



229917

229917

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

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Todas las síntesis del beta-caroteno conocidas parten de productos intermedios de la vitamina A, obtenidos a partir de beta-ionona. La primera síntesis según Inhoffen consiste en preparar primero un aldehido C_{19} y en fijar este aldehido sobre cada extremidad del di-magnesiano de dibromo-acetileno ($C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$). Otra síntesis según Inhoffen se basa sobre el esquema $C_{18} + C_4 + C_{18} = C_{40}$ según el cual dos moléculas de beta-cetona C_{18} son unidas por el di-acetileno.

5.

10.



229917

Otras síntesis conocidas parten de compuestos acetilénicos C_{16} y de octeno-(4)-diona-(2,7) (según el esquema $C_{16} + C_8 + C_{16} = C_{40}$). En todas estas síntesis, se obtiene acetileno-dioles o -tetroles C_{40} como productos intermedios cuya trans-

5. formación en beta-caroteno es efectuada por métodos laboriosos. Hasta el presente no se había conseguido realizar la síntesis del beta-caroteno a partir de aldehído de vitamina A o de vitamina A_2 .

10. Entretanto se ha encontrado que es posible obtener carotenoides de manera simple a partir de aldehído de vitamina A o de vitamina A_2 sintetizando la cadena carbonada de los carotenoides que contienen 40 átomos de carbono según el nuevo esquema de síntesis $C_{20} + C_2 + C_{18} = C_{40}$.

15. El procedimiento según la presente invención, que está basado sobre este esquema, consiste en condensar el acetileno por reacción metalo-orgánica, por una parte, con el 9- $\sqrt{2}$,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11-3,7-dimetil-nonate-traen-(2,4,6,8)-al-(1) (aldehído de vitamina A) en el que el núcleo trimetilciclohexenílico puede contener un enlace doble suplementario en posición 3',4' (aldehído de vitamina A_2) y,

20. por otra parte, con la 8- $\sqrt{2}$,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11-6-metil-octatrien-(3,5,7)-ona-(2) (beta-cetona C_{18}) en la que el núcleo trimetilciclohexenílico puede contener un enlace doble suplementario en posición 3',4' (dehidro-beta-cetona C_{18}), en hidrolizar el producto de condensación metalo-orgánico resultante y en tratar por un exceso de hidruro

25. de litio-aluminio el 1,18-di- $\sqrt{2}$,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11-3,7,12,16-tetrametil-octadecaheptaen-(1,3,5,11,13,15,17)-ina-(8)-diol-(7,10) (beta-acetilen-diol C_{40} as.) resultante en el que uno de los dos, o ambos núcleos pueden

30.



229917¹⁹₆

contener un enlace doble suplementario en posición 3',4'.

En la primera fase del procedimiento según la presente invención, se hace reaccionar ya sea la beta- o dehidro-beta-cetona C₁₈, ya sea el aldehído de vitamina A o A₂ en el

5. seno de amoníaco líquido con un acetiluro de metal alcalino o alcalino-térreo y luego se hace reaccionar el producto de condensación resultante, de preferencia después de haberlo hidrolizado en 9- $\sqrt{2}$ ',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11]- o 9- $\sqrt{2}$ ',6',6'-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11]-3,7-dimetil-
10. -nonatrien-(4,6,8)-ina-(1)-ol-(3) (beta- o dehidro-beta-acetileno-carbinol C₂₀) o en 11- $\sqrt{2}$ ',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11]- o 11- $\sqrt{2}$ ',6',6'-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11]-5,9-dimetil-undecatetraen-(4,6,8,10)-ina-(1)-ol-(3) (beta- o dehidro-beta-acetileno-carbinol C₂₂), por una reacción meta-
15. lo-orgánica, ya sea con el aldehído de vitamina A o A₂, ya sea con la beta- o dehidro-beta-cetona C₁₈. La condensación en el seno de amoníaco líquido puede ser efectuada bajo presión elevada a la temperatura ambiente o a la presión atmosférica normal a la temperatura de ebullición del amoníaco. Se
20. condensa con un acetiluro de metal alcalino, tal como el acetiluro de sodio o de litio, o un acetiluro de metal alcalino-térreo, tal como el acetiluro de calcio, que es preparado, de preferencia, antes de efectuar la reacción de condensación, en el mismo recipiente y en el seno del mismo amoníaco que se
25. utiliza para la condensación, a partir de un metal alcalino o alcalino-térreo y de acetileno. Para la condensación se utiliza de preferencia el acetiluro de litio. La beta- o dehidro-beta-cetona C₁₈ o el aldehído de vitamina A o A₂ puede ser añadido en forma de una solución en un disolvente inerte
30. tal como el éter dietílico. La hidrólisis del producto de



