

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 128**

51 Int. Cl.:

B01J 31/02 (2006.01)

B01J 31/22 (2006.01)

C07C 403/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2015 PCT/EP2015/066902**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016 WO16023732**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2015 E 15742007 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3180311**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de astaxantina a partir de astacina**

30 Prioridad:

12.08.2014 EP 14180726

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

26.12.2019

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**SCHÄFER, BERND y
SIEGEL, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 736 128 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 astaxantina a partir de astacina

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de astaxantina a partir de astacina. Además, comprende el uso de astacina para la preparación de astaxantina en diferentes formas isoméricas.

5 Las síntesis industriales de la astaxantina son descritas detalladamente tanto en la literatura pertinente, como por ejemplo G. Britton, S. Liaaen-Jensen, H. Pfander, Carotenoids, vol. 2, editorial Birkhäuser, Basilea, 1996, 283 y siguientes, como en diferentes libros de texto, por ejemplo B. Schäfer, Naturstoffe der chemischen Industrie, Akademischer Verlag, Heidelberg, 2007, 427 y siguientes, en revistas científicas, como por ejemplo K. Meyer, Chemie in unserer Zeit 36 (2002) 178 así como en la literatura de patentes, por ejemplo los documentos DE
10 10049271 A1 o EP 1285912 A2 .

Aunque de elevado interés técnico, la hidrogenación selectiva de los enlaces dobles en posición $\Delta^{2,3}$ o $\Delta^{2',3'}$ de la astacina, para la preparación de astaxantina es hasta ahora completamente desconocida. Solamente en E. Widmer, T. Lukác, K. Bernhard, R. Zell, Helv. Chim. Acta 65 (1982) 671 se encuentra la siguiente mención:

15 "La astacina posee un cierto interés como potencial material de partida para la síntesis de astaxantina. Incluso hasta ahora no se conocía un procedimiento para la hidrogenación regioselectiva de los enlaces dobles 2,3. Sin embargo, tuvo éxito ya una reducción electroquímica bajo condiciones de acilación, que permitió el aislamiento de astaxantina en un rendimiento de 10 %" [E. A. H. Hall, G. P. Moss, J. H. P. Utley, B. C. L. Weedon, Chem. Commun. (1978) 387 como la invención del estado más obvio de la técnica].

20 Sin embargo, para la escala industrial, rendimientos de 10 % referidos a la cantidad usada de astacina, no son satisfactorios. Además, de acuerdo con el procedimiento electrolítico mencionado anteriormente, la astaxantina surge como mezcla de astaxantina, astacina y 2,3-dideshidroastaxantina. Tales mezclas complejas se separan difícilmente en sus componentes individuales. Con mayor razón, con este procedimiento no se obtienen estereoisómeros puros o altamente enriquecidos de la astaxantinas.

25 Sin embargo, no sólo la síntesis electroquímica de astaxantina a partir de astacina es poco satisfactoria. La preparación de esta molécula bajo condiciones de Ramberg-Bäcklund tampoco entrega elevados rendimientos de astaxantina, sino más bien elevadas cantidades de astacina, la cual a la fecha no podría ser procesada de manera económica adicionalmente en astaxantina. Así se lee en Choi & Koo, J. Org. Chem. 70 (2005) en la página 3330, columna derecha, en el último tercio del segundo párrafo: "La reacción de deshidrosulfonación de 11c promovida por base usando NaOEt en reflujo de EtOH/benceno dio lugar a astaceno (3) en rendimiento de 71 %, en lugar de astaxantina (2). Aparentemente, los grupos protectores de silicio fueron desililados en el curso de la difícil reacción de deshidrosulfonación, y la astaxantina (2) resultante fue rápidamente oxidada hasta astaceno (3) en presencia de base y trazas de oxígeno.^{25"}

35 Widmer en Helv. Chim. Acta. 65(3) 1982 671ff en la página 678 en el último párrafo en unión de la página 679 esquema 10 llega al resultado según el cual la química de carotenoides con un cuerpo base C_{40} es difícil. Allí dice: "Con ello se demostró una vez más que las reacciones químicas en el paso C_{40} de carotenoides terminados pueden estar asociadas frecuentemente con grandes problemas, especialmente también es difícil la purificación de las mezclas que se forman."

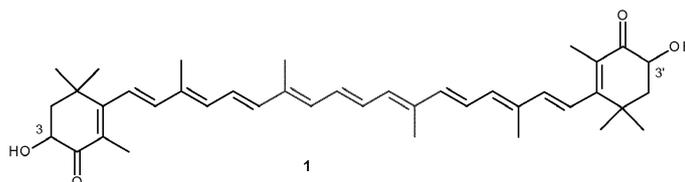
40 Ante esta base, existe un objetivo que el experto debe conseguir, superando los problemas del estado de la técnica y encontrando un procedimiento para transformar de manera selectiva astacina en astaxantina. Selectivamente significa que, aparte de los dos grupos enol en la astacina – o los correspondientes grupos cetona de la forma tautomérica - los grupos funcionales presentes no reaccionan o sólo lo hacen en muy baja extensión. En particular debería suministrarse un procedimiento, para reducir los enlaces dobles en posición $\Delta^{2,3}$ o $\Delta^{2',3'}$ de la astacina de manera regioselectiva hasta astaxantina. Los productos secundarios o el reactivo astacina en sí mismo deberían surgir escasamente o sólo en pequeñas cantidades. El procedimiento debería ser posible con bajo esfuerzo en
45 equipos y viable en escala industrial. Además debería ser conveniente en costes, así como de fácil ejecución, es decir transcurrir sin muchas etapas intermedias o etapas costosas de procedimiento o etapas de reproceso.

Otro objetivo consiste en transformar astacina de manera estereoselectiva, transformar significa que en gran parte y de acuerdo a la posibilidad, como compuesto objetivo surge principalmente sólo en cada caso un estereoisómero de la astaxantina. En particular debería suministrarse un procedimiento para reducir los enlaces dobles en la
50 posición $\Delta^{2,3}$ o $\Delta^{2',3'}$ de la astacina de manera estereoselectiva hasta astaxantina. También la reacción estereoselectiva debería ser ejecutable fácilmente y ser transferible a una escala industrial. Además, la reacción debería contener tan pocas etapas de procedimiento o de procesamiento como fuera posible y ser conveniente en costes.

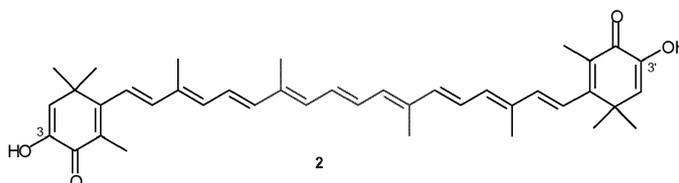
Además, existe un objetivo de encontrar un novedoso precursor como material de partida para la síntesis de astaxantina, en el que el centro de asimetría en la posición 3, 3' de la astaxantina sea configurado opcionalmente de modo racémico, o (S) o (R).

5 Los rasgos principales de la solución de la invención para estos objetivos surgen de las reivindicaciones 1 y 15. Los acondicionamientos son objetivo de las reivindicaciones 2 a 14.

Los objetivos mencionados anteriormente se consiguen con un procedimiento para la preparación de astaxantina de la fórmula 1,

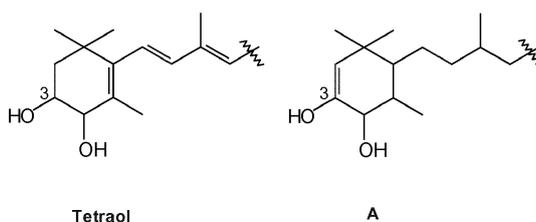


10 en la que el centro de asimetría en la posición 3 y 3' es racémico o en cada caso tiene configuración (S) o (R) y los enlaces dobles exocíclicos tienen configuración E o E y/o Z. Este procedimiento se distingue de acuerdo con la invención porque la astacina de la fórmula 2,



15 en la cual los enlaces dobles exocíclicos tienen configuración E o E y/o Z, reacciona con un agente reductor de manera no estereoselectiva o estereoselectiva, en el que el agente reductor es al menos un compuesto que es elegido de entre el grupo consistente en un alcohol secundario; ácido fórmico, las sales del ácido fórmico.

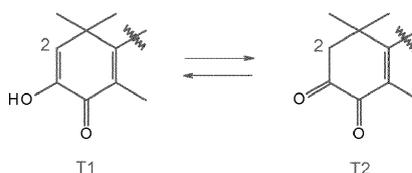
No era de prever un resultado así, porque aparte del carbonilo enolizado en la posición 3 y/o 3' el experto asumía que al menos uno de los otros grupos funcionales del compuesto 2, es decir el carbonilo en posición 4 o 4' y/o al menos uno de los enlaces dobles exocíclicos estaba reducido así mismo. El experto esperaba que con catalizadores de níquel surgiera el siguiente tetraol y con catalizadores de paladio, compuestos del tipo A.



