



229918

229918

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

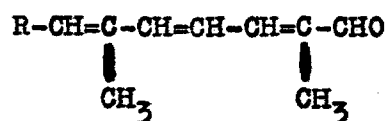
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE CAROTENOIDES", a fa-  
vor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., SOCIÉTÉ ANO  
NYME, residente en BASILEA (Suiza), Grenzacherstrasse 124.

- / -

## MEMORIA DESCRIPTIVA

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

El procedimiento según la presente invención consiste  
en condensar el acetileno, en sus dos extremidades, por reac-  
ción metalo-orgánica, con un aldehído C<sub>19</sub> correspondiente a  
la fórmula general siguiente:



229918

19



en la cual R representa un radical hidrocarbonado que presenta la estructura carbonada del geraniol o del ciclogeraniol,

5. en hidrolizar el producto de condensación metalo-orgánico resultante y en tratar el diol C<sub>40</sub> resultante con un exceso de hidruro de litio-aluminio.

Los aldehídos C<sub>19</sub> utilizados como compuestos de partida en el presente procedimiento pueden ser preparados, por ejemplo, como sigue:

10. 8- $\overline{2}$ '<sub>6</sub>'<sub>6</sub>'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\overline{7}$ -2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1). (Designación abreviada: beta-aldehído C<sub>19</sub>.)

15. Se condensa el 4- $\overline{2}$ '<sub>6</sub>'<sub>6</sub>'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\overline{7}$ -2-metil-buten-(2)-al-(1), (designación abreviada: beta-aldehído C<sub>14</sub>), por una reacción metalo-orgánica, con el acetal dietílico de 2-metil-2-hidroxi-butino-(3)-al-(1) obtenido por condensación de 1,1-dietoxi-propanona-(2) con el acetiluro de litio, se calienta el producto de condensación resultante con un exceso de hidruro de litio-aluminio y se hidroliza con ácido el acetal dietílico de 8- $\overline{2}$ '<sub>6</sub>'<sub>6</sub>'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\overline{7}$ -2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) resultante.

20. 8- $\overline{2}$ '<sub>6</sub>'<sub>6</sub>'-trimetil-ciclohexen-(2')-11 $\overline{7}$ -2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1), (designación abreviada: dehidro-(retro)-aldehído C<sub>19</sub>).

25. Este compuesto es preparado por analogía al beta-aldehído C<sub>19</sub>, a partir de 4- $\overline{2}$ '<sub>6</sub>'<sub>6</sub>'-trimetil-ciclohexen-(2')-11 $\overline{7}$ -2-metil-buten-(2)-al-(1), (designación abreviada: dehidro-(retro)-aldehído C<sub>14</sub>) que puede ser obtenido por tratamiento del beta-aldehído C<sub>14</sub> con N-bromosuccinimida y calentamiento subsiguiente con quinoleína.

30. 8- $\overline{2}$ '<sub>6</sub>'<sub>6</sub>'-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11 $\overline{7}$ -2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1).



229918

tatrien-(2,4,6)-al-(1), (designación abreviada: dehidro-beta-aldehído C<sub>19</sub>).

Este compuesto es preparado por analogía al beta-aldehído C<sub>19</sub>, a partir de 4- $\overline{2'}$ ,6',6'-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11 $\overline{7}$ -2-metil-buten-(2)-al-(11), (designación abreviada: dehidro-beta-aldehído C<sub>14</sub>) que puede ser obtenido por tratamiento de dehidro-(retro)-aldehído C<sub>14</sub> por acetato de propenilo y suave saponificación subsiguiente del 4- $\overline{2'}$ ,6',6'-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11 $\overline{7}$ -2-metil-1-acetoxi-butadien-(1,3) resultante.

8- $\overline{2'}$ ,6',6'-trimetil-ciclohexilideno $\overline{7}$ -2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1), (designación abreviada: iso-aldehído C<sub>19</sub>).

Este compuesto es preparado por analogía al beta-aldehído C<sub>19</sub>, a partir de 4- $\overline{2'}$ ,6',6'-trimetil-ciclohexilideno $\overline{7}$ -2-metil-buten-(2)-al-(1), (designación abreviada: iso-aldehído C<sub>14</sub>) que puede ser obtenido de la manera siguiente: Se somete, de modo conocido, el etoxi-acetileno-carbinol obtenido por condensación de etoxi-acetileno con la 2,6,6-trimetil-ciclohexanona-(1), a una hidrogenación parcial sobre el enlace triple y se trata el producto de hidrogenación mediante ácido. Se acetaliza el 2,6,6-trimetil-ciclohexilideno-acetaldehído resultante, se condensa el acetal obtenido en presencia de un agente de condensación ácido, con un éter propeñílico y se trata el producto de condensación mediante ácido.

