

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 678**

51 Int. Cl.:

**C07C 403/24** (2006.01)

**C07C 45/72** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2011 E 11701694 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2534130**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de dimetildisuccinato de astaxantina**

30 Prioridad:

**08.02.2010 EP 10152908**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**14.04.2015**

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)  
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**ERNST, HANSGEORG;  
DOBLER, WALTER;  
KELLER, ANDREAS y  
HENRICH, KLAUS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

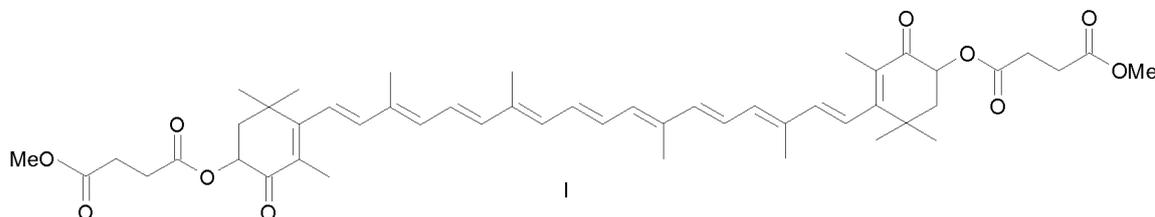
**ES 2 533 678 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

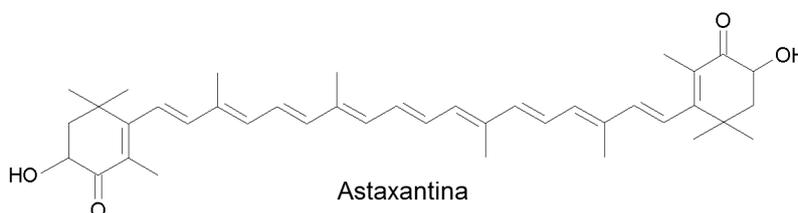
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de dimetildisuccinato de astaxantina

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de dimetildisuccinato de astaxantina all-E de fórmula I.



La propia astaxantina es un colorante codiciado que se usa sobre todo como aditivo para piensos para la pigmentación de salmón de cultivo.



- 10 Un procedimiento muy eficaz para la preparación de astaxantina es la olefinación de Wittig doble del dialdehído C<sub>10</sub> simétrico de fórmula II con dos equivalentes de la correspondiente sal de fosonio C<sub>15</sub> de fórmula III así tal como se describe entre otros en *Helv. Chim. Acta* 64, 7, 2445 (1981).



- 15 Esta reacción puede realizarse por ejemplo en diclorometano usando solución metanólica de metilato de sodio como base (véase también el documento WO 2007128574) o mediante calentamiento de los componentes de fórmulas II y III en 1,2-epoxibutano.

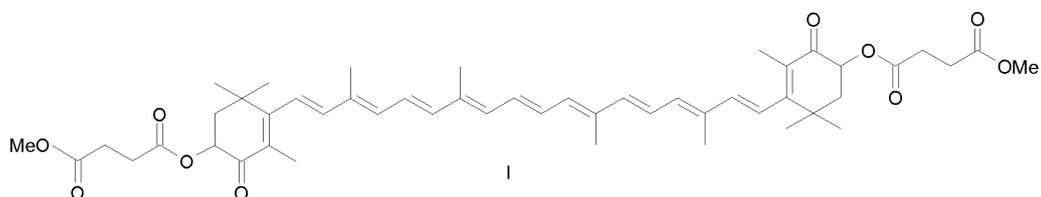
Para la mejora de la estabilidad en almacenamiento de astaxantina en el pienso para pescado se proponen en el documento WO 03/066583 distintos diésteres de la astaxantina, mencionándose entre otros dimetildisuccinato de astaxantina de fórmula I.

- 20 Para la preparación de los diésteres de la astaxantina se hace reaccionar de acuerdo con el documento WO 03/066583 astaxantina cristalina en un disolvente inerte con un cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico en presencia de una base orgánica (documento WO 03/066583, página 7, líneas 3 a 20). En la esterificación de la astaxantina con un ácido libre se realiza la reacción en presencia de un reactivo de deshidratación (documento WO 03/066583, página 7, líneas 21 a 28). Se obtuvo dimetildisuccinato de astaxantina de fórmula I de acuerdo con el ejemplo 5 en el documento WO 03/066583 (página 13, líneas 13 a 25) en un rendimiento del 49,9 % y una pureza del 79,3 %. Mediante recristalización posterior en cloruro de metileno / metanol pudo obtenerse el diéster en una pureza del 98 % (según HPLC).

