

P.- 6245.-



Case 6.-

181270

30 DIC. 1947

**MALA REPRODUCCION  
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

MEMORIA DESCRIPTIVA

181270

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 America, por:

**"UN PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE ÉTERES DE VITAMINA A".-**

---

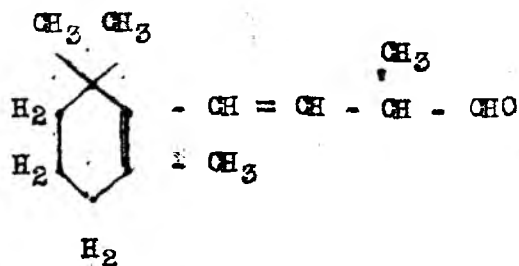
Un objeto del presente invento es el de crear un  
método nuevo para la síntesis de éteres de vitamina A.  
En la patente nº 181.092 se han descrito varios métodos para  
la síntesis de éteres de vitamina A, basados en el concepto

3001

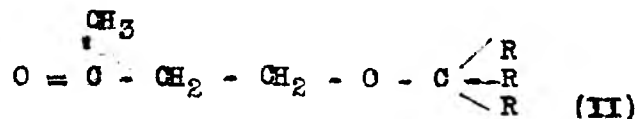


181270

de comenzar con el compuesto aldehídico



y el compuesto cetónico



donde R representa hidrógeno o un grupo hidrocarburo. El

10 grupo  $\begin{array}{l} \diagup \text{R} \\ \text{---} \text{C} \\ \diagdown \text{R} \end{array}$  puede ser cualquier grupo alcohol, tal como me-

tilo, etilo, etc., incluyendo alcoholes sustituidos, tales como trifenilmetilo, donde las R son grupos fenilo. De

acuerdo con dicha solicitud de patentes se forma el carbinol

de uno de dichos compuestos, se une con el otro compuesto

15 por medio de su Grignard o metaloderivado, el producto se

hidrogena para convertir el enlace acetilénico en enlace

etilénico, y los componentes se deshidratan, bien antes, bien

después de su combinación.

La presente solicitud se refiere al método en el

20 cual el carbinol del compuesto II es deshidratado antes de ser combinado con el compuesto I.

Las operaciones principales que supone este procedimiento, comenzando con los compuestos I y II son como sigue:

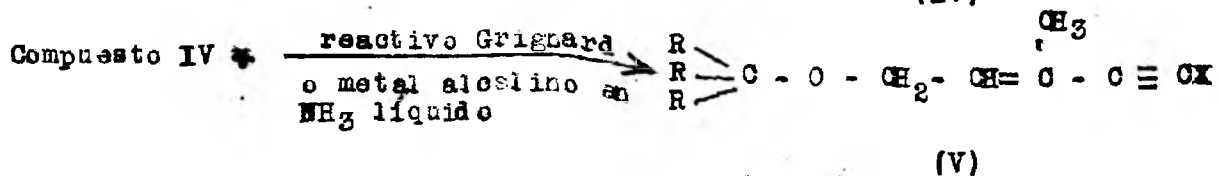
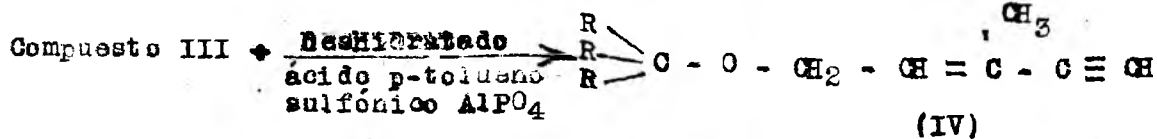
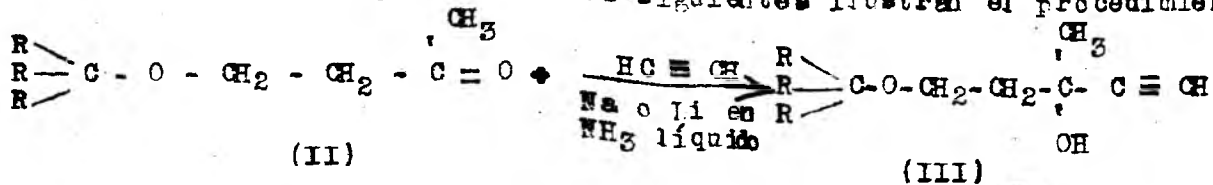
25 El compuesto II se convierte en el carbinol acetilénico correspondiente que se deshidrata, y el producto des-



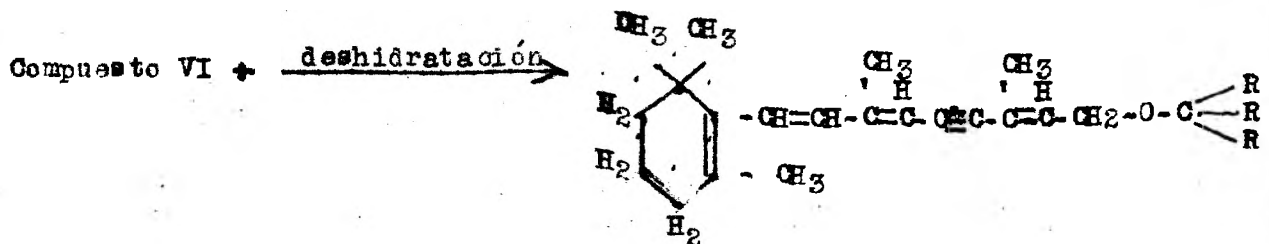
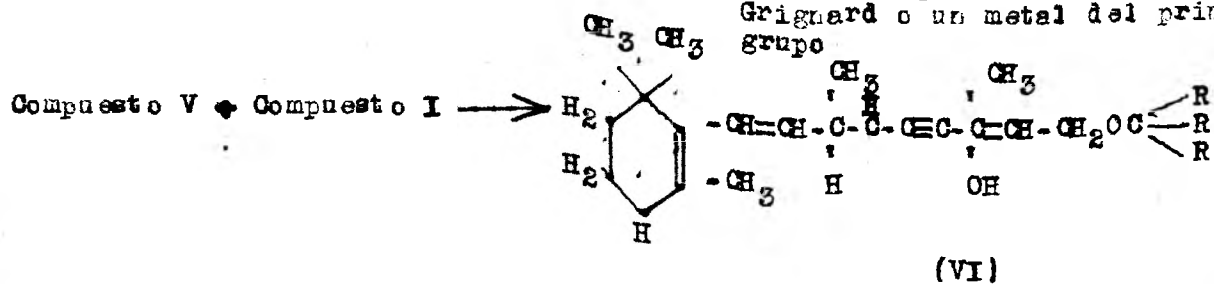
181270

hidratado se convierte en el correspondiente Grignard o derivado metálico (metal del primer grupo del sistema periódico), el último se hace reaccionar luego con el compuesto I para formar el compuesto VI, que se convierte en el éter de vitamina A por dos caminos: (1) es parcial y selectivamente hidrogenado (acetileno a olefina) y el carbinol formado se deshidrata por deshidrohalogenación para formar el éter de vitamina A; (2) es directamente deshidratado para formar la polien-ina (compuesto VII) que se hidrogena parcial y selectivamente para formar el éter de la vitamina A.

Las ecuaciones siguientes ilustran el procedimiento:



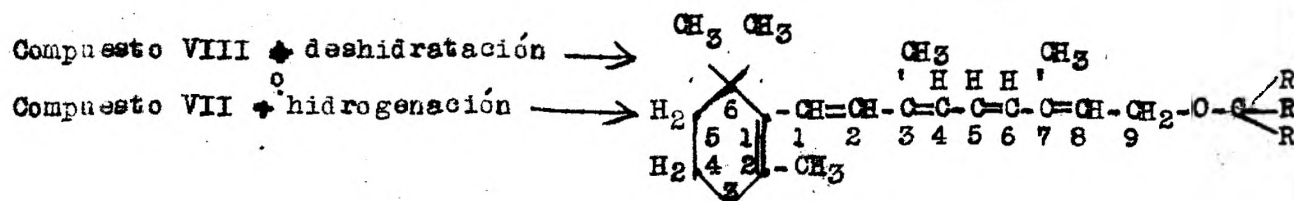
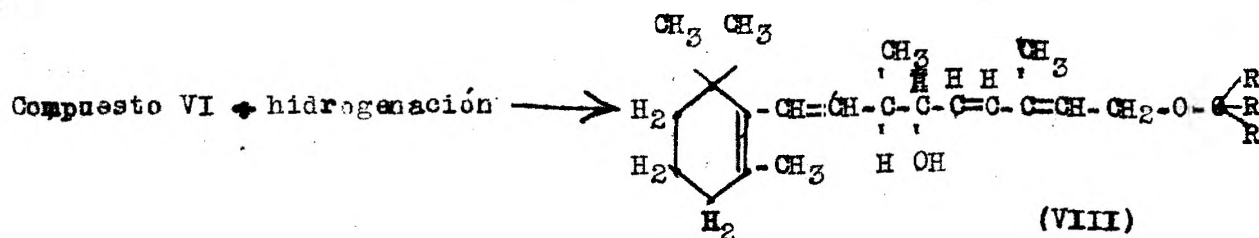
donde X representa un grupo Grignard o un metal del primer grupo





181270

(VII)



éter de vitamina A

5 En los siguientes ejemplos específicos de procedimientos de realizar las operaciones arriba bosquejadas, la preparación del éter etílico de vitamina A se usará como ilustrativa, y se hará referencia a los compuestos por los números usados en las anteriores ecuaciones, con la designación adicional "etilo".

10

PREPARACION DE 3-METIL 5-BROXI PENTA-1-IN-3-OL (COMPUESTO III-ETILO) A PARTIR DE β-EPOXIETIL METIL CETONA (COMPUESTO II-ETILO).

15 Un litro de amoniaco líquido se saturó con acetileno seco y, mientras se agitaba y se hacía pasar acetileno a través del líquido, se añadieron 3.9 g de litio (también se ha usado el sodio con resultados menos satisfactorios) en el transcurso de media hora, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de -40°. Cuando la totalidad del litio se

20 hubo convertido en acetiluro de litio, la mezcla se enfrió a -70° y se le añadieron lentamente con agitación, en el transcurso de una hora, 58 g de β-etoxietil metil cetona. La agitación se continuo a la temperatura mencionada durante 7-8 horas más, mientras una suave corriente de acetileno se hacía

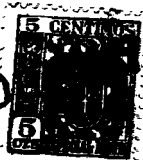
308



181270

- pasar a través de la mezcla. Luego el amoniaco se dejó evaporar y se añadieron 250 c.c. de éter al residuo y la mezcla se enfrió a 0° y se hidrolizo con una solución de sulfato o cloruro amónicos. La capa no acuosa se separó entonces y la capa acuosa se extrajo dos veces con 250 c.c. de éter y los extractos etéreos se combinaron, se secaron y se fraccionaron a presión reducida usando una columna vigreux de 150 mm. La fracción (28 g.) que hervía a 50-51° (4 mm) se recogió y analizó.  $n_D^{25}$ , 1.4370;  $d_4^{26}$ , 0.922.
- 10 Analisis calculado para  $C_8H_{14}O_2$ : C 67.60; H 9.86; insaturación  $2\frac{1}{2}$ ; hidrógeno activo (Zerewitinoff), 2.  
 encontrado: C 67.59 67.83; H 9.44, 9.55; insaturación  $2.1\frac{1}{2}$  (Pd); hidrógeno activo (Zer.) 1.9, 2.06.
- 15 Este carbinol acetilénico da un precipitado pesado con solución alcohólico-amoniacaal de nitrato de plata.  
DESHIDRATACION DE 3-METIL 5-ETOXI PENTA-1-IN-3-OL (COMUESTO III-ETILO) A 3-METIL 5-ETOXI PENTA-3-EN-INA-1 (COMUESTO IV-ETILO).
- 20 26 g de 3-metil 5-etoxi penta-1-in-3-ol se hicieron ascender bajo una reducida presión de nitrógeno (35 mm) a través de un tubo que contenia una mezcla de fosfato de aluminio y piedra pómez y mantenido a temperaturas entre 290-300°. La mezcla deshidratada bruta se secó y fraccionó a presión reducida y la fracción que hervía a 53-54° (18 mm) se recogió y analizo. Resultó tener un hidrógeno activo (Zer.) de 1.01, 0.92 y una insaturación de 3.1,  $3.09\frac{1}{2}$  coincidiendo muy bien con los valores teóricos de 1.0 y 3.0 respectivamente;  $n_D^{25}$ , 1.4470.

300



181270

El 3-metil 5-etoxi penta-1-in-3-ol puede deshidrarse también con ácido p-toluenosulfónico anhidro (usualmente con 1/10 en peso de la cantidad del carbinol acetilénico usado) en solución en benceno, tolueno o xilol. Una parte del disolvente se destila a presión de nitrógeno ligeramente reducida, arrastrando consigo el agua formada por la deshidratación del carbinol. Finalmente, la mezcla se extrajo con álcali diluido para eliminar el ácido p-toluenosulfónico, se secó y se fraccionó para recuperar el compuesto IV-etilo.

10 CONVERSION DE 3-METIL 5-ETOXI PENTA-3-EN-INA-1 (COMPUESTO IV-ETILO) EN SU DERIVADO GRIGNARD (COMPUESTO V -ETILO).

Un reactivo Grignard se preparó en la forma usual partiendo de 6.3 g de bromuro de etilo y 1.4 g de magnesio. La mezcla se enfrió luego a 0° en atmósfera de nitrógeno y se le añadieron a gotas con agitación 6.5 g de 3-Metil 5-etoxi penta-3-en-ina-1, y la agitación se continuó durante la noche a la temperatura ambiente. Un precipitado blanco que se formó en frío pasa lentamente a solución a la temperatura ambiente. Finalmente, para asegurar la reacción completa, la mezcla se sometió a reflujo durante una hora antes de proceder a la operación siguiente.

20 REACCION DEL COMPUESTO V - ETILO CON EL COMPUESTO I PARA FORMAR EL COMPUESTO VI-ETILO.

El Grignard (compuesto V-etilo) descrito en la sección anterior se enfrió a 0° y se le añadieron a gotas, con agitación, en el transcurso de 1/2 hora, 10.8 g de compuesto I en 50 c.c. de éter anhidro. La agitación de la

MALA REPRODUCCION  
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



181270

mezcla en nitrógeno se continuó durante la noche, luego se  
sometió a reflujo suave durante una hora. Finalmente, la  
mezcla se enfrió a 0° y se hidrolizó con 100 c.c. de agua  
que contenían 5 g de cloruro de amonio. La capa éterea se  
5 separó, se secó y se eliminó el éter. El residuo se reco-  
gió en éter de petróleo para separar los materiales inorgá-  
nicos y otros insolubles. El éter de petróleo se eliminó  
y el residuo se sometió durante una hora a 100° a un alto  
vacío ( $10^{-4}$  -  $10^{-5}$  mm) para eliminar el material volátil tal  
10 como las porciones no reaccionadas de los compuestos I y IV.  
El producto final (10.5 g) es un líquido amarillo pálido muy  
viscoso y las tentativas para cristalizarlo fracasaron.

El espectro ultra-violeta de este producto mues-  
tra una banda de absorción con un máximo a 2330 Å con un  
15 valor  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  de 615.

Análisis calculado para  $C_{22}H_{34}O_2$ : C 80.00; H 10.30; insatura-  
ción 5  $\frac{F}{Zer.}$ ; hidrógeno activo  
(Zer.), 1.0.

encontrado;

C 79.98, 79.04, 79.65; H 11.23  
10.54, 11.20; insaturación  
5.31 (Pt.), 5.30 (Pd)  $\frac{F}{Zer.}$ ; hidró-  
geno activo (Zer.) 1.15.

20 El valor ligeramente superior de la insaturación  
es debido, probablemente, a una lenta hidrógenolisis del gru-  
po hidroxilo.

#### DESHIDRATACION DEL COMPUESTO VI-ETILO A COMPUESTO VII-ETILO.

A 250 c.c. de tolueno puro se le añadieron 0.3 g  
25 de ácido p-toluenosulfónico monohidrato. Para deshidratar  
el ácido p-toluenosulfónico, se destilaron 100 c.c. de tolu-  
eno arrastrando el agua consigo. La solución se enfrió luego



181270

en nitrógeno y se le añadieron 9.5 g del compuesto VI en 250 c.c. de tolueno y unos 150 c.c. de tolueno se destilaron en nitrógeno. La mezcla se enfrió luego a la temperatura ambiente y se agitó con 150 c.c. de metanol que contenían 3 g de hidróxido potásico. Se añadió luego agua para separar el alcohol de la capa de tolueno, esta última se separó, se secó y el tolueno se eliminó a presión reducida. El residuo se siguió purificando, primero desde éter de petróleo exento de olefinas, luego se disolvió en metanol 90% y se extrajo con éter de petróleo y finalmente se fraccionó sucesivamente a intervalos de 10° desde 0° a -78° usando metanol anhidro como disolvente. Así purificado, el compuesto VII-etilo es casi insoluble en metanol a -40° a -70°. El producto final es un líquido amarillo pálido muy viscoso que muestra una banda de absorción amplia con un máximo agudo a 3170  $\mu$  teniendo un valor  $\frac{F_{1\mu}}{1 \text{ cm}}$  de aproximadamente 1200. Este producto se destiló a presión muy reducida ( $10^{-4}$  -  $10^{-5}$  mm) y el producto que hervía a 95-98° se recogió y analizó. Este tiene un valor  $\frac{F_{1\mu}}{1 \text{ cm}}$  (3150) de 1231.

20 Analisis calculado para  $C_{22}H_{32}O$ : C, 84.61; H, 10.23; insaturación 6.0  $\frac{F}{\mu}$ ; hidrógeno activo (Zer.), 0.0.  
 encontrado C, 84.58, 85.22; H, 10.90, 11.00; insaturación, 6.39 (Pt), 6.28 (Pd)  $\frac{F}{\mu}$ ; hidrógeno activo (Zer.); 0.05 (dentro del error exp.).

25 CONVERSION DEL COMPUESTO VII-ETILO EN ETER ETILICO DE VITAMINA A.

Es bien sabido que en la hidrogenación parcial de un enlace acetilénico unido a dos grupos diferentes, como en el caso del compuesto VII, para dar la olefina correspondiente,



181270

esta última puede estar presente en dos isómeros diferentes, cis y trans. La proporción de estos dos isómeros depende del método usado para añadir los dos átomos de hidrógeno al enlace acetilénico. Por ejemplo, si se emplea la hidrogenación catalítica selectiva, el isómero predominante es el cis, al paso que si se usa un método químico (por ejemplo, un metal<sup>o</sup> o su amalgama del primero y segundo grupos del sistema periódico + alcohol, amoníaco líquido o cualquier sustancia que dé hidrógeno "naciente" al reaccionar con el metal, zinc, aluminio o sus amalgamas o ciertas aleaciones de estos metales cuando se dejan reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas o ácidos orgánicos para dar hidrógeno "naciente"), el isómero predominante presente es el trans. Ejemplos de cada uno de estos dos métodos se dan en las descripciones siguientes:

(1) Método catalítico.- A 50 c.c. de alcohol absoluto se le añadieron 0.3398 de hidróxido de paladio 10% sobre carbonato de calcio y el hidróxido de paladio se redujo con hidrógeno gaseoso a negro de paladio. A esta mezcla se le añadieron luego 1.6505 g de compuesto VII en 25 c.c. de alcohol absoluto y se introdujo hidrógeno gaseoso hasta que se absorbieron 127 c.c. (T. y P. N. = Temperatura y presión normales). La reacción se interrumpió y el éter de vitamina A se recuperó y examinó espectroscópicamente. El producto bruto resultó que mostraba una amplia banda de absorción en el ultra-violeta con un máximo a 3140-3150 Å teniendo un valor  $\frac{E_{1.5}}{1 \text{ cm}}$  de aproximadamente 1000. Cuando se ensayó sobre ratas con deficiencia en vitamina A, este producto demostró ser biológicamente muy activo.



181270

(2) Método químico.— El compuesto VII (2.031 g) disuelto en 26 c.c. de metanol anhidro se añadió a 100 c.c. de etanol 90% que contenían 6 g. de hidróxido potásico sólido y a esta mezcla se le añadieron 0.52 g. de polvo de zinc. Se creó una suave agitación haciendo burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego en agua, y se extrajo con éter de petróleo exento de olefinas, éste se secó, se filtró y el éter de petróleo se eliminó. El residuo se examinó luego espectroscópicamente. Resultó exhibir una banda de absorción en el ultra-violeta con un máximo a 3200 Å. La banda estaba no solamente desplazada hacia la región visible del espectro, sino que era mucho más estrecha que la mostrada por el éter deshidratado original o por el producto (cis) hecho por el primer método. Que estaba parcial y selectivamente hidrogenado, fué demostrado también por una hidrogenación catalítica completa que dió un valor de 4.84 (Pt) *F* en comparación a 6.2 *F* encontrados para el producto original.

Esta reducción parcial se llevó también a cabo usando un ácido orgánico (ácido acético) en solución alcohólica con polvo de zinc en lugar de álcali.

CONVERSIÓN DEL COMPUESTO VI-ETILO EN 5-CIS-COMPUESTO VIII-ETILO (MÉTODO CATALÍTICO).

A 100 c.c. de alcohol absoluto se les añadieron unos 0.6 g de hidróxido de paladio 10% sobre carbonato de calcio y el hidróxido de paladio se redujo a negro de paladio con hidrógeno gaseoso. A esta mezcla se le añadieron luego 3.3 g del compuesto VI-etilo en 50 c.c. de alcohol absoluto y se introdu-



181270

jo gas hidrógeno hasta que se absorbieron unos 225 c.c. (P. y T. N.). La reacción se interrumpió y el producto (compuesto VIII-etilo) se recuperó como líquido amarillopálido muy viscoso.

5 El compuesto VIII-etilo 5-bis se deshidrató para formar el éter etílico- 5-cis de vitamina A en tolueno hirviendo con pequeñas cantidades (2% del peso del compuesto VIII-etilo) de ácido p-toluenosulfónico.

10 En la conversión de compuesto VIII-etilo 5-cis en éter etílico 5-cis de vitamina A, se puede hacer uso del procedimiento siguiente: Disuélvase 0.2 mol de compuesto VIII-etilo 5-cis en unos 150 c.c. de tolueno anhidro y añádanse a la mezcla 30 g de piridina anhidra. Enfríese la  
15 0.42 mol de tribromuro de fósforo. Déjese que la mezcla se caliente lentamente a la temperatura ambiente y aumentese la temperatura a unos 50° y manténgase en ella durante una o dos horas. La mezcla se volverá parda. Enfríese y añádansele 300 c.c. de alcohol 95% que contiene 0.45 mol de  
20 hidróxido potásico sólido. La mezcla se calentará, pero no se dejará que la temperatura exceda del punto de ebullición del alcohol. Manténgasela a esta temperatura, con nitrógeno pasando a través de la solución, durante dos o tres horas, elimínese luego la mayor parte del alcohol a presión reducida.  
25 Enfríese y dilúyase la mezcla con unos cuatro volúmenes de agua fría desoxigenada y sepárense la capas resultantes. Extraigase la capa acuosa una o dos veces con éter de petróleo y combínense los extractos no acuosos. Extraíganse las



181270

soluciones no acuosas con solución acuosa de ácido tartárico al 5%. Finalmente, sequense las soluciones no acuosas, eliminense los disolventes a presión reducida y sométase el residuo a un alto vacío o no más de 60-80° (temperatura del baño) a fin de separar los constituyentes volátiles.

CONVERSION DEL COMPUESTO VI-ETILO EN COMPUESTO VIII-ETILO 5-TRANS. (método químico).

3.3. g de compuesto VI-etilo disueltos en unos 25 c.c. de metanol anhidro se añaden a 100 c.c. de etanol 90% que contenían 5 g de hidróxido potásico sólido y a esta mezcla se le añadieron 0.8 g de polvo de zinc. Se creó agitación suave haciendo burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante unas 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua y se extrajo con éter de petróleo exento de olefinas, este último se secó y el éter de petróleo se eliminó. El residuo era compuesto VIII-etilo 5-trans.

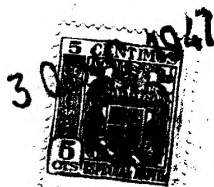
CONVERSION DE COMPUESTO VIII-ETILO 5-TRANS EN ÉTER ETÍLICO 5-TRANS DE VITAMINA A.

Esta conversión se realizó, bien por deshidratación usando ácido p-tolueno sulfónico en tolueno hirviente, bien por el método de deshidrobromación previamente descrito.

El compuesto II etilo usado en la preparación del éter etílico de vitamina A puede prepararse según se ha descrito en la patente nº 181.092.

El compuesto I puede prepararse según se describe en la patente nº 181031.

Para la preparación del éter tritílico de vitamina A se comienza con el compuesto II fenilo, esto es, el compues-



181270

to II en el cual las tres R representan grupos fenilo, que puede prepararse según se describe en la patente n.º 181.092, en lugar del comp este II etilo, como arriba se ha descrito.

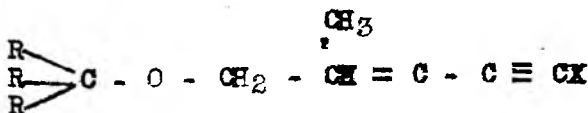
5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 17 de enero de 1945, bajo el número 573.313, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial y a los derivados de los Decretos de Moratoria del 7 de febrero y 4 de julio de 1947.

10

- N 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:

15 1º.- Un procedimiento para la síntesis de éteres de vitamina A que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



20 donde R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y grupos hidrocarburos, y X representa un miembro del grupo consistente en el grupo Grignard y metales del primer grupo del sistema periódico





181270

4º.- Un procedimiento según se define en el punto 2, en el cual X representa un metal del primer grupo del sistema periódico.

5 5º.- Un procedimiento según se define en el punto 2, en el cual el producto es deshidratado.

10 6º.- Un procedimiento según se define en el punto 2, en el cual el producto es deshidratado y el compuesto resultante es hidrogenado para convertir el enlace acetilénico en enlace etilénico, efectuándose la hidrogenación catalíticamente.

15 7º.- Un procedimiento según se define en el punto 2, en el cual el producto es deshidratado y el compuesto resultante es hidrogenado para convertir el enlace acetilénico en enlace etilénico, efectuándose la hidrogenación químicamente.

8º.- Un procedimiento según se define en el punto 2, en el cual el producto es hidrogenado catalíticamente.

20 9º.- Un procedimiento según se define en el punto 2, en el cual el producto es parcial y selectivamente hidrogenado químicamente.

10º.- Un procedimiento para la síntesis de éteres de vitamina A.

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

Esta Memoria consta de quince hojas escritas por una sola cara

Madrid,

P.A.

Alberto de Elizaburu

Min. Poder

Ch/