

22947



229477

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE BETA-CAROTENO", a favor de la razón social suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., SOCIÉTÉ ANONYME, residente en BASILEA (Suiza).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento para la preparación de beta-caroteno.

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, dos moléculas de cetona beta- C_{18} están unidas por di-acetileno. Las otras síntesis

5.

10.

229477 26



parten de compuestos acetilénicos C_{16} y de octeno-(4)-diona-(2,7). En todas estas síntesis, se obtiene acetilén-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 beta-caroteno, 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 beta-ciclogeranileno-triaril-fosfina en la que los dos grupos arilo pueden llevar radicales alcoilo 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.

20.

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

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

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

30.



229477²⁶

condensación ácido, tal como el cloruro de zinc.

5. El 4,9-dimetil-dodecadieno-(4,8)-ina-(6)-
-dialcoxi-(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 par-
tir de las posiciones 2,3 y 10,11. El 4,9-dimetil-
-dodecatetraeno-(2,4,8,10)-ina-(6)-dial-(1,12)
así obtenido (punto de fusión 165°C.; máximos
de absorción ultra-violeta a 371 y 391 mμ, en el
10. seno de alcohol) es acetalizado de manera análoga,
el di-acetal resultante es condensado con un éter
propenílico y el producto de condensación es tra-
tado por ácido para obtener el C₂₀-ina-di-alde-
15. hído que funde a 190-192°C y presenta máximos
de absorción ultra-violeta a 410 y 436 mμ, $E_{1\text{cm}}^{1\%} =$
= 3070 y 3180 (en éter de petróleo).

Beta-ciclogeranileno-triaril-fosfina

20. A una solución de 1,1 mol de triarilfosfina en
benceno se añade, en el espacio de una hora y
mientras se agita a la temperatura ambiente, 1
mol de halogenuro de ciclogeranileno, por ejem-
plo de bromuro de ciclogeranileno. Después de
agitación durante 48 horas se separa el haloge-
25. nuro de ciclogeranil-triaril-fosfónico, se lo lava
con benceno y con éter de petróleo y se lo seca
a 40°C al vacío de una trompa de agua. Por recris-
talización, reprecipitación o extracción con di-
solventes, se puede obtener productos puros. Pa-
30. ra provocar el desprendimiento de ácido halogen-
hídrico, se pone en suspensión las sales de fos-

229477²⁶J



fónico 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.

En la fase de condensación del presente procedimiento, se condensa el C₂₀-ina-di-aldehído o el C₂₀-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 beta-ciclogeranileno-triaril-fosfínico y se transforma el producto de condensación resultante en compuesto caroténico 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, ya sea 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 C₂₀-ina- o C₂₀-eno-di-aldehído a una solución de la beta-ciclogeranileno-triaril-fosfina, por ejemplo de beta-ciclogeranileno-trifenil-fosfina. Según el disolvente utilizado, los productos de condensación formados quedan disueltos o se precipitan; en el último caso, ordinariamente la mezcla se aclara. El modo preferible de puesta en práctica de la condensación consiste en añadir el C₂₀-ina o el C₂₀-eno-di-aldehído en forma de una solución en cloruro de metileno a una suspensión o solución de beta-ciclogeranileno-trifenil-fosfina, en

10.

15.

20.

25.

30.

263



229477

la cual los C₂₀-di-aldehídos y los productos de condensación resultantes son solubles. Los productos de condensación se descomponen con formación del compuesto caroténico 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. Cuando la reacción está terminada, se puede separar el compuesto caroténico obtenido del óxido de triarilfosfina formado, agitando la fase orgánica con agua, provocándose luego la cristalización del compuesto caroténico por concentración de la solución secada. En caso dado, se puede eliminar los compuestos de fósforo orgánicos que acompañan el compuesto caroténico, por recristalización, repartición entre dos disolventes o cromatografía. Un método particularmente ventajoso para aislar el caroteno obtenido consiste en añadir bastante etanol o metanol a la solución reaccional de manera que el caroteno precipita en forma cristalina y que todos los productos secundarios quedan disueltos.

La hidrogenación parcial y la isomerización son efectuadas de la manera usual, sometiendo a hidrogenación una suspensión o solución del C₂₀-ina-di-aldehído o del derivado 15,15'-dehidro del beta-caroteno en un disolvente inerte, tal como de acetato de etilo, tolueno, éter de petróleo, etc., con ayuda de un catalizador al paladio desactivado con plomo, en presencia de quinoleína. El compuesto cis formado en primer lugar es isomerizado, preferiblemente mediante calor, para transformarlo en compuesto omni-trans.