- 30 Es desventajoso en este procedimiento que como material de partida para la esterificación se use astaxantina cristalina. La preparación de astaxantina cristalina como producto intermedio para la esterificación significa un gasto de producción considerable para la cristalización, filtración, lavado, secado, llenado, almacenamiento y dosificación del sólido en la etapa siguiente. Además, con la cristalización de astaxantina se producen pérdidas de rendimiento mediante la solubilidad residual del producto de valor en la lejía madre.

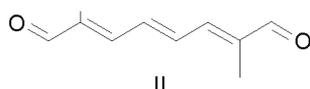
- 35 El objetivo de la presente invención era mejorar los inconvenientes de la síntesis conocida de dimetildisuccinato de astaxantina de fórmula I. Por un lado debía simplificarse el procedimiento para la preparación de dimetildisuccinato de astaxantina de fórmula I y por otro lado debía mejorarse el rendimiento y la pureza de dimetildisuccinato de astaxantina de fórmula I.

Este objetivo se consigue mediante un procedimiento para la preparación de dimetildisuccinato de astaxantina all-E de fórmula I

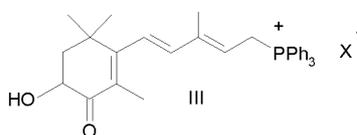


que comprende las etapas de procedimiento:

- 5 a) hacer reaccionar un dialdehído C<sub>10</sub> de fórmula II



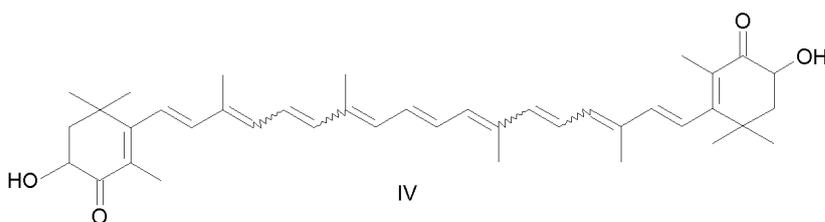
en una reacción de Wittig doble con una sal de fosfonio C<sub>15</sub> de fórmula III



- 10 en la que X<sup>-</sup> es el anión de un ácido orgánico o inorgánico HX,  
en un disolvente que comprende diclorometano, mediante adición de una solución de un alcoholato de metal alcalino o alcalinotérreo M<sup>1</sup>OR<sup>1</sup> o M<sup>2</sup>(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub> en un alcohol R<sup>1</sup>OH como base,  
en el que

- 15 M<sup>1</sup> es igual a Li, Na, K o Rb,  
M<sup>2</sup> es igual a Mg, Ca, Sr o Ba  
y  
R<sup>1</sup> es igual a metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo,

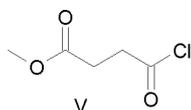
para dar una astaxantina de fórmula IV



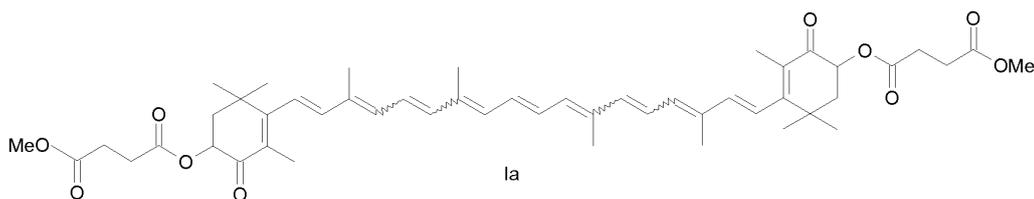
- 20 en la que los dos dobles enlaces formados nuevamente se encuentran tanto en la configuración Z como en la configuración E,  
dado el caso seguido de un procesamiento acuoso de la mezcla de reacción para la separación de las sales M<sup>1</sup>X o M<sup>2</sup>X<sub>2</sub>;

