

326062



RAN 6002/86

326062

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS POLIÉNICOS", a favor de la firma suiza E. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos poliénicos. Más particularmente, se refiere a procedimientos para la preparación de isocriptoxantina y equinenona a partir del retineno.

5. La equinenona es útil como agente colorante en las industrias alimenticias y farmacéuticas. Es más estable que

326062



- los agentes colorantes tales como el beta-caroteno y el licopeno. La equinenona imparte un matiz cromático que se halla entre el del beta-caroteno y el de la cantaxantina. La trans-equinenona tiene las ventajas del beta-caroteno y
5. de la cantaxantina a la vez, por cuanto, como el beta-caroteno, presenta actividad de vitamina A y, como la cantaxantina, se absorbe en los tejidos. La cantaxantina carece de actividad vitamínica A y el beta-caroteno no tiñe los tejidos con facilidad. La equinenona, cuando se agrega al alimento
10. de las gallinas, colora la yema de sus huevos. La isocriptoxantina es un compuesto conocido y resulta útil como intermediario para la preparación de equinenona.

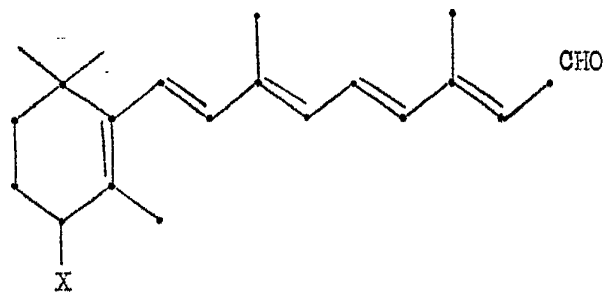
- Hasta ahora, la trans-equinenona se había aislado de fuentes naturales y se obtenía como producto secundario
15. en la síntesis de la cantaxantina. Karrer y Jucker, en "Carotenoids", editado por la Elsevier Publishing Co., Inc., 1950, páginas 324-326, describen el aislamiento de la equinenona y su identificación. El aislamiento a partir de las fuentes naturales no ha resultado económicamente factible.
20. Como producto secundario de la síntesis de la cantaxantina, la equinenona aparece en cantidad de 3 a 5%. Esta cantidad es demasiado pequeña y su aislamiento es demasiado complicado para que sean de valor comercial. Según el invento que aquí se expone, la isocriptoxantina y la equinenona pueden obtenerse por medio de un procedimiento sintético relativamente sencillo,



326062

con buenos rendimientos. En este procedimiento, se hace reaccionar un aldehído poliénico de la fórmula

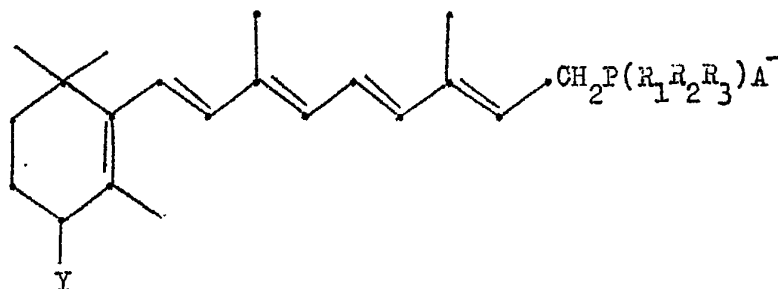
5.



10.

con una sal de fosfonio de la fórmula

15.



20.

en la que uno de los radicales X e Y representa hidrógeno, mientras el otro representa alcanoiloxi



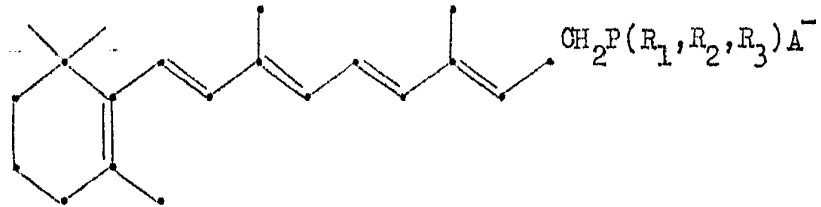
326062

inferior o aril-carboxi inferior; R_1 , R_2 y R_3 representan cada uno arilo, aralquilo o alquilo; y A^- representa el anión de un ácido mineral,

5. en presencia de una base fuerte y, si se desea, se oxida a isomeriza la isocriptoxantina resultante.

10. El grupo alcanoiloxi inferior mencionado antes se deriva de un ácido de la fórmula $R-COOH$, en la que R es un grupo alquílico inferior de cadena recta o ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo. Los grupos de arilcarboxi inferior, que son solo de importancia secundaria, se derivan de ácido aromáticos, por ejemplo de ácido benzoico. R_1 , R_2 y R_3 son cada uno arilo, por ejemplo fenilo, fenilo substituido (de preferencia, alquilo inferior-fenilo, tal como tofeno, xileno o mesitilo), naftilo, antrilo, bifenilo o azulilo; aralquilo (de preferencia, fenil-alquilo inferior, como bencilo); o alquilo (de preferencia, con 20 átomos de carbono a lo sumo), como hexilo, octilo, decilo, laurilo o palmitilo, siendo de preferencia cada uno de estos símbolos un grupo fenilo. A^- es el anión de un ácido mineral, por ejemplo Cl^- , Br^- , I^- o HSO_4^- .

