

2 181092
5 CENTIMOS
1947
5 ESPECIAL MEX.

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

23 DIC. 1947

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar

181092

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de RESEARCH CORPORATION, entidad norteamericana, es-
tablecida en 405, Lexington Avenue, Nueva York, N. Y., Esta-
dos Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE ETE-
RES DE VITAMINA A".-

=====

En la Patente norteamericana n° 2.410.893 se ha
descrito la producción de ésteres alcohólicos de vitaminas
A y D haciendo reaccionar vitaminatos metálicos de dichas
vitaminas con haluros o sulfatos alcohólicos. Un objeto
del presente invento es crear un nuevo método para la sín-

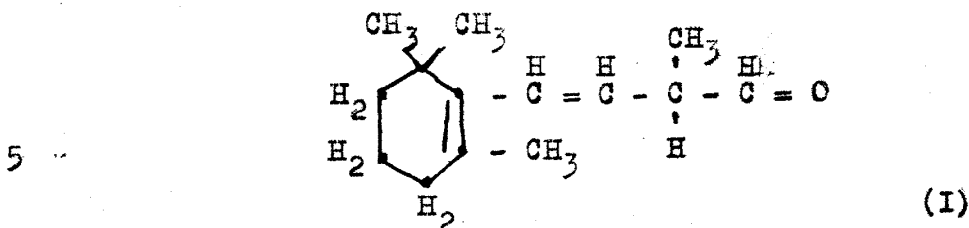
5



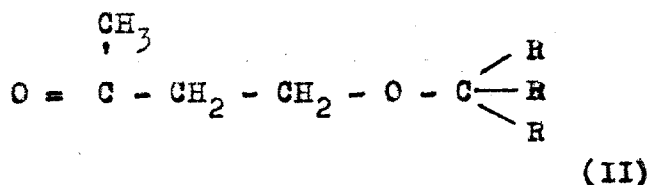
C. 1947

181092

tesis de los ésteres alcohólicos de vitamina A, que puede considerarse como iniciándose con el compuesto aldehídico de la fórmula

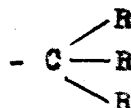


y un compuesto cetónico de la fórmula



10 donde R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y radicales hidrocarbureados.

El grupo



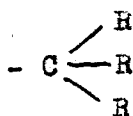
15

puede ser cualquier grupo alcohólico tal como metilo, etilo, stilo, etc., que incluye alcoholes sustituidos tales como metiltrifenilo, en el cual la R representa radicales fenílicos.

20

Ejemplos muy distantes de compuestos que corresponden a la fórmula general que antecede han sido seleccionados para ensayar la posibilidad de realización del procedimiento. Los ejemplos seleccionados son compuestos en los cuales el grupo

25





1947

181092

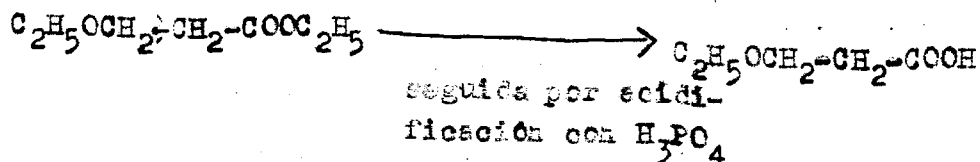
es etilo y tritilo, respectivamente.

5 El compuesto aldehídico I y el compuesto cetónico II pueden combinarse de varios modos y el producto convertirse por hidrogenación y deshidratación en un éter alcohólico de vitamina A o una parte de la hidrogenación y deshidratación necesarias puede realizarse antes de la combinación, como luego se verá con más detalle.

10 Para la preparación del éter etílico de vitamina A el proceso puede iniciarse con la preparación de ácido β -etoxi propiónico, lo cual se realiza como sigue:

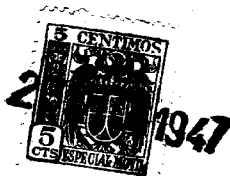
15 Disuélvase 536 g de propionato β -etoxi etílico en 2.5 litros de etanol al 95% que contienen 250 g de hidróxido potásico y caliéntese a reflujo la mezcla al baño maría durante 3 horas. Elimínese la mayor parte del alcohol por destilación al vacío, enfríese el residuo a 0° y neutralízese con la cantidad calculada de ácido fosfórico al 30%. Extráigase la mezcla con éter, séquese y destílese a presión reducida. Recójase el producto a $122-114^{\circ}$ (15 mm). El rendimiento asciende a 65-75% del teórico.

20 Esta reacción queda mostrada por la ecuación:



25 El ácido β -etoxi propiónico preparado como arriba se ha descrito se convierte en cloruro de β -etoxi propiónilo como sigue:

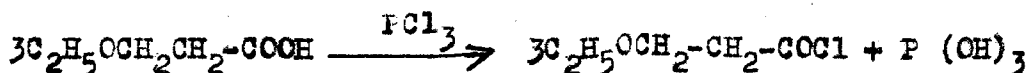
Colóquese 41.9 g de ácido β -etoxipropiónico en un matraz de fondo redondo unido a un condensador por medio de una junta de vidrio esmerilado y enfríese a entre



181092

-5° a -10°. Mézclase lentamente a través del condensador 24 g de tricloruro de fósforo, caliéntese luego la mezcla al baño maría durante dos horas. Enfríase a la temperatura ambiente y sepárese la capa superior del ácido fosforico 5 siruposo por decantación. Fracciónese la capa superior a presión reducida y recójase el producto que destila a 43-45° (10 mm). Rendimiento 47.1 g. o 97% de la teoría.

