

RAN 6002/108-001

402817



402817

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

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES CROCETINICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza)

=

Int. Cl. <sup>2</sup> : <u>CO7C/A23L</u>
MEMORIA DESCRIPTIVA

De los colorantes de origen natural o sintético aptos para teñir los alimentos, han demostrado ser útiles el beta-caroteno y los apocarotenales y compuestos ceto (como la cantaxantina) derivados de esta substancia natural. Sin embargo, varias desventajas imponen un límite al empleo general de estos colorantes. Los matices alcanzables con estos colorantes abarcan una gama relativamente estrecha que se extiende del amarillo anaranjado al amarillo rojizo. Tonos amarillos puros como los que se desean, por ejemplo, para las bebidas de zumo de limón y de toronja, los helados de vainilla, el yogur, los caramelos, los rellenos de crema, los jarabes, las conservas, los polvos

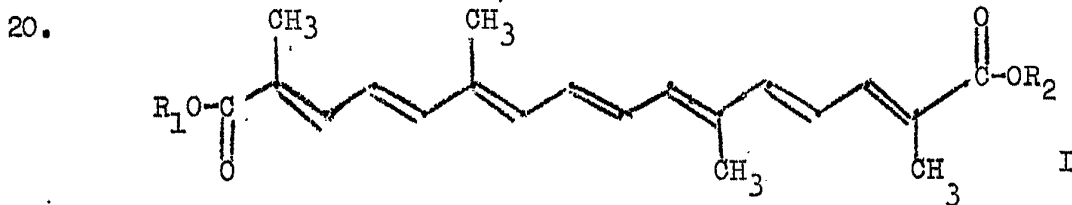
402817



para butines, los polvos para sopa, los polvos para limonada, la mayonesa, etc., no pueden conseguirse con dichos carotenoides.

- 5. Se sabe que los miembros inferiores de compuestos poliénicos, como la crocetina, tienen color amarillo puro. La crocetina, en forma de ácido dicarboxílico libre, se halla como carotenoide de vestigios en unas pocas plantas. El carotenoide aparece principalmente en forma del digentobiocida (crocina) (azafrán). No obstante, a causa de su
- 10. escasa solubilidad o dispersabilidad, el compuesto solo puede usarse en extensión limitada para teñir los alimentos. La fabricación comercial de los respectivos preparados solubles en agua tropieza también con dificultades por el mismo motivo.

- 15. Ahora se ha descubierto que pueden prepararse agentes colorantes que son dispersibles en las soluciones acuosas y confieren a éstas el matiz amarillo uniforme deseado si una solución de uno o más ésteres crocetínicos de la fórmula



- 25. en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son alquilo que contiene un total de 16 a 40 átomos de carbono, en un disolvente orgánico para los carotenoides, volátil, junto con un emulgente fisiológicamente tolerable y optativamente en presencia de agua se concentra a lo menos has-

402817



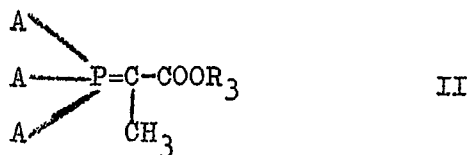
1372

ta que se haya eliminado el disolvente orgánico volátil, y en el caso de concentrarse hasta sequedad, se dispersa, op-  
tativamente, el residuo en agua.

5. De los antes mencionados de ésteres crocetínicos los ésteres di-n-decíclicos, di-n-dodecíclicos y di-n-tetradecí-  
licos son compuestos nuevos. Resultados particularmente bue-  
nos se logran utilizando el éster di-n-dodecíclicos de croce-  
tina. También en consideración ésteres mixtos; por ejemplo,  
10. aquellos en los que las dos fracciones alcohólicas del és-  
ter son desiguales o las mezclas de los ésteres mencionados  
antes.

15. La expresión "halógeno", tal como se usa en toda esta descripción, designa todos los cuatro halógenos, o sea cloro, fluor, bromo y yodo. La expresión "alquilo infe-  
rior" designa los grupos alquílicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropi-  
lo, etc. La expresión "alcoxilo inferior" designa los subs-  
tituyentes alcoxílicos que contienen de 1 a 7 átomos de car-  
bono, como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, etc.

20. Los nuevos diésteres crocetínicos en los que las fracciones alcohólicas del éster representan grupos alquí-  
licos con 10 a 14 átomos de carbono cada una, pueden obte-  
nerse de acuerdo con el invento condensando 4,9-dimetil-do-  
deca-2,4,6,8,10-pentaen-1,12-dial (dialdehído C<sub>14</sub>-eno) con  
25. un fosforano de la fórmula



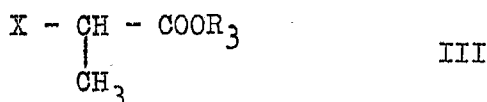
047:75

402817

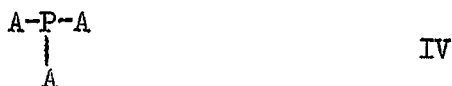


en la que R<sub>3</sub> es alquilo con 10 a 40 átomos de carbono y A es fenilo, fenilo substituido por alquilo inferior y fenilo substituido por alquilo inferior.

5. Los fosforanos de la fórmula II anterior se preparan condensando un éster de la fórmula



10. en la que X es un halógeno y R<sub>3</sub> tiene el mismo significado que antes, con una fosfina de la fórmula



15. en la que A tiene el mismo significado que antes,

20. seguido por tratamiento con un agente aceptor de haluro de hidrógeno. Esta reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte. Puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte tradicional. En la práctica de esta reacción, puede utilizarse como agente aceptor de haluro de hidrógeno cualquier base tradicional; se da la preferencia a los alcoholes sódicos, como el etanolato sódico.

25. Así, por reacción de éster n-dodecílico de ácido alfa-bromopropiónico con trifenilfosfina se obtiene bromuro de (alfa-carbo-n-dodeciloxi-etil)-trifenilfosfonio, cuya solución en cloruro de metileno da (alfa-carbo-n-dodeciloxi-etiliden)-trifenilfosforano y bromuro sódico al



- ser tratada con la cantidad equivalente de solución 2-n de metilato sódico. Para el procedimiento de acuerdo con este invento no es necesario el aislamiento de los fosforanos de la fórmula II. Por el contrario, las mezclas reaccionales obtenibles por el procedimiento que se ha descrito
5. que contienen los fosforanos disueltos o en suspensión, pueden ser usadas directamente.
- De acuerdo con el invento, en la etapa de condensación se hace reaccionar el dialdehído  $C_{14}$ -eno con el trifenilfosforano de la fórmula II, y el producto de adición formado se convierte en el éster de ácido poliendicarboxílico con desdoblamiento de óxido de trifenilfosfina. En esta reacción se hacen reaccionar dos moles del fosforano de la fórmula II con un mol del dialdehído  $C_{14}$ -eno. Pueden
10. usarse para la reacción cantidades equivalentes de los componentes o un exceso del fosforano de la fórmula II. La reacción se efectúa en un disolvente inerte tradicional, como el éter dietílico, el éter de petróleo, el benceno, el cloruro de metileno, el dioxano o el tetrahidrofurano,
15. etc. Para efectuar esta reacción, la temperatura y la presión no son críticas. Los componentes pueden mezclarse con ventaja a la temperatura ordinaria o a temperatura elevada. Por lo general se prefiere reemplazar al aire suprayacente por un gas inerte (como, por ejemplo, nitrógeno).
20. La condensación se efectúa espontáneamente al añadirse una solución del dialdehído  $C_{14}$ -eno a una solución del fosforano, por ejemplo de (alfa-carbono-dodeciloetiliden)-trifenilfosforano. Según el disolvente que se elija, los pro-
- 25.

402817

17M



ductos de condensación formados quedan en solución o se precipitan.

- En una modalidad preferida de la condensación, se usa como disolvente cloruro de metileno (en el cual son solubles tanto los productos de partida como los productos de condensación resultantes). Los productos de la condensación se descomponen gradualmente a la temperatura ordinaria en el éster de ácido polien-dicarboxílico y el respectivo óxido de trifenilfosfina. Esta reacción se acelera con el calentamiento. La descomposición se desarrolla muy rápidamente, por ejemplo, calentando la mezcla reaccional a unos 40-50°C por varias horas, de preferencia en solución de cloruro de metileno. El aislamiento de los ésteres de ácido polien-dicarboxílico obtenidos puede efectuarse, por ejemplo, separando los productos secundarios por sacudimiento con agua, secando a continuación la fase orgánica y concentrando ésta. Del óxido de trifenilfosfina resultante pueden separarse luego los ésteres de ácido dicarboxílico por recristalización en etanol; para este fin, puede usarse también una distribución entre disolventes inmiscibles o una separación cromatográfica. Otra elaboración ventajosa de los ésteres de ácido polien-dicarboxílico obtenidos consiste en tratar la solución reaccional con una gran cantidad de etanol o metanol, lo que hace que se precipiten en forma cristalina los ésteres de ácido dicarboxílico, mientras que los productos secundarios quedan en solución.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Si en lugar del éster alfa-halopropiónico mencionado antes se emplean dos o más ésteres de ácido alfa-halo-

402817



1972

- propiónico cuyas fracciones alcohólicas representan radicales alquílicos con longitudes de cadena diferentes entre sí, se procede de la misma manera hasta diésteres crocetínicos mixtos (asimétricos) o hasta mezclas de diésteres crocetínicos, que pueden utilizarse igualmente para componer las preparaciones de éster crocetínico de acuerdo con este invento. Por ejemplo, puede emplearse una mezcla de éster n-butílico de ácido alfa-bromopropiónico y de éster no-dicó silico de ácido alfa-bromopropiónico, una mezcla de éster etílico de ácido alfa-bromopropiónico y de éster n-hexadecílico de ácido alfa-bromopropiónico, etc. En este caso se obtienen los respectivos ésteres crocetínicos asimétricos o mezclas de tales ésteres con ésteres crocetínicos simétricos.
- 5.
- 10.
15. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

- Se añaden 22 g de éster dodécílico de ácido alfa-bromopropiónico a una solución de 25 g de trifenilfosfina en 150 cc de benceno y se calienta la mezcla a 70°C por 2 horas. Después de evaporar el benceno, se disuelve el residuo en 200 cc de cloruro de metileno y, agitando, se trata la solución en atmósfera de nitrógeno con 60 cc de una solución acuosa 2-n de metilato sódico. Al cabo de 30 minutos se añade una solución de 7,5 g de 4,9-dimetil-dodeca-2,4,6,8,10-pentaen-1,12-dial (dialdehído C<sub>14</sub>-eno) en 100 cc de cloruro de metileno y se hierve la mezcla reaccional por 5 horas. Luego se enfría hasta la tempera-
- 20.
- 25.

8775

402817



- tura ambiente y se lava con agua la capa de cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno, secada sobre sulfato sódico, se filtra por 300 partes en peso de gel de sílice u óxido de aluminio y se eluye con cloruro de metileno hasta que el filtrado sale solo débilmente coloreado de amarillo. Se evapora el filtrado bajo presión reducida y se recristaliza el producto en n-hexano. Se obtiene éster di-n-dodecílico de crocetina, que funde a 92-93°C. Máximos de absorción en 347, 420 y 447 milimicras.  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 1265, 2080 \text{ y } 2125$  (en n-hexano)

EJEMPLO 2

- Por el procedimiento del Ejemplo 1 se prepara éster di-n-decílico de crocetina, que funde a 93-94°C, utilizando éster n-decílico de ácido alfa-bromopropiónico en lugar de éster n-dodecílico de ácido alfa-bromopropiónico.

- Por el procedimiento del Ejemplo 1 se prepara éster di-n-tetradecílico de crocetina, que funde a 91-92°C, utilizando éster n-tetradecílico de ácido alfa-bromopropiónico en lugar de éster n-dodecílico de ácido alfa-bromopropiónico.

- Por el procedimiento del Ejemplo 1 se prepara éster di-n-hexadecílico de crocetina, que funde a 90°C, utilizando éster n-hexadecílico de ácido alfa-bromopropiónico en lugar de éster n-dodecílico de ácido alfa-bromopropiónico.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente espa-





desdoblamiento del óxido de trifenilfosfina.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por efectuarse la condensación en presencia de cloruro de metileno.

5. Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres crocetínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 10 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

17 MAYO 1972

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSÉ F. NIETO