2,6,10,14-tetrametil-pentadecapentaen-(2,4,6,8,13)-al-(1)  
(designación abreviada: pseudo-aldehído C<sub>19</sub>).

Este compuesto es preparado por analogía al beta-aldehído C<sub>19</sub>, a partir de 2,6,10-trimetil-undecatrien-(2,4,9)-al-(1) (designación abreviada: pseudo-aldehído C<sub>14</sub>) que



229918<sup>19</sup>

puede ser obtenido a partir de pseudo-ionona y de cloroacetato de etilo por una síntesis de éster glicídico y tratamiento subsiguiente del éster glicídico resultante mediante un álcali.

5. La primera etapa del procedimiento según la invención consiste en condensar el acetileno en sus dos extremidades con el aldehído  $C_{19}$  por una reacción metalo-orgánica. A este fin se puede condensar dimagnesianos de halogenuros de acetileno con la cantidad molecular doble de aldehído  $C_{19}$  por una
10. reacción de Grignard. Los dimagnesianos de halogenuros de acetileno pueden ser preparados de manera conocida haciendo actuar el acetileno sobre una solución de magnesiano de halogenuro de alcoholo en un disolvente inerte. Conviene efectuar esta reacción agitando o sacudiendo una solución etérea del
15. magnesiano de halogenuro de alcoholo en una atmósfera de acetileno durante varias horas. Como magnesianos de halogenuros de alcoholo se puede utilizar, por ejemplo, los magnesianos de bromuros o de cloruros de etilo, de butilo o de hexilo. Los dimagnesianos de halogenuros de acetileno se separan en
20. forma de aceites pesados o de sólidos. Se disuelve 2 mol de beta- o dehidro-beta- o iso- o dehidro-(retro)- o pseudo-aldehído  $C_{19}$  en un disolvente inerte, tal como el éter dietílico, se añade la solución obtenida, agitando vigorosamente, a la suspensión del dimagnesiano de halogenuro de acetileno y
25. se agita la mezcla durante varias horas a la temperatura ambiente o a la temperatura de ebullición del disolvente. Por hidrólisis del producto de condensación se obtiene el 1,18-di- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetil-ciclohexen-(1')-il]- o 1,18-di- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetil-ciclohexadien-(1',3')-il]- o 1,18-di- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetil-ciclohexilideno]- o 1,18-di- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetil-ciclohexen-(2')-ilideno]- o 1,18-di- $\sqrt{2',6',6'}$ -dimetil-hepten-(5')-
- 30.



229918

-ilideno]-3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecaheptaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9) (designación abreviada: beta- o bisdehidro-beta- o iso- o bisdehidro-(retro)- o pseudo-diol C<sub>40</sub>).

- Según otro modo de la puesta en práctica de la primera etapa del presente procedimiento, primero se hace reaccionar el beta- o dehidro-beta- o iso- o dehidro-(retro)- o pseudo-aldehído C<sub>19</sub> en el seno de amoníaco líquido con un acetiluro de metal alcalino o alcalino-térreo y luego se somete el producto de condensación, de preferencia después de haberlo hidrolizado en acetileno-carbinol correspondiente, a una condensación con 1 mol de beta- o dehidro-beta- o iso- o dehidro-(retro)- o pseudo-aldehído C<sub>19</sub> por una reacción metalo-orgánica. La condensación del aldehído C<sub>19</sub> con el acetiluro metálico en el seno de amoníaco líquido puede ser efectuada ya sea bajo presión a la temperatura ambiente, ya sea a la presión atmosférica normal y a la temperatura de ebullición del amoníaco. Preferentemente se utiliza el acetiluro de litio para la condensación. Se puede añadir el aldehído C<sub>19</sub> en el seno de un disolvente inerte, tal como el éter dietílico. El producto de condensación puede ser hidrolizado por adición de una sal de amonio, antes de la eliminación del amoníaco, o por adición de ácido después de la eliminación del amoníaco. Se obtiene así el 10- $\overline{2'}$ ,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11]- o 10- $\overline{2'}$ ,6',6'-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11]- o 10- $\overline{2'}$ ,6',6'-trimetil-ciclohexilideno]- o 10- $\overline{2'}$ ,6',6'-trimetil-ciclohexen-(2')-ilideno]- o 10- $\overline{2'}$ ,6',6'-trimetil-hepten-(5')-ilideno]-4,8-dimetil-decatrien-(2,6,8)-ina-(1)-ol-(3) (designación abreviada: beta- o dehidro-beta- o iso- o dehidro-(retro)- o pseudo-acetileno-carbinol C<sub>21</sub>). Los acetileno-carbinoles C<sub>21</sub> son aceites espesos que presentan, en frío 1 mol, y a temperatura elevada 2 mol de átomo de hidrógeno activos, en la dosificación según Zerewitinoff, y po-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