Esta reacción queda representada por la ecuación:



10 El cloruro de β -etoxi propionilo se convierte en la β -etoxi etil metil cetona como sigue:

Prepárase una solución de Grignard a partir de 55 g (exceso de 5%) de yoduro de metilo en 200 c.c. de éter 15 etílico anhidro y 9.4 g de magnesio. Una vez formada por completo la solución de Grignard, mézclase a la mezcla, lentamente, 71 g de cloruro de cadmio anhidro. El Grignard de 20 cadmio resultante se adiciona luego con lentitud y agitación a 0° a 50 g de cloruro de β -etoxi propionilo disueltos en unos 100 c.c. de éter anhidro. Una vez añadido todo el Grignard, dejese que la mezcla se ponga a la temperatura 25 ambiente y al cabo de una seis horas descompóngase el producto vertiéndolo sobre una mezcla de hielo y cloruro o sulfato amónico. Extráigase con éter varias veces y lévese el extracto etéreo con solución de bicarbonato sódico para 25 eliminar cualesquiera vestigios de ácido que podrían determinar la descomposición de la cetona. Destílese la cetona en el vacío y recójase la fracción que hierve a 43-45° (16 mm). Este producto forma una 2,4-dinitrofenilhidrazo-

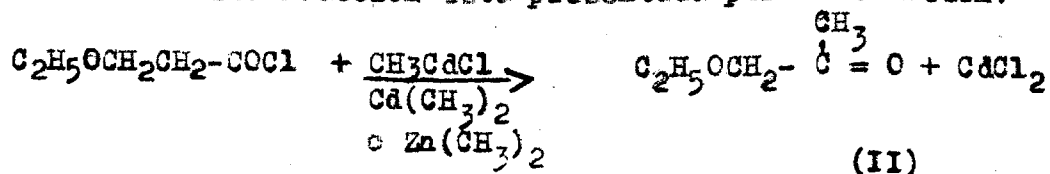


1947

181092

na que funde a 89-90° y que tiene los análisis correctos de nitrógeno y etoxilo.

Esta reacción está presentada por la ecuación:



Se obtienen mejores rendimientos en el ejemplo anterior cuando el yoduro de metilo es sustituido por el cloruro de metilo.

10 Un método sencillo de efectuar la combinación de los compuestos I y II es el siguiente: La β -etoxi etil metil cetona preparada como antes se ha descrito se convierte en el β -etoxi etil metil etinil carbinol como sigue:

15 Satárese como 1 litro de amoniaco líquido con acetileno seco y añádanse lentamente en el transcurso de 1 hora 24 g de sodio metálico mientras se hace pasar una corriente de acetileno a través de la solución en proporción tal que desaparezca rápidamente el color azul que se ha formado. La temperatura debe mantenerse por debajo de los -40°. Cuando

20 la reacción esté terminada, la mezcla se agite bien y se enfría a -60 a -70°, y se añaden lentamente en el transcurso de 2 horas 116 g de la β -etoxi cetona. Finalmente, la mezcla se deja reposar durante la noche a la temperatura mencionada, luego se elimina el amoniaco y la mezcla es hidroliza

25 por adición de sulfato o cloruro amónicos. La mezcla se extrae luego varias veces con éter, los extractos se secan sobre sulfato magnésico anhidro, el éter se elimina y el residuo se fracciona.

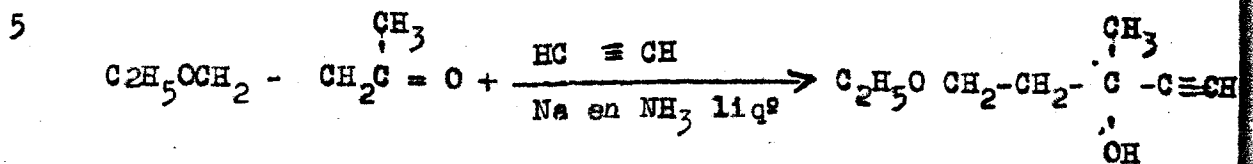


C. 1947

181092

Un método alternativo para la preparación de este compuesto consiste en el uso de butilato potásico terciario.

La reacción del ejemplo anterior se representa por la ecuación:



El β -etoxi etil metil etinil carbinol se convierte en su Grignard por adición de un mol (+ 5% de exceso) de β -etoxi etil metil etinil carbinol a, exactamente, dos moles de bromuro de etilmagnesio y dejando que la mezcla repose al menos 2 horas, sometiendo luego a reflujo durante 1 hora aproximadamente.