- 25 b) separar el alcohol R<sup>1</sup>OH de la mezcla de reacción de la etapa de procedimiento a) mediante lavado repetido de la mezcla de reacción con agua o mediante separación por destilación de una mezcla de disolventes que contiene diclorometano y el alcohol R<sup>1</sup>OH,  
dado el caso seguido del secado de la mezcla de reacción mediante separación de agua por medio de destilación azeotrópica de diclorometano y agua;

c) hacer reaccionar la astaxantina de fórmula IV, que se encuentra en la mezcla de reacción tratada en la etapa de procedimiento b), en diclorometano mediante adición de cloruro de metilsuccinilo de fórmula V



- 30 y una base orgánica que contiene nitrógeno para dar un dimetildisuccinato de astaxantina de fórmula Ia;

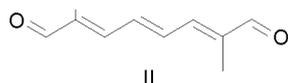


d) procesar de manera acuosa la mezcla de reacción de la etapa de procedimiento c) para la separación de sales solubles en agua;

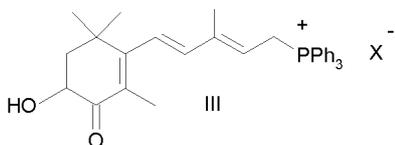
5 e) intercambiar disolvente diclorometano por un alcohol  $R^2OH$  mediante separación del diclorometano de la mezcla de reacción de la etapa de procedimiento d) por medio de destilación y adición del alcohol  $R^2OH$  a la mezcla de reacción, siendo  $R^2$  igual a metilo, etilo, n-propilo o i-propilo;

10 f) isomerizar térmicamente el dimetildisuccinato de fórmula Ia preparado en la etapa de procedimiento c) para obtener dimetildisuccinato de astaxantina all-E de fórmula I mediante calentamiento de la mezcla de reacción que contiene  $R^2OH$  de la etapa de procedimiento e) hasta al menos 50 °C, presentando la mezcla de reacción un contenido en agua del 10 % al 90 % en volumen de agua con respecto al volumen total de la mezcla de reacción, y produciéndose el dimetildisuccinato de astaxantina all-E de fórmula I en forma cristalina y aislándose dado el caso a continuación.

En la etapa de procedimiento a) del procedimiento de acuerdo con la invención se hace reaccionar un dialdehído  $C_{10}$  de fórmula II



15 en una reacción de Wittig doble con una sal de fosonio  $C_{15}$  de fórmula III



20 en la que  $X^-$  es el anión de un ácido orgánico o inorgánico  $HX$ , tal como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, un ácido sulfónico, tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico, o un ácido trihaloacético, tal como ácido trifluoroacético o ácido tricloroacético,

en un disolvente que comprende diclorometano, mediante adición de una solución de un alcoholato de metal alcalino o alcalinotérreo  $M^1OR^1$  o  $M^2(OR^1)_2$ , preferentemente de un alcoholato de metal alcalino  $M^1OR^1$  en un alcohol  $R^1OH$  como base, en el que

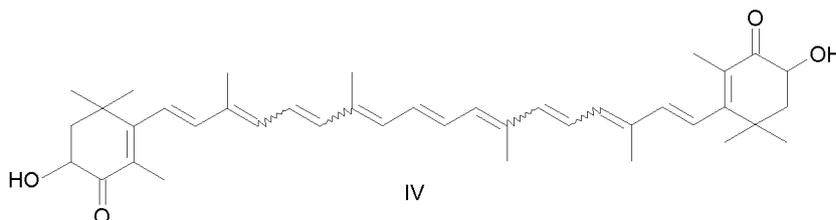
25  $M^1$  es igual a Li, Na, K o Rb, preferentemente Li o Na, en particular Na,

$M^2$  es igual a Mg, Ca, Sr o Ba, preferentemente Mg

y

$R^1$  es igual a metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo, preferentemente metilo o etilo, en particular metilo,

para dar una astaxantina de fórmula IV



30 en la que los dos dobles enlaces formados nuevamente se encuentran tanto en la configuración Z como en la configuración E, dado el caso seguido de un procesamiento acuoso posterior de la mezcla de reacción para la separación de las sales  $M^1X$  o  $M^2X_2$ .

Preferentemente, en el caso del anión  $X^-$  se trata de cloruro o bromuro. En la etapa de procedimiento a) se disuelven preferentemente en primer lugar el dialdehído  $C_{10}$  de fórmula II y la sal de fosonio  $C_{15}$  de fórmula III en un disolvente

que contiene más del 90 % en volumen, de manera especialmente preferentemente más del 95 % en peso de diclorometano con respecto al volumen total del disolvente, en particular en diclorometano puro, es decir diclorometano con una pureza de más del 99 % en volumen.

5 A continuación se condensan en la etapa de procedimiento a) preferentemente los compuestos de fórmulas II y III mediante adición de una solución de metanolato de sodio en metanol como base para obtener la astaxantina de fórmula IV.

10 En la astaxantina de fórmula IV, los dos dobles enlaces formados nuevamente se encuentran tanto en la configuración Z como en la configuración E. Predominantemente, es decir en más del 50 %, los dos dobles enlaces formados nuevamente en la astaxantina de fórmula IV tienen la configuración E, E. La proporción de los dobles enlaces formados nuevamente con configuración Z asciende en la mezcla de la astaxantina de fórmula IV a hasta el 25 %.

Preferentemente, en la etapa de procedimiento a) se somete la mezcla de reacción a un procesamiento acuoso para la separación de las sales  $M^1X$  o  $M^2X_2$ .

15 Tras el procesamiento acuoso se obtiene como mezcla de reacción una solución bruta de astaxantina de fórmula IV en diclorometano, que está saturada en agua y contiene restos del alcohol  $R^1OH$ , en particular metanol.

20 En la etapa de procedimiento b) del procedimiento de acuerdo con la invención se separa el alcohol  $R^1OH$  de la mezcla de reacción de la etapa de procedimiento a) mediante lavado repetido de la mezcla de reacción con agua o mediante separación por destilación de una mezcla de disolventes que contiene diclorometano y el alcohol  $R^1OH$ , en particular mediante separación por destilación de la mezcla de disolventes que contiene diclorometano y el alcohol  $R^1OH$ , dado el caso seguido de secado de la mezcla de reacción mediante separación de agua por medio de destilación azeotrópica de diclorometano y agua.

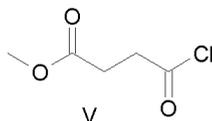
Preferentemente se separa el alcohol  $R^1OH$ , en particular metanol en la etapa de procedimiento b) mediante destilación reiterada, lavado del destilado con agua y reconducción del destilado lavado en la solución bruta de astaxantina.

25 En el caso de metanol puede realizarse la separación del metanol de la mezcla de reacción tal como se ha descrito anteriormente de manera discontinua en varias etapas. En un procedimiento técnico se realiza la separación del metanol de la mezcla de reacción preferentemente de manera continua, separándose el metanol de la mezcla de reacción mediante lavado continuo del destilado de diclorometano que contiene metanol con agua en un aparato mezclador/decantador. A este respecto se reconduce la fase inferior orgánica continuamente a la solución bruta de astaxantina, hasta que la solución bruta de astaxantina esté libre de metanol.

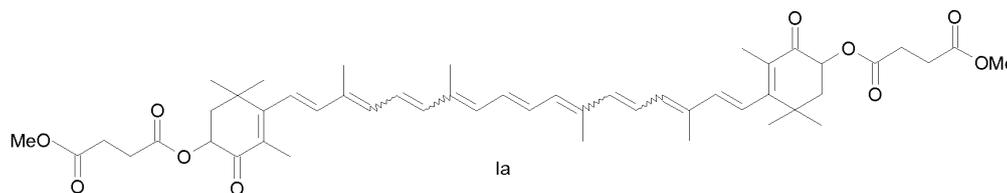
30 Preferentemente, tras realizar la separación de metanol, se seca la solución bruta de astaxantina saturada de agua según procedimientos conocidos por el experto, preferentemente mediante destilación azeotrópica (heteroazeótropo de diclorometano/agua). Esto puede realizarse mediante destilación sencilla o mediante recirculación de agua por medio de un separador de agua correspondientemente construido.

35 Todas las etapas de destilación se realizan preferentemente a presión normal, sin embargo pueden realizarse también a vacío parcial. Por motivos prácticos (capacidad de condensación de los azeótropos de diclorometano) no se trabaja sin embargo por debajo de 30 kPa.