229918

19

seen máximos de absorción característicos en el espectro ultravioleta. Los acetileno-carbinoles  $C_{21}$  son condensados luego por una reacción metalo-orgánica con 1 mol de beta- o dehidro-beta- o iso- o dehidro-(retro)- o pseudo-aldehído  $C_{19}$ .

5. Según el modo operatorio preferido, se hace actuar dos mol de magnesiano de halogenuro de alcoholo sobre el acetileno-carbinol  $C_{21}$  en el seno de éter dietílico. El primer mol de magnesiano actúa sobre la agrupación hidroxilo, mientras que el segundo mol actúa sobre el enlace acetilénico, siendo así,
10. vuelto apto para la condensación, el átomo de carbono terminal. Es ventajoso hacer reaccionar el compuesto de dimagnesiano de halogenuro resultante con el aldehído  $C_{19}$  en el mismo disolvente. Se hidroliza el producto de condensación, preferentemente sin purificarlo de antemano, por un método usual, por ejemplo
15. virtiendo la mezcla reaccional sobre una mezcla de hielo y ácido sulfúrico diluido. Si se utiliza para la condensación el mismo aldehído  $C_{19}$  que para la preparación de los acetileno-carbinoles  $C_{21}$ , se obtiene los beta-, bisdehidro-beta-, iso-, bisdehidro-(retro)- y pseudo-dioles  $C_{40}$  simétricos mencionados anteriormente. Si se condensa el acetileno-carbinol  $C_{21}$  con otro
20. aldehído  $C_{19}$ , se obtiene dioles  $C_{40}$  asimétricos, por ejemplo el 1-[2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11]-18-[2',6',6'-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11]-3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9) (designación
25. abreviada: dehidro-beta-diol  $C_{40}$ ) a partir de acetileno-carbinol  $C_{21}$  y de dehidro-beta-aldehído  $C_{19}$  o a partir de dehidro-beta-acetileno-carbinol  $C_{21}$  y de beta-aldehído  $C_{19}$ , etc.

Los dioles  $C_{40}$  así obtenidos presentan 2 mol de átomos de hidrógeno activos al ser dosificados según el método de Zerewitinoff y poseen máximos de absorción característicos en el espectro ultravioleta.

30.



229918

La última etapa del procedimiento según la presente invención consiste en tratar los dioles  $C_{40}$  con un exceso de hidruro de litio-aluminio. En esta reacción el enlace triple es hidrogenado parcialmente y simultáneamente, lo cual es sorprendente, las agrupaciones hidroxilo son eliminadas con formación de un nuevo enlace doble. En el presente procedimiento, la hidrogenación parcial y la eliminación de los grupos hidroxilo tienen lugar simultáneamente cuando se trata el diol  $C_{40}$  en el seno de un disolvente inerte con un exceso de hidruro de litio-aluminio a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada. Como disolventes se puede utilizar éteres alifáticos o cíclicos, tales como el éter dietílico, el éter dimetílico de etilenglicol o el dioxano, o aminas orgánicas terciarias tales como la N,N-dietilanilina o la N-etilmorfolina. Para evitar pérdidas de sustancia por oxidación, es recomendable efectuar las operaciones en el seno de una atmósfera inerte. Según el modo operatorio preferido, se agita el diol  $C_{40}$  en el seno de N,N-dietilanilina con 2-4 mol de hidruro de litio-aluminio a una temperatura comprendida entre 50 y 80°C, en una atmósfera de nitrógeno. Se obtiene así el 7,7'-dihidro-beta-caroteno a partir del beta-diol  $C_{40}$ , el 3,4-3',4'-bisdehidro-7,7'-dihidro-beta-caroteno a partir del bisdehidro-beta-diol  $C_{40}$ , el 5,5'-dihidro-beta-caroteno a partir del bisdehidro-(retro)-diol  $C_{40}$  y el 5,5'-dihidro-licopeno a partir del pseudo-diol  $C_{40}$ . A partir de los dioles  $C_{40}$  asimétricos se obtiene compuestos carotenoides asimétricos, por ejemplo el 3,4-dehidro-7,7'-dihidro-beta-caroteno, por ejemplo, a partir del dehidro-beta-diol  $C_{40}$ .

Los carotenoides obtenidos por el presente procedimiento pueden ser purificados por cristalización, repartición



19 J  
229918

entre disolventes y cromatografía. Presentan máximos de absorción característicos en el espectro ultravioleta. Pueden ser estabilizados por adición de agentes antioxidantes. Estos agentes antioxidantes también pueden estar presentes durante todo el curso de la síntesis.

Los siguientes ejemplos son dados a título puramente ilustrativo y no para limitar la presente invención.

EJEMPLO 1.

7,7'-dihidro-beta-caroteno

10. a) Beta-diol C<sub>40</sub>

A partir de una parte en peso de magnesio, de 6.6 partes en peso de bromuro de hexilo y de veinte partes en volumen de éter absoluto, se prepara una solución de magnésiano de bromuro de hexilo. Se agita la solución obtenida durante 24 horas

15. en una atmósfera de acetileno. Se forma dos capas. Se separa la capa superior y se lava la capa inferior una vez con 8 partes en volumen de éter absoluto. Después se diluye con 12 partes en volumen de éter absoluto y se añade rápidamente una solución de 4.8 partes en peso de 8- $\sqrt{2}$ '<sub>1</sub>,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) en 12 partes

20. en volumen de éter anhidro. Se calienta la mezcla bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después del enfriamiento se vierte la mezcla reaccional sobre una mezcla de 15 partes en volumen de ácido sulfúrico 3N y de 20 partes en

25. peso de hielo, y se agita vigorosamente la mezcla durante 5 minutos. Se separa la solución etérea, se la lava sucesivamente con agua y una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y, finalmente, se la seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del éter, se obtiene 5.2 partes en peso de 1,18-di- $\sqrt{2}$ '<sub>1</sub>,

30. ,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9) que puede ser

19  
229918



utilizado para la siguiente reacción sin ser purificado previamente. Se le puede obtener en forma de cristales incoloros por cristalización a partir de éter de petróleo. El producto cristalizado, presenta máximos de absorción ultravioleta a 281.5 y 293 m $\mu$  en el seno de éter de petróleo.

5.

b) 7,7'-dihidro-beta-caroteno

Se suspende 5.6 partes en peso de 1,18-di-~~2~~,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11~~7~~-3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecaheptan-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9) en 140 partes en volumen de N,N-dietilanilina, se añade gradualmente a la suspensión, a 10-15°C agitando, una solución de 1.2 partes en peso de hidruro de litio-aluminio y se calienta la mezcla a 60°C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después se vierte la mezcla reaccional sobre una mezcla de 250 partes en volumen de ácido sulfúrico 3N y de 200 partes en peso de hielo, y se agota la mezcla mediante éter. La solución etérea es lavada sucesivamente con ácido sulfúrico 3N helado, agua y una solución de bicarbonato sódico al 5%, luego es secada sobre sulfato sódico y, finalmente concentrada. Se purifica el residuo por cristalización a partir de cloruro de metileno-metanol. Se obtiene así 5 partes en peso de 7,7'-dihidro-beta-caroteno en forma de cristales anaranjados. Punto de fusión: 183-184°C; máximos de absorción ultravioleta a 382.5, 404 y 429 m $\mu$  en el seno de éter de petróleo.

10.

15.

20.

25.

EJEMPLO 2.

7,7'-dihidro-beta-caroteno

a) Beta-acetileno-carbinol C<sub>21</sub>

Se introduce acetileno anhidro y exento de acetona en una solución de 1 parte en peso de litio en 400 partes en volumen de amoníaco líquido hasta que el litio haya reaccionado

30.

229918<sup>19</sup>



- completamente. Después se añade a la solución, en el espacio de 20 minutos y agitando vigorosamente, una solución de 33 partes en peso de 8- $\sqrt{2}$ '<sup>1</sup>,6'<sup>1</sup>,6'<sup>1</sup>-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) en 120 partes en volumen de éter anhidro y se agita la mezcla reaccional al abrigo de la humedad durante 20 horas. Luego se añade a la mezcla reaccional 16 partes en peso de cloruro de amonio a pequeñas porciones y se deja evaporar el amoníaco. Después de adición de 120 partes en volumen de agua, se separa la capa etérea, se lava con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra. El aceite residual rojizo es sometido a un secado profundo al vacío. Se obtiene 35.6 partes en peso de 10- $\sqrt{2}$ '<sup>1</sup>,6'<sup>1</sup>,6'<sup>1</sup>-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -4,8-dimetil-decatrien-(4,6,8)-ina-(1)-ol-(3) que presenta máximos de absorción ultravioleta a 280.5 y 291 m $\mu$  en el seno de éter de petróleo.

15. b) Beta-diol C<sub>40</sub>

- Se disuelve el producto obtenido según el párrafo a) en 160 partes en volumen de éter absoluto y se añade poco a poco la solución obtenida, agitando y a 15-20°C, a una solución de magnesiano de bromuro de etilo preparada a partir de 6 partes en peso de magnesio, 30 partes en peso de bromuro de etilo y 100 partes en volumen de éter absoluto. Se calienta la mezcla bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, se la enfría luego con ayuda de agua helada, se le añade, a aproximadamente 20°C una solución de 30.6 partes en peso de 8- $\sqrt{2}$ '<sup>1</sup>,6'<sup>1</sup>,6'<sup>1</sup>-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) en 130 partes en volumen de éter anhidro y se calienta bajo reflujo la mezcla en una atmósfera de nitrógeno durante 3 a 4 horas. Se vierte la solución reaccional sobre una mezcla de 130 partes en volumen de ácido sulfúrico 3N y de



2293

200 partes en peso de hielo, y luego se separa la capa etérea, se la lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra. Se obtiene 66.2 partes en peso de 1,18-di- $\sqrt{2}$ ' $\sqrt{6}$ ' $\sqrt{6}$ '-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9).

5.

c) 7,7'-dihidro-beta-caroteno

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-8,11-dihidroxi-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9) en 100 partes en volumen de N-etilmorfolina, se añade gradualmente a la solución obtenida, agitando y a 10-15°C, una solución de 1.3 partes en peso de hidruro de litio-aluminio, se calienta la solución reaccional a 45°C durante 5 horas y se trata la mezcla reaccional de la manera descrita en el ejemplo 1, párrafo b). Se obtiene así el 7,7'-dihidroxi-beta-caroteno que funde a 183-184°C.

10.

15.

EJEMPLO 3.

3,4-3'4'-bisdehidro-7,7'-dihidro-beta-caroteno

a) Bisdehidro-beta-diol C<sub>40</sub>

Por condensación de 8 partes en peso de 8- $\sqrt{2}$ ' $\sqrt{6}$ ' $\sqrt{6}$ '-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11 $\sqrt{7}$ -2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) con una solución de dimagnesiano de dibromuro de acetileno preparada a partir de 1,6 partes en peso de magnesio, 11 partes en peso de bromuro de hexilo, 33 partes en volumen de éter y de acetileno, y tratamiento del producto reaccional de la manera descrita en el ejemplo 1, párrafo a), se obtiene 8,7 partes en peso de 1,18-di- $\sqrt{2}$ ' $\sqrt{6}$ ' $\sqrt{6}$ '-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-11 $\sqrt{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9) que presenta un máximo de absorción en el espectro ultravioleta a 285 m $\mu$  (en el seno de éter

20.

25.

30.



229918

de petróleo).

b) 3,4-3',4'-bisdehidro-7,7'-dehidro-beta-caroteno

5. Se disuelve el producto obtenido según el párrafo a) en 200 partes en volumen de éter absoluto, se añade gradualmente a la solución obtenida, agitando y a 5-10°C, una solución de 1.6 partes en peso de hidruro de litio-aluminio en 44 partes en volumen de éter anhidro, y se agita la solución reaccional durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente. Por tratamiento de la mezcla reaccional de la manera descrita en el ejemplo 1, párrafo b), se obtiene 10. 4 partes en peso de 3,4-3',4'-bis-dehidro-7,7'-dihidro-beta-caroteno en forma de cristales anaranjados. Punto de fusión: 174-175°C; máximos de absorción ultravioleta a 385, 405 y 430 mμ en el seno de éter de petróleo.