Según una modalidad del invento, se hace reaccionar 4-alcanoiloxi inferior-retineno con una sal de fosfonio de la fórmula



5.

en la que R_1 , R_2 y R_3 representan cada uno arilo, aralquilo o alquilo, mientras A^- representa el anión de un ácido mineral,

10.

y, si se desea, se oxida y se isomeriza la isocriptoxantina resultante. El 4-alcanoiloxi inferior-retineno que se requiere como material de partida puede producirse haciendo reaccionar retineno con N-bromo-succinimida y un ácido alcanoico inferior.

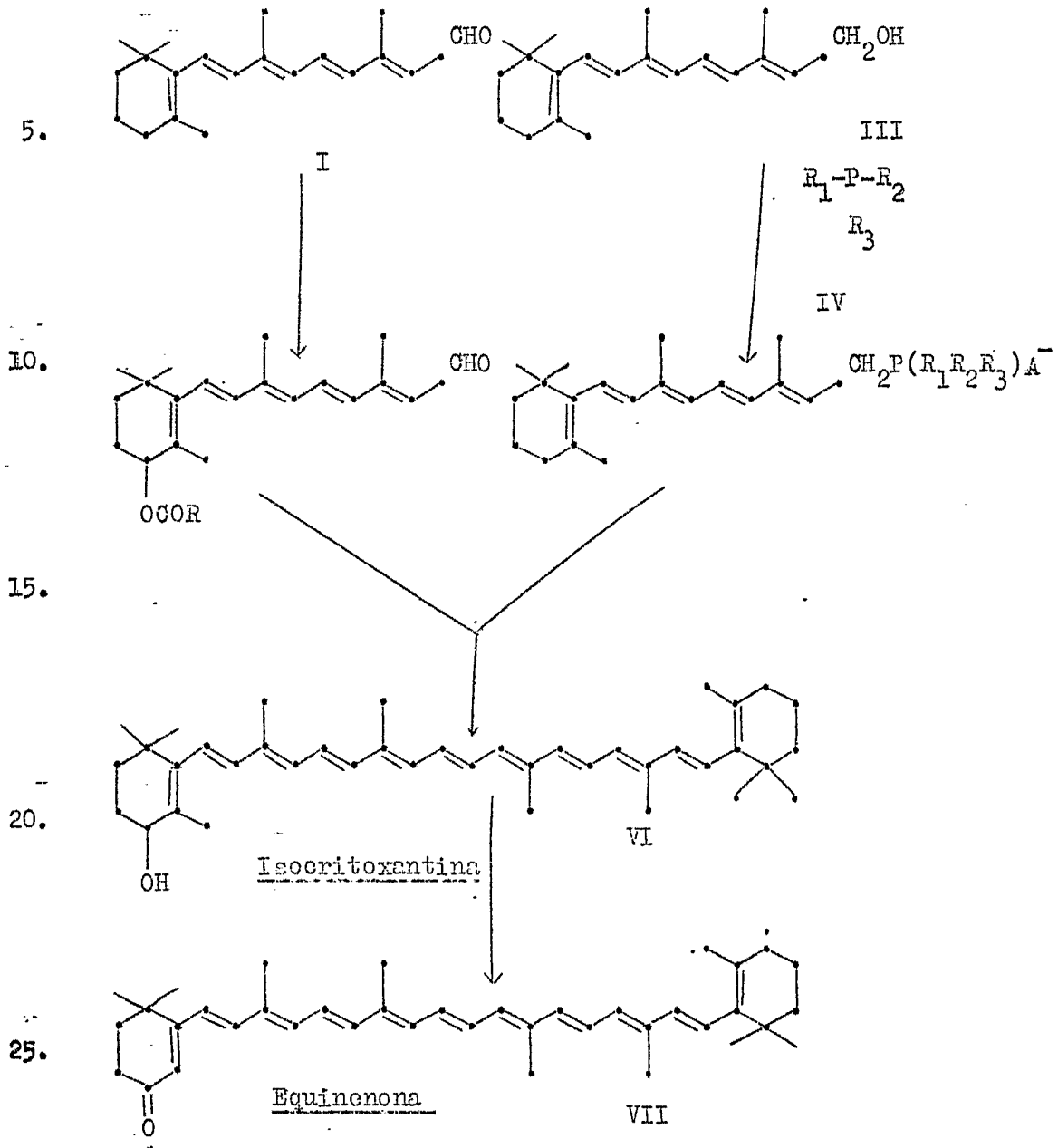
15.

El esquema de reacción para esta modalidad del procedimiento reivindicado y la preparación del material de partida se exponen a continuación:



326062

Esquema de reacción A.



