



1947

P - 6244

Case 5.

181424

181424

31 DIC. 1947

MEMORIA DESCRIPTIVA
 para solicitar
 PATENTE DE INVENCION
 en
 ESPAÑA
 por VEINTE años
 a nombre de RESEARCH CORPORATION, entidad norteamericana,
 establecida en 405, Lexington Avenue, Nueva York, N.Y.,
 Estados Unidos de América, por:

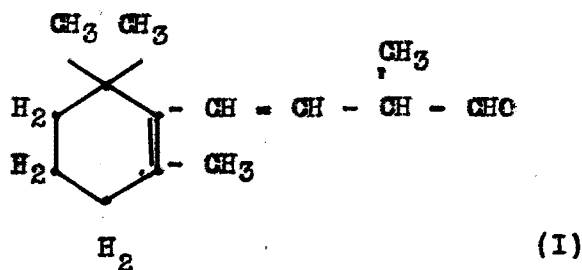
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE ETERES
 DE VITAMINA A".

- 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 -

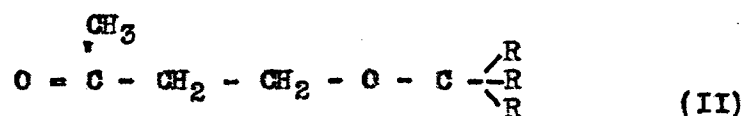
Un objeto del presente invento es el de
 crear un método nuevo para la síntesis de éteres de vita-
 mina A. En la patente nº 181.092 se describieron varios
 métodos para la síntesis de éteres de vitamina A, basados
 sobre el concepto de comenzar con el compuesto aldehídico.



181424



y el compuesto cetónico



donde R representa hidrógeno o un grupo hidrocarburo.

15 El grupo $-\text{C} \begin{matrix} \text{R} \\ \text{R} \\ \text{R} \end{matrix}$ puede ser cualquier grupo alcohílico, tal como metilo, etilo, etc., incluyendo alcoholes sustituidos tales como trifenilmetilo, en que las R son grupos fenilo. De acuerdo con dicha patente, el carbinol de uno de dichos compuestos es formado, unido con el otro compuesto por vía de su Grignard o metaloderivado, el producto es hidrogenado para convertir el enlace acetilénico en un enlace etilénico, y los dos componentes son deshidratados bien antes, bien después de su combinación.

20 La presente solicitud se refiere al método en el cual el carbinol del compuesto I es deshidratado antes de ser combinado con el compuesto II.

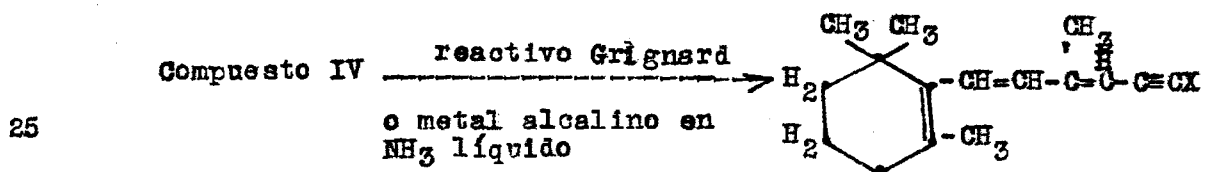
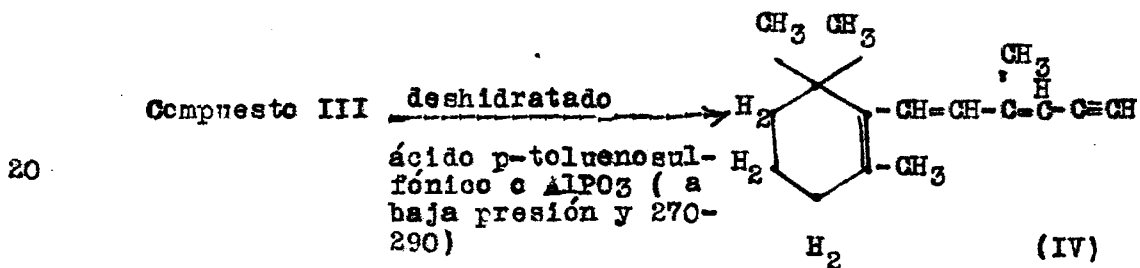
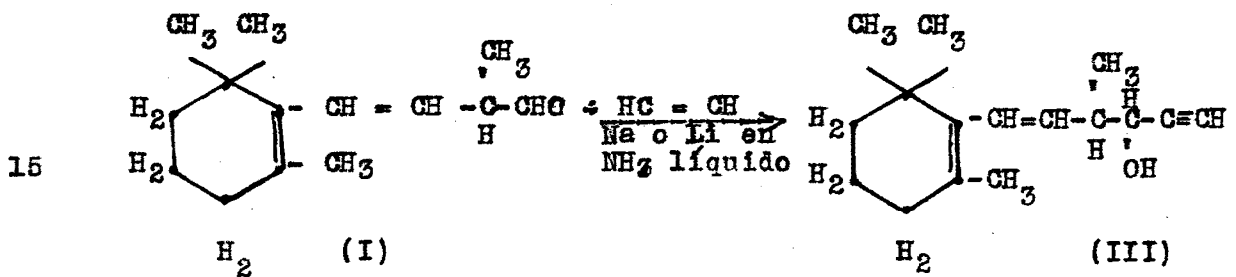
Las operaciones principales que implica este procedimiento, comenzando con los compuestos I y II son las siguientes:

25 El compuesto I se convierte en el correspondiente compuesto carbinol acetilénico que se deshidrata, y el producto deshidratado se convierte en el correspondiente



181424

5 Grignard o metaloderivado (metal del primer grupo del sistema periódico) y el último se hace luego reaccionar con el compuesto II para formar el compuesto VI que es convertido en el éter de la vitamina A por dos caminos: (1) es parcial y selectivamente hidrogenado (acetileno-olefina) y el carbínol así formado es deshidratado o deshidrohalogenado para formar el éter de vitamina A; (2) es deshidratado directamente para formar la polien-ina (compuesto VII) que luego es parcial y selectivamente hidrogenado para formar el éter de la vitamina A. Las ecuaciones siguientes ilustran el procedimiento.



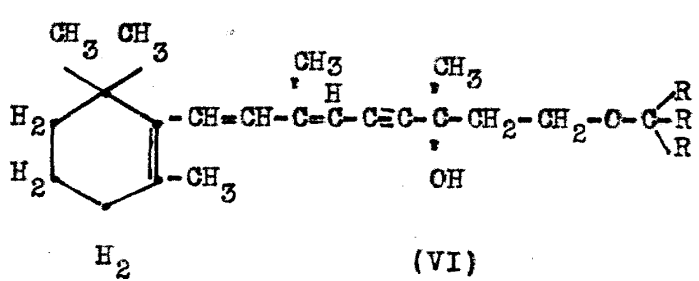
H₂ Compuesto V donde X representa el grupo Grignard o un metal del primer grupo.



181424

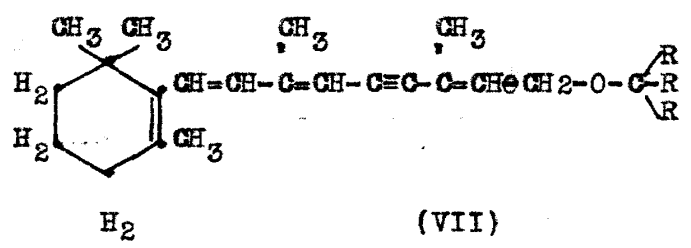
Compuesto V + Compuesto II \longrightarrow

5



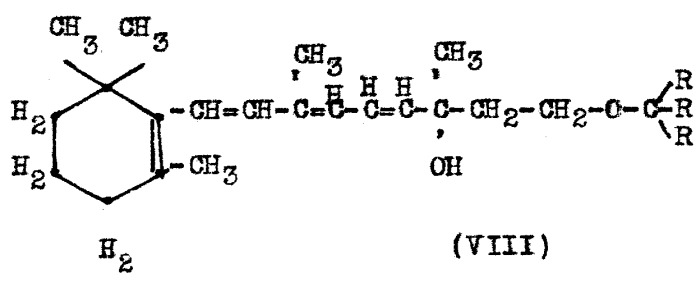
Compuesto VI + deshidratación \longrightarrow

10



Compuesto VI + hidrogenación \longrightarrow

15





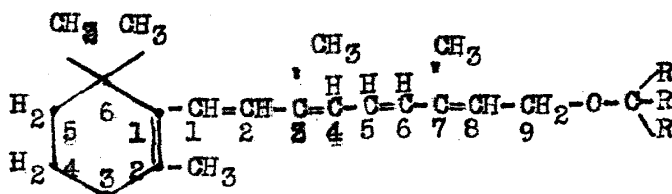
181424

Compuesto VII $\xrightarrow{H_2}$ hidrogenación

o

Compuesto VIII $\xrightarrow{H_2}$ hidrogenación \longrightarrow

5

H₂ éter de la vitamina A

En los siguientes ejemplos específicos de procedimientos de realizar las reacciones arriba bosquejadas, la preparación del éter etílico de la 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 DEL COMPUESTO III, ES DECIR, DEL CARBINOL ACETILENICO DEL COMPUESTO I.

15 Se condensa el compuesto con acetiluros de sodio o de litio en una mezcla de éter anhidro y amoniaco líquido a temperaturas entre -55° y -70°. Una vez terminada la reacción, se elimina el amoniaco y el producto se trata con una solución diluida de ácido tartárico, aunque también pueden usarse soluciones acuosas de sulfato amónico, cloruro amónico u otros ácidos orgánicos. El compuesto III resultante se extrae de esta mezcla en estado impuro y puede purificarse, bien por destilación en alto vacío en atmósfera

20



181424

5 inerte, bien preparando su éster de ácido ftálico por reacción de la mezcla con anhídrido ftálico en solución en piridina. El éster de ácido ftálico se saponifica subsiguientemente para obtener el carbinol acetilénico puro, compuesto III.

El compuesto III puede prepararse también por la acción mutua del mono-Grignard de acetileno ($\text{HC}\equiv\text{CMgX}$) y el aldehído del compuesto I.

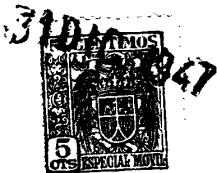
DESHIDRATACION DEL COMPUESTO III PARA FORMAR EL COMPUESTO IV.

10 El compuesto III puede deshidratarse destilando bajo alto vacío con pequeñas cantidades de ácido nftalinsulfónico, ácido p-toluenosulfónico o una mezcla de estos ácidos con anhídrido succínico, dando directamente el compuesto IV.

15 Un método preferido de deshidratar el compuesto III sin descomposición apreciable es haciéndolo pasar hacia arriba a presiones bajas (0.1 - 1 mm.) a través de un tubo relleno con fosfato de aluminio depositado sobre piedra pómez y mantenido a temperaturas entre 270° y 290°. El acetileno polivinílico IV, de bajo punto de ebullición, se condensa en la parte superior del tubo y se sigue purificando por destilación fraccionada.

20

25 Sin embargo, se obtienen mejores rendimientos del compuesto IV preparando el bromuro o el cloruro del compuesto III, por ejemplo, haciéndolo reaccionar con PBr_3 en piridina, y eliminando luego bromuro de hidrógeno con potasa alcohólica.



181424

PREPARACION DEL GRIGNARD (COMPUESTO V) DEL COMPUESTO IV

A un equivalente molar de bromuro de etil-
magnesio en éter anhidro añádase lentamente y agitando a
0° y en atmósfera de N₂ un equivalente molar del compuesto
5 IV, es decir, el carbinol acetilénico deshidratado del com-
puesto aldehídico I. Déjese que la mezcla se caliente hasta
la temperatura ambiente y sométasela a reflujo suave duran-
te unas 10 horas.

REACCION DEL COMPUESTO V CON EL COMPUESTO II ETILO PARA
10 PRODUCIR EL COMPUESTO VI ETILO.

La mezcla de reacción de la operación pre-
cedente que contiene el compuesto V, es decir, el Grignard
del carbinol acetilénico deshidratado del compuesto I, se
enfria a 0° y se añade un equivalente molar del compuesto
15 II etilo en atmósfera de N₂ y la mezcla se somete a reflujo
durante unas 24 horas. Luego se enfria la mezcla y se vier-
te en una mezcla de sulfato amónico y hielo y el producto
de la reacción, compuesto VI etilo, se extrae con éter del
cual se recupera, y se purifica eliminando el acetileno no
20 convertido con solución alcohólica de nitrato de plata amo-
niacal.

El compuesto VI etilo puede hidrogenarse ya
química, ya catalíticamente, dando predominantemente el
isómero trans o cis, respectivamente, del compuesto VIII,
25 el cual se deshidrata luego al isómero trans o cis, respec-
tivamente, del éter de la vitamina A, o el compuesto VI
puede deshidratarse para formar el compuesto VII, el cual
puede luego reducirse, ya química, ya catalíticamente, para



181424

dar predominantemente el isómero trans o cis, respectivamente, del éter de la vitamina A.

DESHIDRATACION DEL COMPUESTO VI ETILO PARA DAR EL COMPUESTO VII ETILO.

5 A 250 c.c. de tolueno puro se le añadieron
0.3 g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato. Para deshi-
dratar el ácido-p-toluenosulfónico, se destilaron 100 c.c.
de tolueno que arrastraron consigo el agua. Luego, la solu-
10 ción se enfrió en nitrógeno y se le añadieron 9.5 g del
compuesto VI en 250 c.c. de tolueno y unos 150 c.c. de to-
lueno se destilaron en nitrógeno. Luego la mezcla se enfrió
a la temperatura ambiente y se agitó con 150 c.c. de metanol
que contenían 3 g de hidróxido potásico. Luego se añadió
15 agua para separar el alcohol de la capa de tolueno, ésta se
separó, se secó y el tolueno se eliminó a presión reducida.
El residuo se purificó más, 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 su-
cesivamente a intervalos de 10° desde 0° a -78°, empleando
20 metanol anhidro como disolvente.

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

Es bien sabido que en la hidrogenación par-
cial de un enlace acetilénico unido a dos grupos diferen-
25 tes, como en el caso del compuesto VII, para dar la ole-
fina correspondiente, la última puede estar presente en
dos isómeros diferentes, cis y trans. La proporción de
estos dos isómeros depende del método usado para añadir

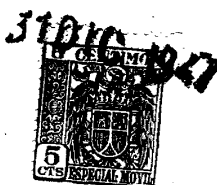


181424

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 utiliza un método químico (por ejemplo, un metal o su
5 amalgama del primero y segundo grupos del sistema periódico + alcohol, amoniaco líquido o cualquier sustancia que ceda hidrógeno ("naciente" al reaccionar con el metal, zinc-alumínico o sus amalgamas o ciertas aleaciones de estos metales cuando se hacen reaccionar con bases orgánicas
10 o inorgánicas o con ácidos orgánicos para dar hidrógeno "naciente"), el isómero presente predominante 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 g. de hidróxido de paladio 10% sobre carbonato cálcico, y el hidróxido de paladio se redujo con hidrógeno gaseoso a negro de paladio. A esta mezcla se le añadieron 1.6505 g del compuesto VII en 25 c.c. de alcohol absoluto y se introdujo hidrógeno
15 gaseoso hasta que se absorbieron 127 c.c. (P. y T.N.) La reacción se detuvo y se recuperó el éter de vitamina A.

(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 contenía 6 g. de hidróxido de potasio sólido y a esta mezcla se le añadieron
25 0.52 g de polvo de zinc. Se creó una suave agitación haciendo que burbujeara nitrógeno a través de la mezcla durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego



181424

con agua y se extrajo con éter de petróleo exento de olefinas, este último se secó, se filtró y se eliminó el éter de petróleo.

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

CONVERSION DEL COMPUESTO VI ETILO EN 5-CIS-COMPUESTO VIII ETILO (METODO CATALITICO).-

10 A 100 c.c. de alcohol absoluto se le añadieron unos 0.6 g. de hidróxido de paladio 10% sobre carbonato cálcico y el hidróxido de paladio se redujo con hidrógeno gaseoso a negro de paladio. A esta mezcla se le añadieron luego 3.3 g de Compuesto VI etilo en 50 c.c. de alcohol absoluto y se introdujo hidrógeno gaseoso hasta que se absor-

15 bieron unos 225 c.c. (T. y P.N.)

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

20 En la conversión del compuesto 5-cis VIII etilo al éter etílico 5-cis de la vitamina A, se puede usar el procedimiento siguiente: Disuélvase 0.2 de un mol de compuesto VIII 5-cis etilo en unos 150 c.c. de tolueno anhidro y añádanse a la mezcla 30 g. de piridina anhidra. En-

25 fríese la mezcla a entre 0° y -5° y añádanse, con agitación rápida, 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



181424

una a dos horas. La mezcla se vuelve parda. Enfríese y añádansela 300 c.c. de alcohol 95% que contienen 0.45 mol de hidróxido potásico sólido. La mezcla se calentará, pero no se dejará que la temperatura exceda del punto de ebullición del alcohol. Manténgase a esta temperatura con nitrógeno pasando a través de la solución durante dos a tres horas, elimínese luego la mayor parte del alcohol a presión reducida. Enfríese y dilúyase la mezcla con unos cuatro volúmenes de agua desoxigenada fría y sepárense las capas resultantes. Extráigase la capa acuosa una o dos veces con éter de petróleo y combínense los extractos no acuosos. Extráiganse las soluciones no acuosas con solución acuosa al 5% de ácido tartárico. Finalmente, séquense las soluciones no acuosas, elimínense los disolventes a presión reducida y sométase el residuo a un alto vacío a no más de 60°-80° (temperatura del baño), a fin de eliminar los constituyentes volátiles.

CONVERSION DEL COMPUESTO VI ETILO EN COMPUESTO VIII 5-trans ETILO (METODO QUIMICO)

3.3 g del compuesto VI etilo disueltos en unos 25 c.c. de metanol anhidro se añadieron 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 una suave agitación 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



1947

181424

etilo 5-trans.

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

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

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

El compuesto I puede prepararse como se describe en la patente nº 181.031.

15 Para la preparación del éter tritílico de la vitamina A se parte del compuesto II fenilo, esto es, el compuesto II en el que las tres R representan grupos fenilo, que puede prepararse según se describe en la patente nº 181.092, en lugar del compuesto II etilo como arriba se describe.

20 En lugar de formar el Grignard del compuesto IV como antes se describe y hacerlo reaccionar con el compuesto II para producir el compuesto VI etilo, puede obtenerse el mismo resultado formando el metalocompuesto (metal del primer grupo del sistema periódico) del compuesto IV y haciéndolo reaccionar con el compuesto II. Así, un metal alcalino, tal como el litio, se disuelve en amoníaco líquido y se añade una cantidad equivalente del compuesto IV. 25 A la mezcla resultante, a una temperatura entre -60° y -70° se añade una cantidad equivalente del compuesto II, con rá-



181424

5 pida agitación. Después de agitar durante 24 horas, el amoníaco se elimina y el residuo se trata con una mezcla acuosa fría de sulfato o cloruro amónico. El producto, compuesto VI, se extrae luego con éter y se purifica como en otros casos.

10 El producto final, es decir, el éter de vitamina A preparado por cualquiera de los métodos arriba descritos, puede purificarse, bien por destilación en alto vacío (10^{-4} a 10^{-5} mm Hg), bien por cristalización fraccionada a baja temperatura, o de ambos modos.

Un método preferido de hacer los éteres de β -hidroxi butanona-2 es como sigue:

Adición de metanol a metilvinilcetona:-

15 Una mezcla de 3 g de óxido mercurioso rojo, 2 c.c. de trifluoruro-eterato de boro y 2 c.c. de metanol anhidro, se colocaron en un matraz de 3 bocas provisto de condensador, embudo de goteo y agitador con cierre de mercurio. Todas las entradas estaban protegidas con tubos con cloruro de calcio. Luego la mezcla se agitó y se calentó en baño
20 de vapor hasta que se formó una pasta blanca grisácea. Luego el catalizador se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se le añadieron 30 g de metanol anhidro. A esta mezcla se le añadieron a gotas, en el transcurso de cuarenta minutos, con agitación, una mezcla de 128 g. de
25 metilvinilcetona y 66 g de metanol. La mezcla se sometió a reflujo al baño de vapor durante una hora, luego se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas.

Finalmente, la mezcla se neutralizó con



181424

carbonato potásico sólido anhidro, se filtró y se fraccio-
nó. La fracción que hervía a 100° - 135° se recogió y se
dejó reposar hasta que precipitó, y se separó, el mercurio
coloidal. El producto bruto se fraccionó luego y la frac-
5 ción que hervía a 142° - 146° se recogió (rendimiento,
63 g) y se analizó.

Análisis: Calculado para $C_5H_{10}O_2$: C, 58,82; H, 9.8

Encontrado C, 58.73; H, 9.86

Zerewitinoff, O: n_{23}^D , 1.4045

10 Esta solicitud, que corresponde a la pre-
sentada en los Estados Unidos de América el 31 de Enero
de 1945 bajo el nº 575.550, se acoge a los beneficios
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
dustrial y a los derivados de los Decretos de Moratoria
15 del 7 de febrero y 4 de julio de 1947.

- O - N O T A - O -

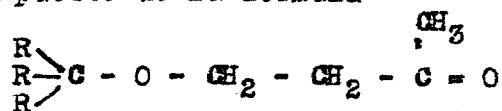
Los puntos de invención propia y nueva
que se presentan para que sean objeto de esta Patente
de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
20 guientes:

1º. - Un procedimiento para la síntesis
de éteres de vitamina A, que comprende hacer reaccionar

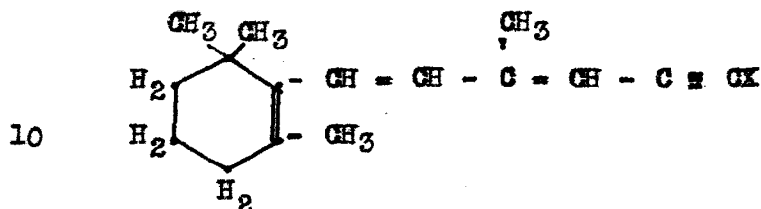


181424

un compuesto de la fórmula



- 5 donde R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y grupos hidrocarburo, con un compuesto de la fórmula



donde X representa un miembro del grupo consistente en el grupo Grignard y metales del primero de los grupos del sistema periódico.

- 15 2º. - Un procedimiento según se define en el punto 1º, en el que X es un grupo Grignard.

3º. - Un procedimiento según se define en el punto 1º, en el que X es un metal del primer grupo del sistema periódico.

- 20 4º. - Un procedimiento según se define en el punto 1º, en el cual el producto de la reacción es hidrogenado químicamente.

5º. - Un procedimiento según se define en el punto 1º, en el cual el producto de la reacción es hidrogenado catalíticamente.

25 6º. - Un procedimiento según se define en el punto 1º, en el cual el producto de la reacción es deshidratado y luego hidrogenado químicamente.



1947

181424

7º. - Un procedimiento según se define en el punto 1º, en el cual el producto de la reacción es deshidratado y luego hidrogenado catalíticamente.

8º. - Un procedimiento para la síntesis de éteres de vitamina A.

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

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

Madrid, 31 DIC. 1947

P. A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder