

181071

PATENTE DE INVENCION.

CA/O 118/s.

181071



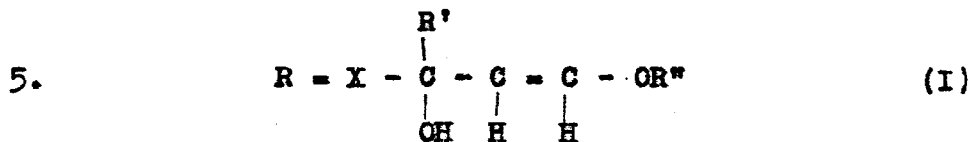
MEMORIA DESCRIPTIVA

SOBRE:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ALDEHIDOS DE LA SERIE DE LAS VITAMINAS A."

SOLICITANTES: N. V. ORGANON, residentes en :
OSS. (Holanda).

Se ha comprobado que los aldehidos de la serie de las Vitaminas A pueden prepararse eliminando una molécula de agua y substituyendo el radical R" por hidrógeno en compuestos de la fórmula general

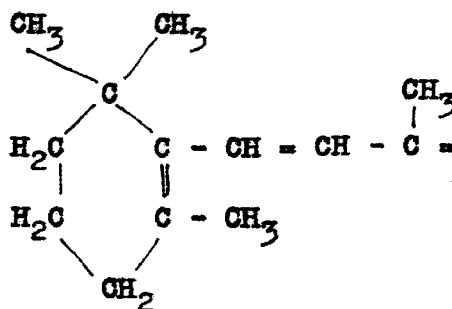


en la que:

R = al grupo β -ionilideno



10.



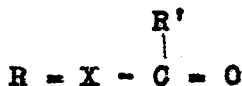
o un grupo que pueda convertirse fácilmente en el grupo β -ionilideno;

15. X = a un grupo hidrocarburado no saturado que contenga una cadena de carbono en la que los enlaces dobles están dispuestos de tal modo que exista una serie continua de enlaces dobles conjugados con los que se encuentran en el grupo R;

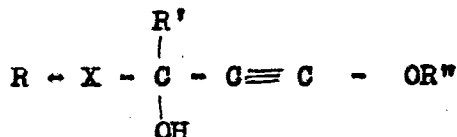
R' = alquil, y

20. R'' = alquil, aril o aralkil.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse partiendo de cetonas de la fórmula



25. cuya preparación se describe en la Solicitud de Patente Holandesa N° 121.052. Si estas cetonas se ponen en reacción con compuestos organo-metálicos derivados de alquiloxi o ariloxi-acetileno, se obtienen compuestos de la fórmula general,



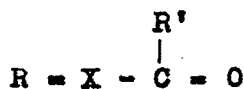
30. de los cuales por hidrogenación selectiva del enlace acetílenico, por ejemplo, con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de paladio, se obtienen los compuestos (I).



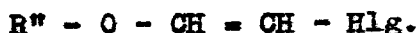
181071

Como compuestos organo-metálicos pueden usarse compuestos de metal alcalino de la fórmula $R^{\prime}OC \equiv CMe$ o compuestos halogenados de magnesio de la fórmula $R^{\prime}OC \equiv CMgHlg.$

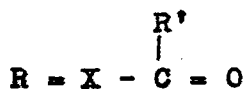
35. Otro modo para preparar los compuestos (I) partiendo de las cetonas



consiste en hacer reaccionar estas cetonas con compuestos organo-metálicos derivados de alquilo- o arilo-oxi-etileno, por ejemplo, los compuestos halogenados de magnesio, que se obtienen dejando que el magnesio actúe sobre compuestos de la fórmula

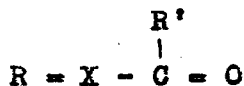


45. La reacción puede realizarse también juntando las cetonas



con los compuestos halogenados $R^{\prime}O - CH = CH - Hlg$ en presencia de magnesio o cinc; puede admitirse que los compuestos organo-metálicos actúan en este caso en estado naciente sobre las cetonas.

El poner cetonas de la fórmula

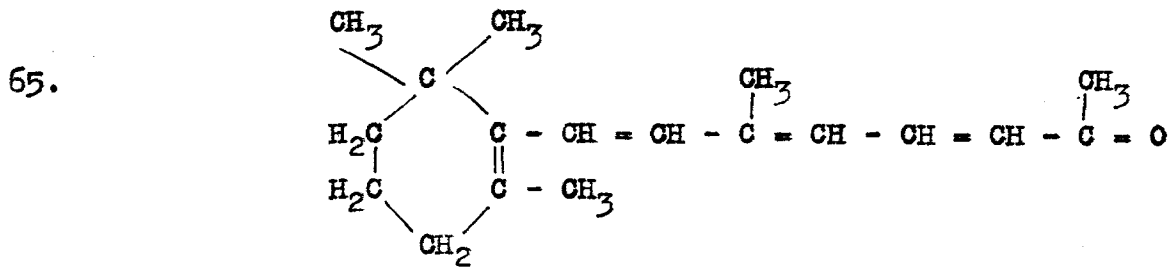


55. en reacción con compuestos organo-metálicos en general, constituye el objeto de la Solicitud de Patente Holandesa N^o 121.054 no publicada todavía.