27 ABR



- 7 -

326062

- a) Se hace reaccionar retineno (I), que es otro nombre que se da al aldehído de vitamina A, con N-bromosuccinimida, en presencia de un ácido alcanoico inferior (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido dietilacético, etc., con preferencia por el ácido acético).
5. Luego es preferible añadir un aceptor de protones, tal como una base orgánica débil (por ejemplo, dimetil-anilina o dietil-anilina, dietanolamina, quinolina, piridina, etc., con preferencia por la dimetil- o dietil-anilina). Puede omitirse
10. se la base orgánica débil, pero entonces el rendimiento del producto resultante, 3-alcanoxi inferior-retineno (II), es menor. La reacción entre el retineno y la N-bromosuccinimida en presencia de ácido alcanoico se efectúa preferentemente en un disolvente, es decir, un disolvente orgánico que sea
15. prácticamente inerte a los reactivos, de preferencia cloroformo. Cabe señalar que pueden emplearse otros disolventes, por ejemplo éteres, como el dioxano, hidrocarburos alifáticos y aromáticos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno, diclorometano, trifluoroetano, tetracloruro de carbono,
20. clorobenceno, bromobenceno y diclorobenceno. Cuando se usa como disolvente el cloroformo comercial, es ventajoso eliminar el alcohol existente. Esto puede efectuarse, ya sea esterificando el alcohol por calentamiento con un anhídrido de ácido (por ejemplo, anhídrido acético), ya sea lavan-



27 APR 1968

do el cloroformo con agua y secándolo a continuación con un agente secante, por ejemplo cloruro cálcico. La temperatura para la reacción se halla de preferencia en la escala de unos -30° a unos $+15^{\circ}\text{C}$, y más preferiblemente de unos -18°C a 0°C .

5.

b) se trata alcohol de vitamina A (III) con un compuesto de fosfina de la fórmula IV (de preferencia, trifenílfosfina) y un ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, H_2SO_4 , etc.) para formar un intermedia-

10.

rio de sal de fosfonio (V), que se aísla si se quiere. Los grupos R_1 , R_2 y R_3 de la sal de fosfonio corresponden a los del reactivo fosfónico de la fórmula IV. Por ejemplo, cuando

15.

se trata alcohol de vitamina A(III) con trifenílfosfina, se forma un intermediario de sal de trifeníl-fosfonio. La reacción del alcohol de vitamina A con una fosfina y ácido mineral se efectúa de preferencia en presencia de un disolvente, es decir, un disolvente orgánico prácticamente inerte para los reactivos, tal como un alcohol inferior (por ejemplo, metanol), un éter cíclico (por ejemplo, tetrahidrofurano),

20.

hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno), éteres (por ejemplo, éter etílico) y sulfóxidos de dialquilo (por ejemplo, sulfóxido de dialquilo inferior o sulfóxido de dimetilo). Por lo general es ventajoso efectuar la etapa siguiente sin aislamiento del intermediario (IV).

326062

27 A



- 9 -

- c) El aldehído alcanoxi inferior de vitamina A (II) se hace reaccionar luego con la sal de fosfonio de vitamina A (V), para formar isocriptoxantina (VI). La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente, es decir, un disolvente orgánico prácticamente inerte para los reactivos, como un disolvente de alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), dimetilformamida, acetonitrilo o benceno. Los disolventes preferidos son el metanol y el benceno. La reacción se lleva a cabo en presencia de una fase fuerte, como un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro sódico o hidruro potásico), una amida de metal alcalino (por ejemplo, amida sódica), un alcóxido inferior de metal alcalino (de preferencia, metóxido sódico), una solución de un hidróxido de metal alcalino en un alcohol inferior (por ejemplo, KOH en metanol) o un compuesto organometálico de metal del grupo I-A y arilo o alquilo, en el que las porciones metálicas implicadas son litio, sodio, potasio, rubidio, cesio o francio, las porciones alquílicas preferidas son los grupos alquílicos inferiores y las porciones arílicas preferidas son los grupos fenílicos y los grupos fenílicos substituidos por alquilo inferior, con preferencia por los compuestos organometálicos de fenil-litio y butil-litio.

- La isocriptoxantina puede luego, si se quiere, aislarse de la mezcla reaccional bruta. Cabe emplear cual-



326062

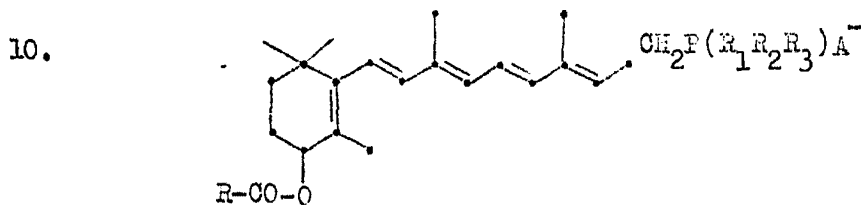
- quier técnica de aislamiento corriente, como por ejemplo vertimiento en agua de la mezcla reaccional bruta que contiene la isocriptoxantina, extracción con benceno, cloruro de metileno u otros disolventes para la isocriptoxantina
5. inmiscibles con el agua (de preferencia, benceno) y lavado con agua de la solución resultante.
- d) La isocriptoxantina puede luego si se quiere, oxidarse, por ejemplo mediante tratamiento con un alcóxido de
10. aluminio (de preferencia, isopropóxido de aluminio), en presencia de una cetona (por ejemplo, acetona o metil-etil-cetona) o ciclohexanona (de preferencia, acetona). La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente, es decir, un disolvente orgánico prácticamente inerte para
15. los reactivos (por ejemplo, benceno, tolueno, ciclohexano, etc.), o en un exceso de acetona; de preferencia se emplea una mezcla de benceno y acetona. El producto de la reacción es una mezcla de equinenona cis y trans. Esta mezcla puede isomerizarse luego a equinenona totalmente trans. El método de
20. isomerización preferido es calentar la mezcla de equinenona cis y trans en un disolvente hidrocarburo (de preferencia, un disolvente alifático, como el heptano), a temperatura de unos 50°C a unos 120°C. La trans-equinenona aparece en cristales.
- Debe observarse que la oxidación de la isocriptoxantina a equinenona no es está necesariamente limitada al