El Grignard resultante del β -etoxi etil metil etinil carbinol se hace luego reaccionar con el aldehído (Compuesto I) como sigue:

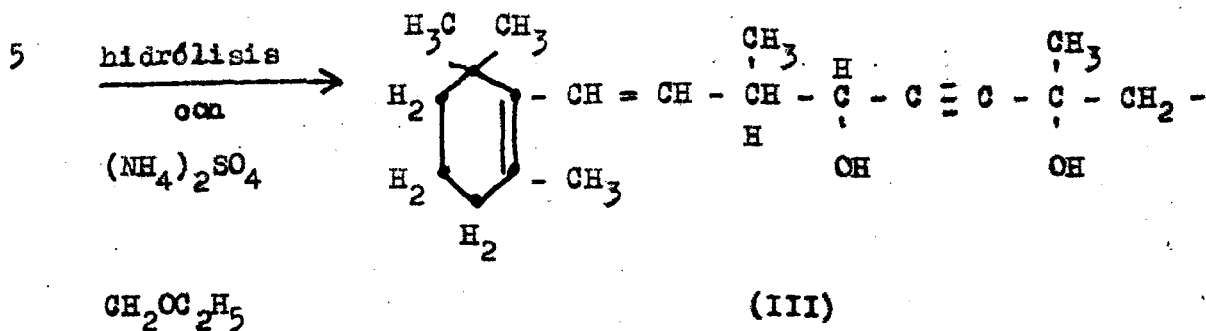
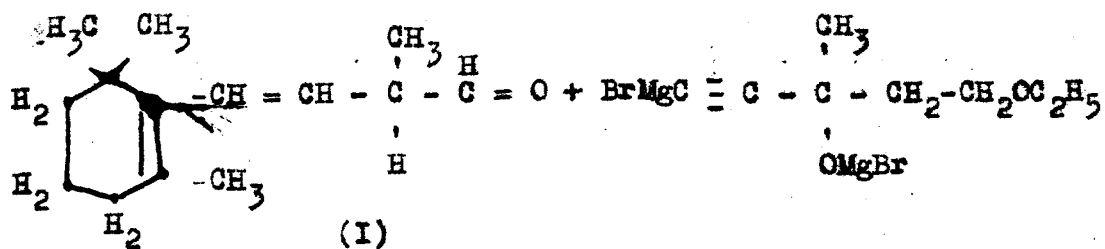
Al Grignard se acetileno de la fase anterior, añádanse 1 mol del aldehído, Compuesto I, en unos 200 c.c. de éter anhidro, manteniendo la mezcla a 0° durante la adición. Déjese que la mezcla se caliente lentamente a la temperatura ambiente, sometiendo luego a reflujo durante 8 a 10 horas. Enfriese y viértase sobre hielo mezclado con cantidad suficiente de sulfato amónico. Extráigase con éter, séquese sobre sulfato magnésico anhidro y elimínese el éter. Destíllense todas las fracciones de bajo punto de ebullición bajo un alto vacío a no más de 60-80°. El producto residual es principalmente el glicol.

La reacción queda representada por la ecuación:



1947

181092



10 En lugar de formar el Grignard del β-etoxi etil metil etinil carbinol como arriba se ha descrito y hacerlo reaccionar con el Compuesto I para producir el Compuesto III, puede obtenerse el mismo resultado formando el metalocompuesto (metal del primer grupo del sistema periódico) del carbinol

15 y haciéndolo reaccionar con el Compuesto I. El Compuesto III producido por cualquiera de estos métodos se reduce parcialmente o se hidrogena disolviendo un mol del mismo en ácido acético glacial, añadiendo como 2 g. de negro de paladio recién preparado y agitando continuamente la mezcla en un matraz

20 mientras se introduce exactamente un mol de hidrógeno. El producto hidrogenado, denominado Compuesto IV, se deshidrata luego para formar el éter etílico de la vitamina A, como sigue:

25 Disuélvase 0.2 de un mol del Compuesto IV en unos 150 c.c. de tolueno anhidro y añádanse a la mezcla 30 g. de



181092

píridina anhidra. Enfríese la mezcla a entre 0 y -5° y añá-
dase, con rápida agitación, 0.42 moles de tribromuro de fos-
foro. Déjese que la mezcla se caliente lentamente a la tem-
peratura ambiente y aumentase la temperatura a unos $60-70^{\circ}$ y
5 manténgase en ella durante una a dos horas. La mezcla se vol-
verá parda. Enfríese y añádase 300 c.c. de alcohol 95% que
contiene 0.45 de un mol de hidróxido potásico. La mezcla se
calentará pero no se dejará que la temperatura exceda de los
70°. Manténgase a esta temperatura con nitrógeno pasando a
10 través de la solución durante dos a tres horas, eliminándo-
se luego la mayor parte del alcohol en el vacío. Enfríese y
viértase en agua fría desoxigenada (cuatro volúmenes) y sépa-
rense las capas resultantes. Extraíga la capa acuosa una
o dos veces con éter y combínesse los extractos no acuosos.
15 Extráiganse las soluciones no acuosas con solución acuosa al
5% de ácido tartárico. La mezcla no acuosa se seca luego,
los disolventes se eliminan a presión reducida en atmósfera
de nitrógeno y sométase el residuo a destilación bajo un al-
to vacío para destilar las fracciones debajo punto de ebulli-
ción a no más de $60-80^{\circ}$ (temperatura del baño).
20

