

P.- 6222.-



C. 1947

Case no. 2.-

181031

19 DIC. 1947

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

181031

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de RESEARCH CORPORATION, entidad norteamericana establecida en 405, Lexington Avenue, Nueva York, N. Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION SINTETICA DE VITAMINA A..
Y PRODUCTOS INTERMEDIOS AFINES".-

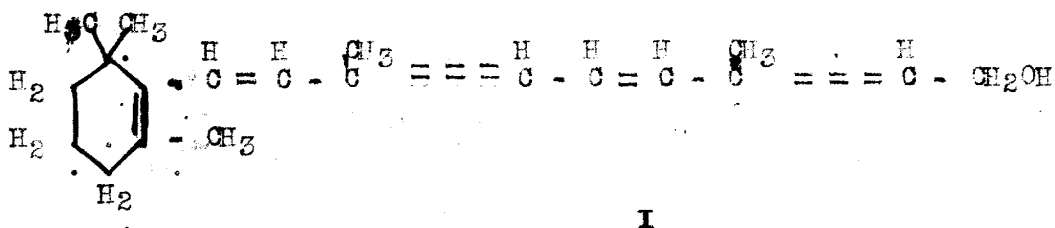
El objeto general del presente invento es el de crear un nuevo procedimiento para la producción sintética de vitamina A y de cierto número de productos intermedios afines. La estructura química aceptada de la vitamina A.

5 se representa por la fórmula:



1947

181031

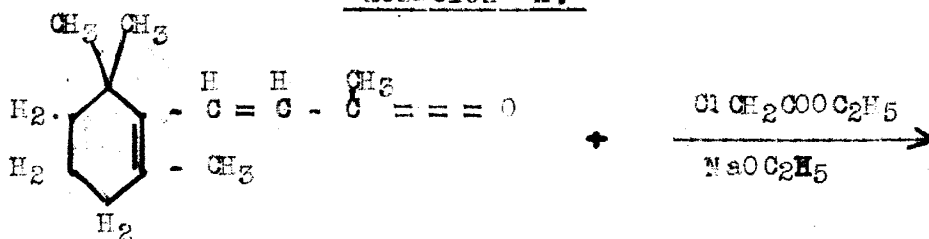


5 Puede verse fácilmente que la vitamina A, lo mismo que otros carotenoides antixeroftálmicos (provitaminas antixeroftálmicas), son afines con la β -ionona, que es una sustancia bien conocida y usada como ingrediente importante en la síntesis de perfumes.

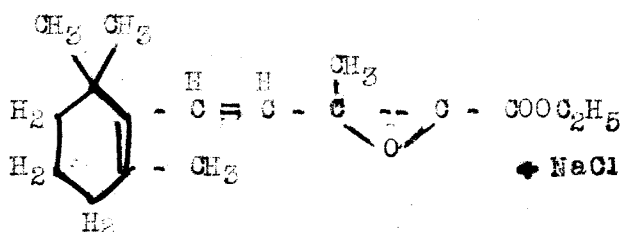
10 La primera fase en cualquier procedimiento consiste en la condensación de la β -ionona con cloroacetato de etilo (véase ecuación A) en presencia de etilato sódico anhidro sólido, usando tolueno o benceno anhidros como disolventes, produciendo de este modo el compuesto II, ecuación A.

15

Ecuación A.

 β -ionona

20



II

25 Pueden usarse ventajosamente en esta condensación otros alcoholatos alcalinos con tal de que estén exentos de alcoholes.

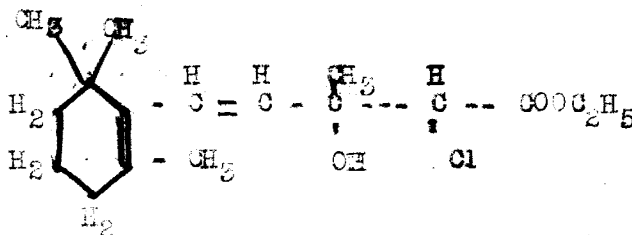


C. 1947

181031

Se cree que la reacción de la ecuación A implica dos reacciones que marchen de modo simultáneo o sucesivo, es decir, la combinación de la β -ionona y el cloroacetato de etilo formando el compuesto

5



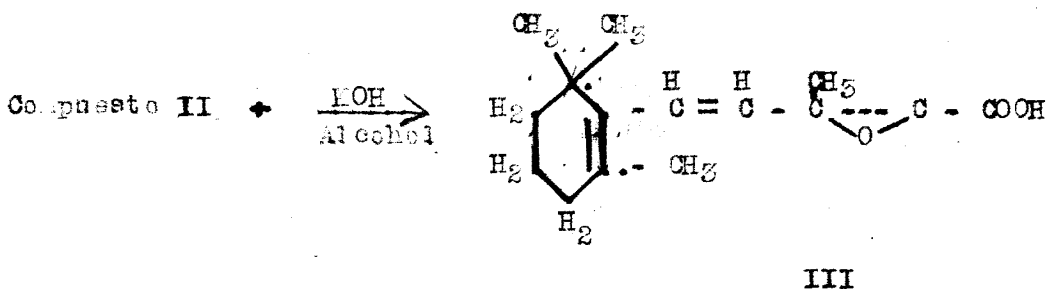
el cual reacciona con el etilato sódico dando el compuesto II.

10

En la segunda fase el compuesto II se saponifica con potasa alcohólica al 10% y el ácido glicídico resultante, compuesto III, ecuación B, se separa y descarboxila por destilación, para producir 1-[2',6',6'-trimetil-ciclohexeno-1'-ilo]-3-metil buten-1-al-4, compuesto IV, ecuación C.