326062

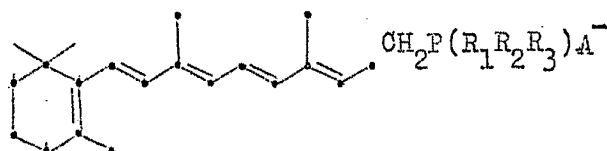
uso de un alcóxido de aluminio. La oxidación de la iscriptoxantina a equinenona puede realizarse también por cualquier medio conocido, incluso oxidación electrolítica.

5. Alternativamente, el procedimiento de este invento puede llevarse a cabo haciendo reaccionar retineno con una sal de 4-alcanoiloxi inferior-retinil-fosfonio, de la fórmula



15. en la que R representa alquilo inferior, R_1 , R_2 y R_3 representan cada uno arilo, aralquilo o alquilo; y A^- representa el anión de un ácido mineral,

20. y, si se desea, oxidando e isomerizando la iscriptoxantina resultante. La sal de 4-alcanoiloxi inferior-retinil-fosfonio que se requiere como material de partida puede producirse haciendo reaccionar una sal de retinil-fosfonio de la fórmula



5.

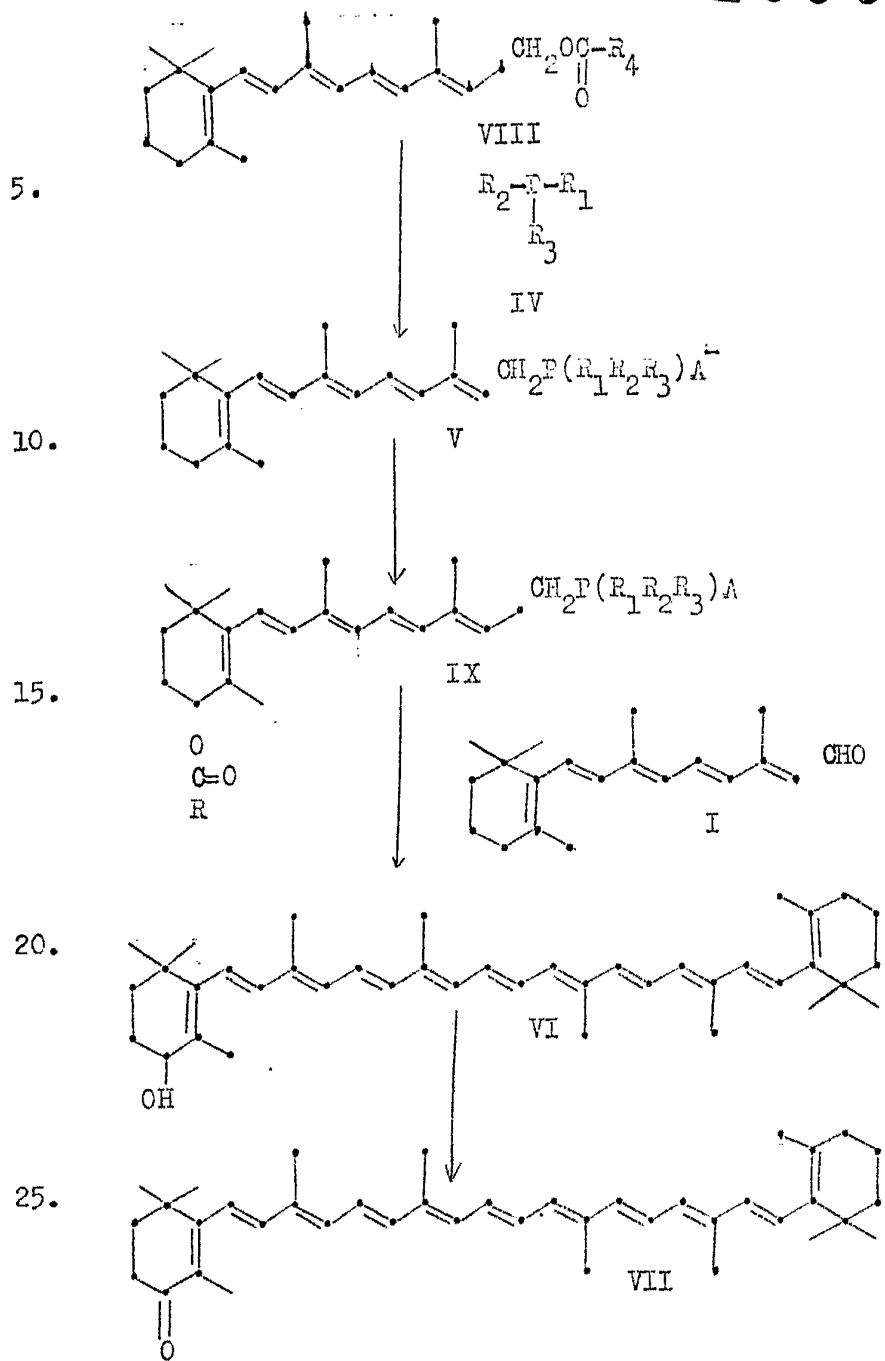
en la que R_1 , R_2 y R_3 representan cada uno arilo, aralquilo o alquilo, mientras que A^- representa el anión de un ácido mineral,