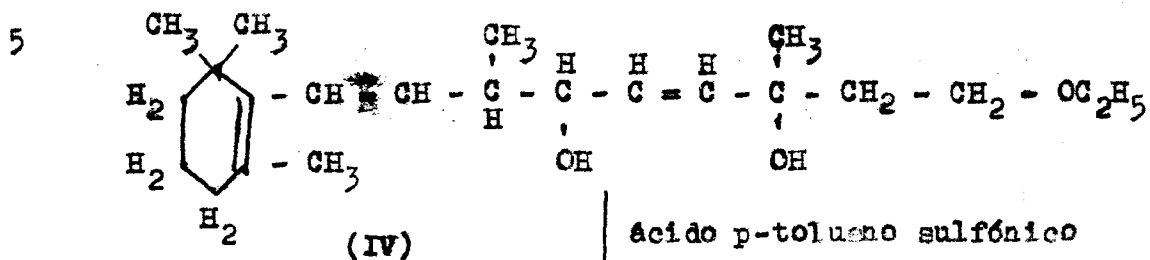
Otro método de deshidratar el Compuesto IV es como
sigue:

Una pequeña cantidad (usualmente como 1/10 en peso
de la cantidad de Compuesto IV a deshidratar) de ácido p-to-
luenosulfónico anhidro se añade a una solución del Compuesto
25 IV en benceno, tolueno o xilol y la mezcla se destila a pre-
sión ligeramente reducida, arrastrando el benceno, el tolueno
o el xilol, consigo, agua en el destilado. El residuo se tra-

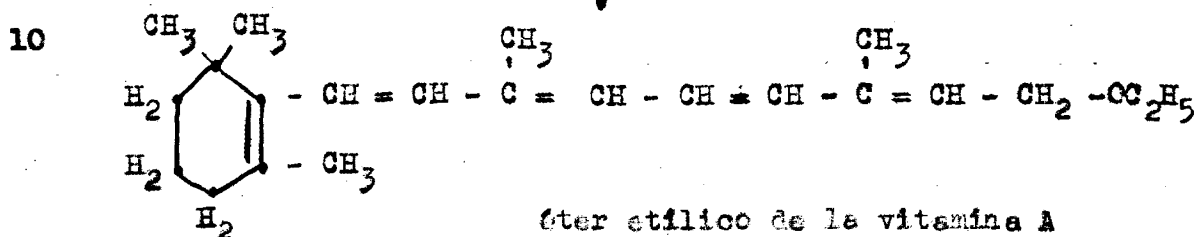


181092

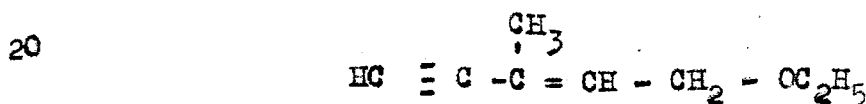
ta luego con solución diluida de hidróxido sódico para eliminar el ácido p-toluenosulfónico y el producto se purifica por cristalización fraccionada a baja temperatura. La deshidratación por este método está representada por la ecuación



ácido p-tolueno sulfónico
y xilol



El éster etílico de la vitamina A puede obtenerse también deshidratando el β-etoxi-etil metil etinil carbinol con ácido p-toluenosulfónico por el método antes descrito para la deshidratación del Compuesto IV, o haciéndolo pasar a través de AlPO₄ caliente, y el compuesto acetilénico deshidratado resultante

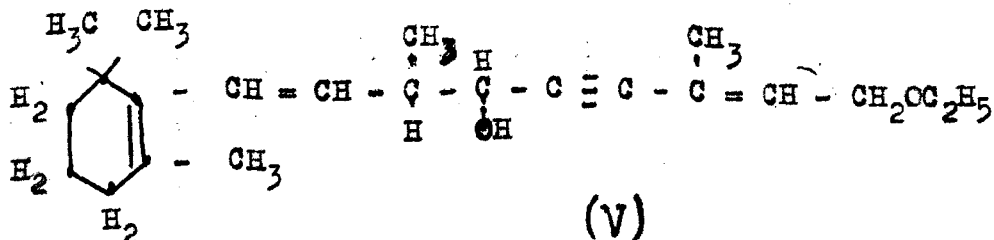


puede convertirse en su compuesto de Grignard con bromuro de etilmagnesio. El Grignard acetilénico, 2-metil-4-etoximetil vinil acetileno, puede dejarse luego reaccionar con el Compuesto I para formar el Compuesto V.

25



1947 181092



El Compuesto V puede hacerse también como sigue:

Se disuelve metal alcalino, tal como litio, en amoníaco líquido y se añade una cantidad equivalente del compuesto acetilénico 3-metil-4-etoxi-metil vinyl acetileno. A la mezcla resultante, a una temperatura entre -60° y -70° , se le añade con rápida agitación una cantidad equivalente del Compuesto I. Después de agitar durante 24 horas, el amoníaco se elimina y el residuo se trata con una mezcla acuosa fría de sulfato amónico o cloruro amónico. Luego se extrae el producto con éter y se purifica como en otros casos.

10

15

Luego el Compuesto V se hidrogena parcialmente (anillo acetileno a etileno) con Pd + H₂ y el carbinol resultante se deshidrata directamente con ácido p-toluenosulfónico o se elimina de él el bromuro de hidrógeno, como antes se ha descrito, para formar el éter etílico de la vitamina A.