20 "No estereoselectiva" significa que mediante el agente reductor la reacción enunciada del reactivo conduce a un producto sin ninguna preferencia estérica.

25 Se entiende por "estereoselectiva" que el agente reductor genera productos, es decir enantiómeros o diastereoisómeros, que en el lugar de la reducción (en el estereocentro) forman predominantemente sólo una configuración, en tanto sea posible exclusivamente una configuración.

La astacina 2 de la invención usada como compuesto de partida es entendida como tautómero de dicetona, de acuerdo con la ecuación que se ve a continuación.

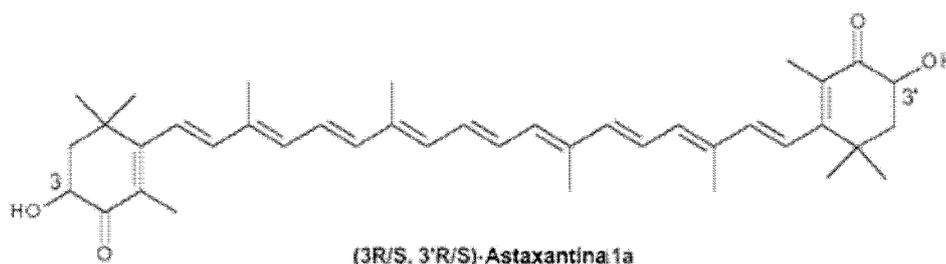


30 Por ello, en el sentido de esta invención, el concepto "astacina" no incluye el tautómero T1 sino en cada caso siempre también el tautómero T2.

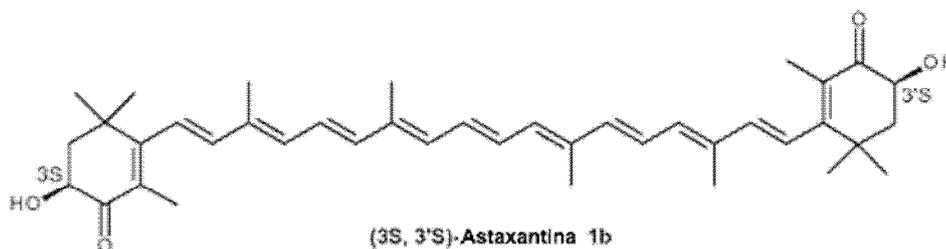
Además, el concepto "astacina de la fórmula 2" o "astacina 2" comprende no sólo el isómero todo trans, como muestra la estructura anterior, sino cualquier isómero Z, que se derive del isómero todo trans así como mezclas de al menos dos de estos isómeros. "Isómero Z" significa que al menos uno de los enlaces dobles exocíclicos de la astacina 2 está presente en la conformación Z.

- 5 Se entiende por "astaxantina de la fórmula 1" o "astaxantina 1", aparte del isómero todo trans, también todo isómero Z mostrado como la estructura anterior, que se deriva del isómero todo trans así como mezclas de al menos dos de estos isómeros. "Isómero Z" significa que al menos uno de los enlaces dobles exocíclicos de la astaxantina 1 está presente en la conformación Z.

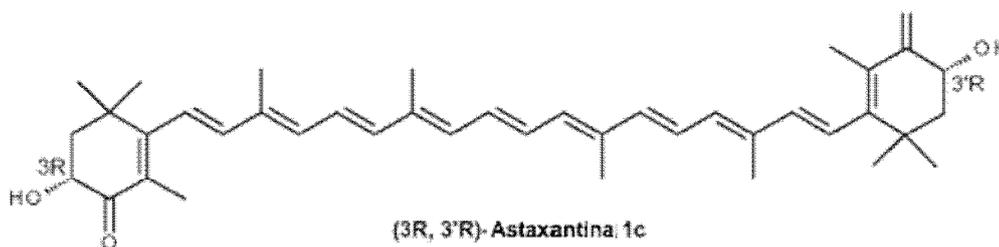
- 10 La astaxantina de la fórmula 1 como se definió en el último párrafo es, respecto a su estereoquímica, divisible en la posición 3, 3' en la "astaxantina de la fórmula 1a"



bajo la cual se entiende toda mezcla racémica en referencia a las posiciones 3, 3' o también la forma meso; en la "astaxantina de la fórmula 1b"



- 15 y en la "astaxantina de la fórmula 1c"



También las fórmulas 1a, 1b y 1c de la astaxantina comprende en cada caso el isómero todo trans, cualquier isómero Z así como mezclas de al menos dos de estos isómeros, así como se explicó previamente para el concepto "astaxantina de la fórmula 1" o "astaxantina 1".

- 20 El concepto agente reductor comprende todos los compuestos que son adecuados para transformar astacina 2 en astaxantina 1. En un perfeccionamiento preferido, se entiende por el concepto agente reductor todos los compuestos que transforman astacina 2 en astaxantina 1, sin que se transformen otros grupos funcionales de la astacina 2.

- 25 Una continuación de la invención prevé que el agente reductor es al menos un compuesto que es elegido de entre el grupo consistente en hidrógeno gaseoso; un alcohol secundario, preferiblemente isopropanol o butano-2-ol; ácido fórmico, las sales del ácido fórmico, en particular formiato alcalino, alcalinotérreo o de amonio o un formiato

de mono-, di-, tri- o tetra alquil ($C_1 - C_4$) amonio.

Un alcohol secundario es un compuesto en el cual en el átomo de C se encuentran en sí mismo invariablemente dos grupos alquilo, en el que alquilo incluye todo grupo con la fórmula molecular C_nH_{2n+1} . Los alcoholes secundarios son elegidos de entre el grupo consistente en propano-2-ol, butano-2-ol, 3-metilbutano-2-ol, 3,3-dimetilbutano-2-ol, pentano-2-ol, pentano-3-ol, 2-metilpentano-3-ol, 3-metilpentano-2-ol, 4-metilpentano-2-ol, 2,2-dimetilpentano-3-ol, 2,4-dimetilpentano-3-ol, 3,3-di-metilpentano-2-ol, 4,4-dimetilpentano-2-ol, 2,2,4-trimetilpentano-3-ol, 2,2,4,4-tetrametil-pentano-3-ol, hexano-2-ol, hexano-3-ol, 2-metilhexano-3-ol, 3-metilhexano-2-ol, 4-metilhexano-2-ol, 4-metilhexano-3-ol, 4-etilhexano-3-ol, 5-metilhexano-2-ol, 5-metilhexano-3-ol, 2,2-dimetilhexano-3-ol, 2,4-dimetilhexano-3-ol, 2,5-dimetilhexano-3-ol, 4-isopropil-2-metilhexano-3-ol, 2,2,5,5-tetrametilhexano-3-ol, heptano-2-ol, heptano-3-ol, 2-metilheptano-3-ol, 2-metilheptano-4-ol, 3-metilheptano-2-ol, 4-metilheptano-2-ol, 4-metilheptano-3-ol, 5-metilheptano-2-ol, 5-metilheptano-3-ol, 6-metilheptano-2-ol, 2,2-dimetilheptano-3-ol, 2,6-dimetilheptano-3-ol, 2,6-dimetilheptano-4-ol, 3,5-dimetilheptano-4-ol, 3,6-dimetilheptano-2-ol, 2,5,6-trimetilheptano-4-ol, octano-2-ol, octano-3-ol, octano-4-ol, 2-metiloctano-4-ol, 2-metiloctano-5-ol, 3-metiloctano-2-ol, 3-metiloctano-4-ol, 2,2-dimetiloctano-3-ol, 2,4-dimetiloctano-3-ol, 2,6-dimetiloctano-3-ol, 3,7-dimetiloctano-2-ol, nonano-2-ol, nonano-4-ol, nonano-5-ol, nonano-3-ol, 2-metilnonano-4-ol, 2-metilnonano-3-ol, 3-metilnonano-2-ol, 5-metilnonano-4-ol, 5-etilnonano-2-ol, 5-butilnonano-2-ol, 2,2-dimetilnonano-3-ol, 2,6,8-trimetilnonano-4-ol, decano-2-ol, decano-3-ol, decano-4-ol, decano-5-ol, 2-metildecano-3-ol, 5-metildecano-4-ol, undecano-2-ol, undecano-3-ol, undecano-5-ol, undecano-6-ol, 2-metilundecano-3-ol, 5-metilundecano-6-ol, 6-metilundecano-5-ol, 6-pentilundecano-5-ol, 7-etil-2-metilundecano-4-ol, dodecano-2-ol, dodecano-3-ol, dodecano-5-ol, dodecano-4-ol, dodecano-6-ol, 2-metildodecano-3-ol, 3,7,11-trimetildodecano-4-ol, tridecano-2-ol, tridecano-3-ol, tridecano-4-ol, tridecano-7-ol, 2-metiltridecano-3-ol, tetradecano-2-ol, tetradecano-3-ol, tetradecano-4-ol, tetradecano-6-ol, 2-metiltetradecano-3-ol, 3,7-dimetilpentadecano-2-ol, 6,10,14-trimetilpentadecano-2-ol, hexadecano-2-ol, hexadecano-6-ol, 9-octilheptadecano-10-ol, dicaprilalcohol.

Entre estos alcoholes secundarios se prefieren los alcoholes isopropanol y/o butano-2-ol, puesto que por un lado son obtenibles de manera conveniente en costes y por otro lado en la reducción forman acetona o metiletilcetona, dos solventes que debido a sus bajos puntos de ebullición se dejan separar fácilmente. Además proveen una solubilidad parcial de los compuestos 1 y 2.

En otra modificación, preferiblemente el agente reductor es al menos un compuesto que es elegido de entre el grupo de ácido fórmico y/o sales del ácido fórmico. Estos compuestos tienen precio conveniente de adquisición. Además, en su reducción liberan dióxido de carbono, el cual puede ser liberado del recipiente de reacción de manera continua o también al final de la reacción, sin gran problema. Para ello es posible una conducción de la reacción instrumental, simple y enfocada. Además se simplifica considerablemente el procesamiento de la mezcla de reacción y con ello se reducen los costes del procedimiento de fabricación.

Las sales del ácido fórmico son todos los compuestos que contienen un anión formiato y como ion contrario un catión orgánico o inorgánico.

Un formiato de mono-, di- tri- o tetra ($C_1 - C_4$) alquilamonio contiene un anión formiato y un catión que porta nitrógeno, como ion contrario. El catión que porta nitrógeno es un ion amonio, el cual, aparte de nitrógeno, contiene cuatro átomos de hidrógeno o en lugar de hidrógeno exhibe uno (mono), dos (di) tres (tri) o cuatro (tetra) grupos alquilo. El al menos un grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_4 , es decir es elegido de entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, isobutilo, tert.-butilo.

Para la invención de acuerdo con el procedimiento, las sales bien adecuadas y baratas del ácido fórmico comprenden formiato de trimetilamonio, formiato de trietilamonio, formiato de tri-n-butilamonio, formiato de etildiisopropilamonio, formiato de tetrabutilamonio o una mezcla de al menos dos de estas sales.

Se prefiere particularmente como agente reductor una sal alcalina o alcalinotérrica o una sal de amonio del ácido fórmico o una mezcla de al menos dos de estos compuestos. Aparte del dióxido de carbono gaseoso, en la reducción con esos agentes reductores surgen productos secundarios que se disuelven en una fase polar o también están presentes como sal precipitada. Mediante ello ocurre de modo particularmente suave una separación del producto de reacción.

En una forma de realización preferida mejorada de modo particular el agente reductor es al menos un compuesto que es elegido de entre el grupo consistente en formiato de sodio, formiato de potasio, formiato de magnesio, formiato de calcio y, entre las sales de amonio, las de amoniaco, por consiguiente formiato de amonio. Estos agentes reductores comparten que son muy convenientes en costes, porque los formiatos de sodio, potasio, magnesio y calcio, así como el de amoniaco son fácilmente accesibles y se adquieren de diferentes oferentes. El formiato de amonio ofrece además como ventaja que a elevada temperatura, libera amoniaco. Visto así, con el final de la reacción, mediante calentamiento se descompone y libera el exceso de formiato de amonio.

En otra variante el agente reductor es elegido de entre el grupo de los formiatos de aminas primarias, en particular del formiato de al menos una de las aminas metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, sec.-butilamina, tert.-butilamina, isobutilamina, n-pentilamina, anilina, bencilamina.

- 5 En otro acondicionamiento de la invención, el agente reductor es al menos un compuesto que es elegido de entre el grupo consistente en aminas secundarias o terciarias del ácido fórmico. Las aminas secundarias del ácido fórmico se forman a partir de un ion formiato como anión y una N,N-dialquilamina con protonación simple, como catión.

Las aminas secundarias del ácido fórmico comprenden el formiato de la dimetilamina, de la dietilamina, de la di-n-propilamina, de la di-n-butilamina o una mezcla de al menos dos de estos compuestos.

- 10 Las aminas terciarias del ácido fórmico consisten en un ion formiato como anión y una N,N,N-trialquilamina con protonación simple, como catión.

Las aminas terciarias del ácido fórmico comprenden el formiato de la trimetilamina, la trietilamina, la tri-n-propilamina, la tri-n-butilamina, la etildiisopropilamina o una mezcla de al menos dos de estos compuestos.

- 15 En todavía otra modificación de la invención, el agente reductor es al menos un compuesto que es elegido de entre el grupo de las sales de amonio cuaternario del ácido fórmico. Las sales de amonio cuaternario del ácido fórmico son compuestos que consisten en un ion formiato como anión y un ion N,N,N,N-tetra alquilamonio como catión.

Las sales cuaternarias del ácido fórmico comprenden por ejemplo formiato de tetraetilamonio, formiato de tetrabutilamonio, formiato de triisopropiletilamonio.

- 20 En otro acondicionamiento, el agente reductor es preferiblemente al menos un compuesto que es elegido de entre el grupo de las sales del ácido fórmico, en el que las sales son generadas *in situ* mediante neutralización de ácido fórmico con una base correspondiente. Esta base es elegida de entre el grupo de amoníaco y/o aminas primarias y/o aminas secundarias y/o aminas terciarias. Las sales del ácido fórmico generadas de este modo son siempre entonces particularmente ventajosas cuando la formación de sal debiera ocurrir sólo lentamente o cuando debieran usarse compuestos salinos, que no se adquieren fácilmente por compra.

- 25 En otra forma de realización, el agente reductor es preferiblemente al menos un compuesto que es elegido de entre el grupo de las sales del ácido fórmico, en el que las sales son usadas como tal. Tales sales han probado ser siempre convenientes, si son obtenibles baratas y bien almacenables y no tiene que regularse una concentración mínima o máxima de estas sales dependiente de la reacción, mediante formación *in situ*.

- 30 El procedimiento de la invención es continuado mediante reacción no estereoselectiva o estereoselectiva de la astacina 2 con el agente reductor en presencia de un catalizador de metal de transición, preferiblemente en presencia de un catalizador de metal de transición aquiral u ópticamente activo. Esto significa que en otra realización de la invención, el objetivo formulado anteriormente se solucionó mediante una hidrogenación catalizada por metal de transición, en la que como catalizadores se usan opcionalmente catalizadores de metales de transición de enantiómero puro o enriquecidos en enantiómero, aquirales. Estos catalizadores aceleran
35 claramente la reducción de la invención y aportan con ello a la reducción de costes.

Se entiende por un catalizador de metal de transición como un compuesto que acelera una reacción. Contiene al menos un metal de transición, es decir al menos un metal del tercero al doceavo grupos del sistema periódico y al menos un ligando.

- 40 Un catalizador ópticamente activo de metal de transición es así mismo un compuesto que acelera una reacción. Contiene al menos un metal de transición del tercero al doceavo grupo del sistema periódico así como al menos un ligando ópticamente activo.

Los ligandos ópticamente activos son aquellos ligandos que están en capacidad de girar más o menos el plano de polarización de un rayo de luz polarizada lineal.

- 45 Se ha mostrado que el catalizador de metal de transición, con un metal de transición que es elegido de entre el grupo consistente en Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Mn, Re, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag y Au, se usa para el procedimiento de la invención. Los metales de transición Zr, Nb, Mo, W, Ru, Co, Rh, Ir, Ni, Pd son, debido a su disponibilidad relativa y/o su propensión a la reacción, particularmente adecuados, en particular los metales de transición Mo, Ru, Co, Rh, Ir, Ni, Pd. Se obtuvieron resultados particularmente buenos con los metales de transición Ru, Ir, Ni, Pd para el correspondiente arreglo de ligandos. En los estudios ejecutados exclusivamente
50 el rutenio (Ru) ha probado ser particularmente adecuado para el procedimiento de la invención, porque pudieron obtenerse elevados rendimientos de astaxantina 1, sin que al respecto los grupos carbonilo en la posición 4 así como otros grupos funcionales de la astacina 2 reaccionen de manera apreciable, preferiblemente en general no

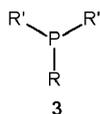
hayan reaccionado.

5 Preferiblemente el catalizador de metal de transición, que es adecuado para la reducción del enlace doble en la posición $\Delta^{2,3}$ (equivalente a un grupo ceto en posición 3) de la astacina 2 hasta el correspondiente alcohol secundario, contiene un átomo de metal de transición y por lo menos un ligando opcionalmente aquiral u ópticamente activo. Como átomos de metal de transición entran en consideración en principio todos los metales de transición, como por ejemplo Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Mn, Re, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag o Au, que pueden formar un catalizador adecuado de metal de transición.

10 Un avance del procedimiento de la invención prevé que el catalizador de metal de transición contenga al menos un ligando, que es elegido de entre aminas y/o fosfanos. En particular el ligando es elegido de entre aminas y/o fosfanos y/o compuestos aromáticos y/o halogenuros. Al respecto, los compuestos aromáticos son unidos de modo complejo al metal de transición y de modo opcional en forma covalente a un ligando de amina o de fosfano. Tales especies han probado ser del mismo modo particularmente adecuadas, cuando se coordina con un metal de transición.

