(en el seno de éter de petróleo).

- La invención, dentro de su esencialidad, puede ser  
desarrollada en otras formas de realización, que difieran en  
detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales  
alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues,  
llevarse a la práctica con los medios, proporciones, tempera-  
turas y aparatos más adecuados, por quedar todo ello compren-  
dido en el espíritu de las reivindicaciones.



229476

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 21418 del 27 de Junio de 1955.

5. 1. Procedimiento para la preparación de carotenoides, caracterizado porque se somete el 2,6,11,15-tetrametil-hexadecahexaeno-(2,4,6,10,12,14)-ina-(8)-dial-(1,16), en un orden de sucesión cualquiera, por una parte a una condensación con una geranileno-triaril-fosfina eventualmente hidrogenada y en la que los grupos arilo pueden llevar radicales alcohilo o alcoxi, en un disolvente inerte, y, por otra parte, a una hidrogenación parcial en el enlace triple central y a la isomerización.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación es efectuada en presencia de cloruro de metileno.
15. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se hidrogena catalíticamente el 2,6,11,15-tetrametil-hexadecahexaeno-(2,4,6,10,12,14)-ina-(8)-dial-(1,16) y se condensa el 2,6,11,15-tetrametil-hexadecaheptano-(2,4,6,8,10,12,14)-dial-(1,16) resultante con geranileno-trifenil-fosfina.
20. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se hidrogena catalíticamente el 2,6,11,15-tetrametil-hexadecahexaeno-(2,4,6,10,12,14)-ina-(8)-dial-(1,16) y se condensa el 2,6,11,15-tetrametil-hexadecahepta-
- 25.

26  
229476



eno-(2,4,6,8,10,12,14)-dial-(1,16) resultante con la 6,7-dihidrogeranileno-trifenil-fosfina.

5. Procedimiento para la preparación de carotenoides.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 26 de Junio de 1956.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., S.A.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P P

tr:mor  
mp.