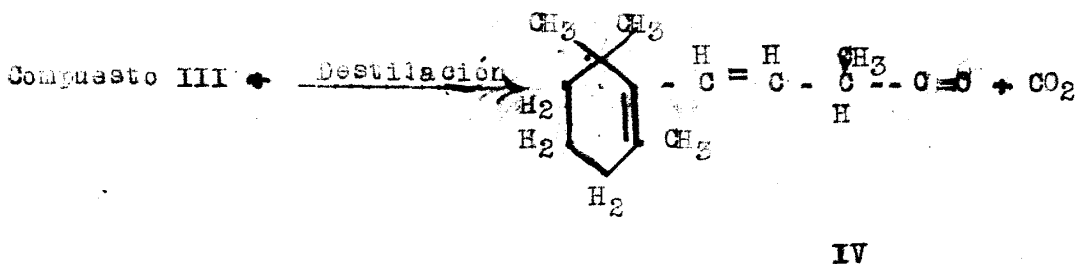
15

ECUACION B



ECUACION C

20



El compuesto IV puede prepararse también conden-



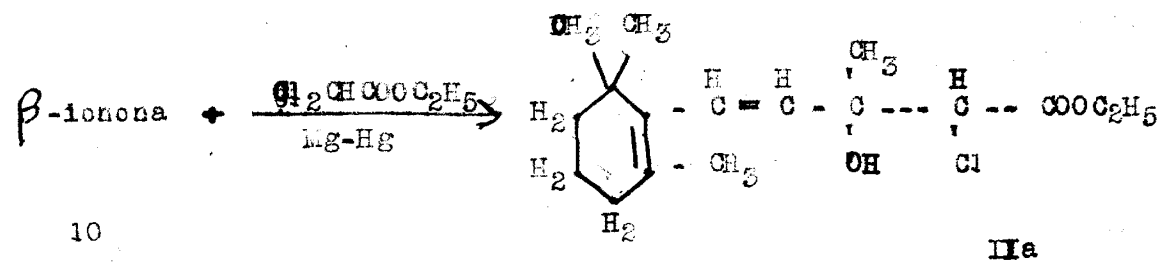
1934

181031

sando, en una solución etérea, β -ionona con dicloroacetato de etilo ($\text{Cl}_2\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$) en presencia de amalgama de magnesio diluida, dando el compuesto **IIa**, Ecuación D, que, luego, puede saponificarse con potasa alcohólica y el producto resultante de la saponificación puede descarboxilarse para dar el producto **IV**, como en las Ecuaciones B y C.

5

E C U A C I O N D.



10

Se verá aquí que el compuesto **IIa** es idéntico al producto intermedio de la ecuación A y cuando este producto **IIa** se somete a saponificación con KOH alcohólico como en la ecuación B se convierte sucesiva o simultáneamente en el compuesto **II** y en el compuesto **III**.

15

En la fase tercera, el compuesto **IV** se condensa con aceturos de sodio o de litio en una mezcla de éter anhídrido y amoníaco líquido a temperaturas entre -55° y -70° . Una vez terminada la reacción, el amoníaco se separa y el producto se trata con una solución diluida de ácido tértarico, aunque también pueden usarse soluciones acuosas de sulfato amónico, cloruro amónico o otros ácidos orgánicos. El compuesto **V** resultante, Ecuación E, se extrae de esta mezcla en estado impuro y puede purificarse, bien por destilación bajo un gran vacío en atmósfera inerte, bien preparando un éster de ácido ftálico por reacción de la mezcla con anhídrido ftálico en solución en piridina. El éster del ácido ftálico se saponifica luego para obtener el carbinoil acetilénico puro, compuesto **V**.

20

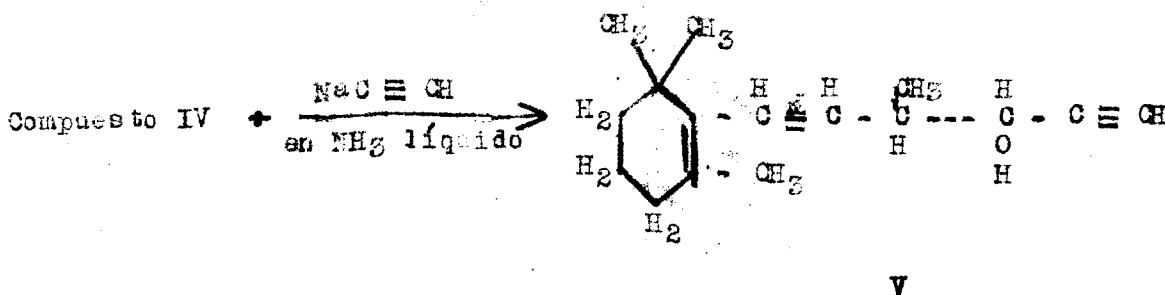
25



1947

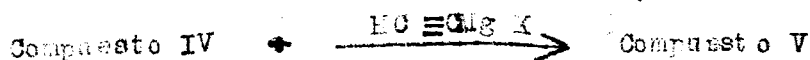
181031

E C U A C I O N E



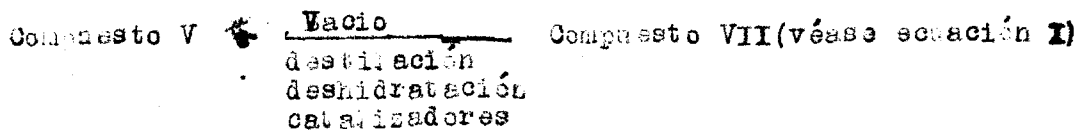
5 El compuesto V puede prepararse también (véase ecuación F) por la acción mutua del mono-Grignard de acetileno ($\text{HC}\equiv\text{CHgX}$) y el compuesto aldehídico IV.

E C U A C I O N F



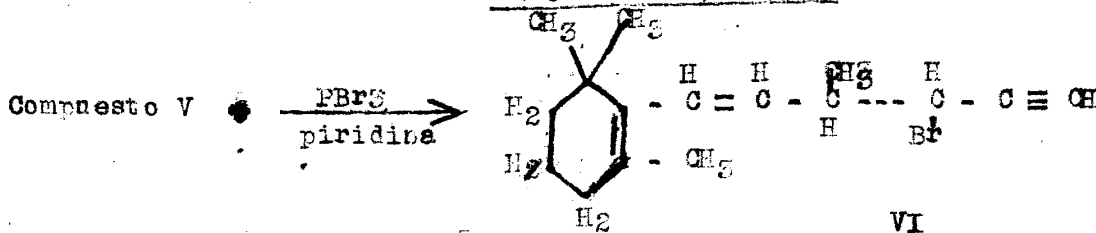
10 En la cuarta fase, el compuesto V puede deshidratarse por destilación bajo un gran vacío con pequeñas cantidades de ácido naftalinsulfónico o ácido p-tolueno-sulfónico, dando directamente el compuesto VII (véase la ecuación G).