20

En lugar de combinar el Compuesto I con el Grignard o el compuesto metálico de β -etoxi etil metil etinil carbinol o su producto de deshidratación, como antes se ha descrito, se puede llegar al mismo resultado final convirtiendo el Compuesto I en el Grignard o el metalocompuesto del carbinol acetilénico del mismo y combinándolo con la

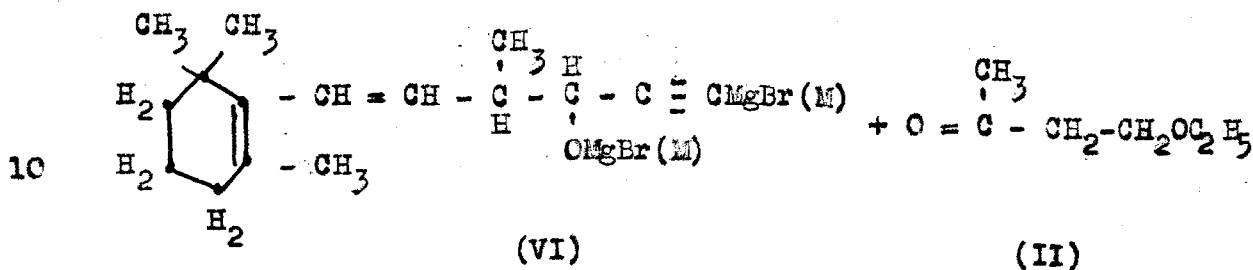
25



1947

181092

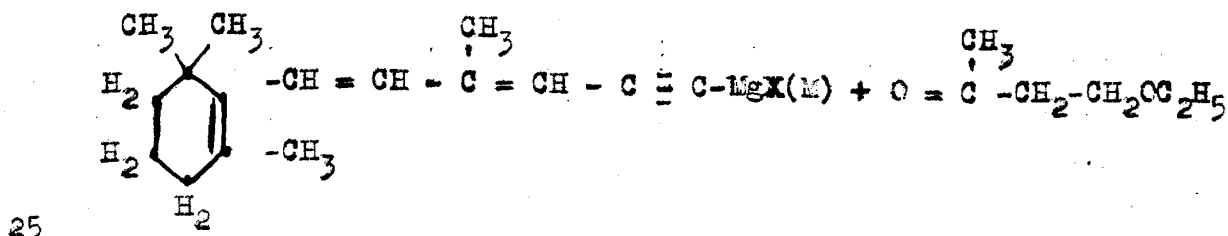
5 β -alcoxi etil metil cetona. El carbinol acetilánico del Compuesto I puede prepararse como se describe en la solicitud nº 181.031 y convertirse en el Grignard o metaloderivado del mismo en la forma acostumbrada. La síntesis que se inicia con el Grignard o metaloderivado del carbinol acetilánico del Compuesto I queda representada por las ecuaciones siguientes:



→ COMPUESTO III

15 El Compuesto III se deshidrogena y deshidrata luego para formar el éter etílico de vitamina A, como antes se ha descrito.

20 Otro procedimiento alternativo es el de formar el Grignard o el derivado de metal alcalino del carbinol acetilánico deshidratado del Compuesto aldehídico I, y combinarlo con la β -alcoxi etil metil cetona. Este método alternativo queda representado por la ecuación:

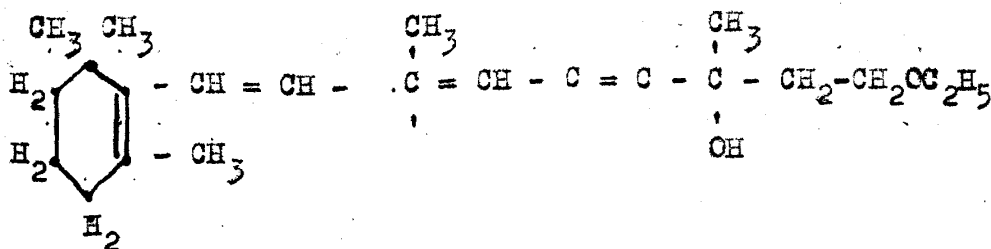


MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



1947

181092



5

(VII)

En la fórmula anterior, X representa un halógeno en un grupo Grignard y M representa un metal alcalino, tal como sodio o litio, que pueda estar presente en lugar del grupo Grignard.

10

El anterior compuesto VII es un isómero del Compuesto V. Se hidrogena parcialmente (enlace acetilénico^a a etilénico^b) y el carbinol resultante se deshidrata por los métodos usados para la hidrogenación y deshidratación del Compuesto V dando el éter etílico de vitamina A.

15

Las siguientes son descripciones detalladas de los dos métodos alternativos arriba bosquejados:

20

(A) A dos equivalentes molares de bromuro de etil-magnesio en éter anhidro añádas^a lentamente, con agitación a 0°, un equivalente molar del carbinol acetilénico del compuesto aldehídico I. Déjese que la mezcla se caliente hasta la temperatura ambiente, caliéntese luego a reflujo suavemente durante seis a ocho horas. Enfríese la mezcla a 0° y añádas^a lentamente con agitación un equivalente molar de β-etoxi etil metil cetona, luego caliéntese a reflujo la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. Enfríese y vírtase la mezcla en una mezcla de sulfato amónico y hielo y extráigase con éter.

25



1947

181092

De la solución etérea se recupera el glicol acetilénico (Compuesto III).

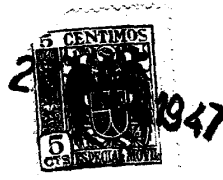
5 El Compuesto III se hidrogena parcialmente (enlace acetilénico a etilénico) como antes, y el producto resultante se deshidrata.