15 En particular se estableció que la astacina 2 reacciona entonces con el agente reductor en presencia de un catalizador de metal de transición, de modo particular de manera no estereoselectiva o estereoselectiva; preferiblemente en presencia de un catalizador ópticamente activo de metal de transición, cuando el metal de transición del catalizador de metal de transición es rutenio (Ru) y el ligando es elegido de entre aminas.

El ligando fosfano es preferiblemente un fosfano de la fórmula general 3,

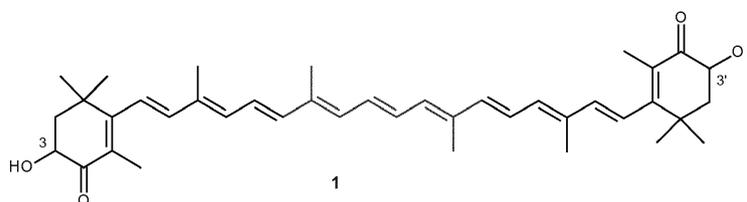


20 en la que R, R' y R" son elegidos independientemente uno de otro de entre el grupo consistente en un radical alquilo C₁-C₄, fenilo, arilo sustituido una a cuatro veces con alquilo C₁-C₄; se prefiere un triarilfosfano y de modo muy particular preferiblemente trifenilfosfano.

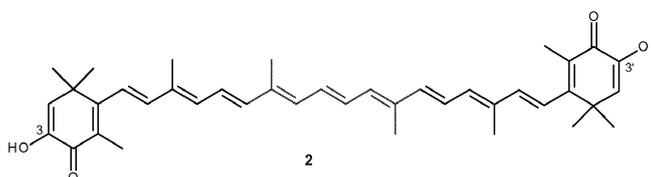
25 Alquilo C₁-C₄ significa un grupo que es elegido de entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, isobutilo, tert.-butilo. Arilo comprende todos los cuerpos básicos aromáticos, en particular fenilo y bencilo. Arilo sustituido con alquilo C₁-C₄ representa un arilo, como se definió anteriormente, que está unido a uno, dos, tres, cuatro o cinco radicales alquilo C₁-C₄, como se definió anteriormente.

30 El siguiente condicionamiento del procedimiento de la invención presenta bajo protección un aspecto sobresaliente. Reclama que el catalizador de metal de transición contiene al menos un ligando, el cual es elegido de entre el grupo consistente en H₂N-CH₂-CH₂-OH, MeHN-CH₂-CH₂-OH, H₂N-CH₂-CH₂-NH₂, TsNH-CH₂-CH₂-NH₂, TsNH-CH₂-CH₂-NH-(CH₂)_n-O_m-(CH₂)_o-arilo con n = 1 - 4, m = 0 o 1 y o = 1 - 4 y arilo = compuesto ópticamente activo de fenilo o mono-, di-, tri-alquilo C₁ - C₄ fenilo. En general pudo obtenerse con ese tipo de ligandos astaxantina 1a racémica en rendimientos de 63,7 %, como en se muestra en el ejemplo 2.

Por ello, un avance particular de la invención para un procedimiento para la preparación de astaxantina de la fórmula 1



en el que el centro de asimetría en posición 3 y 3' es racémico, o tiene configuración (S)- o (R) y los enlaces dobles exocíclicos tienen configuración E o E y/o Z, prevé que la astacina de la fórmula 2,



en la cual los enlaces dobles exocíclicos tienen configuración E o E y/o Z, reaccione de manera no estereoselectiva o estereoselectiva con un agente reductor que es elegido de entre el grupo consistente en ácido fórmico y/o las sales del ácido fórmico, isopropanol, butano-2-ol, en presencia de un catalizador de metal de transición, en el que el catalizador de metal de transición contiene rutenio (Ru) como metal de transición y al menos un ligando, el cual es elegido de entre el grupo consistente en $H_2N-CH_2-CH_2-OH$, $MeHN-CH_2-CH_2-OH$, $H_2N-CH_2-CH_2-NH_2$, $TsNH-CH_2-CH_2-NH_2$, $TsNH-CH_2-CH_2-NH-(CH_2)_n-O_m-(CH_2)_o-Ar$ con $n = 1 - 4$, $m = 0$ o 1 y $o = 1 - 4$ y arilo = fenilo o compuesto ópticamente activo de mono-, di-, triarilo-C₁ - C₄-fenilo.

Según este procedimiento de acuerdo con la invención, el cual describe una reducción no estereoselectiva y, en el caso de los compuestos ópticamente activos, una reducción no estereoselectiva o una reducción estereoselectiva, se preparan mezclas racémicas de astaxantina 1, que son suficientes para muchas aplicaciones.

Los catalizadores de metales de transición necesarios para las mezclas racémicas son generados por ejemplo mediante reacción de un compuesto adecuado de rutenio como por ejemplo $[RuX_2(\eta^6-Ar)]_2$ con un ligando adecuado, en el que X es un átomo de halógeno como flúor, cloro, bromo o yodo, y Ar representa benceno o un derivado de benceno sustituido, en particular un derivado de benceno sustituido con radicales alquilo C₁-C₄. Alquilo C₁-C₄ posee el significado indicado ya anteriormente.

Sin embargo, aparte de astaxantina ópticamente inactiva, existe también necesidad por astaxantina ópticamente activa.

Por ello en el procedimiento de acuerdo con la invención se usa de modo particularmente preferido un catalizador ópticamente activo de metal de transición, el cual contiene un átomo de metal de transición y por lo menos un ligando ópticamente activo, en el que el átomo de metal de transición es rutenio (Ru). Esto significa que la astaxina 2 reacciona de manera estereoselectiva con el agente reductor en presencia de un catalizador ópticamente activo de metal de transición, en el que el catalizador de metal de transición contiene un átomo de metal de transición y por lo menos un ligando ópticamente activo y el átomo de metal de transición es rutenio (Ru).

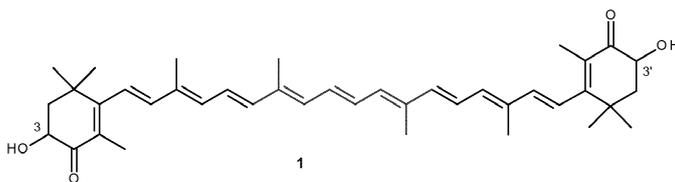
Los catalizadores de rutenio quirales preferidos, en particular ópticamente activos son generados por ejemplo mediante reacción de un compuesto adecuado de rutenio como por ejemplo $[RuX_2(\eta^6-Ar)]_2$ con ligando quiral adecuado, en particular ópticamente activo, en el que X representa un átomo de halógeno como flúor, cloro, bromo o yodo, y Ar representa benceno o un derivado de benceno sustituido, en particular un derivado de benceno sustituido con radicales alquilo C₁-C₄. Alquilo C₁-C₄ posee el significado ya indicado anteriormente.

El catalizador quiral de rutenio, en particular ópticamente activo se distingue preferiblemente porque el ligando ópticamente activo es una amina ópticamente activa o un aminoácido ópticamente activo. Son ejemplos de aminas ópticamente activas, que pueden reaccionar con un compuesto adecuado de rutenio, en particular $[RuX_2(\eta^6-Ar)]_2$ hasta dar el complejo catalíticamente activo, $H_2N-CHPh-CHPh-OH$, $H_2N-CHMe-CHPh-OH$, $MeHN-CHMe-CHPh-OH$, $TsNH-CHPh-CHPh-NH_2$, (1S,2S)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, (1R,2R)- N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, N-[(1S,2S)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida o N-[(1R,2R)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida en particular (1S,2S)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, (1R,2R)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, N-[(1S,2S)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida o N-[(1R,2R)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida.

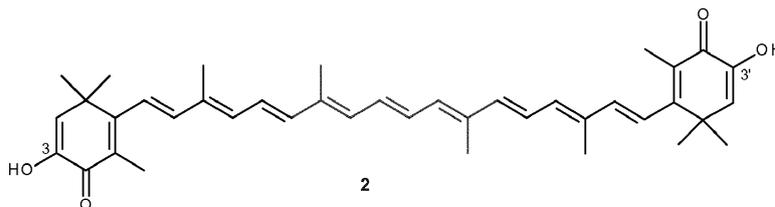
Por ello, otra modificación importante de la invención prevé que el catalizador de metal de transición contenga al menos un ligando que es elegido de entre el grupo consistente en una amina ópticamente activa, en particular $H_2N-CHPh-CHPh-OH$, $H_2N-CHMe-CHPh-OH$, $MeHN-CHMe-CHPh-OH$, $TsNH-CHPh-CHPh-NH_2$, (1S,2S)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, (1R,2R)- N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, N-[(1S,2S)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, N-[(1R,2R)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, un aminoácido ópticamente activo; y el cual es elegido preferiblemente de entre el grupo consistente en $H_2N-CHPh-CHPh-OH$, $H_2N-CHMe-CHPh-OH$, $MeHN-CHMe-CHPh-OH$, $TsNH-CHPh-CHPh-NH_2$, (1S,2S)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, (1R,2R)- N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, N-[(1S,2S)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, N-[(1R,2R)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida. Los ligandos preferidos se distinguen porque forman de manera particularmente solícita un complejo con el metal de transición. Este complejo de metal de transición es muy estable bajo las condiciones del procedimiento de la invención.

Si el catalizador de metal de transición de acuerdo con la invención contiene los ligandos mencionados en el último párrafo, se abre una ruta simple y eficiente para preparar astaxantina 1 fuertemente enriquecida en estereoisómero o incluso pura en estereoisómero, en buenos rendimientos a partir de astaxina 2, como se muestra posteriormente.

Por ello es también un avance particularmente importante esencial para la invención. Comprende un procedimiento para la preparación de astaxantina de la fórmula 1



en el que el centro de asimetría en posición 3 y 3' tiene la configuración (S) o (R) y los enlaces dobles exocíclicos tiene la configuración E o E y/o Z, en el cual reacciona de manera estereoselectiva astaxina de acuerdo con la invención de la fórmula 2,



5 en la cual los enlaces dobles exocíclicos tienen la configuración E o E y/o Z, con un agente reductor, el cual es elegido de entre el grupo consistente en ácido fórmico, las sales de ácido fórmico, isopropanol o butano-2-ol, en presencia de un catalizador ópticamente activo de metal de transición, preferiblemente puro en enantiómeros, en el que el catalizador ópticamente activo de metal de transición, preferiblemente puro en enantiómeros, contiene rutenio (Ru) como metal de transición y al menos un ligando que es elegido de entre el grupo consistente en H₂N-CHPh-CHPh-OH, H₂N-CHMe-CHPh-OH, MeHN-CHMe-CHPh-OH, TsNH-CHPh-CHPh-NH₂, (1S,2S)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, (1R,2R)- N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, N-[(1S,2S)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, N-[(1R,2R)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, un aminoácido ópticamente activo.

15 Los en cada caso otros estereoisómeros, es decir el en cada caso otro enantiómero o el diaestereoisómero de la astaxantina 1, surgen en este procedimiento sólo en muy pequeñas cantidades y preferiblemente, en general no lo hacen.

Si por ejemplo en el procedimiento de acuerdo con la invención se usa (1S,2S)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina como ligando ópticamente activo, entonces se obtiene en mayor pureza de enantiómero el compuesto de la fórmula (3S, 3'S-1b), mientras por uso de (1R,2R)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina como ligando ópticamente activo, se genera el compuesto de la fórmula (3R, 3'R-1c).

Se ha enfatizado para el procedimiento de acuerdo con la invención, que la mayoría de los catalizadores de metales de transición, inclusive la mayoría de los catalizadores quirales de metales de transición, son particularmente eficientes cuando al menos uno de sus ligandos tiene desprotonación simple.

25 De modo particular se prefiere también un catalizador quiral de rutenio, en el que el ligando ópticamente activo es obtenible mediante desprotonación simple de H₂N-CHPh-CHPh-OH, H₂N-CHMe-CHPh-OH, MeHN-CHMe-CHPh-OH o TsNH-CHPh-CHPh-NH₂, en particular mediante desprotonación simple de (1S,2S)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina o (1R,2R)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina.

30 Por ello, un acondicionamiento del procedimiento de acuerdo con la invención prevé que el ligando elegido, en particular el ligando elegido de aminas, sea desprotonado, preferiblemente desprotonado una vez.

En una realización modificada el procedimiento de la invención prevé que el catalizador de metal de transición contenga al menos un ligando, el cual es elegido de entre el grupo consistente en H₂N-CH₂-CH₂-OH, MeHN-CH₂-CH₂-OH, H₂N-CH₂-CH₂-NH₂, TsNH-CH₂-CH₂-NH₂, TsNH-CH₂-CH₂-NH-(CH₂)_n-O_m-(CH₂)_o-arilo con n = 1 - 4, m = 0 o 1 y o = 1 - 4 y arilo = fenilo o elemento quiral ópticamente activo mono-, di-, tri- alquilo C₁ - C₄-fenilo, en el que este ligando está unido opcionalmente mediante un enlazador a un compuesto aromático.

35 Todavía otro acondicionamiento del procedimiento de la invención determina que el catalizador de metal de transición contiene al menos un ligando que es elegido de entre el grupo consistente en una amina ópticamente activa, en particular H₂N-CHPh-CHPh-OH, H₂N-CHMe-CHPh-OH, MeHN-CHMe-CHPh-OH, TsNH-CHPh-CHPh-NH₂, (1S,2S)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, (1R,2R)- N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, N-[(1S,2S)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, N-[(1R,2R)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, un aminoácido ópticamente activo; y el cual es elegido preferiblemente de entre el grupo consistente en H₂N-CHPh-CHPh-OH, H₂N-CHMe-CHPh-OH, MeHN-CHMe-CHPh-OH, TsNH-CHPh-CHPh-NH₂, (1S,2S)-N-p-toluenosulfonil-1,2- difeniletildiamina, (1R,2R)- N-p-

toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, N-[(1S,2S)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, N-[(1R,2R)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, en el que este ligando está unido opcionalmente mediante un enlazador a un compuesto aromático.

5 Separar catalizadores de metales de transición de una mezcla de reacción, significa una etapa adicional de filtración o de extracción. Para muchos de estos catalizadores de metales de transición, esta etapa es inevitable, porque ellos perdieron parcial o totalmente su actividad catalítica por cualquier fijación o inmovilización. Sin embargo, algunos catalizadores de metales de transición no detectan una fijación así.

10 Sin embargo, una variante interpretada como muy económica del procedimiento de acuerdo con la invención prevé que el metal de transición sea aplicado sobre un soporte sólido; preferiblemente sobre un soporte sólido que contiene al menos una sustancia que es elegida de entre el grupo consistente en carbono, óxido de aluminio y dióxido de silicio; y con máxima preferencia sobre un soporte sólido que está constituido por al menos una sustancia que es elegida de entre el grupo consistente en carbono, óxido de aluminio y dióxido de silicio.

Con esta realización se evita una separación del catalizador de metal de transición del producto de reacción astaxantina 1, en el sentido de una etapa separada del procedimiento.

15 La reducción de astacina 2 fue intentada con muy diferentes valores de pH, con el resultado de que es posible una transformación completa o casi completa hasta astaxantina 1, sólo en un medio básico.

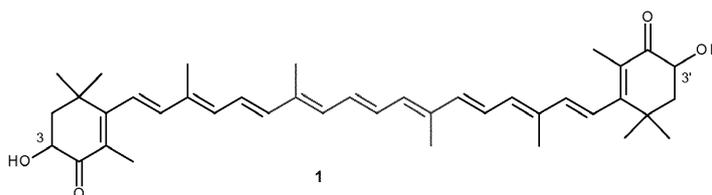
Otro aspecto de la invención prevé por ello que la astacina 2 reaccione de manera no estereoselectiva o estereoselectiva en medio básico, preferiblemente en un intervalo de pH de 8 a 12, con un agente reductor.

Como bases sirven los ligandos de amina ya indicados anteriormente y/o se añade una base adicional.

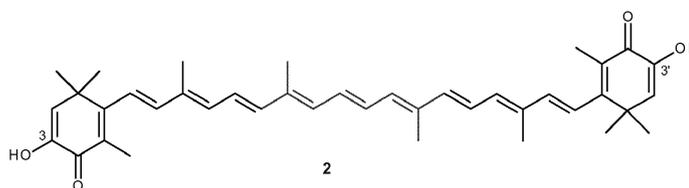
20 Como base, en particular como base adicional, se usa amoníaco, trimetilamina, trietilamina, tri-n-propilamina, tri-n-butilamina, diisopropiletilamina o una mezcla de al menos dos de estos compuestos.

25 Por ello, una realización más precisa de la invención determina que la astacina 2 reaccione de manera no estereoselectiva o estereoselectiva en el intervalo básico, preferiblemente en un intervalo de pH de 8 a 12, con un agente reductor, en el que para ello se usan bases que son elegidas de entre el grupo consistente en amoníaco, trimetilamina, trietilamina, tri-n-propilamina, tri-n-butilamina, diisopropiletilamina o una mezcla de al menos dos de estos compuestos.

En particular esto significa suministrar un procedimiento para la preparación de astaxantina de la fórmula 1



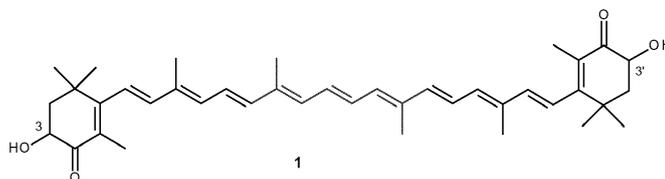
30 en la que el centro de asimetría en posición 3 y 3' es racémico, o tiene configuración (S) o (R) y los enlaces dobles exocíclicos tienen configuración E o E y/o Z, en el cual la astacina de acuerdo con la invención de la fórmula 2,



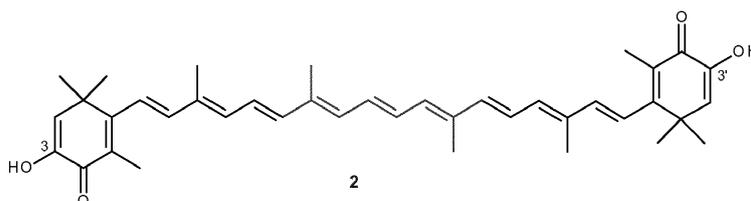
35 en la que los enlaces dobles exocíclicos tienen configuración E o E y/o Z, reacciona de manera no estereoselectiva o estereoselectiva en el intervalo básico, preferiblemente en un intervalo de pH de 8 a 12, con un agente reductor que es elegido de entre el grupo consistente en ácido fórmico y/o las sales del ácido fórmico, isopropanol, butano-2-ol, en presencia de un catalizador de metal de transición, en el que el catalizador de metal de transición contiene rutenio (Ru) como metal de transición y al menos un ligando que es elegido de entre el grupo consistente en H₂N-CH₂-CH₂-OH, MeHN-CH₂-CH₂-OH, H₂N-CH₂-CH₂-NH₂, TsNH-CH₂-CH₂-NH₂, TsNH-CH₂-CH₂-NH-(CH₂)_n-O_m-(CH₂)_o-arilo con n = 1 - 4, m = 0 o 1 y o = 1 - 4 y arilo = fenilo o compuesto ópticamente activo de mono-, di-, tri-alkil C₁ - C₄-fenilo.

40 Una variante para la generación de compuestos enriquecidos en diastereoisómeros/respectivos enantiómeros o

puros en diastereoisómeros/respectivos enantiómeros prevé un procedimiento para la preparación de astaxantina de la fórmula 1,



5 en la que el centro de asimetría en posición 3 y 3' tiene configuración (S)- o (R) y los enlaces dobles exocíclicos tienen configuración E o E y/o Z, en el que la astacina de acuerdo con la invención de la fórmula 2



10 en la que los enlaces dobles exocíclicos tienen configuración E o E y/o Z, reacciona de manera estereoselectiva en el intervalo básico, preferiblemente en un intervalo de pH de 8 a 12, con un agente reductor que es elegido de entre el grupo consistente en ácido fórmico, las sales del ácido fórmico, isopropanol o butano-2-ol, en presencia de un catalizador ópticamente activo de metal de transición, en el que el catalizador ópticamente activo de metal de transición contiene rutenio (Ru) como metal de transición y al menos un ligando que es elegido de entre el grupo consistente en H₂N-CHPh-CHPh-OH, H₂N-CHMe-CHPh-OH, MeHN-CHMe-CHPh-OH, TsNH-CHPh-CHPh-NH₂, (1S,2S)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, (1R,2R)- N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, N-[(1S,2S)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbencil-oxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, N-[(1R,2R)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, un aminoácido ópticamente activo.

15 Si un catalizador de metal de transición de la invención no estuviera en capacidad de mantener su actividad en forma soportada, tiene que trabajarse en fase líquida.

20 Por ello, el procedimiento de acuerdo con la invención es ejecutado en muchos casos usualmente en fase líquida, es decir en por lo menos un solvente o mezcla de solventes. Preferiblemente la fase líquida contiene por lo menos un solvente orgánico, en el que la fase líquida consiste usualmente en más de 50 % en volumen, de solvente orgánico.

Otra variante acondicionada de la invención prevé por eso que la astacina 2 reaccione de manera no estereoselectiva o estereoselectiva en un medio líquido con un agente reductor, preferiblemente en un medio líquido que consiste en más de 50 % en volumen de al menos un solvente orgánico.

25 Se entiende por un medio líquido toda composición líquida de una o varias fases de un solvente o una mezcla de solventes. El medio líquido es elegido por ello de entre el grupo de diclorometano, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, etilencarbonato, propilencarbonato, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etilacetato, n-propilacetato, tolueno, xileno, heptano, hexano, pentano, N-metil-2-pirrolidona, dioxano, 2-metil-tetrahidrofurano, acetonitrilo, metil-tert.-butiléter, diisopropiléter, dietiléter, di-n-butiléter, agua o de una mezcla de al menos dos de estos solventes.

30 Cuando se elige la proporción de solvente orgánico mayor a 50 % en volumen, se disuelven los reactivos de reacción y productos de reacción tan bien, que se garantiza una reacción rápida.

35 En la reacción de la astacina 2 con el agente reductor en presencia del catalizador de metal de transición, frecuentemente surgen sales, incluso por una reacción en el medio básico. Estas se disuelven usualmente bien en agua y se dejan separar entonces fácilmente. Como solvente inorgánico, el medio líquido puede contener por ello en particular agua.

40 Todavía otra variante del procedimiento de la invención determina así que la astacina 2 reaccione de manera no estereoselectiva o estereoselectiva en un medio líquido con un agente reductor, preferiblemente en un medio líquido que consiste en más de 50 % en volumen de al menos un solvente orgánico y como solvente inorgánico contiene agua.

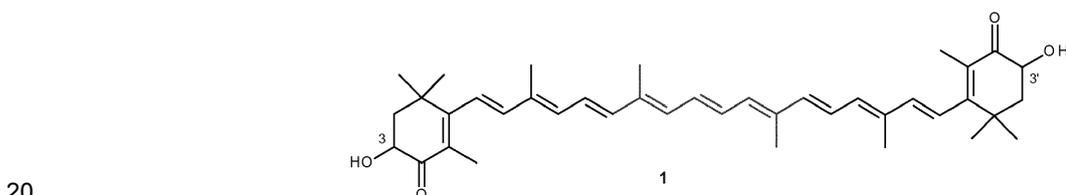
Dependiendo de la composición del medio líquido de diferentes solventes, el medio líquido puede representar un sistema de una fase, de dos fases o también de varias fases.

Las solubilidades y así las velocidades de reacción, se diferencian de un compuesto de partida a otro compuesto de partida. Sin embargo en diversos ensayos se han enfatizado algunos solventes o mezclas de ellos, como particularmente adecuados. Como solventes se usan en particular mezclas de diclorometano, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, así como THF y agua.

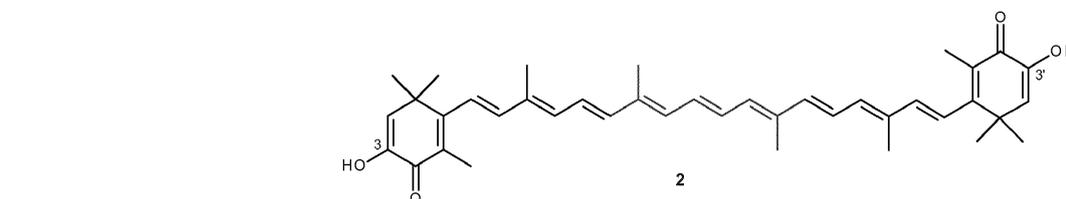
- 5 Un avance de la invención pone por ello bajo protección que el solvente orgánico contiene al menos un compuesto que es elegido de entre el grupo consistente en diclorometano, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, etilencarbonato, propilencarbonato, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etilacetato, n-propilacetato, tolueno, xileno, heptano, hexano, pentano, N-metil-2-pirrolidona, dioxano, 2-metil-tetrahidrofurano, metil-tert.-butiléter, diisopropiléter, dietiléter, di-n-butiléter, acetonitrilo y preferiblemente de entre el grupo
- 10 consistente en diclorometano, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, etilencarbonato, propilencarbonato.

- En múltiples pruebas, la siguiente realización ha probado ser particularmente adecuada respecto al rendimiento y pureza de la astaxantina 1 obtenida. Determina que la astaxina 2 reacciona de manera no estereoselectiva o estereoselectiva en un medio líquido con un agente reductor, preferiblemente en un medio líquido que contiene
- 15 más de 50 % en volumen de al menos un solvente orgánico elegido de entre el grupo consistente en diclorometano, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, propilencarbonato, etilencarbonato y como solvente inorgánico contiene agua.

Otra continuación de la invención conduce después de corto tiempo de reacción, a elevados rendimientos. Comprende un procedimiento para la preparación de astaxantina de la fórmula 1

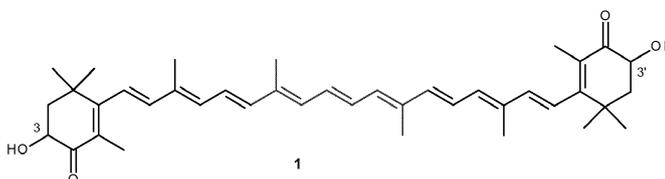


en la que el centro de asimetría en posición 3 y 3' es racémico, o tiene configuración (S) o (R) y los enlaces dobles exocíclicos tienen configuración E o E y/o Z, en el que la astaxina de acuerdo con la invención de la fórmula 2



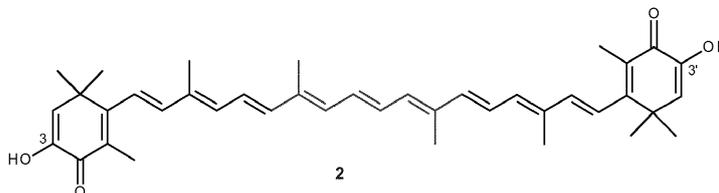
- en la que los enlaces dobles exocíclicos tienen configuración E o E y/o Z, reacciona de manera no estereoselectiva o estereoselectiva en el intervalo básico, preferiblemente en un intervalo de pH de 8 a 12, en un medio líquido, con un agente reductor que es elegido de entre el grupo consistente en ácido fórmico y/o las sales del ácido fórmico, isopropanol, butano-2-ol, en presencia de un catalizador de metal de transición, en el que el catalizador de metal de transición contiene rutenio (Ru) como metal de transición y al menos un ligando que es elegido de entre el
- 30 grupo consistente en $H_2N-CH_2-CH_2-OH$, $MeHN-CH_2-CH_2-OH$, $H_2N-CH_2-CH_2-NH_2$, $TsNH-CH_2-CH_2-NH_2$, $TsNH-CH_2-CH_2-NH-(CH_2)_n-O_m-(CH_2)_o$ -arilo con $n = 1 - 4$, $m = 0$ o 1 y $o = 1 - 4$ y arilo = fenilo o compuesto ópticamente activo de mono-, di-, tri-alkil $C_1 - C_4$ -fenilo, y en el que el medio líquido consiste en más de 50 % en volumen de al menos un solvente orgánico que es elegido de entre el grupo consistente en diclorometano, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, propilencarbonato, etilencarbonato.

- Esto es válido también para la variante para la generación de compuestos altamente enriquecidos en diastereoisómeros/respectivos enantiómeros o puros en diastereoisómeros/respectivos enantiómeros. Describe un procedimiento para la preparación de astaxantina de la fórmula 1,
- 35



en el que el centro de asimetría en posición 3 y 3' tiene configuración (S)- o (R) y los enlaces dobles exocíclicos

tienen configuración E o E y/o Z, en el cual la astacina reacciona de manera estereoselectiva de acuerdo con la invención de la fórmula 2



- 5 en la cual los enlaces dobles exocíclicos tiene la configuración E o E y/o Z, en el intervalo básico, preferiblemente en un intervalo de pH de 8 a 12, en un medio líquido con un agente reductor, que es elegido de entre el grupo consistente en ácido fórmico, las sales de ácido fórmico, isopropanol o butano-2-ol, en presencia de un catalizador ópticamente activo de metal de transición, en el que el catalizador ópticamente activo de metal de transición contiene rutenio (Ru) como metal de transición y al menos un ligando el cual es elegido de entre el grupo
- 10 consistente en H₂N-CHPh-CHPh-OH, H₂N-CHMe-CHPh-OH, MeHN-CHMe-CHPh-OH, TsNH-CHPh-CHPh-NH₂, (1S,2S)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, (1R,2R)- N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, N-[(1S,2S)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, N-[(1R,2R)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, un aminoácido ópticamente activo y en el que el medio líquido consiste en más de 50 % en volumen de al menos un solvente orgánico, que es elegido de entre el grupo consistente en diclorometano, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo,
- 15 propilencarbonato, etilencarbonato.

Otra ventaja del procedimiento de la invención es que también a bajas temperaturas en tiempos apropiados, genera elevados resultados en astaxantina 1. Por ello, es otro objetivo de la invención que la astacina 2 reaccione de manera no estereoselectiva o estereoselectiva a una temperatura de 10 °C a 85 °C; preferiblemente de 20 °C a 60 °C, con un agente reductor.

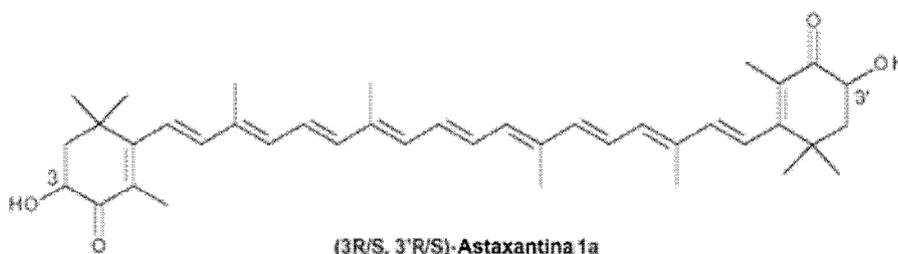
- 20 Evidentemente, el procedimiento de la invención puede ser ejecutado también bajo presión. El intervalo preferido de presión está entre 0 y 1.000 kPa. También bajo presión, el intervalo particularmente preferido de temperatura está en 20 a 60 °C.

- La reacción puede ser ejecutada de manera discontinua en el modo de operar de lote o semilote, o continuamente en aparatos comunes para el experto. Como ejemplos se mencionan recipientes con agitación, cascadas de recipientes con agitación y reactor de tubos.
- 25

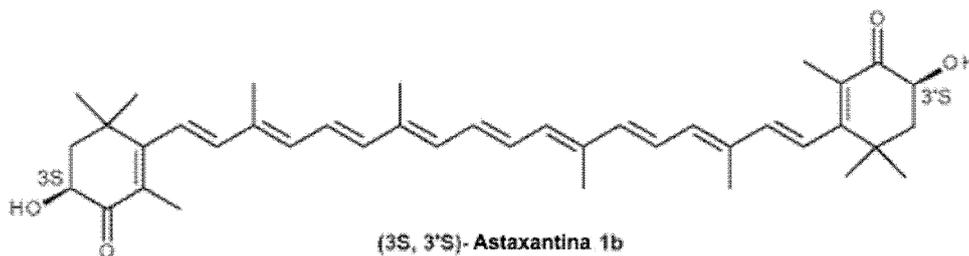
El procesamiento ocurre así mismo bajo los procedimientos corrientes. Se prefieren la extracción y cristalización.

La astacina 2 se usa para la síntesis de astaxantina 1, en la que bajo el concepto de astaxantina caen tanto las mezclas racémicas, como también la forma meso y todos los representantes de enantiómero puro de la astaxantina.

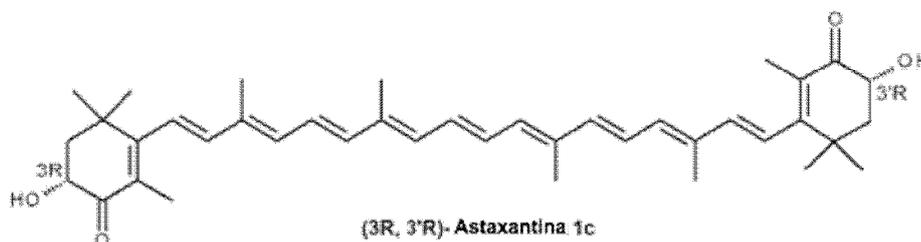
- 30 Por ello, es objetivo de la invención también el uso de astacina 2 como producto intermedio para la preparación de (3R/S, 3'R/S)-astaxantina 1a, en la que los enlaces dobles exocíclicos en 1a tienen configuración E o E y/o Z



y/o de (3S, 3'S)-astaxantina 1b, en la que los enlaces dobles exocíclicos en 1b tienen configuración E o E y/o Z



y/o de (3R, 3'R)-astaxantina 1c, en la que los enlaces dobles exocíclicos en 1c tienen configuración E o E y/o Z.



5 Otros rasgos, particularidades y ventajas de la invención son entregados también en el texto de las reivindicaciones así como a partir de la siguiente descripción de ejemplos de realización.

Ejemplos:

Ejemplo 1: Síntesis de (3S,3'S)-astaxantina (3S,3'S)-1 a partir de astacina 2

10 Se colocan previamente 0,5 g (0,8 mmol) de astacina 2 en 20 ml de diclorometano a 22 °C, se añaden 1,01 g (10,02 mmol) de trietilamina y 5,1 mg (0,01 mmol) de cloro[[[(1S,2S)-(+)-2-amino-1,2-difeniletíl](4-toluenosulfonil)amido](p-cimol)rutenio(II)], se añaden gota a gota 0,37 g (8,01 mmol) de ácido fórmico y se calienta la carga por 7,5 h a 40 °C. Después del enfriamiento a 20 °C se añaden 10 ml de agua, se separan las fases y se lava la fase orgánica con 10 ml de agua. A continuación se concentra ésta en el evaporador rotativo. Se suspende el residuo en 2,7 ml de metanol, se calienta por 4 h a 106 °C y a continuación se concentra nuevamente. Se obtienen 0,523 g (al 71,38 %, requerimiento: 78 %) de (3S,3'S)-astaxantina 1b con un exceso de diastereoisómeros de 98 % y un exceso de enantiómeros de >99 %.

15

Ejemplo 2 síntesis de (3R/S,3'R/S)-astaxantina (3R/S,3'R/S)-1 a partir de astacina 2

20 Se colocan previamente 1,0 g (1,67 mmol) de astacina 2 en 20 ml de diclorometano a 22 °C, se añaden 2,11 g (20,85 mmol) de trietilamina y 8,09 mg (0,02 mmol) de cloro[[2-amino-etil](4-toluenosulfonil)amido](p-cimol)rutenio(II), se añaden gota a gota 0,77 g (16,68 mmol) de ácido fórmico y se calienta la carga por 4,5 h a 40 °C. Después de enfriar a 20 °C se añaden 15 ml de agua, se separan las fases y se lava la fase orgánica con 15 ml de agua. A continuación se concentra ésta en el evaporador rotativo. Se suspende el residuo en 6 ml de metanol, se calienta por 4 h a 106 °C y a continuación se concentra nuevamente. Se obtienen 0,72 g (al 88,1 %, rendimiento: 63,7 %) de (3R/S,3'R/S)-astaxantina 1a.

Ejemplo 3:

25 Se colocan previamente 2,0 g (3,31 mmol) de astacina 2 en 40 ml de diclorometano a 22 °C, se añaden 4,19 g (41,4 mmol) de trietilamina y 21,1 mg (0,03 mmol) de cloro[[[(1R,2R)-(+)-2-amino-1,2-difeniletíl](4-toluenosulfonil)amido](p-cimol)rutenio(II)] y se añaden gota a gota 1,51 g (33,1 mmol) de ácido fórmico a 22 - 35 °C. Se calienta la mezcla de reacción por 7 h a 40 °C. A la carga se añaden 15 ml de agua y se separan las fases. La fase orgánica es lavada con 40 ml de ácido acético al 10 % y 40 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y entonces se concentra en el evaporador rotativo. Se suspende el residuo en 12 ml de metanol, se calienta por 4 h a 106 °C y después del enfriamiento se filtra a 0 °C, se lava con 3 ml de metanol y se seca en cámara de secado al vacío a 20 °C. Se obtienen 1,21 g (al 93,3 %, rendimiento: 57 %) (3R,3'R)-astaxantina 1c con un exceso de diastereoisómeros de 97 % y un exceso de enantiómeros de >99 %.

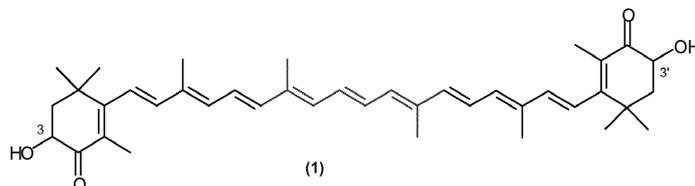
30

35 Se reconoce que la invención se refiere a un procedimiento para la síntesis no estereoselectiva así como para la síntesis estereoselectiva de astaxantina a partir de astacina. Para ello se usa un agente reductor, que es elegido de

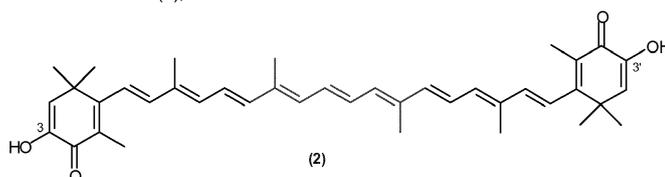
entre el grupo de hidrógeno gaseoso, un alcohol secundario, ácido fórmico así como las sales del ácido fórmico o a partir de una mezcla de al menos dos representantes de las clases de compuestos indicadas anteriormente. Otro objetivo de la invención es el uso de astacina como compuesto de partida para la síntesis de astaxantina.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de astaxantina de la fórmula (1)



5 en la que el centro de asimetría en posición 3 y 3' es racémico o en cada caso tiene la configuración (S) o (R) y los enlaces dobles exocíclicos tienen configuración E o E y/o Z, **caracterizado porque** la astaxantina de la fórmula (2),



en la cual los enlaces dobles exocíclicos tienen configuración E o E y/o Z, reacciona con un agente reductor de manera no estereoselectiva o estereoselectiva,

10 en donde el agente reductor es al menos un compuesto que es elegido de entre el grupo consistente en un alcohol secundario; ácido fórmico, las sales de ácido fórmico.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la astaxantina (2) reacciona de manera no estereoselectiva o estereoselectiva con el agente reductor en presencia de un catalizador de metal de transición.

15 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** el catalizador de metal de transición contiene un metal de transición, que es elegido de entre el grupo consistente en Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Mn, Re, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag y Au.

4. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, **caracterizado porque** el catalizador de metal de transición contiene al menos un ligando que es elegido de entre aminas y/o fosfanos.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** el ligando es un fosfano de la fórmula general (3),



20 en la que R, R' y R'' son elegidos independientemente uno de otro de entre el grupo consistente en al menos uno de los radicales alquilo C₁-C₄, fenilo, arilo sustituido una a tres veces con alquilo C₁ - C₄.

25 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 5, **caracterizado porque** el catalizador de metal de transición contiene al menos un ligando que es elegido de entre el grupo consistente en H₂N-CH₂-CH₂-OH, MeHN-CH₂-CH₂-OH, H₂N-CH₂-CH₂-NH₂, TsNH-CH₂-CH₂-NH₂, TsNH-CH₂-CH₂-NH-(CH₂)_n-O_m-(CH₂)_o-arilo con n = 1 - 4, m = 0 o 1 y o = 1 - 4 y arilo = fenilo o mono-, di-, tri-alquilo C₁ - C₄-fenilo, un compuesto ópticamente activo.

30 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 5, **caracterizado porque** el catalizador de metal de transición contiene al menos un ligando que es elegido de entre el grupo consistente en una amina ópticamente activa, en particular H₂N-CHPh-CHPh-OH, H₂N-CHMe-CHPh-OH, MeHN-CHMe-CHPh-OH, TsNH-CHPh-CHPh-NH₂, (1S,2S)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, (1R,2R)- N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina, N-[(1S,2S)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, N-[(1R,2R)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno sulfonamida, un aminoácido ópticamente activo.

8. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 4, 6 o 7, **caracterizado porque** el ligando está desprotonado.

35 9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 8, **caracterizado porque** el metal de transición es aplicado sobre un soporte sólido.

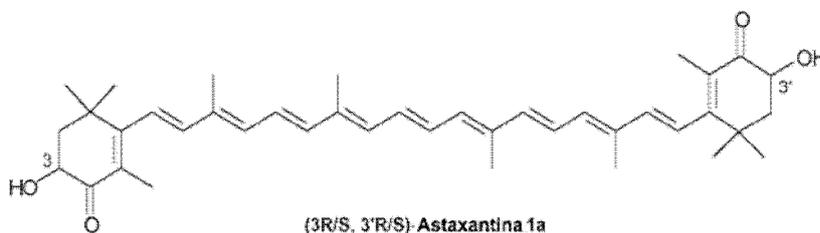
10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** la astacina (2) reacciona de manera no estereoselectiva o estereoselectiva en el intervalo básico con un agente reductor.

11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado porque** la astacina (2) reacciona de manera no estereoselectiva o estereoselectiva en un medio líquido con un agente reductor, preferiblemente en un medio líquido que consiste en más del 50 % en volumen de al menos un solvente orgánico.

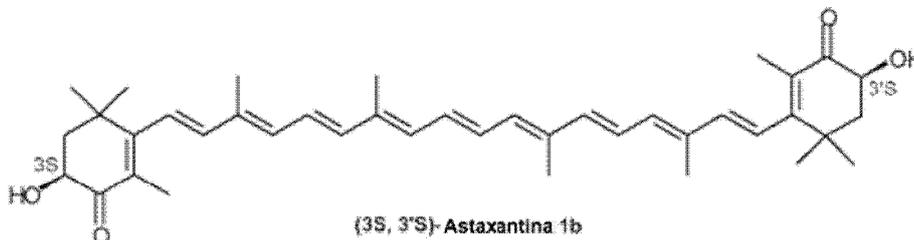
12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado porque** el solvente orgánico contiene al menos un compuesto que es elegido de entre el grupo consistente en diclorometano, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, etilencarbonato y propilencarbonato.

13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** la astacina (2) reacciona de manera no estereoselectiva o estereoselectiva a una temperatura de 10 °C a 85 °C con un agente reductor.

14. Uso de astacina (2) como sustancia intermedia para la preparación de (3R/S, 3'R/S)-astaxantina (1a), en donde los enlaces dobles exocíclicos en (1a) tienen configuración E o E y/o Z



15 y/o de (3S, 3'S)-astaxantina (1b), en donde los enlaces dobles exocíclicos en (1b) tienen configuración E o E y/o Z



y/o de (3R, 3'R)-astaxantina (1c), en donde los enlaces dobles exocíclicos en (1c) tienen configuración E o E y/o Z (1c)