229917

- condensación puede realizarse en el seno de amoniaco líquido por adición de una sal de amonio o, después de eliminación del amoniaco, por tratamiento con ácido. Los beta- o dehidro-beta-acetileno-carbinoles C_{20} y los beta- y dehidro-beta-acetileno-carbinoles C_{22} son aceites espesos. La dosificación del hidrógeno activo según Zerewitinoff revela, en frío, un mol y, en caliente 2 mol de átomos de hidrógeno activo. Estos compuestos presentan, además, máximos de absorción característicos en el espectro ultra-violeta. La condensación del beta- o dehidro-beta-acetileno-carbinol C_{20} con el aldehído A o A_2 y la condensación del beta- o dehidro-beta-acetileno-carbinol C_{22} con la beta- o dehidro-beta-cetona C_{18} , respectivamente, son efectuadas por una reacción metalo-orgánica. Así, por ejemplo, se hace actuar dos mol de halogenuro alcoil-magnésiano o 2 mol de fenil-litio sobre el acetileno-carbinol en el seno de un disolvente inerte. El primer mol del compuesto organo-metálico es fijado sobre la agrupación hidroxil mientras que el segundo mol reacciona con el enlace acetilénico, siendo vuelto, así, apto para la condensación el átomo de carbono terminal. Después se hace reaccionar el compuesto de halogenuro dimagnésiano o el compuesto dilítico, ventajosamente en el seno del mismo disolvente, con el aldehído o la cetona. De preferencia, se trata ya sea el beta- o dehidro-beta-acetileno-carbinol C_{20} ya sea el beta- o dehidro-beta-acetileno-carbinol en el seno de un disolvente, tal como el éter dietílico, con 2 mol de halogenuro alcoil-magnésiano y se condensa el compuesto de halogenuro dimagnésiano resultante, sin aislarlo ni purificarlo, con 1 mol de aldehído de vitamina A o A_2 o de beta- o dehidro-beta-cetona C_{18} . El producto de condensación es hidrolizado, de preferencia sin purificación previa, por
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.

929917



229917

ejemplo vertiendo la mezcla reaccional sobre una mezcla de

hiele y ácido sulfúrico diluído para obtener, según el aceti-

lino-carbinol y la cetona y el aldehído puestos en reacción,

el acetileno-diol asimétrico. A partir de beta-acetileno-car-

5. binol C₂₀ y de aldehído de vitamina A o a partir de beta-ace-

tileno-carbinol C₂₂ y de beta-cetona C₁₈ , se obtiene el

1,18-di- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetil-ciclohexen-(1')-11-3,7,12,16-te-

trametil-octadecahepten-(1,3,5,11,13,15,17)-ina-(8)-diol-

-(7,10) (beta-acetileno-diol C₄₀ as.); a partir de dehidro-

10. -beta-cetileno-carbinol C₂₀ y de aldehído de vitamina A₂ o a

partir de dehidro-beta-acetileno-carbinol C₂₂ y de dehidro-

-beta-cetona C₁₈ , se obtiene el 1,18-di- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetil-

-ciclohexadien-(1',3')-11-3,7,12,16-tetrametil-octadecahep-

taen-(1,3,5,11,13,15,17)-ina-(8)-diol-(7,10) (bisdehidro-beta-

15. -acetileno-diol C₄₀ as.); a partir de dehidro-beta-acetileno-

-carbinol C₂₀ y de aldehído de vitamina A o a partir de beta-

-acetileno-carbinol C₂₂ y de dehidro-beta-cetona C₁₈ , se ob-

tiene el 1- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11-18-

- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetil-ciclohexen-(1')-11-3,7,12,16-tetrametil-

20. -octadecaheptaen-(1,3,5,11,13,15,17)-ina-(8)-diol-(7,10) (de-

hidro-beta-acetileno-diol C₄₀ A as.) y a partir de beta-ace-

tileno-carbinol C₂₀ y de aldehído de vitamina A₂ o a partir

de dehidro-beta-acetileno-carbinol C₂₂ y de beta-cetona C₁₈ ,

se obtiene el 1- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetil-ciclohexen-(1')-11-18-

25. - $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11-3,7,12,16-te-

trametil-octadecaheptaen-(1,3,5,11,13,15,17)-ina-(8)-diol-

-(7,10) (dehidro-beta-acetileno-diol C₄₀ B as.). Los produc-

tos obtenidos son aceites espesos que presentan máximos de

absorción característicos en el espectro ultra-violeta. La

30. dosificación del hidrógeno activo según Zerewitinoff revela



19

229917

2 mol de átomos de hidrógeno activo.

- La etapa final del procedimiento según la invención consiste en tratar el acetileno-diol C_{40} asimétrico por un exceso de hidruro de litio-aluminio. En esta reacción, el triple enlace es hidrogenado parcialmente y, simultáneamente, lo que es sorprendente, los grupos hidroxilo son eliminados con formación de un doble enlace suplementario, siendo así todos los enlaces dobles conjugados. En el presente procedimiento, la hidrogenación parcial y la eliminación de los grupos hidroxilo se efectúan simultáneamente cuando se trata los acetileno-dioles C_{40} as. en el seno de un disolvente inerte con un exceso de hidruro de litio-aluminio a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C. Como disolventes inertes se puede utilizar éteres alifáticos o cíclicos tales como el éter dietílico, el éter dimetílico de etilen-glicol o el dioxano, o aminas orgánicas terciarias, tales como la dietil-anilina. Para evitar pérdidas de sustancia por oxidación, es recomendable efectuar las operaciones en una atmósfera inerte. Según el modo operatorio preferido, se agita el acetileno-diol C_{40} as. en el seno de éter dietílico o de dietilanilina con 2-4 mol de hidruro de litio-aluminio a una temperatura comprendida entre 30 y 60°C en una atmósfera de nitrógeno. Se obtiene así el beta-caroteno a partir de beta-acetileno-diol C_{40} as., el 3,4,3',4'-bisdehidro-beta-caroteno a partir de bisdehidro-beta-acetileno-diol C_{40} as. y el 3,4-dehidro-beta-caroteno a partir de los dehidro-beta-acetileno-dioles C_{40} as. A y B. Los 3 productos del procedimiento pueden ser purificados por cristalización, repartición entre disolventes y cromatografía. Se presentan en forma de cristales violeta-oscuro y poseen máximos de absorción característicos en el espectro ultra-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

19 JUN



229917

-violeta:

	Punto de fusión	Máximo de absorción ultra-violeta en el seno de éter de petróleo.
Beta-caroteno	180°C	452-453; 480-481 m μ
3,4-dehidro-beta-caroteno	186°C	461 m μ
3,4,3',4'-bisdehidro-beta-caroteno	190-191°C	471 m μ

Los carotenoides obtenidos pueden ser estabilizados por adición de agentes antioxidantes. Estos agentes antioxidantes también pueden estar presentes durante toda la síntesis. Los productos del presente procedimiento constituyen colorantes preciosos utilizables para colorear los productos alimenticios y poseen una actividad vitamínica A.

La presente invención será ilustrada ahora por los siguientes ejemplos, pero sin quedar limitada a ellos.

10. EJEMPLO 1.

Beta-caroteno.

a) Beta-acetileno-carbinol C₂₀

15. En una solución de 0.7 parte en peso de litio en 400 partes en volumen de amoníaco líquido, se introduce acetileno anhidro exento de acetona hasta que el litio haya reaccionado completamente. Se añade luego a la solución, agitando vigorosamente, en el espacio de 10 minutos, una solución de 22 partes en peso de 8- $\sqrt{2}$ ',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -6-metil-octatrien-(3,5,7)-ona-(2) (máximo de absorción ultra-violeta a 332 m μ en el seno de éter de petróleo) en 100 partes en volumen de éter absoluto y se agita la mezcla reaccional al abrigo de la humedad durante 20 horas. Después se añade a peque-

20.