10 (B) A un equivalente molar de bromuro de etilmagnesio en éter anhidro añádese lentamente con agitación a 0° un equivalente molar del carbinol acetilénico deshidratado del compuesto aldehídico I. Déjese que la mezcla se caliente a la temperatura ambiente y caliéntese suavemente a reflujo durante unas 10 horas. Enfríese a 0° y añádese un equivalente molar de β -etoxi etil metil cetona y caliéntese a reflujo la mezcla durante 24 horas. Enfríese y viértase en una mezcla de sulfato amónico y hielo y extraigase el carbinol acetilénico (compuesto VII) con éter, desde el cual se recupera y purifica.

15 Luego el carbinol se reduce parcialmente y el producto resultante se deshidrata como antes.

20 Para la preparación del éter tritilico de la vitamina A se puede partir de la preparación de metilvinilcetona haciendo reaccionar acetona con formaldehído en presencia de hidróxido sódico. Como quiere que este compuesto es conocido y se dispone de él, no precisa describirse su preparación completa. La preparación, sin separación y recuperación de la metilvinilcetona, puede combinarse, sin embargo 25 con la fase siguiente en el procedimiento completo, es decir la preparación de β -hidroxi etil metil cetona, como sigue:

380 c.c de acetona se mezclan con 100 c.c de forma-



181092

lina (37%) y a la mezcla se le añaden 4 c.c de hidróxido sódico IN. Puede usarse cualquier múltiplo de estas cantidades en una sola operación; cuanto mayor sea la escala de la operación, tanto mas eficaz debe ser el enfriamiento durante la reacción que sigue a la adición del hidróxido sódico.

5 Luego la mezcla se deja reposar y se deja correr agua suficiente sobre la superficie del recipiente para mantener la temperatura de la solución ligeramente por debajo de la ambiente. El desarrollo de calor es muy rápido pocos minutos después de iniciarse la reacción, pero este desarrollo de calor cede pronto.

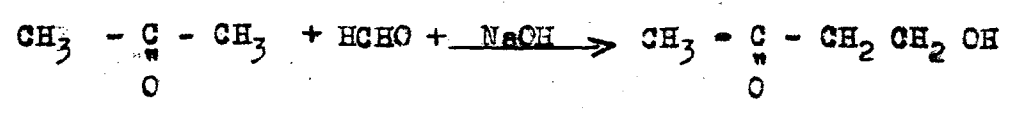
10 La mezcla de reacción se deja reposar luego a la temperatura ambiente durante 4-5 horas. Después de esto, se neutraliza con un ligero exceso (4.2 c.c) de ácido clorhídrico IN. Luego se añade un poco de carbonato de calcio en polvo para reaccionar con el ácido y la mezcla se agita bien.

15

Añádase ahora lentamente sulfato de magnesio anhidro mientras se enfria bajo el agua del grifo hasta que se separen dos capas distintas. Sepárase la capa superior y seque más agitándola con nuevo sulfato de magnesio. Una vez secada a fondo, la mezcla se filtra y la acetona se destila a presión reducida. Finalmente fracciónese el residuo bajo presión muy baja (2 a 5 mm). y recójese el producto que hierve dentro de unos pocos grados. Este producto puede usarse para la preparación siguiente:

20

25 La reacción en este momento puede ser representada por la ecuación





1947 181092

Esta β -hidroxi etil metil cetona se convierte luego en β -trifenil metoxi etil metil cetona como sigue:

5 Disuélvase 10 g (1 mol) de β -hidroxi etil metil cetona en unos 20 c.c de peridina anhidra y añádase a la solución 1.2 moles de trifenilclorometano recién cristalizado. Calientese la mezcla al baño maría durante dos horas, enfríese luego y viértase en agua (unos 4 volúmenes). Filtrese la mezcla y lávese el sólido con agua fría. Recrístalícese desde acetona, alcohol o éter.

10 La β -trifenil metoxi etil metil cetona se convierte luego en β -trifenil metoxi etil metil etinil carbinol como sigue:

15 A 200 c.c de alcohol butílico terciario anhidro (destilado sobre una pequeña cantidad de sodio) en un matraz de un litro, de 3 bocas, equipado con un agitador de Hershberg embudo de gotas y tubo lateral curvado, añádense 10 gramos de potasio metálico. Una vez disueto todo el potasio, pásese a través de la solución, agitando, acetileno seco durante 1/2 hora. Añádense lentamente, en el transcurso de una hora, 20 mientras se está haciendo pasar acetileno a través de la solución, 80 g de β -trifenil metoxi etil metil cetona disueltos en unos 200 c.c de éter anhidro. Continúese la agitación y el paso del acetileno durante seis horas más. Viértase el producto sobre una mezcla de hielo y ácido tartárico y 25 extraígase con éter. Séquese la solución éterea con sulfato de magnesio anhidro y purifíquese el producto por recrístalización.