15. E J E M P L O 4.

4,4'-dehidro-beta-caroteno

a) Dehidro-(retro)-acetileno-carbinol C<sub>21</sub>

20. Por reacción de 10 partes en peso de 8- $\sqrt{2'$ ,6',6'-trimetil-ciclohexen-(2')-ilideno-2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) con una solución de acetiluro de litio preparada a partir de 0.3 parte en peso de litio, 150 partes en volumen de amoníaco líquido y de acetileno, y tratamiento del producto reaccional de la manera descrita en el ejemplo 2, párrafo a), se obtiene 25. 11.2 partes en peso de 10- $\sqrt{2'$ ,6',6'-trimetil-ciclohexen-(2')-ilideno-4,8-dimetil-decatrien-(4,6,8)-ina-(1)-ol-(3) bruto que puede ser purificado por repartición entre éter de petróleo y metanol al 90% y por cromatografía. Máximo de absorción ultravioleta a 350 mμ (en el seno de éter de petróleo).

b) Bisdehidro-(retro)-diol C<sub>40</sub>

30. Por condensación de 7.5 partes en peso de 10- $\sqrt{2'$ ,6',6'-trimetil-ciclohexen-(2')-ilideno-4,8-dimetil-decatrien-(4,6,

229918

19



,8)-ina-(1)-ol-(3) con 7 partes en peso de 8- $\sqrt{2}$ '<sub>6'</sub>,6'-trimetil-ciclohexen-(2')-ilideno $\sqrt{7}$ -2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) y tratamiento del producto reaccional de la manera descrita en el ejemplo 2, párrafo b), se obtiene el 1,18-di- $\sqrt{2}$ '<sub>6'</sub>,6'-trimetil-ciclohexen-(2')-ilideno $\sqrt{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9) que presenta un máximo de absorción en el espectro ultravioleta a 349.5  $\mu$  (en el seno de éter de petróleo).

5.

c) 4,4'-dehidro-beta-caroteno

10.

Por tratamiento de 16 partes en peso de 1,18-di- $\sqrt{2}$ '<sub>6'</sub>,6'-trimetil-ciclohexen-(2')-ilideno $\sqrt{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9) con hidruro de litio-aluminio y elaboración del producto reaccional de la manera descrita en el ejemplo 1, párrafo b), se obtiene el 4,4'-dehidro-beta-caroteno en forma de cristales violeta a partir de cloruro de metileno-metanol. Punto de fusión: 191-193°C; máximos de absorción ultravioleta a 446, 472 y 503  $\mu$  (en el seno de éter de petróleo).

15.

E J E M P L O 5.

20.

3,4-dehidro-7,7'-dihidro-beta-caroteno

a) Dehidro-beta-diol C<sub>40</sub>

Por condensación de 3.2 partes en peso de 10- $\sqrt{2}$ '<sub>6'</sub>,6'-trimetil-ciclohexen-(1')-il $\sqrt{7}$ -4,8-dimetil-decatrien-(4,6,8)-ina-(1)-ol-(3) (preparado según el ejemplo 2, párrafo a)) con 3 partes en peso de 8- $\sqrt{2}$ '<sub>6'</sub>,6'-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-il $\sqrt{7}$ -2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) y tratamiento del producto reaccional de la manera descrita en el ejemplo 2, párrafo b), se obtiene 6.2 partes en peso de 1- $\sqrt{2}$ '<sub>6'</sub>,6'-trimetil-ciclohexen-(1')-il $\sqrt{7}$ -18- $\sqrt{2}$ '<sub>6'</sub>,6'-trimetil-ciclohexadien-(1',3')-il $\sqrt{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9) que presenta un máximo de absor-

25.

30.