229477²⁶



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

E J E M P L O 1.

a) Hidrogenación parcial e isomerización

5. 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 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 acetonada, 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 μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2930, 5240 \text{ y } 5820$ (en éter de petróleo).

b) Condensación

20. A una solución rojo-oscura de beta-ciclogeraniлено-trifenil-fosfina (preparada a partir de 7,5 partes en peso de bromuro de beta-ciclogeraniл-trifenil-fosfónio y de 1,2 partes en peso de fenil-litio en 100 partes en volumen de éter), se añade gota a gota, agitando, en atmósfera de nitrógeno, una solución de dos partes en peso de 2,6,11,15-tetrametil-hexadecaheptaeno-(2,4,6,8,10,12,14)-dial-(1,16) en 50 partes en volumen de cloruro de metileno. 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 60 partes en volumen de metanol y se enfría el



229477

5. todo a 10°C, agitando. Se escurre la papilla de cristales en una atmósfera de anhídrido carbónico y se lava los cristales con 20 partes en volumen de metanol. Se disuelve el caroteno bruto en 30 partes en volumen de cloruro de metileno a una temperatura no superior a 40°C, se precipita en caliente mediante 50 partes en volumen de metanol y se enfría con agua helada durante dos horas. El producto separado por filtración en una atmósfera de anhídrido carbónico y lavado con metanol es secado al vacío a 40°C. Se obtiene así el omni-
10. -trans-beta-caroteno que funde a 180°C y presenta máximos de absorción ultravioleta a 453 y 480 mμ, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2560$ y 2230 (en éter de petróleo).

E J E M P L O 2.

a) Condensación.

15. A una solución de beta-ciclogeranileno-trifenil-fosfina (preparada según el ejemplo 1), se añade gota a gota, agitando, en atmósfera de nitrógeno, una solución de 2 partes en peso de 2,6,11,15-tetrametil-hexadecahexaeno-(2,4,6,10,12,14)-ina-(8)-dial-(1,16) en 200 partes en volumen de benceno anhidro. La solución marrón-oscuro da lugar a un precipitado rojo-marrón que se redisuelve parcialmente cuando se calienta la mezcla a 60°C durante 5 a 6 horas. Se filtra la solución caliente y se lava con benceno hasta que el eluido ya no sea más que débilmente coloreado. Se lava el filtrado
20. con agua hasta neutralidad, se lo seca sobre sulfato de sodio y se lo concentra al vacío. Se añade alcohol al residuo para provocar la separación del 15,15'-dehidro-beta-caroteno en forma de finas escamas. Por recristalización en cloruro de metileno, se obtiene el compuesto puro que funde a 156°C y presenta máximos de absorción ultra-violeta a 432 y 456 mμ,
- 25.
- 30.

26
229477



$E_{1cm}^{1\%}$ = 2015 y 1665 (en éter de petróleo).

b) Hidrogenación parcial e isomerización.

5. Para la transformación en 15,15'-cis-beta-caroteno, se somete una suspensión de 15,15'-dehidro-beta-caroteno en éter de petróleo a la hidrogenación en presencia de un catalizador al paladio desactivado con plomo y de quinoleína. Cuando ha cesado la absorción de hidrógeno, se filtra la mezcla de hidrogenación. Se disuelve el residuo de filtración en cloruro de metileno para eliminar el catalizador, se
10. concentra el filtrado y se transforma el 15,15'-cis-beta-caroteno, de punto de fusión 150-151°C, por calentamiento a 80°C en éter de petróleo, en omni-trans-beta-caroteno que funde a 180°C.

15. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios, tiempos y temperaturas más convenientes por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las
20. reivindicaciones.

= . =

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 21.418 del 27 de Junio de 1955.

25. 1. Procedimiento para la preparación de beta-caroteno, caracterizado porque se somete el 2,6,11,15-tetrametil-hexadecahexaeno-(2,4,6,10,12,14)-ina-(8)-dial-(1,16), en un



229477

orden de sucesión cualquiera, por una parte a una condensación con una beta-ciclogeranileno-triaril-fosfina cuyos grupos arilo pueden llevar radicales alcoilo o alcoxi, en el seno de un disolvente inerte, y por otra parte, a una hidrogenación parcial del enlace triple central y a la isomerización.

5.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación es efectuada en presencia de cloruro de metileno.

10.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se hidrogena catalíticamente el 2,6,11,15-tetrametil-hexadecahepteno-(2,4,6,10,12,14)-ina-(8)-dial-(1,16) y se condensa el 2,6,11,15-tetrametil-hexadecahepteno-(2,4,6,8,10,12,14)-dial-(1,16) con beta-ciclogeranileno-trifenil-fosfina.

15.

4. Procedimiento para la preparación de beta-caroteno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de nueve hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación correspondiente.

20.

Madrid, a 26 de Junio de 1956

F. HOFFMANN-LA ROCHE & C^{IE}, S.A.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.

mo/mr.