El β -trifenil metoxi etil metil etinil carbinol se



181092

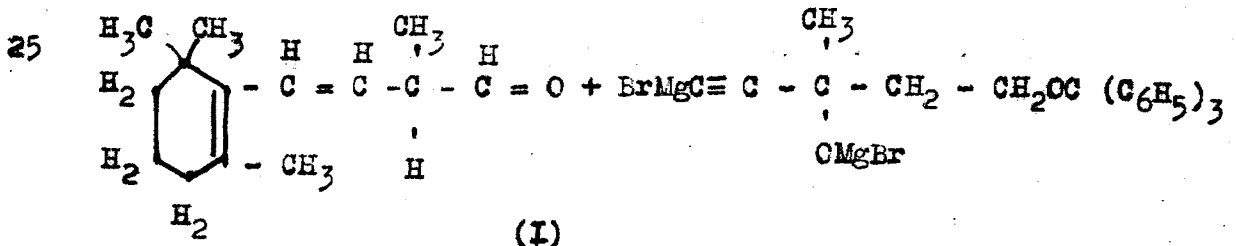
convierte luego en su Grignard como sigue:

Prepárese una solución de Grignard en un embudo de goteo grande, de tres bocas, usando bromuro de etilo recién purificado (31 g) y virutas de magnesio (6.75g) en 200 c.c de éter anhidro y una vez que se ha disuelto todo el magnesio dejese gotear la solución de Grignard dentro de una solución eterea (anhidra) de 50 g. de β -trifenil metoxi etil metil etilal carbinol. Sometase la mezcla a reflujo durante 2 a 3 horas. La solución está ahora lista para la fase siguiente.

La Grignard del β -trifenil metoxi etil metil etilal carbinol se hace reaccionar luego con el aldehído, compuesto I, como sigue:

Al Grignard acetilénico procedente de la fase anterior, añádase 29 g del compuesto aldehídico I, en 100 c.c de éter anhidro, manteniendo la mezcla a 0° durante la adición. Déjese que la mezcla se caliente lentamente a la temperatura ambiente sométase luego a reflujo durante 8 a 10 horas. Enfriese y viértase la mezcla sobre hielo mezclado con una cantidad suficiente de ácido d-tartárico. Extráigase con éter seque sobre sulfato de magnesio anhidro y elimínese el éter. Destilénse todas las fracciones de bajo punto de ebullición bajo un alto vacío y a no más de 60-80°.

La reacción queda representada por la ecuación:





181092

producto se recristaliza desde éter de petróleo o algún otro disolvente adecuado. El manejo de este producto debe hacerse en atmósfera inerte.

5 En la descripción que antecede de la preparación del éter tritílico de la vitamina A, sólo se ha descrito un procedimiento único, pero se entenderá que las alternativas que se han descrito en relación con la preparación del éter stílico son aplicables en la preparación del éter tritílico así como de los otros éteres alcohólicos.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 2 de septiembre de 1941 con el nº 409.314 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial y a los derivados de los Decretos de Moratoria de 7 de febrero y 4 de julio de
15 1947.

- o - N O T A - o -

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:

20 1º.- Un procedimiento para la síntesis de éteres de vitamina A, que comprende hacer reaccionar un metaloderivado acetilénico de un compuesto del grupo consistente en un compuesto de la fórmula empírica $C_{14}H_{22}O$ y que contiene el

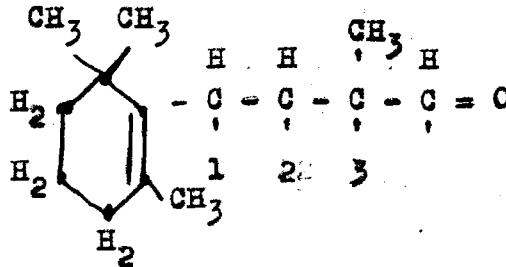


1947

181092

sistema

5

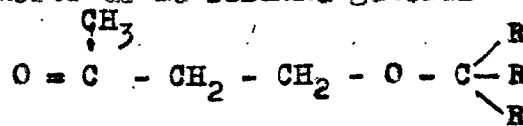


10

donde uno de los enlaces en las posiciones primera y tercera está unido a hidrógeno y los dos enlaces restantes en las posiciones 1, 2 y 3 están enlazados entre átomos de carbono adyacentes

y un compuesto de la fórmula general

15

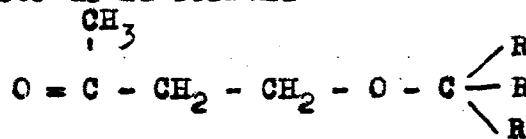


20

donde cada R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y un radical hidrocarburado con otro compuesto no similar de dicho grupo; y reducir, en cualquier orden, el enlace acetilénico a un enlace etilénico y deshidratar el compuesto resultante

2º.- En un procedimiento para la síntesis de éteres de vitamina A, la operación que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25



donde R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y grupos hidrocarbureados,

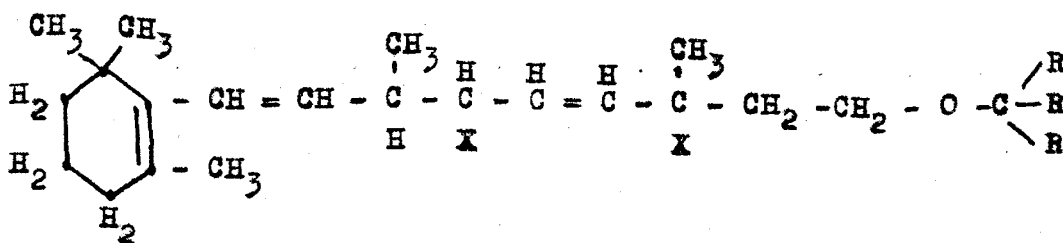
co: un compuesto de la fórmula



181092

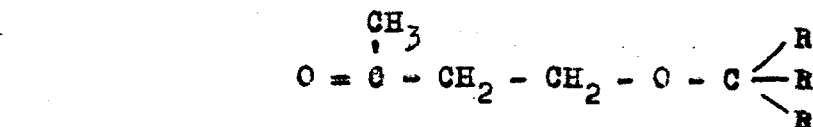
C. 1947

halogenar un compuesto de la fórmula

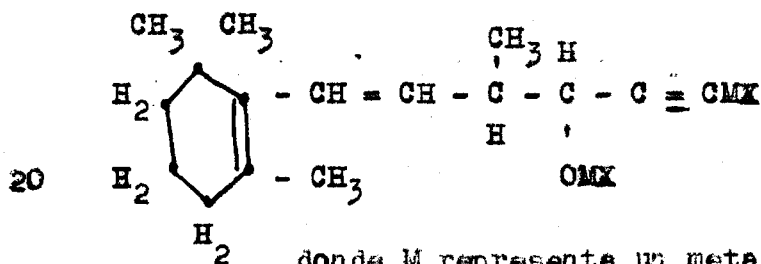


donde X representa halógeno y R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y grupos hidrocarburoados.

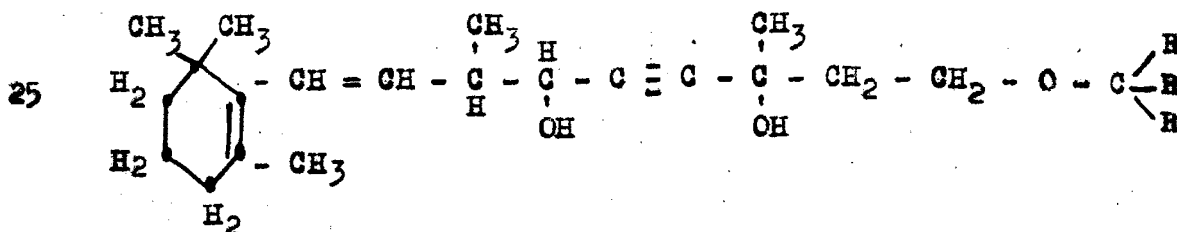
68.- Un procedimiento para la síntesis de éteres de vitamina A, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



15 donde R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y grupos hidrocarburoados con un compuesto de la fórmula



donde M representa un metal del tipo de Grignard y X representa un halógeno, para producir un compuesto de la fórmula

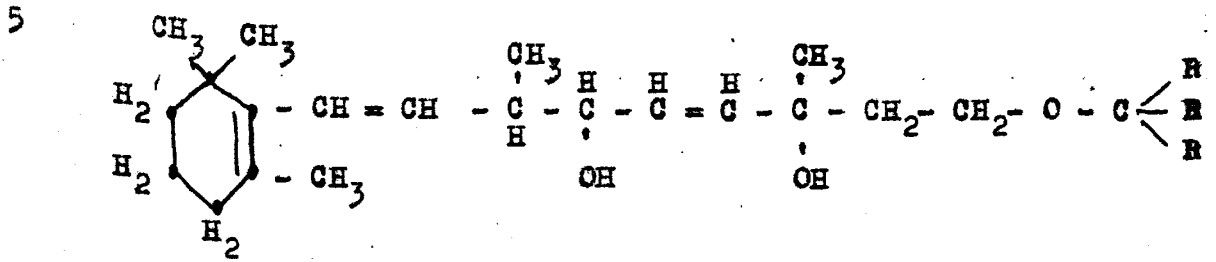


MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

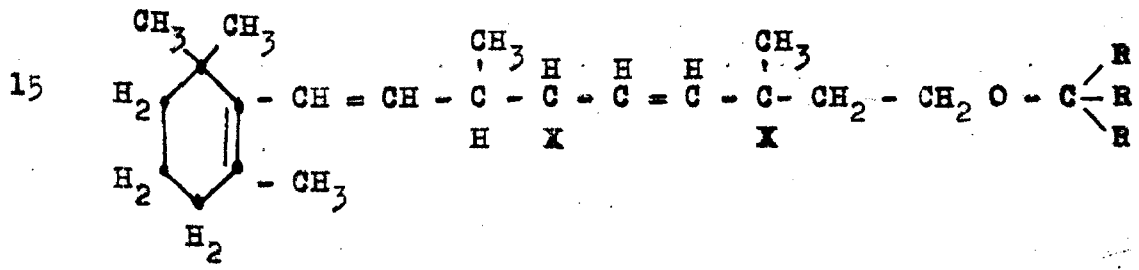


181092
C. 1947

donde R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y grupos hidrocarburoados, añadir un mol de hidrógeno al compuesto últimamente mencionado para producir un compuesto de la fórmula

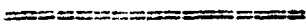


10 donde R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y grupos hidrocarburoados, halogenar el compuesto últimamente mencionado para producir un compuesto de la fórmula



20 donde X representa halógeno y R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y grupos hidrocarburoados, y deshidrohalogenar el compuesto últimamente mencionado.

72.- Un procedimiento para la síntesis de ésteres de vitamina A.



25

Tal y como se ha descrito en

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGI



181092

la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Entre líneas "a etilénico", vale.

Esta Memoria consta de veintitres hojas escritas
5 por una sola cara.

Madrid, 23 DIC. 1947

P. A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder

Ch/.