19 J
229917

- Las porciones 12 partes en peso de cloruro de amonio y se deja evaporar el amoníaco. Después de adición de 100 partes en volumen de agua, se separa la capa etérea, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra. Se somete el aceite rojizo residual a un secado a fondo al vacío.
5. Se obtiene así 22.8 partes en peso de 9- $\sqrt{2}$ '₂,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -3,7-dimetil-nonatrien-(4,6,8)-ina-(1)-ol-(3) bruto que puede ser purificado por repartición entre éter de petróleo y metanol al 90% o por cromatografía sobre alúmina. La dosificación del hidrógeno activo según Zerewitinoff revela, en frío, 1 mol, y a temperatura elevada 2 mol de átomos de hidrógeno activo. Máximo de absorción ultra-violeta a 292 m μ (en el seno de éter de petróleo).
10. b) Beta-acetileno-diol C₄₀ as.
15. Se disuelve 2.8 partes en peso de 9- $\sqrt{2}$ '₂,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -3,7-dimetil-nonatrien-(4,6,8)-ina-(1)-ol-(3) en 30 partes en volumen de éter absoluto y se añade gradualmente a la solución, agitando a 10-20°C, una solución de Grignard preparada a partir de 0.52 parte en peso de magnesio, 2.5 partes en peso de bromuro de etilo y 20 partes en volumen de éter absoluto. Luego se calienta a reflujo la mezcla durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno y se la enfría con ayuda de agua helada, se le añade, a unos 20°C, una solución de 2.8 partes en peso de 9- $\sqrt{2}$ '₂,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -3,7-dimetil-nonatetraen-(2,4,6,8)-al-(1) en 30 partes en volumen de éter y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 a 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se vierte la mezcla reaccional sobre una mezcla de 40 partes en volumen de ácido sulfúrico 3N y de 60 partes en peso de hielo, se separa la capa etérea, se la lava con una solución de bicarbo-
- 20.
- 25.
- 30.

229917



nato sódico al 5%, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra al vacío. Se obtiene así 5.8 partes en peso de 1,18-di- $\sqrt{2}$ ' $\sqrt{6}$ ' $\sqrt{6}$ '-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-octadecaheptaen-(1,3,5,11,13,15,17)-ina-(8)-diol-(7,10) que puede ser puesta en reacción sin purificación previa. Este producto presenta máximos de absorción ultra-violeta a 294 y 330 m μ (en el seno de éter de petróleo).

c) Beta-caroteno.

10. Se disuelve 5,6 partes en peso de 1,18-di- $\sqrt{2}$ ' $\sqrt{6}$ ' $\sqrt{6}$ '-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-octadecaheptaen-(1,3,5,11,13,15,17)-ina-(8)-diol-(7,10) en 100 partes en volumen de éter absoluto, se añade a la solución obtenida, agitando a 10-20°C, gradualmente una solución de 1.14 partes en peso de hidruro de litio-aluminio en 40 partes en volumen
15. de éter absoluto y se calienta a reflujo la mezcla durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno mientras se agita. Después se vierte la mezcla reaccional sobre una mezcla de 100 partes en volumen de una solución de cloruro amónico acuoso saturado y de 100 partes en peso de hielo. La capa etérea es
20. separada, secada sobre sulfato sódico y concentrada. El beta-caroteno bruto así obtenido puede ser purificado por repartición entre disolventes o por cromatografía. Se obtiene cristales violeta a partir de una mezcla de cloruro de metileno y de metanol. Punto de fusión: 180°C; máximos de absorción
25. ultra-violeta a 452-453 y 480-481 m μ (en el seno de éter de petróleo).

E J E M P L O 2.

Beta-caroteno.

a) Beta-acetileno-carbinol C₂₂

30. Por reacción de 5 partes en peso de 9- $\sqrt{2}$ ' $\sqrt{6}$ ' $\sqrt{6}$ '-tri-



229917

- metil-ciclohexen-(1')-11-3,7-dimetil-nonatetraen-(2,4,6,8)-
-al-(1) con una solución de acetiluro de litio obtenida a
partir de 0.2 parte en peso de litio y de acetileno en 100
partes en volumen de amoníaco líquido y elaboración del pro-
ducto de reacción según el ejemplo 1, párrafo a), se obtiene
5.2 partes en peso de 11-2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-
-11-5,9-dimetil-undecatetraen-(4,6,8,10)-ina-(1)-ol-(3) que
presenta un máximo de absorción en el espectro ultravioleta a
332 m μ en el seno de éter de petróleo. La dosificación del
hidrógeno activo según Zerewitinoff revela, en frío 1 mol, y
a temperatura elevada 2 mol de átomos de hidrógeno activo.
10. b) Beta-acetileno-diol C₄₀ as.