E C U A C I O N G



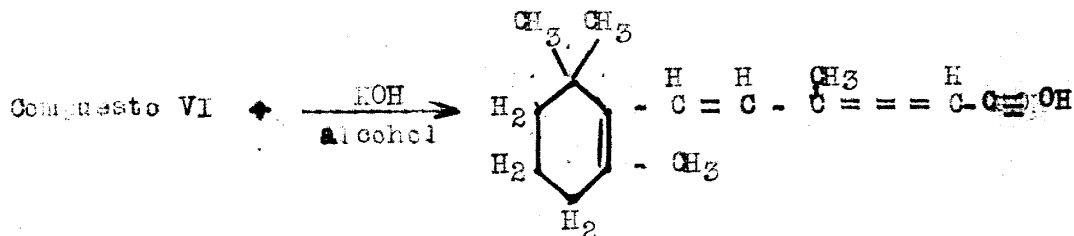
20 Sin embargo se obtienen mejores rendimientos del compuesto VII preparando el bromuro, compuesto VI, ecuación H, del compuesto V y eliminando luego el bromuro de hidrógeno con potasa alcohólica (véase ecuación I)

E C U A C I O N H



181031

E C U A C I O N I

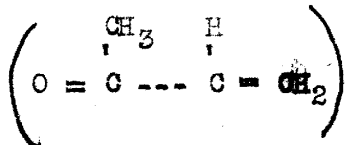


5

VII

En la quinta fase, el Grignard o acetiluro de metal alcalino del compuesto VII se prepara dejándolo reaccionar en solución etérea con bromuro de etilmagnesio. Al Grignard o al acetiluro de metal alcalino del compuesto VII se le aña de lentamente metilvilicetona

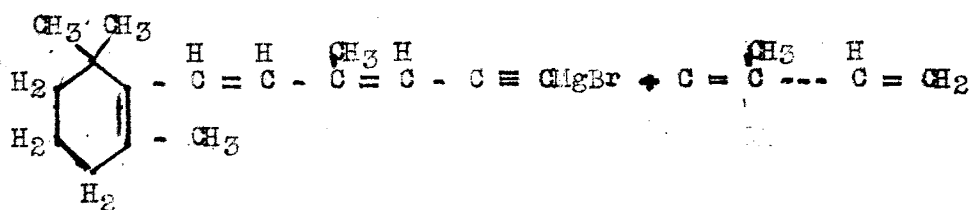
10



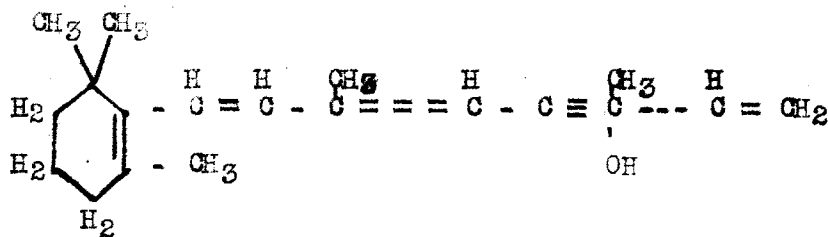
con lo cual se forma el producto VIII (véase Ecuación I)

E C U A C I O N J

15



20



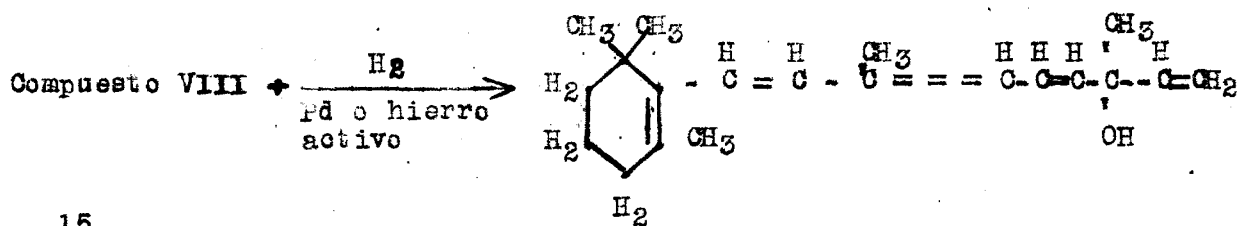
VIII



IC. 1947

181031

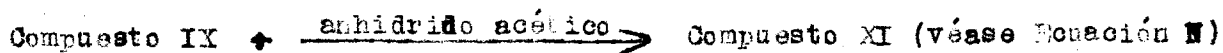
En la fase sexta el compuesto VIII se hidrogena catalíticamente en parte a la temperatura ambiente usando hidrógeno gaseoso y catalizador de negro de paladio depositado sobre carbonato cálcico o sulfato de bario, dando el compuesto IX, Ecuación E. Otro método útil para la reducción parcial del compuesto VIII para producir el compuesto IX es el uso de un catalizador de hierro activo, hecho por lixiviación con álcali del aluminio de una aleación de hierro-aluminio, y de hidrógeno a presión de unas 50-75 atmósferas y temperaturas no superiores a 100° (véase ecuación K).

ECUACION K

15

IX

En la fase séptima, el compuesto IX puede tratarse con anhídrido acético para formar el éster acético de la vitamina A, compuesto XI, Ecuación L.

ECUACION L

20

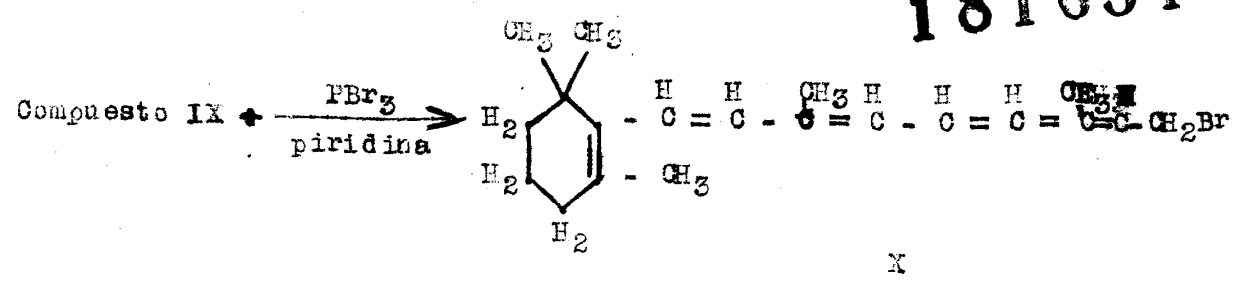
Se obtienen rendimientos mejores del acetato cuando el compuesto IX se trata primero con tribromuro de fósforo en piridina dando el compuesto K, Ecuación M, el cual se trata luego con acetato potásico dando el compuesto XI, Ecuación N.



