



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 407**

51 Int. Cl.:
C07C 5/22 (2006.01)
C07C 11/21 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02719721 .9**
86 Fecha de presentación : **24.01.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1358139**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2003**

54 Título: **Isomerización térmica de la licopina.**

30 Prioridad: **26.01.2001 DE 101 03 708**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es: **BASF Aktiengesellschaft**
67056 Ludwigshafen, DE

72 Inventor/es: **Wegner, Christoph y**
John, Michael

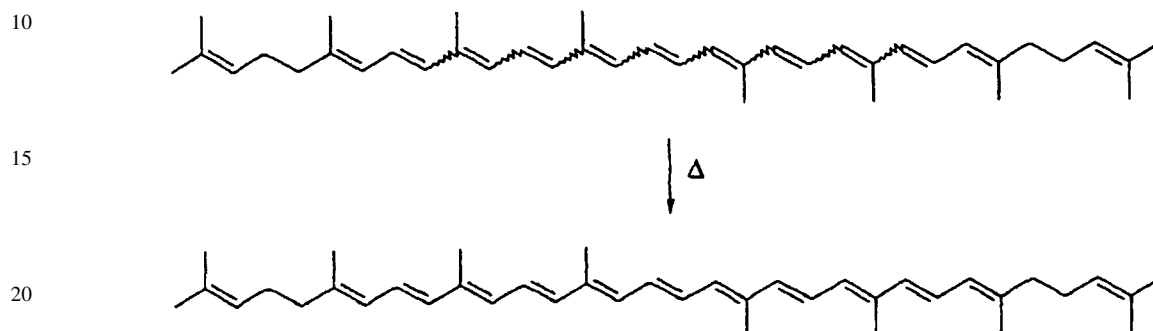
74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Isomerización térmica de la lycopina.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la isomerización térmica de una mezcla de lycopina-todo-E y de su isómero Z con una composición arbitraria. La lycopina es un carotinoide, que tiene un origen natural, entre otras cosas en el tomate.



Hasta hoy día no existe ningún método con el cual pueda transformarse una mezcla de isómeros Z o incluso de cada uno de los isómeros Z individuales de la lycopina, de manera eficaz en la forma todo-E. Los ensayos para realizar esto, por vía fotoquímica o térmica, conducen siempre a una mezcla de diversos isómeros de la lycopina.

La formación preponderante de los isómeros Z en los ensayos, realizados hasta el presente, para transformar la lycopina por vía fotoquímica o por vía térmica en la forma todo-E, se debe a que la molécula de lycopina está fuertemente torsionada en forma de S. Por lo tanto la lycopina como isómero todo-E adquiere solamente una pequeña ventaja energética, desde el punto de vista termodinámico, que es, en el caso de los carotinoides, que tienen la configuración plana, significativamente mayor que en el caso de los correspondientes isómeros Z. Éstos pueden isomerizarse entonces, frecuentemente, por vía térmica en la forma todo-E (por ejemplo en astaxantina). La lycopina, que no tiene esta ventaja energética de la forma todo-E, establece, por lo tanto, un equilibrio de los isómeros, siendo la lycopina-todo-E, en comparación con la gran cantidad de isómeros Z posibles, una forma isómera, casi equivalente desde el punto de vista energético, lo cual tiene como consecuencia valores de todo-E fuertemente descendentes en los ensayos de isomerización (que disminuye hasta que se alcanza el equilibrio).

En la síntesis de la lycopina se forma hasta un 50% del isómero Z, lo cual se debe a que el fosfonio con 15 átomos de carbono, empleado, que está doblemente enlazado sobre el dialdehído con 10 átomos de carbono, tiene una relación E/Z de 4 : 1 y el dialdehído con 10 átomos de carbono, empleado igualmente, presenta una relación E/Z desde 96 : 4 hasta 97 : 3.

Además, se entiende por lycopina E/Z, la lycopina-todo-E con una proporción arbitraria de isómeros Z.

Por este motivo, *todas* las síntesis descritas de la lycopina-todo-E (por ejemplo en las publicaciones EP 895 997, EP 382 067), tratan de impedir la formación de los isómeros Z ya durante la síntesis. Esto es únicamente posible mediante síntesis costosas, en las que tienen que emplearse parcialmente incluso componentes isómeros E puros, costosos.

En la publicación EP 382 067 se ha descrito un procedimiento, según el cual se preparan sales de fosfonio, con 15 átomos de carbono, de ácidos alcanoicos inferiores como productos intermedios, puesto que las sales de los ácidos fuertes proporcionan, básicamente, malas selectividades E/Z y bajos rendimientos en lycopina. Las sales de los ácidos alcanoicos tienen que transformarse de nuevo en los cloruros, como paso previo a la subsiguiente olefinación de Wittig, en un procedimiento costoso, por medio de intercambio de aniones. Para alcanzar una elevada relación E/Z en lycopina se requiere, además, una separación de las partes (Z) de la sal de fosfonio, mediante cristalización.

La tarea de la invención consistía en desarrollar un método eficaz para la isomerización de la forma Z en la forma todo-E, que no presentase los inconvenientes descritos en el estado de la técnica así como que posibilitase el empleo de componentes de síntesis E/Z más económicos.

Según la invención, se resolvió la tarea mediante un procedimiento para la isomerización térmica de una mezcla de lycopina-todo-E y su isómero Z con una composición arbitraria, con aumento de la proporción en todo-E, caracterizado porque la isomerización tiene lugar en un disolvente polar, en el que la lycopina sea sólo difícilmente soluble.

El objeto de la invención consiste, por lo tanto, en un procedimiento para la isomerización térmica de la lycopina-todo-E y de su isómero Z, en cualquier composición, para aumentar la proporción en todo-E, caracterizado porque la isomerización tiene lugar en un disolvente polar.

Los ensayos, realizados hasta ahora, para la isomerización de la licopina se han llevado a cabo siempre en soluciones. Sin embargo, puesto que la estabilidad termodinámica del isómero todo-E de la licopina no tiene, en este caso, ninguna ventaja energética o únicamente tiene una ventaja energética despreciablemente pequeña, debido a su configuración torsionada, se establece siempre una mezcla de muchos isómeros Z.

En el procedimiento, según la invención, se emplea una suspensión de licopina en un disolvente polar, en el que la licopina sea sólo difícilmente soluble.

Como disolventes polares se emplearán los alcoholes, tales como los alcoholes con 1 a 8 átomos de carbono, los dioles, los polioles, las amidas, los carbonatos, los sulfóxidos o el agua.

Los alcoholes con 1 a 8 átomos de carbono son, por ejemplo, el metanol, el etanol, el etilenglicol, la glicerina, el propanol, el isopropanol, el butanol, el terc.-butanol, el pentanol, el hexanol, el heptanol o el octanol, preferentemente se emplearán el metanol, el etanol o el butanol. Como diol puede emplearse, por ejemplo, el etilenglicol. Por poliol se entenderá, por ejemplo, el polietilenglicol. Las amidas son, por ejemplo, la formamida, la acetamida, la metilformamida, la metilacetamida, la dimetilformamida, la dimetilacetamida o la γ -butirolactona. Por carbonatos se entenderán, por ejemplo, el carbonato de etileno o el carbonato de propileno. Como sulfóxidos podrá emplearse, por ejemplo, el dimetilsulfóxido.

El hecho de que la licopina-todo-E cristalice de una manera mucho mejor que el isómero Z, se aprovechará en el procedimiento, según la invención, en un disolvente, en el cual casi no se disuelva la licopina. Para ello debe ser el disolvente tan polar, que el isómero Z apenas pueda ser mantenido en solución, sino que se deposite como capa amorfa o bien como capa oleaginosa alrededor de los cristales todo-E, debido a la afinidad superficial. En este caso, es posible, con una temperatura suficientemente elevada, una isomerización selectiva del isómero Z en esta capa, puesto que los isómeros todo-E enlazados en el cristal tienen una energía de activación de la isomerización sensiblemente mayor. Cualquier isómero todo-E se integrará siempre inmediatamente en el cristal debido a la proximidad local, con relación a los cristales todo-E y, de este modo, escapa a una isomerización inversa, para dar una forma Z. En resumen, de este modo puede desplazarse el equilibrio de la isomerización hacia el isómero todo-E.

Preferentemente, la solubilidad de la licopina deberá encontrarse por debajo del 0,1% a temperatura ambiente. La temperatura de isomerización se encuentra comprendida entre 40 y 180°C, preferentemente está comprendida entre 60 y 120°C. La isomerización puede llevarse a cabo tanto a presión normal como también bajo presión, preferentemente se llevará a cabo a presiones desde 1 hasta 6 bares.

Para la obtención de una suspensión de licopina en un disolvente polar, en el que la licopina sea sólo difícilmente soluble, se pasará a este disolvente, inmediatamente después de la reacción de Wittig, mediante intercambio de los disolventes por destilación o se llevará a cabo la reacción de Wittig para dar licopina directamente en este disolvente polar.

Ahora puede llevarse a cabo la isomerización térmica de la licopina en relaciones cuantitativas diversas, con respecto al disolvente polar, preferentemente como suspensión desde el 5 hasta el 20% de licopina en el disolvente polar.

A continuación pueden seguirse tres variantes diferentes: por un lado puede isomerizarse la suspensión directamente por calentamiento. Alternativamente, se reemplazará el volumen de diclorometano, eliminado por destilación, mediante la adición de alcohol, por ejemplo metanol y, a continuación, se llevará a cabo la isomerización por calentamiento. En la tercera variante se llevará a cabo el intercambio de los disolventes por ejemplo a n-butanol y, a continuación, se realizará la isomerización.

Los ensayos pudieron evaluarse mediante separación por filtración de los cristales, tras el enfriamiento de la suspensión, lavado final, secado, pesada por diferencia y determinación del contenido por medición mediante UV.

Si se genera una suspensión de este tipo, por ejemplo, mediante intercambio de los disolventes desde, por ejemplo, diclorometano, en el que se ha sintetizado la licopina, a metanol, en cuya suspensión puede estar presente una mezcla arbitraria de licopina-todo-E con el isómero Z, y si se calienta esta suspensión, bajo reflujo o también bajo sobrepresión a temperaturas elevadas, únicamente los isómeros de licopina no cristalinos quedan sometidos a una isomerización permanente pero no, por el contrario, la licopina, que está incorporada en el cristal (todo-E). Siempre que se transforme el isómero Z, presente en estado libre, en un isómero todo-E, éste se incorporará en el cristal y por lo tanto ya no es accesible a una isomerización inversa.

De este modo, una mezcla de 50% de licopina-todo-E con 50% de isómeros Z pudo aumentarse hasta un contenido en todo-E del 75%. Una isomerización completa no puede alcanzarse puesto que el isómero 5Z cristaliza con una bonificación casi tan buena como la de la licopina-todo-E, de tal manera que la relación entre todo-E y 5Z no puede ser influenciada. Todos los otros isómeros se transforman en estos dos. De este modo, pudo aumentarse el rendimiento cristalino de la licopina, tras la separación por filtración, en un 27 hasta un 35%.

Puesto que la licopina sólo es difícilmente soluble en la mayoría de los disolventes, este procedimiento puede llevarse a cabo, en principio, casi en cualquier disolvente. La única condición consiste en que, a la temperatura elegida

ES 2 282 407 T3

para la isomerización, tiene que estar presente en forma cristalina más de un 70%, mejor aún, más de un 90% de la lycopina-todo-E.

La pureza de los cristales aumenta considerablemente debido a la formación de grandes cristales, definidos, durante la isomerización. Como consecuencia, pudieron conseguirse ya, tras la primera cristalización, valores en fósforo < 100 ppm. Esto es altamente sorprendente puesto que se cristalizó a partir de una solución en la que se encontraban dos equivalentes de trifenilfosfano. Las cualidades de lycopina normales (sin isomerización) tienen aproximadamente 1.000 ppm de fósforo.

De este modo, pueden conseguirse, en conjunto, debido a los métodos de isomerización térmicos según la invención para la lycopina, las ventajas siguientes:

- rendimientos en cristales claramente mayores en lycopina cristalina,
- en la síntesis de lycopina pueden emplearse materias primas más económicas, puesto que éstas ya no tienen que ser isómeros E puros,
- aumento de la proporción en todo-E,
- aumento del contenido.

Los ejemplos siguientes explicarán la invención con mayor detalle sin que, sin embargo, ésta quede limitada por los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se añadió metanol (330 ml) a una solución de lycopina (44,0 g) con un contenido en todo-E del 53%, en diclorometano (317 g), a 40°C y el diclorometano se eliminó a continuación por destilación (como azeótropo con MeOH, 94:6), reemplazándose el volumen de diclorometano, eliminado por destilación, de manera continua por el metanol entrante en el reactor. La suspensión formada de lycopina en metanol se calentó bajo reflujo ahora durante 40 horas, llevándose a cabo un análisis por HPLC al cabo de 16 horas y al cabo de 40 horas: al cabo de 16 horas la proporción en todo-E era ya del 67% y, al cabo de 40 horas, era del 68%. La proporción en 5Z permaneció constante durante todo el tiempo con un valor del 18%. La suspensión se enfrió ahora a 0°C, se separó por filtración y se lavó con metanol (4 x 100 ml). Tras secado con corriente de nitrógeno gaseoso pudieron aislarse 42,3 g de cristalizado de lycopina con un contenido del 86% y con una proporción en todo-E del 76,3%. Esto corresponde a 36,4 g de lycopina.

Ejemplo 2

Se añadió metanol (330 ml) a una solución de lycopina (44,0 g) con un contenido en todo-E del 53%, en diclorometano (317 g), a 40°C y el diclorometano se eliminó a continuación por destilación (en forma de azeótropo con MeOH, 94:6). La suspensión formada de lycopina en metanol se calentó ahora durante 40 horas bajo reflujo, llevándose a cabo un análisis por HPLC al cabo de 16, de 23 y de 40 horas: al cabo de 16 horas la proporción en todo-E era del 64%, al cabo de 23 horas era de 66% y, al cabo de 40 horas, era del 71%. La suspensión se enfrió ahora a 0°C, se separó por filtración y se lavó con metanol (4 x 100 ml). Tras secado en corriente de nitrógeno gaseoso pudieron aislarse 42,3 g de cristalizado de lycopina con un contenido del 92% y con una proporción en todo-E del 73,4%. Esto corresponde a 38,9 g de lycopina.

Ejemplo 3

Se añadió metanol (330 ml) a una solución de lycopina (44,0 g) con un contenido en todo-E del 53%, en diclorometano (317 g), a 40°C y el diclorometano se eliminó a continuación por destilación (como azeótropo con MeOH, 94:6), substituyéndose el volumen de diclorometano, eliminado por destilación, de manera continua por metanol entrante en el reactor. La suspensión formada de lycopina en metanol se calentó ahora durante 12 horas a presión autógena (aproximadamente 3 bares) hasta 95°C. La suspensión se enfrió a continuación a 0°C, se separó por filtración y se lavó con metanol (4 x 100 ml). Tras secado en corriente de nitrógeno gaseoso pudieron aislarse 39,4 g de cristalizado de lycopina con un contenido del 97% y con una proporción en todo-E del 81,2%. Esto corresponde a 38,2 g de lycopina.

Ejemplo 4

Se añadió metanol (330 ml) a una solución de lycopina (44,0 g) con un contenido en todo-E del 53%, en diclorometano (317 g), a 40°C, y el diclorometano se eliminó a continuación por destilación (en forma de azeótropo con MeOH, 94:6). La suspensión formada de lycopina en metanol se calentó ahora durante 12 horas bajo presión autógena (aproximadamente 3 bares) hasta 95°C. La suspensión se enfrió a continuación a 0°C, se separó por filtración y se lavó con metanol (4 x 100 ml). Tras secado en corriente de nitrógeno gaseoso pudieron aislarse 44,0 g de cristalizado de lycopina con un contenido del 99% y con una proporción en todo-E del 79,6%. Esto corresponde a 43,6 g de lycopina.

Ejemplo 5

Se añadió metanol (330 ml) a una solución de licopina (44,0 g) con un contenido en todo-E del 53% en diclorometano (317 g), a 40°C, y el diclorometano se eliminó a continuación por destilación (en forma de azeótropo con MeOH, 94:6), reemplazándose el volumen de diclorometano, eliminado por destilación, de manera continua, mediante el metanol entrante en el reactor). La suspensión formada de licopina en metanol se calentó ahora durante 6 horas bajo presión autógena (aproximadamente 5 bares) hasta 120°C. La suspensión se enfrió a continuación a 0°C, se separó por filtración y se lavó con metanol (4 x 100 ml). Tras secado en corriente de nitrógeno gaseoso pudieron aislarse 40,3 g de licopina cristalizada con un contenido del 85% y con una proporción en todo-E del 87,5%. Esto corresponde a 35,3 g de licopina.

Ejemplo 6

Se añadió 1-butanol (330 ml) a una solución de licopina (44,0 g) con un contenido en todo-E del 53%, en diclorometano (317 g), a 40°C, y el diclorometano se eliminó a continuación por destilación, reemplazándose el volumen de diclorometano, eliminado por destilación, de manera continua por 1-butanol entrante en el reactor. La suspensión formada de licopina en 1-butanol se calentó durante 15 horas a 95°C. La suspensión se enfrió a continuación a 0°C, se separó por filtración y se lavó con metanol (4 x 100 ml). Tras secado en corriente de nitrógeno gaseoso pudieron aislarse 32,9 g de cristalizado de licopina con un contenido del 100% y con una proporción en todo-E del 87,8%. Esto corresponde a 32,9 g de licopina.

Ejemplo 7

Comparativo: sin la etapa de isomerización pudo alcanzarse únicamente una pesada por diferencia de licopina cristalina de 30,0 g con un contenido del 95% y con una proporción de todo-E del 75,6%. Esto corresponde a 28,5 g de licopina.

REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento para la isomerización térmica de una mezcla de licopina-todo-E y su isómero Z, en cualquier composición, con aumento de la proporción en todo-E, **caracterizado** porque la isomerización tiene lugar en un disolvente polar.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la isomerización tiene lugar entre 60 y 180°C.

10 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque la solubilidad de la licopina-todo-E a temperatura ambiente en el disolvente polar es menor que el 0,1%.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque como disolventes se emplean los alcoholes con 1 a 8 átomos de carbono, los dioles, los polioles, las amidas, los carbonatos, los sulfóxidos o el agua.

15 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque como disolventes se emplean el metanol, el etanol, el isopropanol o el butanol.

20 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque está presente en forma cristalina más del 70% de la licopina-todo-E a la temperatura elegida para la isomerización.

25

30

35

40

45

50

55

60

65