10.

con N-bromo-succinimida y un ácido alcanoico inferior. El esquema de reacción para esta modalidad alternativa del procedimiento reivindicado y la preparación del material de partida se exponen a continuación. En la fórmula VIII, R_4 es un grupo alifático inferior de cadena recta o ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo.



Esquema de reacción **326062**





326062

5. a) Un éster de vitamina A (VIII) (especialmente acetato de vitamina A) se trata con un compuesto de fosfina de la fórmula IV (de preferencia, trifenilfosfina), en presencia de un exceso de alcohol (de preferencia, un alcohol inferior, por ejemplo etanol o metanol, especialmente metanol).
10. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente orgánico, es decir, un disolvente orgánico que sea prácticamente inerte para los reactivos, como un alcohol inferior (por ejemplo, metanol, o etanol, con preferencia por el metanol). La reacción se realiza en presencia de un ácido mineral, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico. Se prefiere el ácido sulfúrico.
15. b) La sal de retinil-fosfonil (V) se trata con N-bromosuccinimida, en presencia de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo ácidos aromáticos (por ejemplo, ácido benzoico) o un ácido alcanoico inferior (por ejemplo, ácido propiónico, ácido acético, o ácido dietilacético, con preferencia por el ácido acético), para formar una sal de 4-alcanoxi inferior o 4-arylcarboxi inferior-retinil-fosfonio (IX). Esta etapa se lleva a cabo de preferencia en un disolvente orgánico como los empleados en la etapa (a) del esquema de reacción A. La temperatura de reacción es preferentemente del
- 20.



orden de unos -50°C a unos $+15^{\circ}\text{C}$, y más preferiblemente de unos -45° a 0°C .

5. c) El producto de la reacción de (b), o sea la sal de 4-alcanoxi inferior o 4-arilcarboxi inferior-retinil-fosfonio (IX) se hace reaccionar luego con aldehído de vitamina A (I) de la manera que se ha descrito en la etapa (c) del esquema de reacción A. El producto de la reacción, igual que con la reacción que se ha descrito en la etapa (c) del esquema de reacción A, es la iscriptoxantina. La mezcla de reacción bruta que contiene la iscriptoxantina puede tratarse luego tal como está expuesto en los párrafos (c) y (d) de la descripción del esquema de reacción A.

15. Los ejemplos que siguen tienen únicamente fines ilustrativos.

EJEMPLO 1.

20. Se depositan en un matraz de 2 litros y se someten a reflujo durante 1 hora cloroformo (500 cc), ácido acético (70 cc) y anhídrido acético (10 cc). Se deriva el calor y se enfría la solución del matraz hasta -18° .

Agitando energicamente, se añaden al matraz, por el orden en que se citan, aldehído de vitamina A (retineno



- (28,4 g) y N-bromosuccinimida (24 g). Se aparta el baño refrigerador y se agita la mezcla reaccional bajo atmósfera de nitrógeno, durante 10 minutos. Esto hace que la temperatura suba hasta 2°. Se agrega dimetilanilina (80 cc)
5. y se prosigue la agitación durante 2 horas, mientras se deja que la temperatura suba hasta 20°. Se añade piridina (25 cc) y se continúa agitando durante 1 hora más.

- Luego se pasa la mezcla reaccional a un separador y se la lava por tres veces con 1000 cc de ácido sulfúrico
10. al 5%, frío, con 1000 cc de agua, con 500 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y, por último, con 1000 cc de agua. Eliminando el disolvente bajo presión reducida, se obtienen 40 g de 4-acetoxirretineno (bruto).

15. EJEMPLO 2.

- Se depositan en un matraz de 5 litros y se someten a reflujo durante 1 hora, cloroformo (2500 cc), ácido acético (350 cc) y anhídrido acético (50 cc). Se extrae el calor y
20. se enfría la solución hasta 0°.

Se añade aldehído de vitamina A (retineno) (142 g) y se agita el contenido del matraz durante 10 minutos. Agitando energicamente, se añade de una vez N-bromosuccinimida (142 g). La solución resultante se agita enérgicamente durante 10 minutos. Por este tiempo la temperatura ha subido

326062

27



- 17 -

a 9° y la solución ha tomado color negro. Se agrega dimetilaminilina (400 cc) y se prosigue la agitación durante 2 horas.