15. Se hace reaccionar, de la manera descrita en el ejem-
plo 1 párrafo b), 5.2 partes en peso de 11-2',6',6'-trimetil-
-ciclohexen-(1')-11-5,9-dimetil-undecatetraen-(4,6,8,10)-
-ina-(1)-ol-(3) con una solución de bromuro etil-magnesiano
preparada a partir de 0.9 parte en peso de magnesio y 4.5
partes en peso de bromuro de etilo en 50 partes en volumen de
éter absoluto, y se condensa después el producto de la reac-
ción con 4.3 partes en peso de 8-2',6',6'-trimetil-ciclohe-
xen-(1')-11-6-metil-octatrien-(3,5,7)-ona-(2). Por elabora-
ción de la mezcla reaccional se obtiene 9.3 partes en peso de
1,18-di-2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11-3,7,12,16-te-
trametil-octadecaheptaen-(1,3,5,11,13,15,17)-ina-(8)-diol-
25. -(7,10) bruto que se puede hacer reaccionar sin purificación
previa.

c) Beta-caroteno.

30. Se suspende 8 partes en peso de 1,18-di-2',6',6'-
-trimetil-ciclohexen-(1')-11-3,7,12,16-tetrametil-octadeca-
heptaen-(1,3,5,11,13,15,17)-ina-(8)-diol-(7,10) en 550 partes



229917

- en volumen de dietilnilina y se añade gradualmente a la suspensión obtenida, agitando a 10-20°C, una solución de 1.6 partes en peso de hidruro de litio-aluminio en 40 partes en volumen de éter absoluto. Se agita la mezcla reaccional durante 20 horas a 50-60°C en una atmósfera de nitrógeno y después se la vierte en una mezcla de 500 partes en volumen de ácido sulfúrico 3N y de 300 partes en peso de hielo. Después de extracción del producto reaccional por éter, se lava la solución etérea sucesivamente con ácido sulfúrico 3N helado, con agua y con una solución de bicarbonato sódico, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra. Se obtiene así 7.3 partes en peso de beta-caroteno bruto que puede ser purificado por repartición entre disolventes o por cromatografía.

E J E M P L O 3.

15. 3,4-dehidro-beta-caroteno.

a) Dehidro-beta-acetileno-carbinol C₂₀.

20. Por reacción de 55 partes en peso de 8- $\sqrt{2}$,6',6'-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11 $\sqrt{7}$ -6-metil-octatrien-(3,5,7)-ona-(2) con una solución de acetiluro de litio preparada a partir de 1.7 partes en peso de litio y acetileno en el seno de 700 partes en volumen de amoníaco líquido y elaboración del producto reaccional de la manera descrita en el ejemplo 1 párrafo a), se obtiene 57 partes en peso de 9- $\sqrt{2}$,6',6'-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11 $\sqrt{7}$ -3,7-dimetil-nonatrien-(4,6,8)-ina-(1)-ol-(3) bruto que puede ser purificado por repartición entre disolventes o por cromatografía. La dosificación del hidrógeno activo según Zerewitinoff revela, en frío 1 mol y, a temperatura elevada 2 mol de átomos de hidrógeno activo. El producto presenta un máximo de absorción ultravioleta a 326 m μ
- 25.
30. en el seno de éter de petróleo.

19 JUN



b) Dehidro-beta-acetileno-diol C₄₀ as 229917

5. Se hace reaccionar 4.2 partes en peso de 9- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-
-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11 $\sqrt{7}$ -3,7-dimetil-nonatrien-
-(4,6,8)-ina-(1)-ol-(3) con una solución de Grignard prepara-
da a partir de 0.8 parte en peso de magnesio, 3.8 partes en
10. peso de bromuro de etilo y 50 partes en volumen de éter abso-
luto, y se condensa el producto reaccional con 4.2 partes en
peso de 9- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -3,7-dimetil-
-nonatetraen-(2,4,6,8)-al-(1), procediendo de la manera des-
crita en el ejemplo 1 párrafo b).

15. Se obtiene así 8.2 partes en peso de 1- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-trime-
til-ciclohexadien-(1',3')-11 $\sqrt{7}$ -18- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-trimetil-ciclohexen-
-(1')-11 $\sqrt{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-octadecaheptaen-(1,3,5,11,13,
,15,17)-ina-(8)-diol-(7,10) bruto que puede ser hecho reac-
cionar sin purificación previa. El producto obtenido presenta
un máximo de absorción a 330 m μ en el seno de éter de petró-
leo.

c) 3,4-dehidro-beta-caroteno.

20. Por tratamiento de 7 partes en peso de 1- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-
-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11 $\sqrt{7}$ -18- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-trimetil-ci-
clohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-octadecaheptaen-(1,3,
,5,11,13,15,17)-ina-(8)-diol-(7,10) con hidruro de litio-alu-
minio y elaboración del producto reaccional, de la manera des-
crita en el ejemplo 1 párrafo c), se obtiene el 3,4-dehidro-
25. -beta-caroteno que puede ser purificado por cromatografía y
cristalización. Se obtiene cristales violeta a partir de una
mezcla de cloruro de metileno y de metanol. Punto de fusión:
186°C; máximo de absorción ultravioleta a 461 m μ en el seno
de éter de petróleo.

30. La invención en su esencialidad, puede ser desarro-



229917

llada, 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 y aparatos más adecuados, por
5. quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

= . =

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 22.326 del 20 de Julio de 1955.

10. 1. Procedimiento para la preparación de carotenoides, caracterizado porque se condensa acetileno por reacción metalo-orgánica, por una parte con el 9- $\sqrt{2}$ ' $\sqrt{6}$ ' $\sqrt{6}$ '-trimetil-ciclohexen-(1')- $\sqrt{11}$ -3,7-dimetil-nonatetraen-(2,4,6,8)-al-(1) en el que el núcleo trimetilciclohexenílico puede contener un
15. enlace doble suplementario en posición 3',4' y, por otra parte con la 8- $\sqrt{2}$ ' $\sqrt{6}$ ' $\sqrt{6}$ '-trimetil-ciclohexen-(1')- $\sqrt{11}$ -6-metil-octatrien-(3,5,7)-ona-(2) en la cual el núcleo dimetilciclohexenílico puede contener un enlace doble suplementario en
20. posición 3',4', se hidroliza el producto de condensación metalo-orgánico resultante y se trata por un exceso de hidruro de litio-aluminio el 1,18- $\sqrt{2}$ ' $\sqrt{6}$ ' $\sqrt{6}$ '-trimetil-ciclohexen-(1')- $\sqrt{11}$ -3,7,12,16-tetrametil-octadecaheptaen-(1,3,5,11,13,15,17)-ina-(8)-diol-(7,10) resultante en el que uno de los dos, o
25. ambos núcleos pueden contener un enlace doble suplementario en posición 3',4'.

22991⁹J



2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se agita el 1,18-di- $\sqrt{2}$ '₁,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11-3,7,12,16-tetrametil-octadecaheptaen-(1,3,5,11,13,15,17)-ina-(8)-diol-(7,10) en el que uno de los dos, o
5. ambos núcleos pueden contener un enlace doble suplementario en posición 3',4', en el seno de éter dietílico o de dietil-anilina, con 2 a 4 mol de hidruro de litio-aluminio a 30-60° en una atmósfera inerte.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,
10. caracterizado porque se condensa acetiluro de litio en el seno de amoníaco líquido con 9- $\sqrt{2}$ '₁,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11-3,7-dimetil-nonatetraen-(2,4,6,8)-al-(1), se hidroliza el producto de condensación resultante y se condensa el
15. 11- $\sqrt{2}$ '₁,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11-5,9-dimetil-undecatetraen-(4,6,8,10)-ina-(1)-ol-(3) resultante por una reacción de Grignard con la 8- $\sqrt{2}$ '₁,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11-6-metil-octatrien-(3,5,7)-ona-(2).
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,
20. caracterizado porque se condensa acetiluro de litio en el seno de amoníaco líquido con 8- $\sqrt{2}$ '₁,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11-6-metil-octatrien-(3,5,7)-ona-(2), se hidroliza el producto de condensación resultante y se condensa el 9- $\sqrt{2}$ '₁,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11-3,7-dimetil-nonatrien-(4,6,8)-ina-(1)-ol-(3) por una reacción de Grignard con 9- $\sqrt{2}$ '₁,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11-3,7-dimetil-nonatrien-(2,4,6,8)-al-(1).
25. 5. Procedimiento para la preparación de carotenoides.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria
30. que consta de quince hojas, foliadas y escritas a máquina por

19



una sola cara.

Madrid, a 19 de Julio de 1956.

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

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.

229917

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to Jaime Isern Miralles.

tr: mor
mp.