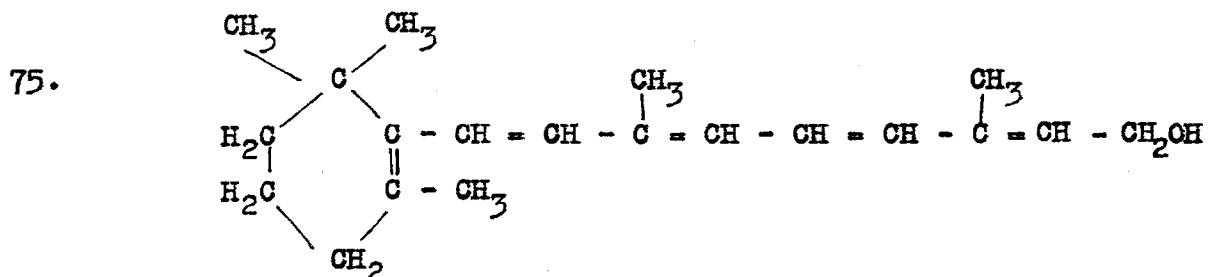
La eliminación de agua y la sustitución del grupo R^{\prime} por hidrógeno en los compuestos (I) puede realizarse simultáneamente, si por ejemplo estos compuestos se tratan



60. con ácidos diluidos. Los aldehidos así obtenidos después de la re-distribución intramolecular, pueden convertirse en los alcoholes correspondientes, por reducción. Cuando se parte de la acetona



cuya preparación se describe en la Solicitud de Patente Holandesa N° 121.052 (y que en los Ejemplos siguientes se denominará "C₁₈-cetona"), procediendo de acuerdo con este invento se obtiene el aldehido de la vitamina A que por reducción puede convertirse en la verdadera vitamina A.



EJEMPLO 1.- Con una cantidad equivalente de bromuro de etil-magnesio se convierten o reducen 11,8 g. de fenoxiacetileno (para su preparación, ver Slimmer, Ber. 36, 289 (1903) y L. Jacobs c.s. Am. Soc. 62, 1849 (1940)). Ambos componentes se disuelven en éter y se trabaja en una atmósfera de nitrógeno puro.

85. A la solución etérea de fenoxiacetileno y bromuro magnésico de este modo obtenida, se añade una solución etérea de 26 g. de C₁₈-cetona, a gotas y en frío (± 5°C.) mientras se agita en una atmósfera de nitrógeno. Después de



- agitar continuamente durante $\frac{1}{2}$ hora a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfría de nuevo y se descompone con solución fría de cloruro amónico. A continuación se separa la capa etérea que se lava con solución de cloruro amónico completamente fría y luego con solución normal de sodio a la misma temperatura, y después con agua hasta que sea neutra y se seca con sulfato sódico anhidro. Después de
90. destilar el éter en vacío en atmósfera de nitrógeno, se obtiene un aceite denso del cual se consigue el carbinol fenoxiacetilénico casi puro, por medio de la cromatografía sobre óxido de aluminio, racionalizado de acuerdo con Brockmann. El carbinol se obtiene en forma de aceite amarillo.
95. Se recoge en un volumen diez veces mayor de acetato de etilo y se hidrogena catalíticamente con hidrógeno bajo la influencia de carbonato de paladio-calcio de 0,3%. Después de un corto tiempo se ha consumido la cantidad de hidrógeno calculada para la reducción del enlace acetilénico a etilénico. En estas condiciones se ha terminado la hidrogenación; la mezcla de reacción se separa del catalizador por filtración, y la solución se espesa o concentra en vacío en atmósfera de nitrógeno.
100. El carbinol obtenido se hidroliza a continuación agitándolo, disuelto en un disolvente inerte, con una solución acuosa de ácido oxálico, saturada, durante 48 horas. Durante esta hidrólisis, se elimina el agua al mismo tiempo. El aldehído de vitamina A obtenido, puede reducirse a vitamina A del modo descrito en la literatura con ayuda de isopropilato de aluminio en metil-etil-cetona (ver R. F. Hunter, E.G.E. Hawkins, Nature, 153, 194 (1944)).
105. EJEMPLO 2.- En un frasco de tres bocas, provisto de tubo de
- 110.
- 115.



- entrada de gas -por el cual se introduce nitrógeno- refrigerador y agitador, se colocan 26 g. de C_{18} -cetona, 15 g. de
120. $C_2H_5OCH = CHBr$ (preparado de acuerdo con Am. Soc. 64, 224, (1942)), 2,4 g. de limaduras de magnesio y 50 cc. de éter. La reacción se pone en marcha calentando y añadiendo un grano de iodo. Una vez desaparecido prácticamente el magnesio, se continúa la ebullición durante 10 minutos más. A continuación la mezcla se enfría y descompone con hielo y solución saturada de cloruro amónico. La capa etérea se lava con solución de cloruro amónico, agua, solución de bicarbonato sódico y nuevamente con agua. Luego se seca en sulfato sódico anhidro. Después de evaporar el éter, en vacío, se
125. hidroliza el aceite del modo descrito en el Ejemplo 1.
- 130.

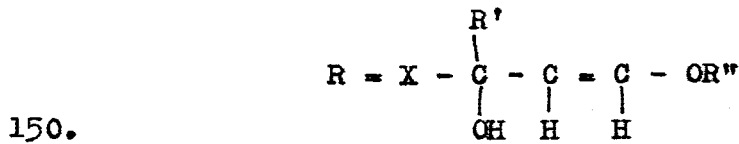
- N O T A -

- Habiendo ya descrito ampliamente la naturaleza del invento, así como la manera de llevarlo a cabo en la práctica, se hace constar que los procedimientos anteriormente descritos, son susceptibles de ligeras modificaciones de detalle, sin que por ello se altere el principio fundamental del invento. También se hace constar que dicho invento se refiere a una Patente presentada en Holanda con fecha 30 de Octubre de 1946 bajo el N° 128.469, acogiéndose
135. por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia de este invento y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España: "Procedimiento para preparar aldehidos de la serie de las Vitaminas A", caracterizándose por lo siguiente:
- 140.
- 145.

1º - Procedimiento para preparar aldehidos de la serie de las vitaminas A, caracterizado por convertir

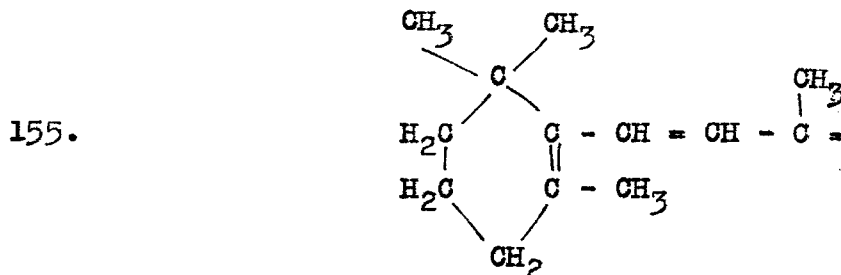


compuestos alcoxi- o ariloxi-etileno de la fórmula general



en la que

R = al grupo β ionilideno

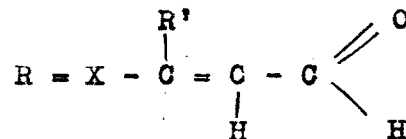


o un grupo que pueda convertirse fácilmente en el grupo β -ionilideno;

160. X = a un grupo hidrocarburado no saturado que contenga una cadena de carbono en la que los enlaces dobles están dispuestos de tal modo que exista una serie continua de enlaces dobles conjugados con los que se encuentran en el grupo R;

R' = alkil, y

165. R'' = alkil, aril o aralkil,
en los aldehidos

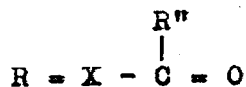


170. eliminando una molécula de agua y sustituyendo el grupo R'' por hidrógeno.

2º - Procedimiento para preparar aldehidos de la serie de las vitaminas A, según lo especificado en la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos etilénicos que sirven como material de partida se preparan hacien

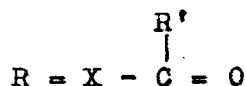


175. do reaccionar cetonas de la fórmula



con compuestos organo-metálicos derivados de alquiloxi- o ariloxi-acetileno, después de lo cual en el producto formado el enlace acetilénico se reduce a un enlace etilénico.

180. 3º - Procedimiento para preparar aldehidos de la serie de las vitaminas A, según lo especificado en la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos etilénicos que sirven como material de partida se preparan haciendo reaccionar cetonas de la fórmula



con compuestos organo-metálicos derivados de alquiloxi- o ariloxi-etileno.

190. 4º - Procedimiento para preparar aldehidos de la serie de las vitaminas A, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 de Diciembre de 1947.

N. V. ORGANON

Por Poder del Sr. J. ACEBO