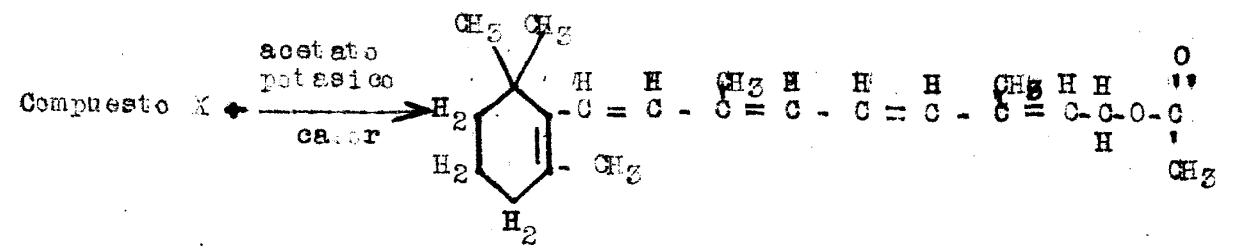
1947

181031

ECUACION M



ECUACION N

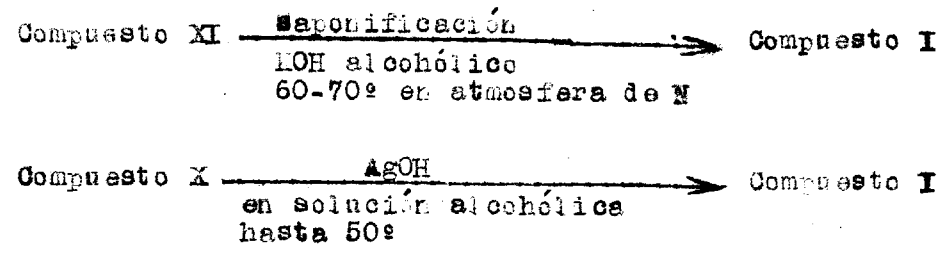


5

la vitamina se prepara, finalmente, saponificando el compuesto XI, Ecuación O, o tratando el compuesto X con hidróxido de plata (vease Ecuación P).

ECUACION O

10



15

En la preparación del compuesto XI, pueden usarse el siguiente camino alternativo: Se condensa metil vinil cetona con acetiluro sódico o lítico en amoniaco líquido para producir el compuesto XII, Ecuación Q, que se convierte luego en el Grignard XIII, Ecuación R; por acción mutua con bromuro de etil-magnesio. El Grignard XIII se deja reaccionar en solución etérea con el aldehído IV, seguido por hidrólisis con ácido tartárico o sulfato amónico para producir el compuesto XIV, Ecuación S.

20

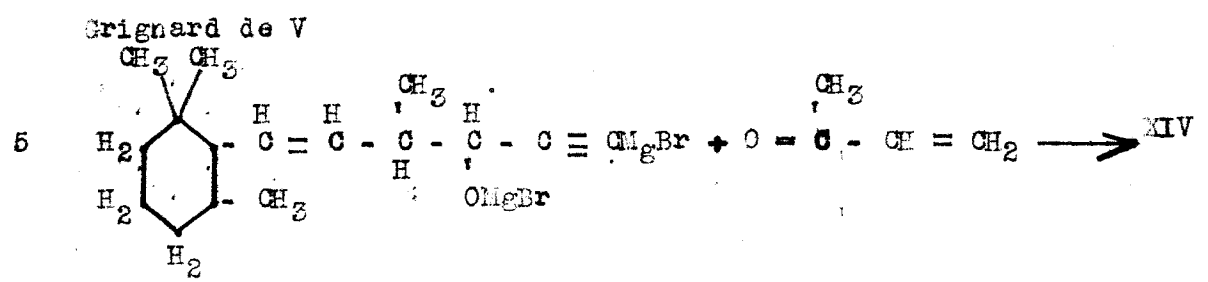


C. 1947

181031

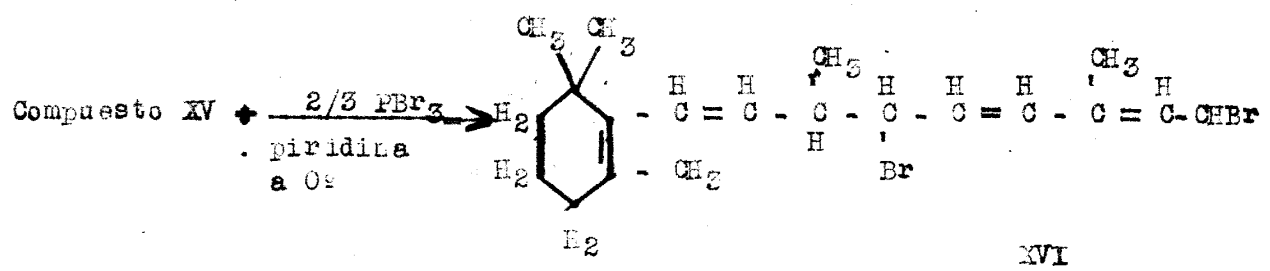
Un método alternativo usado para preparar el compuesto XIV consiste en la acción mutua del Grignard de V con metil vinil cetona (véase Ecuación U)

ECUACION U

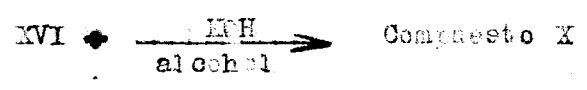


10 El compuesto XV se broma con tribromuro de fósforo en piridina a 0° dando el compuesto XVI, Ecuación W, y este último se trata con exactamente un mol de hidróxido potásico en alcohol para dar el compuesto X, Ecuación Y. Este tratamiento da el bromuro, compuesto X, del cual puede prepararse la vitamina de acuerdo con las reacciones O y P mencionadas.