Se pasa la mezcla reaccional a un separador y se la lava con 4000 cc de ácido sulfúrico al 5%, frío (10°),

5. con 2000 cc de agua, con 2000 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y, por último, con 2000 cc de agua. Eliminando el disolvente bajo presión reducida, se obtienen 232 g de 4-acetoxiretineneno bruto.

10. EJEMPLO . 3.

Se disuelve, en 7,2 litros de alcohol metílico, acetato bruto de vitamina A, recuperado de la cristalización de las aguas madres por el procedimiento que se describe en

15. las patentes norteamericanas N° 2.610.208 y 2.610.209, como residuo no cristalizabile, y constituido por una mezcla de isómeros cis y trans con un ensayo de $0,85 \times 10^6$ unidades/gramo (USP XVI MS) por 1000 g. Se añaden a esta solución

- 320 cc de una solución acuosa al 50% de hidróxido sódico y
20. la mezcla resultante se agita durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno, a 20-25°. Se diluye la mezcla reaccional con un volumen igual de agua y se añade anhídrido carbónico sólido hasta alcanzar el pH de 7,5. Luego se extrae la solución con 3 x 2000 cc de éter de petróleo y los extractos combi-



27 A

326062

- 18 -

nados se lavan con 2000 cc de agua. Se elimina el disolvente en vacío, empleando un baño de agua, a 50°, y el residuo, que pesa 913 g, se disuelve en 3000 cc de alcohol metílico. A esta solución se añaden 390 g de trifenilfosfina y se

5. instilan en el matraz, en un período de 2 horas, 390 cc de ácido clorhídrico metanólico (0,172 g de HCl por cc). Se agita la mezcla reaccional bajo capa de nitrógeno, durante 20 horas, y el producto bruto de la reacción se utiliza para la etapa siguiente sin purificación.

10.

EJEMPLO 4.

Al recipiente de reacción que contenía la sal de trifenil-fosfonio preparada en el ejemplo 3, se aplicaron

15. 2 embudos de goteo. Por uno de ellos se añadió una solución recién preparada de metóxido sódico en alcohol metílico, obtenida por disolución de 46 g de sodio metálico en 1000 cc de alcohol metílico. Por el segundo embudo se efectuó una

20. adición simultánea de 460 g de 4-acetoxi retineno bruto, disueltos en 1200 cc de alcohol isopropílico. La adición se terminó en 2 horas, a 15-20°. Se prosiguió la agitación bajo capa de nitrógeno, durante la noche, y a la mañana siguiente se filtró por succión la isocriptoxantina, de color rojo, y se la lavó sobre el filtro con alcohol metílico adi-



326062

cional. La isocriptoxantina bruta se purificó disolviéndola en acetona hirviente, filtrándola y cristalizándola durante la noche en acetona/metanol a 10°. Se la obtuvo en forma de un sólido cristalino, rojo, de punto de fusión 136-139°.

5.

EJEMPLO 5.

Se disolvió en 1000 cc de benceno y 2000 cc de acetona isocriptoxantina (100 g) preparada según el ejemplo 4.

10. Se introdujo, pesándolo, isopropóxido de aluminio (100 g) en el matraz y se agitó el contenido de éste a temperatura de reflujo y bajo capa de nitrógeno durante 16 horas.

15. Se vertió la solución en un separador que contenía 2000 cc de ácido sulfúrico al 5%, frío (15°), y se la extrajo con benceno. Los extractos bencénicos, combinados, se lavaron con agua, con solución saturada de bicarbonato sódico y otra vez con agua. Al eliminarse el disolvente en vacío, el producto cristalizó en parte.

20. Se añadieron 200 cc de heptano al residuo y se agitó éste sobre baño de vapor y bajo capa de nitrógeno durante 20 horas. Se enfrió el contenido del matraz, se le diluyó con 200 cc más de heptano y se filtró. Por recristalización en cloruro de metileno, se obtuvo la trans-equinenona en forma de un sólido cristalino, de color violado, fundente a 179°.



326062

EJEMPLO 6.

Se depositaron en un matraz de 5 litros trifenilfos-
fina (528 g) y alcohol metílico (3000 cc). Por un embudo
5. de goteo y en 30 minutos se añadió a la mezcla agitada ácido
sulfúrico concentrado (104 cc) y luego se prosiguió la agita-
ción a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió
de una vez acetato cristalino de vitamina A (584 g) y se agitó
la mezcla a la temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitró-
10. geno durante 24 horas.

Se eliminó el disolvente de alcohol metílico,
mediante destilación en vacío y sin dejar que el residuo se
calentara por encima de 50°C, y luego se calentó este residuo
oleoso con 1600 cc de acetona, mientras se agitaba. A conti-
15. nuación se enfrió la mezcla en un refrigerador durante 12 ho-
ras, a 10°C. Se filtró la sal Wittig de vitamina A que
cristalizó, se la lavó con más acetona (20°) y se la secó
en vacío. Se obtuvieron 680 g de producto fundente a 201°C.

20. EJEMPLO 7.

En un matraz de 1 litro se depositaron 200 cc de
cloroformo, 25 cc de ácido acético y 12,6 g de N-bromosucci-
nimida y luego se enfrió esta mezcla hasta -45°.