229918

ción en el espectro ultravioleta a 282.5  $\mu$  (en el seno de éter de petróleo).

b) 3,4-dehidro-7,7'-dihidro-beta-caroteno

Por tratamiento del producto obtenido según el párrafo

- 5. a) con hidruro de litio-aluminio y elaboración del producto reaccional de la manera descrita en el ejemplo 1, párrafo b), se obtiene 3.5 partes en peso de 3,4-dehidro-7,7'-dehidro-beta-caroteno en forma de cristales anaranjados, a partir de cloruro de metileno-metanol. Punto de fusión: 178-179°C; máximos de absorción ultravioleta a 384, 405 y 430  $\mu$  en el seno de éter de petróleo.

EJEMPLO 6.

- 15. a) 1- $\overline{2}$ '<sub>6</sub>,6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\overline{7}$ -18- $\overline{2}$ '<sub>6</sub>,6'-trimetil-ciclohexen-(2')-ilideno $\overline{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9).

Por condensación de 35 partes en peso de 10- $\overline{2}$ '<sub>6</sub>,6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\overline{7}$ -4,8-dimetil-decatrien -(4,6,8)-ina-(1)-ol-(3) (preparado según el ejemplo 2, párrafo a)), con 32.5 partes en peso de 8- $\overline{2}$ '<sub>6</sub>,6'-trimetil-ciclohexen-(2')-ilideno $\overline{7}$ -2,6-dimetil-octatrien -(2,4,6)-al-(1) y tratamiento del producto reaccional de la manera descrita en el ejemplo 2, párrafo b), se obtiene 67 partes en peso de 1- $\overline{2}$ '<sub>6</sub>,6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\overline{7}$ -18- $\overline{2}$ '<sub>6</sub>,6'-trimetil-ciclohexen-(2')-ilideno $\overline{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9) que puede ser purificada por re-partición entre disolventes y por cromatografía. Máximos de absorción ultravioleta a 282 y 351  $\mu$  ( en el seno de éter de petróleo).

b) Isocaroteno as.

- 30. Por tratamiento del producto obtenido según el párrafo a) con hidruro de litio-aluminio y elaboración del producto



19

229918

reaccional de la manera descrita en el ejemplo 3, párrafo b), se obtiene el isocaroteno asimétrico, es decir el 1- $\overline{2}'$ ,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\overline{7}$ -18- $\overline{2}'$ ,6',6'-trimetil-ciclohexen-(2')-11ideno $\overline{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-octadecaoctaen-(2,4,6,8,10,12,14,16), en forma de cristales violeta, a partir de cloruro de metileno-acetona. Punto de fusión: 162-163°C; máximos de absorción ultravioleta a 418, 444 y 472  $\mu$  (en el seno de éter de petróleo).

5.

La invención, en su esencialidad, puede ser llevada a la práctica 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 cabo con los medios, tiempos, temperaturas y proporciones más convenientes, en los aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

10.

15.

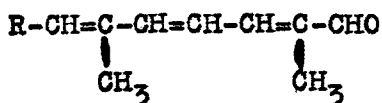
= . =

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 22327 del 20 de Julio de 1955.

20.

1. Procedimiento para la preparación de carotenoides, caracterizado porque se condensa el acetileno, en sus dos extremidades, por reacción metalo-orgánica, con un aldehído C<sub>19</sub> que responde a la fórmula general siguiente:





229918

en la cual R representa un radical hidrocarbonado que presenta la estructura carbonada del geraniol o del ciclogeraniol,

se hidroliza el producto de condensación metalo-orgánica resultante y se trata el diol C<sub>40</sub> resultante con un exceso de hidruro de litio-aluminio.

5.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se condensa el acetileno con un aldehído C<sub>19</sub> que responde a la fórmula indicada en la reivindicación 1, en la cual R es un radical hidrocarbonado que presenta la estructura carbonada del ciclogeraniol.

10.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se calienta el diol C<sub>40</sub> resultante con un exceso de hidruro de litio-aluminio en el seno de dietilnilina.

15.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se condensa en dimagnesiano de halogenuro de acetileno, por una reacción de Grignard con el 8- $\sqrt{2'}$ ,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{2}$ -2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-

20.

-(1) y se agita el 1,18-di- $\sqrt{2'}$ ,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9) con un exceso de hidruro de litio-aluminio en el seno de dietilnilina a 60°C.

5. Procedimiento para la preparación de carotenoides.

25.

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

Madrid, a 19 de Julio de 1956.

F.HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. SOCIETE ANONYME.

p. a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.

tr: mor.  
tp.