ECUACION W



15 ECUACION Y



En las páginas siguientes podrá hallarse una información más detallada de las reacciones principales.



1947

181031

PREPARACION DE ESTER ALCIDICO COMPUESTO II.

PRIMERA FASE. ECUACION A.

24 g. de sodio metálico se disuelven en unos
 300-400 c.c. de alcohol etílico absoluto en un matraz de fil-
 5 tración de un litro provisto de condensador de reflujo. Ha
 resultado preferible añadir todo el sodio de una vez y después
 de que ha pasado a solución, el alcohol se elimina a presión
 reducida a temperaturas que oscilan entre 160-170°. Resulta
 un etilato sódico blanco. Este se añade lentamente a una
 10 mezcla, vigorosamente agitada, de 122 g. de β -ionona, 122 g.
 de cloroacetato de etilo y 110 c.c. de tolueno anhidro (tam-
 bién puede usarse benceno) a 0°. Una vez que se ha añadido
 todo el etilato sódico, la agitación se continúa hasta que la
 mezcla se vuelve homogénea y de color parduzco, luego se deja
 15 reposar a la temperatura ambiente durante 7-10 horas. Luego
 se calienta al baño maría durante 6 horas, se enfría a la tem-
 peratura ambiente y se acidifica con ácido acético 25%. El
 aceite que se separa de esta mezcla se fracciona a presión re-
 ducida y la fracción que hierve a 152-155° (2-3 mm.) se reco-
 20 ge. Se obtiene un rendimiento de aproximadamente 80% del
 compuesto II.

PREPARACION DE LOS COMPUESTOS III Y IV.

SEGUNDA FASE. ECUACIONES B Y C.

Para obtener III, 107 g. del compuesto II se
 25 mezclan con un equivalente (21.6 g.) de potasa alcohólica 10%
 y la mezcla se calienta al baño maría durante unas dos horas.
 Luego se elimina el alcohol a presión reducida y el residuo se



C. 1947

181031

disuelve en la mínima cantidad de agua y la mezcla acuosa se
extrae unas pocas veces con éter para separar cualquier mate-
ria no saponificable. Luego, la solución acuosa se trata con
ácido fósforico 25% y la capa oleosa que se separa se extrae
5 con éter. El extracto etéreo se seca luego con sulfato de
magnesio anhidro, se filtra y el éter se elimina a presión
reducida. El residuo (compuesto III) se calienta en atmós-
fera de nitrógeno y en presencia de vidrio en polvo para faci-
litar la eliminación de anhídrido carbónico y el aldehído for-
10 mado se fracciona finamente a presión reducida y la fracción
que hierve a 143-145° (5 mm.) se recoge. Se obtiene un ren-
dimiento de aproximadamente 85-90% del compuesto IV. Este
tiene un n_D^{27} 1,5032 y forma una 2:4-dinitrofenil-hidrazona:
p.f. 155-157°, teniendo el análisis de combustión correcto.

15 Este aldehído, compuesto IV, se ha preparado tam-
bién por el método alternativo (Ecuación D) descrito como par-
te de la fase segunda.

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO V. BASE TERCERA. ECUACION E.

A, aproximadamente, 1.l de amoníaco líquido, en un
20 matraz de 3 bocas equipado con agitador de Hershberg y embudo
de goteo, se le añade 1 g. de nitrato férrico hidratado y 1 g.
de sodio metálico y la mezcla se agita durante 1 hora, mientras
la temperatura se mantiene a -55° a -70°. A esta mezcla se
le añadió luego un ligero exceso sobre medio mol de sodio metá-
25 lico y la mezcla se agitó durante media hora más. Luego se
hizo pasar acetileno seco a través de la mezcla durante varias
horas o hasta que la mayor parte del color azul haya tomado un



181031

color gris-blanco. A esta mezcla se le añadieron luego, en el transcurso de 3 horas, 46 g. del compuesto IV en 200 c.c. de éter anhidro, cuidando de que la temperatura de la mezcla nunca suba por encima de -60° y de que la agitación sea muy rápida. Después de haber añadido todo el aldehído, la mezcla se agita durante 24 horas más, manteniendo la temperatura entre -55° y -70° . Luego se deja evaporar el amoníaco y el residuo parduzco se trata con solución acuosa fría en exceso de ácido d-tartárico y la mezcla resultante se extrae con éter del cual el acetilencarbonil, compuesto V, se aísla, bien por destilación bajo un vacío elevado (10^{-3} mm.), bien preparando su éster ácido de ftalato en piridina anhidra y saponificando luego este éster para obtener el carbícol acetilénico puro. El éster de ácido ftálico tenía el análisis correcto y la semi-microhidrogenación reveló la presencia de 4 dobles enlaces. El carbícol acetilénico da también un precipitado gris blanqueco pesado, con solución de nitrato de plata alcohólico amoniacal, característico para los acetilenos.

El compuesto V se ha preparado también, en solución etérea anhidra, por la reacción mutua del compuesto IV con el mono-Wignard de acetileno ($\text{HC} \equiv \text{C} \text{HgBr}$), (Ecuación F).

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS VI Y VII.

CUARTA FASE. ECUACIONES H e I.

5 g. del compuesto V se disuelven en unos 15 g. de piridina anhidra y la mezcla se enfría entre 0° y -5° . A esta mezcla se le añaden lentamente unos 2.2 g de tribromuro de fósforo, cuidando de que la temperatura no suba de 0° .



C. 1947

181031

Después de 1/2 hora de reposo a 0°, la mezcla se calienta a unos 60-70° durante 15 minutos y luego, sin separar el compuesto VI, la mezcla se trata con la cantidad calculada, más 10% de exceso, de potasa alcohólica 10%. La mezcla se calienta al baño maría durante 1/2 hora, luego se vierte en cuatro veces su volumen de agua. La mezcla acuosa se extrae luego varias veces con éter y la solución etérea se agita varias veces con una solución de ácido d-tartárico para eliminar la piridina. Finalmente, la solución etérea se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y el éter se elimina. El residuo es el compuesto VII casi puro, aunque para seguir purificándolo se puede destilar bajo un vacío muy elevado.