Se disolvieron en 200 cc de cloroformo 30 g de la sal Wittig de vitamina A que se ha descrito en el ejemplo 6 y se enfrió esta solución hasta -45° .

- Se mezclaron ambas soluciones y se las sometió
5. a enérgica agitación durante 20 minutos. Por este tiempo, la temperatura de la mezcla reaccional había llegado a -4°C . Se añadieron 60 cc de dietilnilina y se prosiguió la agitación durante 1 hora. Luego se lavó la mezcla con 1000 cc de ácido sulfúrico al 5%, frío, y con agua fría y por último
 10. se la secó sobre sulfato cálcico anhidro. Eliminando el disolvente en vacío, se obtuvo sal de Wittig 4-acetoxi, bruta, en forma de un jarabe de color anaranjado. Este compuesto se utilizó sin más purificación para la etapa siguiente de la síntesis.
 - 15.

EJEMPLO 8.

- El compuesto Wittig 4-acetoxi que se ha descrito en el ejemplo 7 se disolvió en 125 cc de alcohol metílico
20. en un matraz de 3 tubuladuras y 1 litro de capacidad y se enfrió hasta 10° .

Se disolvieron en 200 cc de alcohol metílico 5 g de sodio metálico y se depositó esta solución en un embudo de goteo.



- 22 -

326062

Se suspendieron 14 g de aldehído de vitamina A en 100 cc de metanol que contenían 5 cc de piridina y se depositó esta suspensión en un segundo embudo de goteo.

- Se añadió al matraz, en un período de 30 minutos,
5. el contenido de ambos embudos de goteo y luego se apartó el baño refrigerador y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante la noche.

- A continuación se trató la mezcla reaccional con 15 g de hidróxido potásico disueltos en 100 cc de metanol y
10. se la agitó a 40° durante 2 horas. Después se la vertió en agua fría y se la extrajo con benceno. Se lavó con agua el extracto bencénico, hasta neutralidad, se le secó sobre sulfato cálcico anhidro y se le concentró en vacío hasta un volumen de 250 cc.

15. La solución bencénica anterior de isocriptoxantina bruta se depositó en un matraz de 1 litro con 100 cc de acetona y 30 g de isopropóxido de aluminio y se sometió la mezcla a reflujo durante 25 horas. Luego se la vertió en un separador que contenía ácido sulfúrico al 5%, frío, y se
20. extrajo el producto con benceno. Los extractos bencénicos, combinados, se lavaron con agua, con solución de bicarbonato sódico y, por último, con agua. Eliminando el disolvente en vacío, quedó en el matraz una masa de producto parcialmente cristalizada. Se añadieron a este residuo 100 cc de heptano y se calentó la mezcla a 90-95° en baño de vapor,

27



- 23 -

326062

durante 20 horas y agitando bajo capa de nitrógeno. La lechada de cristales resultante se enfrió y se filtró. Después de recristalización en cloruro de metileno/metanol, se obtuvieron 15 g de equinenona pura, de punto de fusión 179°.

= . =



326062

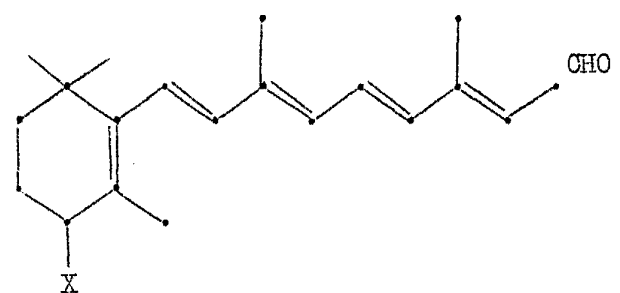
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense N° 451.630 del 28 de abril de 1965.

5.

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos poliénicos, caracterizado porque se hace reaccionar un aldehído poliénico de la fórmula

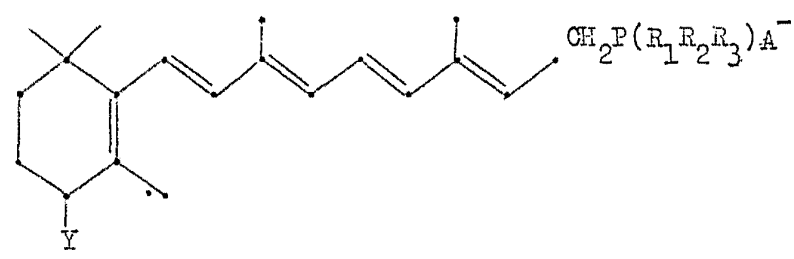
10.



15.

con una sal de fosfonio de la fórmula

20.





326062

- en la que uno de los radicales X e Y representa hidrógeno, mientras el otro representa alcaniloxi inferior o aril-carboxi inferior; R_1 , R_2 y R_3 representan cada uno arilo, aralquilo o alquilo; y A^- representa el anión de un ácido mineral,
5. en presencia de una base fuerte, y, si se desea, se óxida e isomeriza la isocriptoxantina resultante.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la base fuerte es una sustancia elegida en el
10. grupo constituido por:
- (a) un alcóxido inferior de metal alcalino;
 - (b) una solución de un hidróxido de metal alcalino y un alcohol inferior;
 - 15. (c) una amida de metal alcalino;
 - (d) un hidruro de metal alcalino;
 - (e) un alquilo inferior de metal del grupo I-A;
 - (f) un fenilo de metal del grupo I-A; y
 - (g) un fenilo inferior, alquil-substituido, de metal del
 - 20. grupo I-A.
3. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que R_1 , R_2 y R_3 se eligen en el grupo constituido por fenilo, tolilo, xililo, mesitilo,
25. naftilo, antrilo, bifenilo, azulilo, bencilo, hexilo, octilo, decilo, laurilo y palmitilo.



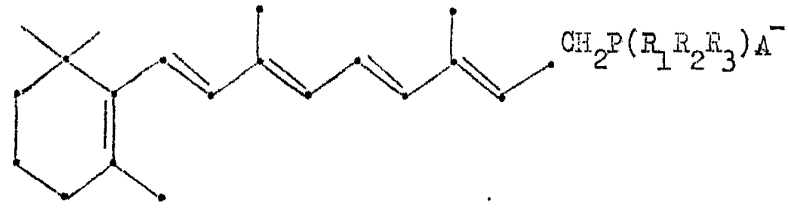
326062

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por usarse la sal de trifenil-fosfonio.
5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por oxidarse la isocriptoxantina mediante tratamiento con un alcóxido de aluminio en acetona, metil-etil-cetona o ciclohexanona.
6. Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por usarse isopropóxido de aluminio en acetona.
7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que el producto de la oxidación se isomeriza en un hidrocarburo, a temperatura del orden de unos +50 a 120°C.
8. Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por efectuarse la isomerización en heptano, a 90-95°C.
9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por hacerse reaccionar 4-alcanoi-loxi inferior-retineno con una sal fosfónica de alcohol de vitamina A, de la fórmula



326062

5.



en la que R_1 , R_2 y R_3 representan cada uno arilo, aralquilo o alquilo; mientras que A^- representa el anión de un ácido mineral.

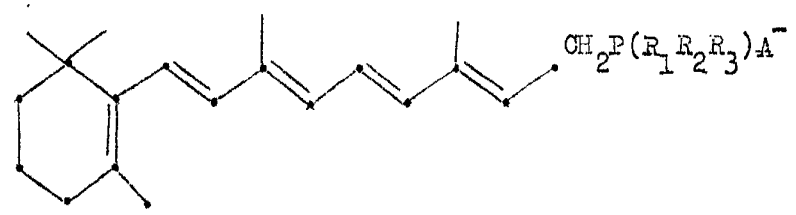
10.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado en que el 4-alcanoiloxi inferior-retineno se produce haciendo reaccionar retineno con N-bromo-succinimida y un ácido alcanoico inferior.

15.

11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por hacerse reaccionar retineno con una sal de 4-alcanoiloxi inferior-retinen-fosfonio, de la fórmula

20.



R-CO-O

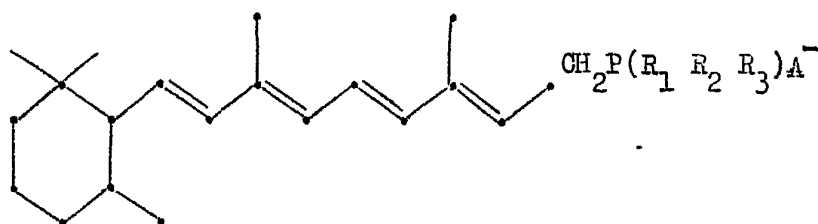


326062

en la que R representa alquilo inferior; R_1 , R_2 y R_3 representan cada uno arilo, aralquilo o alquilo; y A^- representa el anión de un ácido mineral.

5. 12. Un procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado en que la sal de 4-alcanoihoxi inferior-retinen-fosfonio se produce haciendo reaccionar una sal de retinil-fosfonio, de la fórmula

10.



15.

en la que R_1 , R_2 y R_3 representan cada uno arilo, aralquilo o alquilo, mientras A^- representa el anión de un ácido mineral,

20. con N-bromo-succinimida y un ácido alcánico inferior.

13. Un procedimiento según cualquiera de las rei-

27 AB



- 29 -

326062

vindicaciones 10 o 12, caracterizado en que el ácido alcanoico inferior es el ácido acético y el procedimiento se realiza en presencia de un disolvente inerte.

5. 14. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10, 12 o 13, caracterizado en que la reacción se efectúa en presencia de un disolvente inerte elegido en el grupo constituido por el cloroformo, el cloruro de metileno, el tetracloruro de carbono y el clorobenceno, a temperatura
10. del orden de unos -30°C a unos $+10^{\circ}\text{C}$.
15. 15. Un procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado en que la temperatura empleada es del orden de unos -18°C a 0°C aproximadamente.
15. 16. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 o 12-15, caracterizado por añadirse a la mezcla reaccional un aceptor de protones.
20. 17. Un procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado en que el aceptor de protones es la N,N-dietilanilina o la N,N-dimetilanilina .



326062

18. Un procedimiento para la preparación de compuestos poliénicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria
5. descriptiva que consta de 30 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a **27 ABR. 1966**

p. a. **JAIME ISERN**

P. P.

Firmado: LUIS REY PAVILLA