40 En la etapa de procedimiento c) del procedimiento de acuerdo con la invención se hace reaccionar la astaxantina de fórmula IV, que se encuentra en la mezcla de reacción tratada en la etapa de procedimiento b), en diclorometano mediante adición de cloruro de metilsuccinóilo de fórmula V



y una base orgánica que contiene nitrógeno para dar un dimetildisuccinato de astaxantina de fórmula la



45 La solución de diclorometano de astaxantina bruta obtenida en la etapa de procedimiento b) libre de  $R^1OH$ , preferentemente también libre de agua, en particular libre de metanol y agua se hace reaccionar de manera en sí

conocida con el cloruro de metilsuccinoílo de fórmula V en presencia de una base orgánica para dar el dimetildisuccinato de astaxantina de fórmula Ia. Libre de agua o libre de R<sup>1</sup>OH significa en este contexto un contenido en agua o un contenido en R<sup>1</sup>OH en la mezcla de reacción inferior al 0,2 % en peso, preferentemente inferior al 0,1 % en peso, en particular inferior al 0,075 % en peso de agua o R<sup>1</sup>OH con respecto a la masa de la mezcla de reacción.

Como base orgánica, que contiene nitrógeno pueden usarse por ejemplo aminas, tales como alquilaminas o arilaminas primarias, secundarias o terciarias, o heteroátomos básicos que contienen nitrógeno tales como piridina o derivados de piridina. Preferentemente se usan como base una trialquilamina tal como por ejemplo trietilamina, piridina o una dialquilaminopiridina tal como por ejemplo 4-dimetilaminopiridina. De manera especialmente preferente, en la etapa de procedimiento c) la base orgánica que contiene nitrógeno es piridina o un derivado de piridina.

La proporción molar de astaxantina : cloruro de metilsuccinoílo se encuentra en el intervalo de 1 : 2,0 - 1 : 3,0, preferentemente a 1 : 2,1 - 1 : 2,5. La base se usa al menos de manera estequiométrica con respecto al cloruro de ácido, preferentemente sin embargo en un exceso del 10-50 % en mol, con respecto al cloruro de metilsuccinoílo. La temperatura de reacción puede encontrarse desde - 10 °C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Preferentemente se realiza la reacción en el intervalo de temperatura de 0 °C a 25 °C.

En la etapa de procedimiento d) del procedimiento de acuerdo con la invención se procesa de manera acuosa la mezcla de reacción de la etapa de procedimiento c) para la separación de sales solubles en agua. A este respecto se separan los clorhidratos de la base orgánica, que contiene nitrógeno en gran parte, así como sales M<sup>1</sup>X o M<sup>2</sup>X<sub>2</sub> dado el caso aún existentes, producidas en la etapa de procedimiento a) de la mezcla de reacción que contiene diclorometano.

En la etapa de procedimiento e) del procedimiento de acuerdo con la invención se intercambia el disolvente diclorometano por un alcohol R<sup>2</sup>OH mediante separación del diclorometano de la mezcla de reacción de la etapa de procedimiento d) por medio de destilación y adición del alcohol R<sup>2</sup>OH a la mezcla de reacción, siendo R<sup>2</sup> igual a metilo, etilo, n-propilo o i-propilo, en particular igual a metilo.

Preferentemente, en la etapa de procedimiento e) el alcohol R<sup>2</sup>OH es igual a metanol.

El intercambio de disolventes puede realizarse por etapas, separándose por destilación una determinada cantidad de diclorometano y sustituyéndose por una determinada cantidad de alcohol R<sup>2</sup>OH y este modo de proceder se repite hasta que se haya separado el diclorometano en la cantidad deseada, preferentemente de manera completa. Como alternativa, el diclorometano separado mediante destilación puede sustituirse también continuamente por el correspondiente volumen del alcohol R<sup>2</sup>OH (modo de procedimiento isocórico). La separación completa de diclorometano significa en el contexto anterior que el contenido residual en diclorometano es inferior al 0,5 % en peso, preferentemente inferior al 0,1 % en peso, en particular inferior al 0,05 % en peso de diclorometano con respecto a la masa de la mezcla de reacción.

El intercambio de disolventes se realiza para poder cristalizar el dimetildisuccinato de astaxantina de fórmula Ia y en particular el dimetildisuccinato de astaxantina all-E de fórmula I, que son muy solubles en diclorometano, en un alcohol R<sup>2</sup>OH, permaneciendo en disolución el óxido de trifenilfosfina aún existente de la etapa de procedimiento a) y pudiéndose separar bien por consiguiente del producto cristalino.

Preferentemente se añade agua al alcohol R<sup>2</sup>OH, en particular metanol, seleccionándose la cantidad de agua de modo que no precipite aún el óxido de trifenilfosfina. En principio puede haberse añadido el agua, al menos parcialmente, ya antes del intercambio de disolventes (etapa de procedimiento e)) a la mezcla de reacción. Para el cálculo y la determinación más sencillos de la cantidad de agua necesaria para un contenido en agua deseado, no se añade el agua hasta el intercambio de disolventes de diclorometano por el alcohol R<sup>2</sup>OH, en particular por metanol, a la mezcla de reacción. Preferentemente se ajusta un contenido en agua del 10 % al 90 % en volumen, de manera especialmente preferente del 30 % al 70 % en volumen, de manera muy especialmente preferente del 40 % al 60 % en peso, en particular del 45 % al 55 % en volumen de agua con respecto al volumen total de la mezcla de reacción.

En la etapa de procedimiento f) del procedimiento de acuerdo con la invención se isomeriza térmicamente el dimetildisuccinato de astaxantina de fórmula Ia preparado en la etapa de procedimiento c) mediante calentamiento de la mezcla de reacción que contiene R<sup>2</sup>OH de la etapa de procedimiento e) hasta al menos 50 °C para dar el dimetildisuccinato de astaxantina all-E de fórmula I, presentando la mezcla de reacción un contenido en agua del 10 % al 90 % en peso, de manera especialmente preferente del 30 % al 70 % en volumen, de manera muy especialmente preferente del 40 % al 60 % en volumen, en particular del 45 % al 55 % en volumen de agua con respecto al volumen total de la mezcla de reacción, y produciéndose el dimetildisuccinato de astaxantina all-E de fórmula I en forma cristalina y aislándose dado el caso a continuación.

La mezcla de reacción de la etapa de procedimiento e) se isomeriza preferentemente a una temperatura entre 80 °C y 120 °C, de manera especialmente preferente entre 90 °C y 110 °C. En caso de que la temperatura deseada se encuentre por encima del punto de ebullición del disolvente o de la mezcla de disolventes con presión atmosférica,

se calienta la mezcla de reacción en un sistema cerrado que es adecuado para la sobrepresión que se genera.

Preferentemente se realiza en la etapa de procedimiento f) la isomerización térmica en metanol acuoso entre 80 °C y 120 °C, de manera especialmente preferente entre 90 °C y 110 °C con presión inherente en un aparato cerrado.

5 La mezcla de reacción se isomeriza térmicamente de manera habitual durante de 1 a 20 h a una temperatura entre 80 °C y 120 °C. A temperaturas más bajas puede ser este tiempo también más largo.

Preferentemente se ajusta el contenido en agua definido en la etapa de procedimiento f) mediante adición de agua a la mezcla de reacción a continuación de la etapa de procedimiento e).

10 Tras la isomerización térmica se enfría la mezcla habitualmente hasta de 0 °C a 25 °C, preferentemente de 0 °C a 12 °C y el dimetildisuccinato de astaxantina all-E de fórmula I cristalizado puede aislarse en alto rendimiento y pureza mediante filtración.

15 El procedimiento de acuerdo con la invención descrito anteriormente evita los inconvenientes del proceso de dos etapas, en el que en primer lugar se aísla astaxantina toda E y este producto cristalino se hace reaccionar a continuación para dar el dimetildisuccinato de astaxantina all-E de fórmula I. Sorprendentemente se mostró que una astaxantina de fórmula IV preparada a partir del dialdehído C<sub>10</sub> de fórmula II y la sal de fosfonio C<sub>15</sub> de fórmula III no debe aislarse en sustancia para la conversión en dimetildisuccinato de astaxantina de fórmula Ia, sino que puede hacerse reaccionar como solución bruta en presencia de óxido de trifenilfosfina y otras impurezas de la síntesis directamente con cloruro de metilsuccinoilo de fórmula V (4-cloro-4-oxo-butirato de metilo) para dar dimetildisuccinato de astaxantina de fórmula Ia, y a partir de esto puede obtenerse tras isomerización térmica dimetildisuccinato de astaxantina all-E de fórmula I en alto rendimiento y pureza en forma cristalina.

20 La invención se explica mediante el siguiente ejemplo, que no limita sin embargo la invención.

#### Ejemplo 1

25 Se preparó la solución bruta de astaxantina mediante reacción de II con III en diclorometano usando solución de metilato de sodio metanólica (véase Helv. Chim. Acta 64, 7, 2445 (1981). La solución contiene el 4,56 % en peso de astaxantina (análisis de HPLC) y el 0,8 % en peso de metanol (análisis de CG) así como el 0,55 % en peso de agua (titulación de Karl-Fischer).

Se dispusieron 982 g de esta solución (que corresponden a 75 mmol de astaxantina). A presión normal se separaron por destilación a través de una cabeza de columna Normag 350 ml de disolvente. La fase superior acuosa del destilado se separó y la fase inferior se lavó con 175 g de agua. Las fases se separaron y la fase inferior orgánica se condujo al fondo de destilación.

30 Este procedimiento se repitió aún dos veces. A continuación se separaron por destilación 350 ml de disolvente a presión normal. El residuo de destilación que queda ya no contenía metanol. El contenido en agua se encontraba en el 0,051 % en peso.

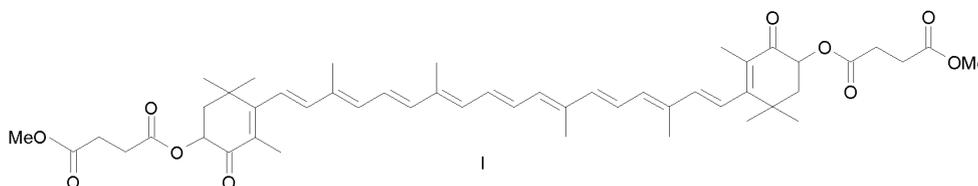
35 Al residuo de destilación se añadieron a 20 °C 21,36 g (270 mmol) de piridina. A continuación se añadieron gota a gota a 20 °C 34,92 g (225,0 mmol) de cloruro de metilsuccinoilo (4-cloro-4-oxobutirato de metilo) en 30 min. La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 3 h a 20-25 °C. Entonces se hidrolizó la mezcla de reacción mediante adición de 100 ml de agua. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó dos veces con en cada caso 100 ml de agua. A continuación se separó por destilación el diclorometano a través de una cabeza de columna Normag. El destilado se sustituyó simultáneamente por metanol (modo de procedimiento isocórico), hasta que se había conseguido la temperatura de transición de 65 °C. La mezcla se mezcló con 300 ml de agua, se agitó posteriormente durante 4 h a 100 °C con presión inherente, se enfrió hasta 10 °C y se agitó durante 1 h a 10 °C. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó dos veces con en cada caso 50 ml de metanol frío (10 °C) y se secó durante la noche en la estufa a vacío a 50 °C hasta 1 kPa.

45

Peso final:	52,5 g de Ax-DMDS (84,9 % con respecto a astaxantina en la solución bruta)
Pf:	115-117 °C
Pureza:	94,6 % (% de superficie de HPLC)

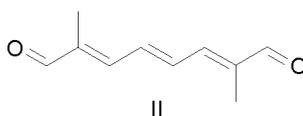
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de dimetildisuccinato de astaxantina all-E de fórmula I

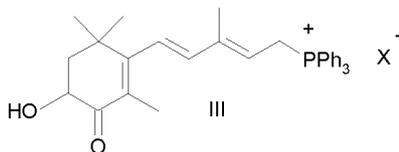


que comprende las etapas de procedimiento:

5 a) hacer reaccionar un dialdehído C<sub>10</sub> de fórmula II



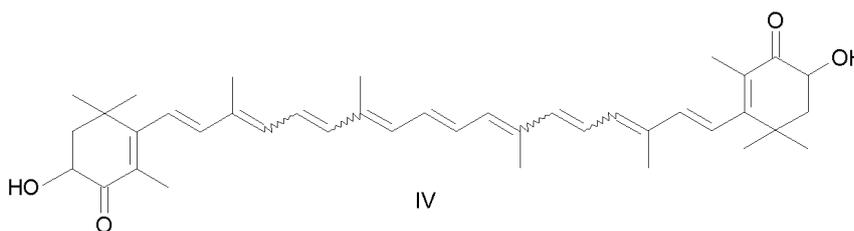
en una reacción de Wittig doble con una sal de fosfonio C<sub>15</sub> de fórmula III



10 en la que X<sup>-</sup> es el anión de un ácido orgánico o inorgánico HX, en un disolvente que comprende diclorometano, mediante adición de una solución de un alcoholato de metal alcalino o alcalinotérreo M<sup>1</sup>OR<sup>1</sup> o M<sup>2</sup>(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub> en un alcohol R<sup>1</sup>OH como base, en el que

15 M<sup>1</sup> es igual a Li, Na, K o Rb,  
M<sup>2</sup> es igual a Mg, Ca, Sr o Ba  
y  
R<sup>1</sup> es igual a metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo,

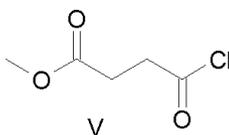
para dar una astaxantina de fórmula IV



20 en la que los dos dobles enlaces formados nuevos están presentes tanto en la configuración Z como en la configuración E, dado el caso seguido de un procesamiento acuoso de la mezcla de reacción para la separación de las sales M<sup>1</sup>X o M<sup>2</sup>X<sub>2</sub>;

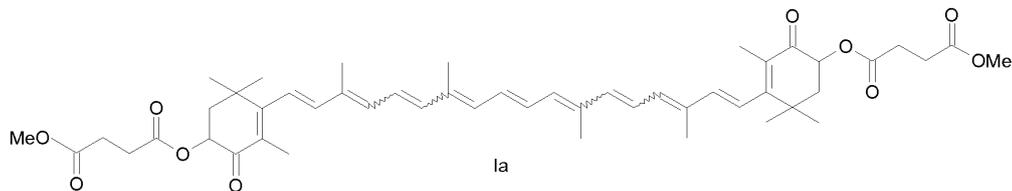
25 b) separar el alcohol R<sup>1</sup>OH de la mezcla de reacción de la etapa de procedimiento a) mediante lavado repetido de la mezcla de reacción con agua o mediante separación por destilación de una mezcla de disolventes que contiene diclorometano y el alcohol R<sup>1</sup>OH, dado el caso seguido del secado de la mezcla de reacción mediante separación de agua por medio de destilación azeotrópica de diclorometano y agua;

c) hacer reaccionar la astaxantina de fórmula IV, que se encuentra en la mezcla de reacción tratada en la etapa de procedimiento b), en diclorometano mediante adición de cloruro de metilsuccinilo de fórmula V



30

y una base orgánica que contiene nitrógeno para dar un dimetildisuccinato de astaxantina de fórmula Ia;



- d) procesar de manera acuosa la mezcla de reacción de la etapa de procedimiento c) para la separación de sales solubles en agua;
- 5 e) intercambiar disolvente diclorometano por un alcohol  $R^2OH$  mediante separación del diclorometano de la mezcla de reacción de la etapa de procedimiento d) por medio de destilación y adición del alcohol  $R^2OH$  a la mezcla de reacción, siendo  $R^2$  igual a metilo, etilo, n-propilo o i-propilo;
- 10 f) isomerizar térmicamente el dimetildisuccinato de astaxantina de fórmula Ia preparado en la etapa de procedimiento c) para dar dimetildisuccinato de astaxantina all-E de fórmula I mediante calentamiento de la mezcla de reacción que contiene  $R^2OH$  de la etapa de procedimiento e) hasta al menos 50 °C, presentando la mezcla de reacción un contenido en agua del 10 % al 90 % en volumen de agua con respecto al volumen total de la mezcla de reacción, y produciéndose el dimetildisuccinato de astaxantina all-E de fórmula I en forma cristalina y aislándose dado el caso a continuación.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en la etapa de procedimiento a) la base es una solución de metanolato de sodio en metanol.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que en la etapa de procedimiento b) el metanol se separa de la mezcla de reacción mediante lavado continuo del destilado de diclorometano que contiene metanol con agua en un aparato mezclador/decantador.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que en la etapa de procedimiento c) la base orgánica que contiene nitrógeno es piridina o un derivado de piridina.
- 20 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que en la etapa de procedimiento e) el alcohol  $R^2OH$  es igual a metanol.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que en la etapa de procedimiento f) se realiza la isomerización térmica en metanol acuoso entre 80 °C y 120 °C con presión inherente en un aparato cerrado.
- 25 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el contenido en agua definido en la etapa de procedimiento f) se ajusta mediante adición de agua a la mezcla de reacción a continuación de la etapa de procedimiento e).