El compuesto VII puede prepararse también destilando el compuesto V a presión reducida (10^{-2} - 10^{-3} mm.) en presencia de pequeñas cantidades, 1 a 5% de ácido p-tolueno-sulfónico o ácido naftalinsulfónico (Ecuación G).

PREPARACION DEL COMPUESTO VIII. QUINTA FASE. ECUACION J.

5 g. del compuesto VII en 30 c.c. de éter anhidro se añaden lentamente a una solución etérea de la cantidad calculada de bromuro de etilmagnesio y la mezcla se somete a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 5 a 10 horas. A esta mezcla se le añaden luego lentamente a 0°, con agitación, unos 2 g. de metil vinil cetona, que está recién destilada de pequeñas cantidades de hidroquinona. La mezcla se deja reposar a la temperatura ambiente durante la noche, luego se vierte sobre una mezcla de hielo y sulfato amónico. Una vez que la mezcla de Grignard está completamente hidrolizada, se separa



1947

181031

la capa etérea y se seca sobre sulfato de magnesio, anhidro, se filtra y el éter se elimina a presión reducida. El residuo, que es el compuesto VIII casi puro, puede ahora usarse para la fase siguiente.

6 PREPARACION DEL COMPUESTO IX, SEXTA FASE, ECUACION E.

El compuesto VIII se disuelve en alcohol absoluto y a la solución se le añade como 1/20 del peso de compuesto VIII de negro de paladio 16 depositado sobre carbonato sólido en polvo preparado de acuerdo con los métodos expuestos en la bibliografía. Como soporte para el catalizador puede usarse ventajosamente el sulfato de bario. La cantidad calculada de hidrógeno para saturar uno de los enlaces del triple enlace se deja luego que sea absorbido por el sistema. La mezcla se filtra a continuación y el filtrado se destila a presión moderadamente reducida. El residuo es el compuesto IX casi puro.

La reducción del compuesto VIII al compuesto IX puede conseguirse también bajo 50-75 atmósferas de hidrógeno a no más de 100° y en presencia de un catalizador de hierro activo preparado lixiviando el aluminio de una aleación de hierro-aluminio (Ecuación E).

20 PREPARACION DEL COMPUESTO XI, FASE SEPTIMA, ECUACIONES M y N.

Aunque el compuesto XI puede prepararse por tratamiento del compuesto IX con anhídrido acético (Ecuación I), se obtienen mejores rendimientos disolviendo el compuesto IX en piridina anhidra, enfriando a 0° y añadiendo la cantidad calculada de tribromuro de fósforo, Ecuación M, cuidando de que la temperatura no suba de 0°. Luego la mezcla se calienta



1947

181031

a la temperatura ambiente y se mantiene en ella durante dos horas. Luego la mezcla se disuelve en éter y la solución etérea se extrae con una solución fría al 25% de ácido acético para eliminar la piridina y el ácido fosforoso. Una vez que la solución etérea se ha secado sobre sulfato magnésico anhídrico, y se filtra, el éter se elimina a presión reducida y el residuo, compuesto X, ecuación X, se disuelve en ácido acético glaciel y se trata, en atmósfera de nitrógeno, con acetato potásico recién fundido. Ecuación N. La mezcla se calienta suavemente durante 2 horas a no más de 100°, luego se vierte en agua fría y se extrae con éter. La solución etérea se separa, se seca y el éter se elimina. El residuo contiene una considerable cantidad de compuesto XI, del cual puede prepararse fácilmente la vitamina A saponificándolo en la forma usual con potasa alcóhólica (Ecuación O). Sin embargo, el compuesto XI puede emplearse directamente como sustitutivo de la vitamina A.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 22 de agosto de 1940, bajo el número 353.775, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial y a los derivados de los Decretos de Laboratorio del 7 de febrero y 4 de julio de 1947.

- P O T A -

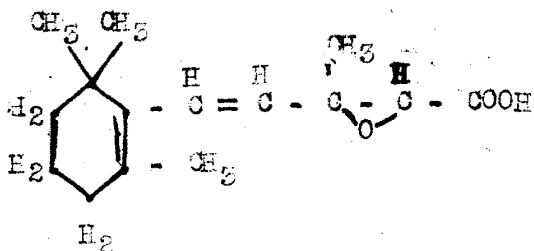
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta patente de invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:



1947

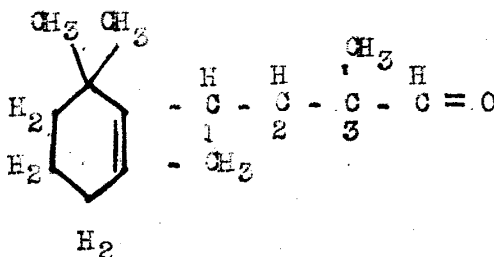
181031

19.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula:



que comprende condensar β -ionona con un halógenoacetato alcohólico y saponificar el éster intermedio resultante para la producción del correspondiente ácido glicídico.

20 20.- Un procedimiento de producir un compuesto de la fórmula empírica $C_{14}H_{22}O$ y que contiene el enlace



en el cual uno de los enlaces en las posiciones 1 y 3 está unido a hidrogeno y los dos enlaces restantes en las posiciones 1, 2 y 3 están unidos a átomos de carbono adyacentes,

20 que comprende condensar β -ionona con un halógenoacetato alcohólico, saponificar el producto intermedio resultante para la producción del ácido glicídico correspondiente y descarboxilar el ácido glicídico.

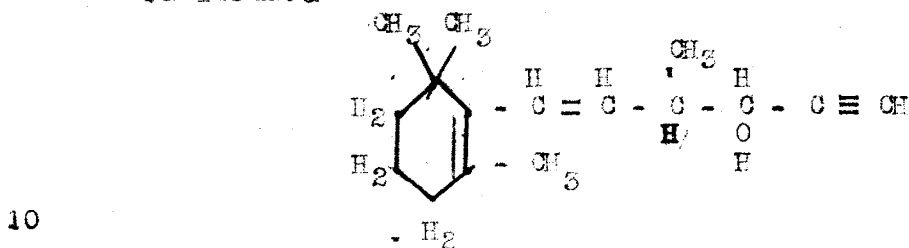
25 21.- Un procedimiento según se define en el punto 20, en el cual el halógenoacetato alcohólico es un acetato mono-halogenado y en el cual la condensación se lleva a cabo en presencia de un alcoholato alcalino.



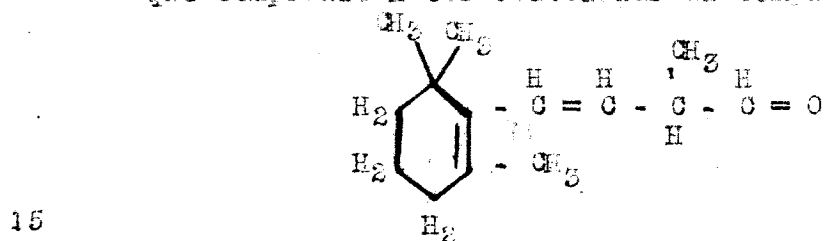
181031

42.- Un procedimiento según se define en el punto 21, en el cual el halogenacetato alcohólico es un acetato di-halogenado y en el cual la condensación se lleva a cabo en presencia de amalgama de magnesio.

5 51.- Un procedimiento de hacer un compuesto de la fórmula

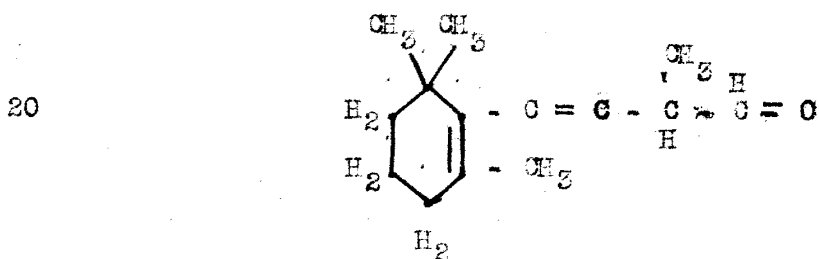


que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un acetiluro.

62.- Un procedimiento que comprende condensar un compuesto de la fórmula



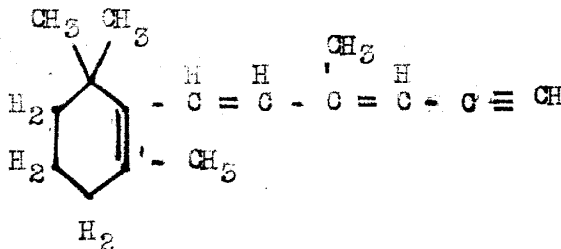
con un acetiluro de un metal alcalino.



1947

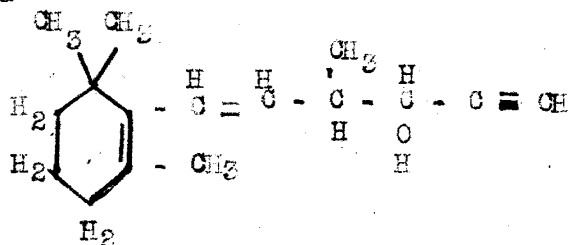
181031

79.- Un procedimiento de producir un compuesto de la fórmula.



5

que comprende preparar un haluro alcohólico de un compuesto de la fórmula

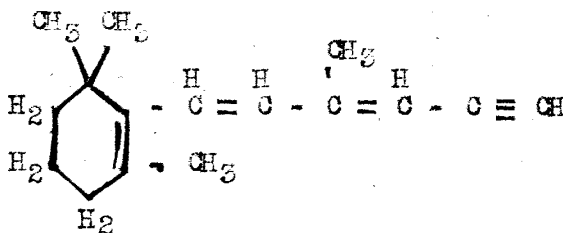


10

haciendo reaccionar el último con haluro de fósforo en un medio anhidro, y eliminar el haluro ácido de dicho haluro alcohólico por medio de potasa alcohólica.

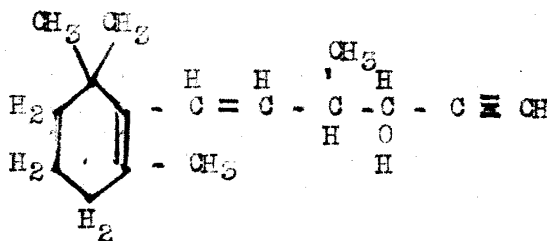
15

80.- Un procedimiento de producir un compuesto de la fórmula



20

que comprende deshidratar un compuesto de la fórmula



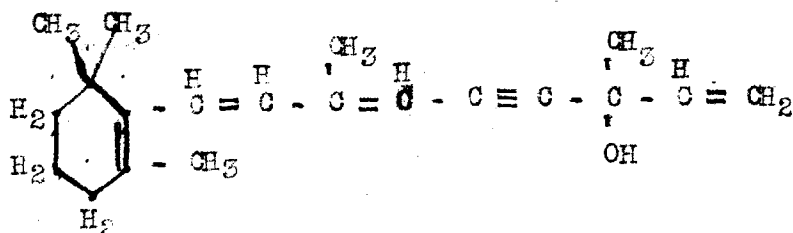
25

por destilación bajo un vacío elevado en presencia de un ácido sulfónico aromático.

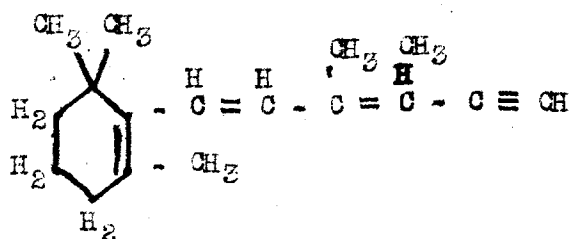


181031

99.- Un procedimiento de producir un compuesto de la fórmula

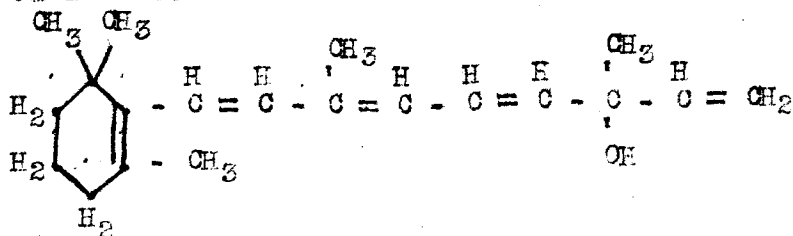


que comprende formar el Grignard de un compuesto de la fórmula

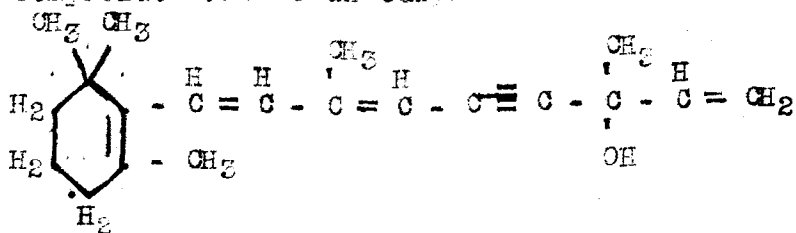


y hacerlo reaccionar con metil vinil cetona.

102.- Un procedimiento de producir un compuesto de la fórmula



que comprende someter un compuesto de la fórmula

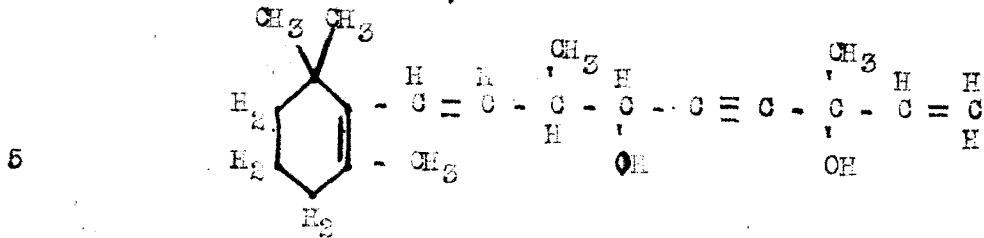


a deshidrogenación parcial en presencia de un catalizador de hidrogenación.

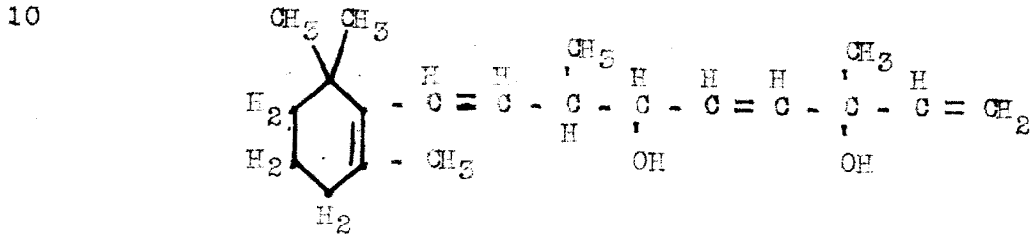
119.- Un procedimiento para la producción del éster del ácido acético de la vitamina A, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

181031

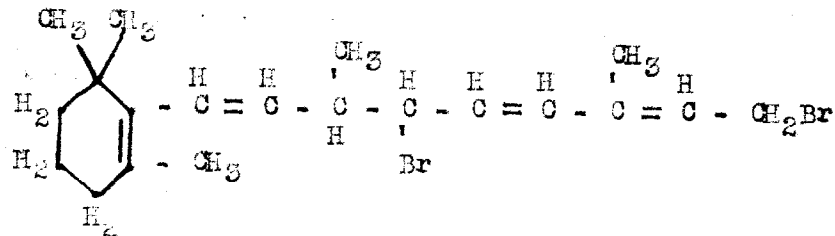
169.- Un procedimiento que comprende hidrogenar un compuesto de la fórmula



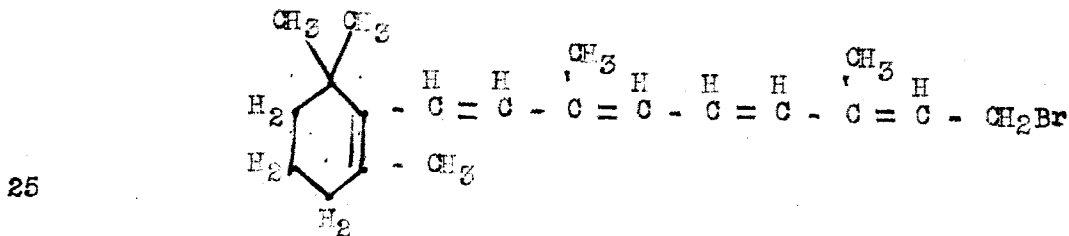
en presencia de un catalizador de hidrogenación para la formación de un compuesto de la fórmula



15 bromar este último compuesto para la formación del compuesto de la fórmula



20 y eliminar un mol de bromuro de hidrógeno para la formación del compuesto de la fórmula



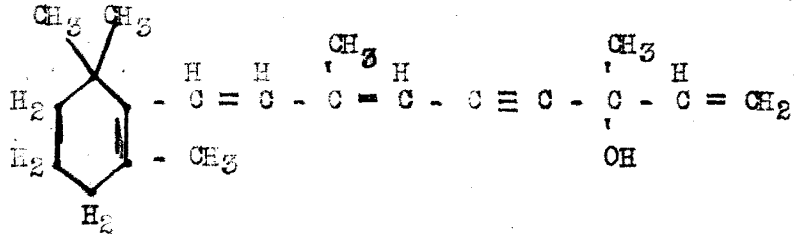
MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



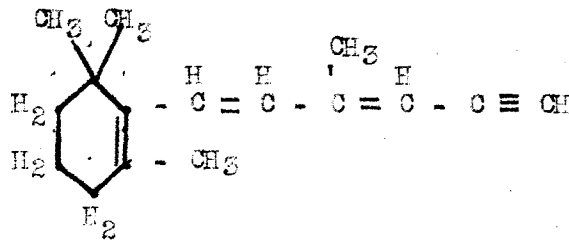
1947

181031

179.- Un procedimiento de producir un compuesto de la fórmula



que comprende formar un acetiluro alcalino de un compuesto de la fórmula



y hacerlo reaccionar con metil vinil cetona

180.- Un procedimiento para la producción sintética de vitamina A y productos intermedios afines.

El y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 19 DIC. 1947

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder