

P - 6.246.-

Case 7.-

181425



181425
31 DIC. 1947

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

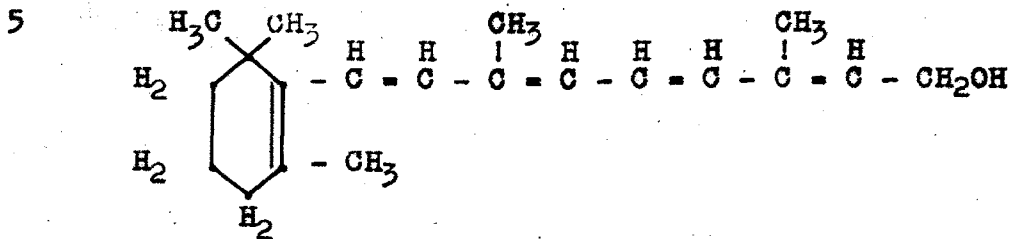
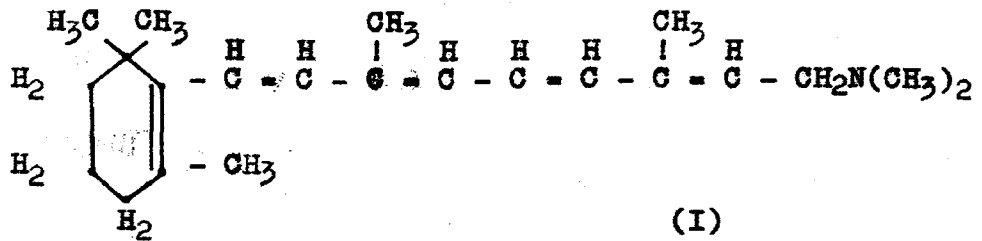
a nombre de RESEARCH CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en 405, Lexington Avenue, nueva York, N.Y., E.U.A., por:

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

El objeto del presente invento es crear un método para la síntesis de 1-[2, 6', 6'- trimetil ciclohexeno-1'- il] -3,7-dimetil 9-dimetilamino ennea-1,3,5, 7, tetraeno o, simplemente, dimetilamino vitamina A (Com-
5 puesto I) y su conversión en vitamina A.



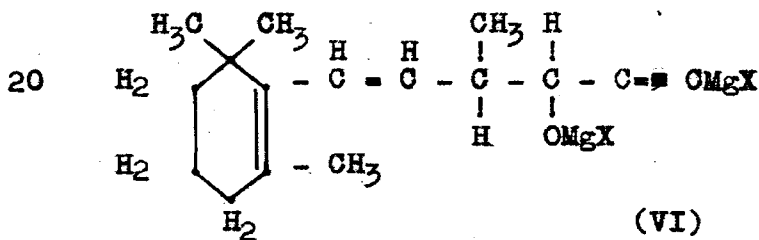
181425



Vitamina "A"

10 La primera operación esencial en la síntesis de dimetil amino vitamina A (Compuesto I) consiste en hacer que el compuesto Grignard VI o el compuesto VIIa reaccione con dimetilamino-1 butanona-3 (compuesto VII) seguido por hidrólisis para dar el compuesto VIII o VIIIa, que se se-

15 para fácilmente del carbinol acetilénico no reaccionado por extracción con un ácido diluido, tal como el ácido fosfórico y regeneración del glicol por la adición de álcali en exceso



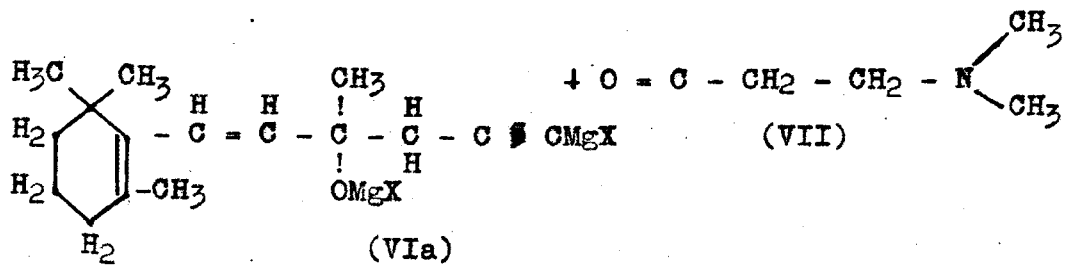
(X representa halógeno)

6

31 DIC. 1941



181425

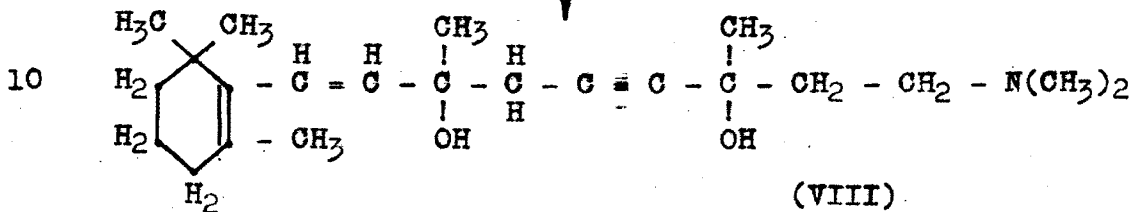


5

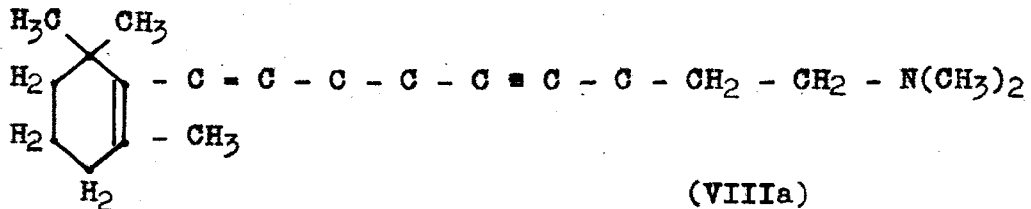
(X representa halógeno)

reflujo de 36 horas
en éter

Hidrólisis con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$,
 NH_4Cl o ácido tartárico.



15

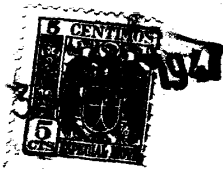


20

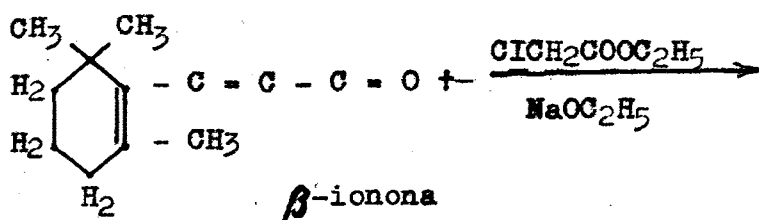
Los anteriores compuestos VI y VIa se preparan según se describe con mas detalle en la Patente norteamericana número 2.369.160 del 13 de febrero de 1.945 como sigue:

25

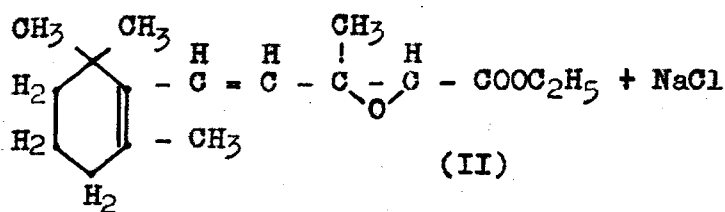
Se condensa β -ionona con cloroacetato de etilo en presencia de metilato o etilato sódico anhidro sólido o sodamina, usando tolueno o éter etílico anhidros como disolventes, produciendo así el compuesto II:



181425



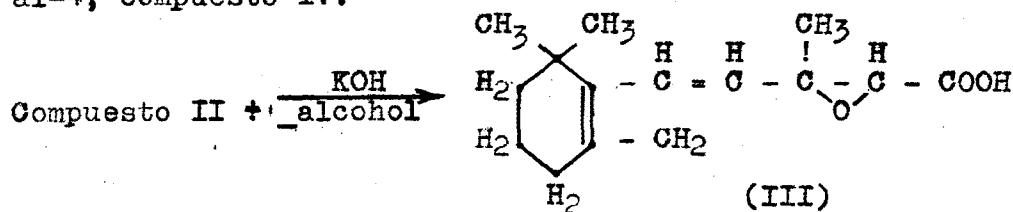
5



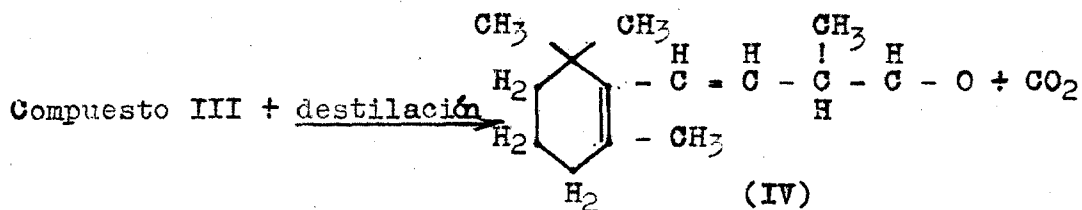
10

El compuesto II se saponifica con potasa alcohólica 10% y el ácido glicídico resultante, compuesto III, se separa y descarboxila por destilación para producir 1-[2', 6', 6'-trimetil ciclohexeno-1'-il] 3-metil buteno-1-al-4, compuesto IV.

15



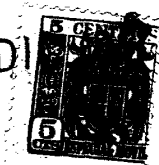
20



25

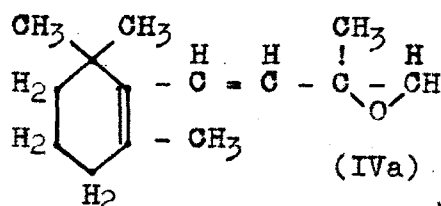
En lugar de descarboxilar el compuesto III por destilación como arriba se describe, el compuesto III se mezcla con dos equivalentes moleculares de piridina y la

31DI



181425

sal piridínica resultante se destila a presión de un mm. aproximadamente y la fracción que destila a unos 90-103° compuesto IVa) se recoge. Esta fracción (compuesto IV) sirve en el resto del proceso que luego se describe, en la misma forma que el compuesto IV.

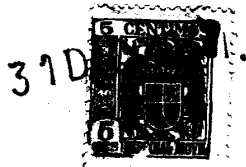


10 El compuesto IV o el IVa se condensa con acetiluro de sodio o de litio en una mezcla de éter anhidro y amoniaco líquido a temperaturas entre -55° y -70°. Una vez terminada la reacción, el amoniaco se elimina y el producto se trata con una solución diluida de ácido tartá-

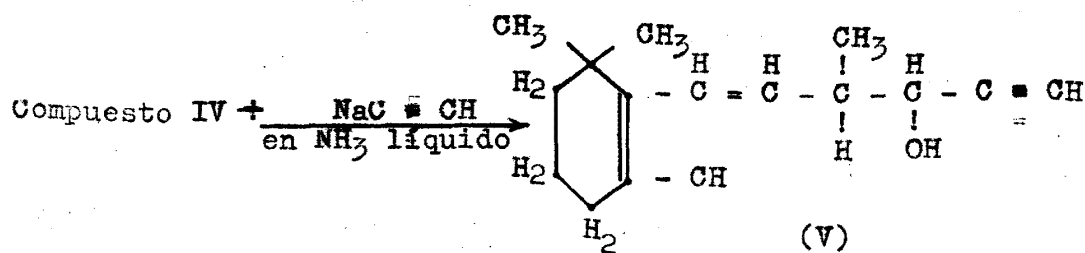
15 rico, aunque también pueden usarse soluciones acuosas de sulfato amónico, cloruro amónico u otros ácidos orgánicos. El compuesto V o el Va resultantes, se extrae de esta mezcla en estado impuro y puede purificarse bien por destilación en alto vacío en atmósfera inerte, bien preparando

20 sus sales de mercurio o de plata tratando la mezcla con yoduro mercuríco básico (Na_2HgI_4 - reactivo de Nef) o con solución alcohólico-amoniacal de nitrato de plata y descomponiendo luego las sales de mercurio y de plata con

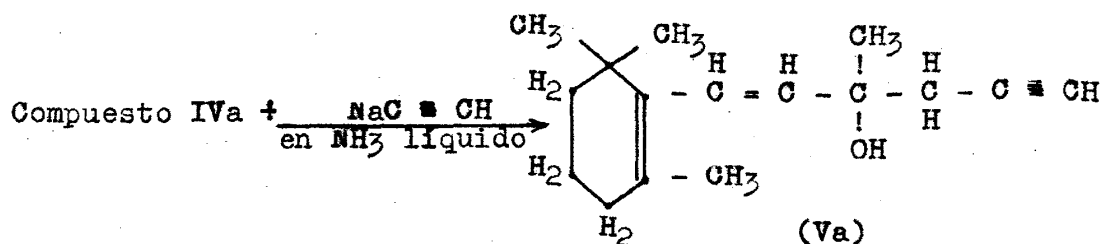
25 sulfuro de hidrógeno para regenerar los carbinoles acetilénicos puros.



181425



5



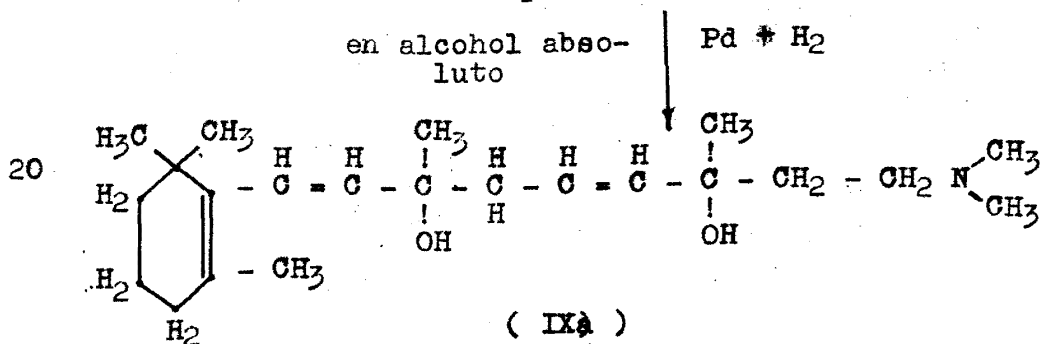
10

Los compuestos V y Va se convierten en sus Grignards, compuestos VI y VIa, en la forma también conocida..

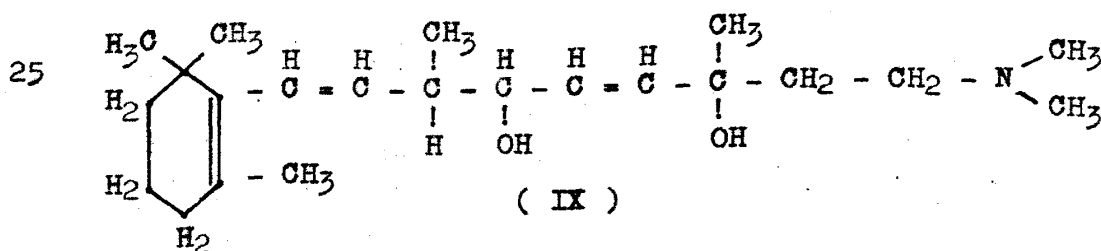
El compuesto VIII o el VIIIa se hidrogena luego parcialmente añadiendo exactamente un mol de hidrógeno (enlace acetilénico \longrightarrow enlace etilénico) usando, por ejemplo, negro de paladio finamente dividido (coloidal) sobre un soporte adecuado, tal como carbonato cálcico o carbón vegetal.

15

Compuesto VIII u VIIIa



6



25

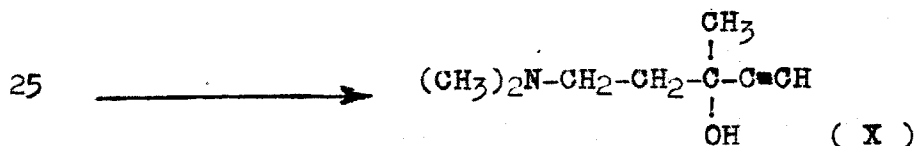
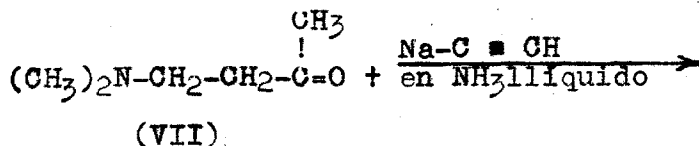


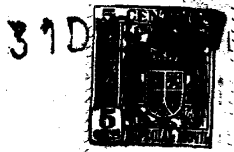
181425

El compuesto IX o el IXa que así se produce puede deshidratarse, usando, por ejemplo, sulfato de cobre anhidro, o deshidrohalogenarse haciéndolo reaccionar primero con tricloruro o tribromuro de fósforo o cloruro de tionilo y tratando el dihaluro formado con potasa alcohólica, para formar el compuesto I.

En la deshidrobromación del compuesto IX o del IXa hay una pequeña pérdida debida a la descomposición de un complejo formado entre el haluro de fósforo o el cloruro de tionilo y los compuestos IX o IXa. Esta pérdida puede impedirse formando primero el hidrobromuro o hidrocloreto de los compuestos IX o IXa haciéndolos reaccionar en un disolvente no acuoso con hidrobromuro o hidrocloreto de piridina. Cuando se usan estas sales en lugar de los compuestos IX o IXa, la deshidrohalogenación marcha suavemente para formar el compuesto I.

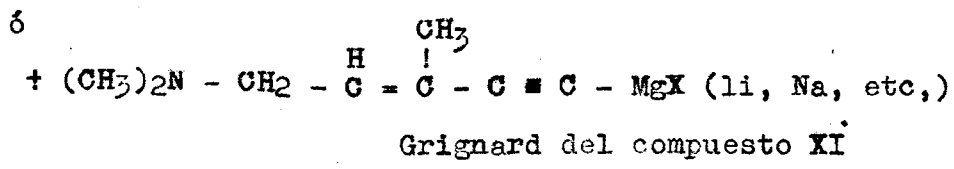
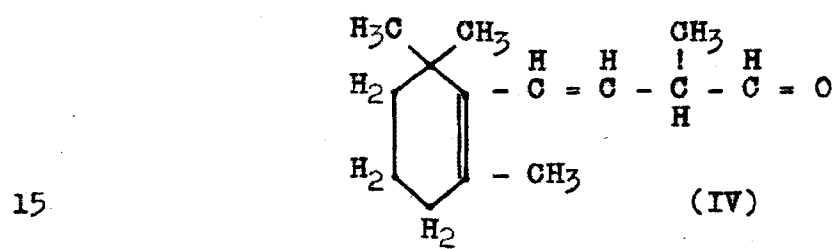
Un procedimiento alternativo en la preparación del compuesto I consiste en preparar el compuesto X, por ejemplo, por la acción mutua de acetiluro sódico en amoníaco líquido con dimetiloamino-1 butanona-3 (compuesto VII).



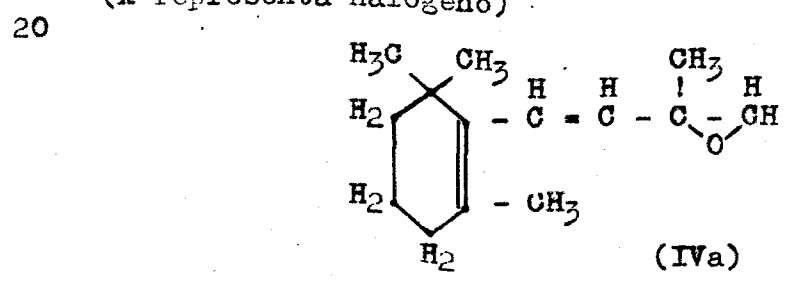


181425

El compuesto VIII o el VIIIa puede prepararse ahora haciendo reaccionar el Grignard del compuesto X en un disolvente adecuado con el compuesto IV o el IVa. Se obtienen mejores resultados deshidratando o deshidrohalogenando el compuesto X para dar el compuesto XI, cuyo derivado Grignard, lítico, o sódico se hace reaccionar con el compuesto IV o IVa para dar el compuesto XII o XIIa. El compuesto XII o el XIIa se hidrogena luego parcialmente (enlace acetilénico → enlace etilénico) y el carbinol resultante se deshidrata o deshidrohalogena para dar el compuesto I



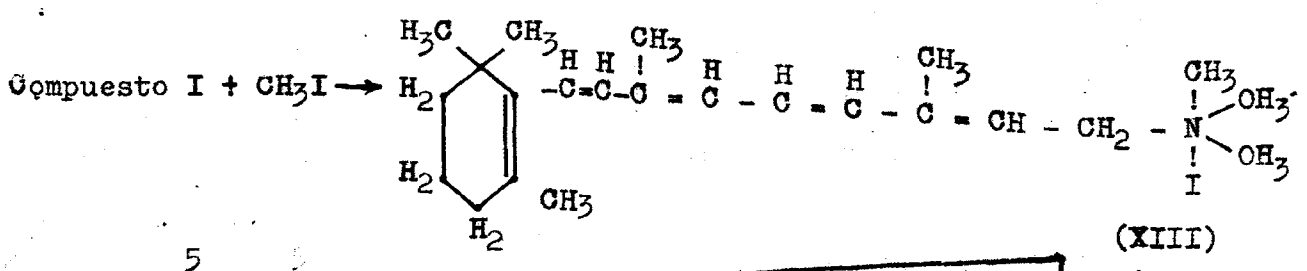
(X representa halógeno)



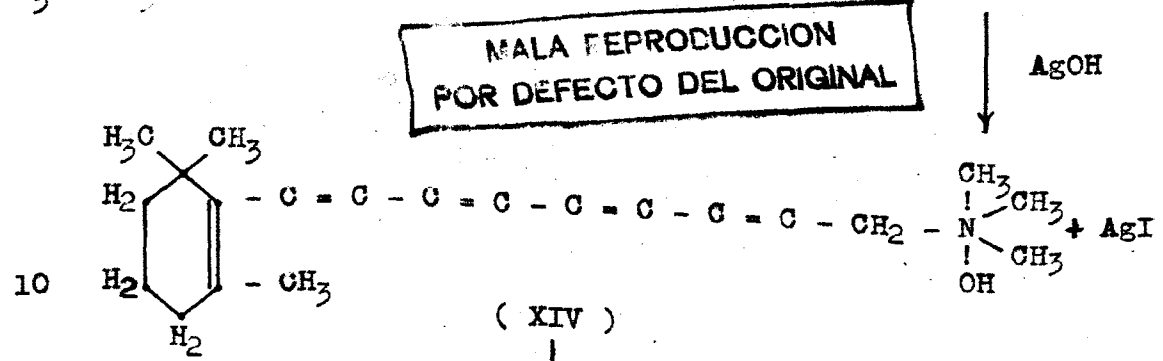
37D



181425



MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



↓ calor en vacío

vitamina A + (CH₃)₃N

15 Un procedimiento mas corto para la síntesis del
 compuesto XIV consiste en convertir el compuesto IX o el
 IXa en el metiyoduro (compuesto XV o XVa) tratándolo con
 yoduro de metilo en solución en éter de petróleo. El meti-
 yoduro se convierte fácilmente en el compuesto trihaloge-
 20 nado (compuesto XVI o XVIa) haciéndolo reaccionar en una
 mezcla de benceno seco y piridina con el correspondiente
 trihaluro de fósforo o cloruro de tionilo. Cuando el com-
 puesto XVI o XVIa se somete a reflujo con potasa alcohólica,
 se forma el compuesto XIV como producto intermedio y se
 25 convierte el mismo en vitamina A al continuar el reflujo.
 Las reacciones pueden quedar ilustradas como sigue:



181425

raturas inferiores a cero. La base cetónica se seca luego sobre hidróxido potásico sólido, se fracciona a presión reducida, y la fracción que hierve a 50-52° (13 mm.) se recoge como base cetónica, Rendimiento, 34%.

5 La base forma un aceite de olor peculiar cuando se calienta con agua; forma un hidrocioruro muy higroscópico y una sal doble de platino, soluble en agua. Una sal de oro preparada partiendo de cloruro de oro y recristalizada desde alcohol, resultó fundir a 124-126°.

10 Síntesis de 1-[2', 6', 6', -trimetil ciclohexano-1'-il]-3', 7-dimetil 4(3), 7-dihidroxi 9-dimetilamino 5-ina noneno-1 (Compuesto VIII a VIIIa). - prepárese un reactivo Grignard en un litro de éter anhidro partiendo de 6.08 g. (0.25 mol) de magnesio y 27.3 g, (0.25 mol)

15 de bromuro de etilo puro. Enfríese la mezcla a 0° en una atmósfera de nitrógeno y añádase, en el transcurso de 15 minutos, con rápida agitación, 31,2 g. (0.134 mol) de carbinol acetilénico (1-[2', 6', 6', -trimetil ciclohexeno-1'-il]-3-metil 4(3)-hidroxi-1-eno-hexino-5, Com-

20 puesto V o Va) en 25 c.c. de éter seco. Sométase la mezcla a suave reflujo en nitrógeno durante 2 horas, enfríese luego a 0° y añádase a la solución resultante que contiene el compuesto VI o VIa, en el transcurso de 15 minutos, 13.5 g, de dimetil-amino-1 butanona-3, compuesto 7

25 VII, en 25 c.c. de éter seco. Se forma inmediatamente un voluminoso precipitado blanco. La mezcla se somete suavemente a reflujo durante 48 horas. Enfríese a 0° y añádase con rápida agitación una solución de 200 c.c. de cloruro

31 DIC 1947

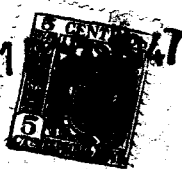


181425

amónico que contiene 27 g. (0.5 mol) de cloruro amónico y extraigase varias veces con eter. Agitense los extractos etéreos con 6 x 50 c.c. de ácido fosfórico 5% lo que separa todo el di-metil-amino glicol (compuesto VIII u
5 VIIIa). Para libertar el dimetilamino glicol libre, la solución de ácido fosfórico se enfría a 0° y se añade hidróxido sódico o potásico sólido en exceso y la mezcla se extrae con éter. El extracto etéreo se seca luego sobre óxido de bario anhidro, se filtra y se separa el éter.
10 El residuo muy viscoso se somete a un alto vacío (10^{-4} a 10^{-5} mm) a unos 50-60° para eliminar las impurezas de bajo punto de ebullición y se analiza el residuo. La semimicro hidrogenación muestra la presencia de 3.92 dobles enlaces en contra del valor calculado de 4.00. Da un número de
15 hidrógeno activo de 1.80 en contra del valor calculado en 2.00.

Para preparar el compuesto IX o IXa, el compuesto VIII u VIIIa se disuelve en alcohol y se añade negro de pladio en, aproximadamente, 1g, por 7g. de dime-
20 tilamino glicol, luego se añade la cantidad calculada de hidrógeno para hidrogenar parcialmente el enlace acetilénico a enlace etilénico.

Síntesis de dimetilamino vitamina A por deshidro-
halogenación del compuesto IX o IXa.- Añádase 16 g, de
25 tribromuro de fósforo a 75 c.c. de benceno seco y déjese pasar nitrógeno a través de la solución durante 10-15 minutos a fin de desplazar cualquier bromuro de hidrógeno



libre presente. Enfríese la mezcla a 0° y añadasela lentamente en el transcurso de 1/2 hora una mezcla de 10,2 g, del compuesto IX o IX en 75 c.c. de benceno seco y 15 c.c. de piridina seca. Caliéntese la mezcla a 60-80° mientras se hace pasar nitrógeno a través de ella durante 3/4 de hora, luego elimínese el benceno a presión reducida. Enfríese el residuo a 0° y añadánsele 28 g, de hidróxido pótasio en 280 c.c. de alcohol 95% y caliéntese la mezcla sobre un baño maría caliente mientras se hace pasar nitrógeno a través de ella y a presión ligeramente reducida durante una hora. Elimínese la mayor parte del alcohol a presión reducida y diluyase el residuo con unos cinco volúmenes de agua y extraigase varias veces con éter de petróleo.

Agitense los extractos de éter de petróleo combinados, varias veces, con ácido fosfórico 5% para separar el compuesto I y otros productos básicos. El producto no básico en éter de petróleo dió un color azul oscuro con tricloruro de antimonio en cloroformo, el cual tenía una prominente banda de absorción a 6.200 μ . Un espectro de absorción al ultra-violeta de este producto no básico mostró una banda prominente, cuya cresta está a 3.260 μ . Biológicamente, muestra todas las propiedades de la vitamina A. Por consiguiente, se sacó la conclusión de que este material era vitamina A y se formaba como subproducto en la reacción de deshidrobromación.

El producto básico (compuesto I) se recuperó de



181425

ácido fosfórico enfriando la mezcla a 0° y añadiéndole hidróxido potásico sólido hasta que la mezcla era claramente básica. Luego la mezcla se extrajo con éter, y la solución etérea se secó sobre óxido de bario anhidro.

5 El producto final está contaminado con glicol no deshidrobromado. La mezcla (7.5 g.) se convierte luego en el metiyoduro añadiéndola en éter de petróleo yoduro de metilo en exceso, y dejando que la mezcla repose durante la noche a la temperatura ambiente.

10 El metiyoduro sólido se trata luego en la misma forma que si el compuesto IX o IXa (deshidrobromado) y de la mezcla final de reacción se recuperan 1.5 g. de vitamina A.

15 El hidrobromuro del dimetilamino glicol (compuesto IX o IXa) se preparó disolviendo 27.8 g. del último en 80 c.c. de benceno seco y añadiéndole 15.1 de hidrobromuro de piridina cristalizado. La mezcla se calentó en atmósfera de nitrógeno a 60-80° durante una hora. Luego se dejó reposar durante la noche. La mezcla se volvió de color pardo oscuro, casi rojo, y la mayor parte del hidrobromuro de piridina sólido había pasado a solución. Luego el benceno se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por recristalización del mismo desde éter de petróleo. Este hidrobromuro se usó en las
20
25 deshidrobromaciones en lugar del compuesto IX o IXa.

Síntesis de β -dimetilaminoetil-etinil carbinol



181425

(compuesto X):- En 1.500-1.600 c.c. de amoniaco líquido, en un matraz de 3 l, con tres bocas, provisto de un eficaz agitador y rodeado por una mezcla frigorífica de acetona-dióxido de carbono, se hizo pasar una rápida corriente de acetileno seco, durante unos 5 minutos. Mientras está todavía pasando acetileno, se añaden lentamente 23 g, (1 átomo) de sodio en el transcurso de una hora cuidando de que el color azul formado con cada adición se decolore por completo antes de añadir mas sodio. La temperatura del baño debe mantenerse a -50° a -40°. Luego la temperatura del baño se rebaja a -70° y se deja pasar acetileno a través de la mezcla durante una hora mas. A esta mezcla se le añaden lentamente entonces, con agitación vigorosa, 115 g, (1 mol) de dimetilamino-1 butanona-3 compuesto VII, durante un periodo de dos y 1/2 horas. La mezcla se agita a unos -70° durante ocho horas mas, luego el amoniaco se deja evaporar mientras se hace pasar acetileno a través de la mezcla. El residuo sifuroso de color pardo claro se enfría a 0° y se añaden 600° c.c. de eter, seguidos por 600 c.c. de solución acuosa de bisulfato potásico que contienen 136 g, (1 mol) de bisulfato potásico. La capa etérea se separa y la capa acuosa se hace precipitar con sal y se extrae de nuevo tres veces con 300 c.c. de éter. Los extractos etéreos se combinan y se secan sobre sulfato magnésico anhidro; la mezcla se filtra y el éter se elimina a presión reducida. El residuo cristalino sólido se sigue purificando por disolución en 150 c.c. de éter de petroleo puro y la solución se enfría a



a -10° . Se obtiene un rendimiento de 55g, (39% del producto cristalizado puro, p.f. 37-38 $^{\circ}$. El sólido es inestable a la temperatura ambiente y debe guardarse a 0° o menos.

5 Análisis calculado para $C_8H_{15}ON$: N, 9.9; insaturación, 1 triple enlace. Encontrado: N, 10.3, 10.6; insaturación 1.08 triple enlace.

 El carbinol acetilénico, compuesto **X**, da una sal de plata blanca con nitrato de plata amoniacal y
10 forma un hidrocloreuro cristalino estable, p.f. 149-151 $^{\circ}$.

 Un procedimiento alternativo para la síntesis del compuesto **X** es como sigue.

 A 400 c.c. de alcohol butílico terc. anhidro (destilado sobre una pequeña cantidad de sodio metálico)
15 en un matríz de tres litros, con tres bocas, equipado con un agitador de Hershberg, un embudo de goteo, y un embudo lateral curvado, añádanseles 20 g, de potasio metálico. Una vez que se ha disuelto todo el potasio, enfriese la mezcla a la temperatura ambiente y, mientras se
20 agita, pásese a través de ella acetileno seco durante una hora. Añádanse lentamente, en el transcurso de dos horas, mientras una rápida corriente de acetileno se hace pasar a través de la solución, 57.5 g, de dimetil-amino-1 butanona-3 (compuesto **VII**) disueltos en unos 200 c.c. de
25 éter anhidro u otro disolvente inerte debajo punto de ebullición. Continuese la agitación y el paso de acetileno durante 6 horas mas. Viertase el producto lentamente en 500 c.c. de solución de cloruro amónico que contienen

310

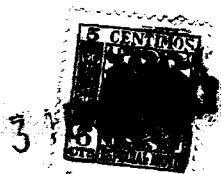


181425

43 g, de cloruro amónico. Extraigase la mezcla varias veces con éter y séquese los extractos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro, luego sobre óxido de bario anhidro, filtrese y elimínese el éter a presión reducida en atmósfera de nitrógeno. Recrístalícese el residuo desde éter de petróleo.

Un tercer procedimiento para la síntesis del compuesto X consistente en dejar que una corriente constante de acetileno seco pase a través de una suspensión bien enfriada (-20°) de unos 20 g, de sodamida finamente pulverizada (o litioamida) en 500 c.c. de éter anhidro para saturarla, añadiendo luego a gotas 57.5 g, de dimetilamino-1 butanona-3 (compuesto VIII) en el transcurso de tres horas, manteniendo la mezcla bien agitada. Continúese el paso de acetileno a través de la mezcla durante 8 horas mas, luego viértase la mezcla sobre hielo y cloruro amónico y extraigase dos veces con éter. Sequese la solución éterea con sulfato de magnesio anhidro, luego con óxido de bario anhidro. Evapórese el éter en una atmósfera de N₂ y recrístalícese el residuo desde éter de petróleo.

Preparación del metiyoduro del compuesto IX o IXa (compuesto XV o XVa).- A 26 g, del compuesto IX o IXa se les añade en 150 c.c. de éter de petróleo, dos veces la cantidad calculada de yoduro de metilo y se deja que la mezcla repose a la temperatura ambiente durante la noche. El metiyoduro precipita de la solución en forma de polvo



181425

blanco-amarillento pálido (33.5 g.).

Conversión de metiyoduro (compuesto XV o XVa)

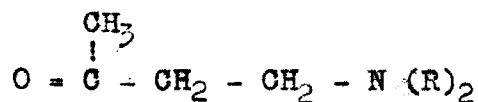
en vitamina A.- A 150 c.c. de benceno seco se les añaden 34.2 g, de tribromuro de fósforo y se hace pasar nitrógeno a través de la mezcla durante 1/2 hora. Luego la mezcla se enfría a 0° y se le añaden 31 g, de metiyoduro (compuesto XV o XVa) en 100 c.c. de benceno seco y 41 c.c. de piridina seca en el transcurso de 15 minutos. Luego la mezcla se calienta en nitrógeno a 60-80° durante una hora, entonces el benceno se elimina a presión reducida. El residuo (compuesto XVI o XVIa) se enfría a 0° y se trata con 60 g, de hidróxido potásico en 600 c.c. de alcohol 95% y la mezcla se calienta al baño maria en atmósfera de nitrógeno y a presión ligeramente reducida durante una hora, luego la mayor parte del alcohol se elimina a presión reducida. Entonces el residuo se diluye con cinco volúmenes de agua y la mezcla resultante se extrae con 6 x 150 c.c. de éter de petróleo. Para separar cualquier material básico no convertido, el extracto en éter de petróleo se agita varias veces con ácido fosfórico 5%, luego dos veces con solución salina al 10% y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Este extracto da un color azul oscuro con tricloruro de antimonio en cloroformo, y muestra una absorción muy fuerte al ultravioleta en las proximidades de 3.200-3.300 μ y es, por consiguiente, idéntico a los preparados anteriores.

La presente solicitud, que corresponde a la



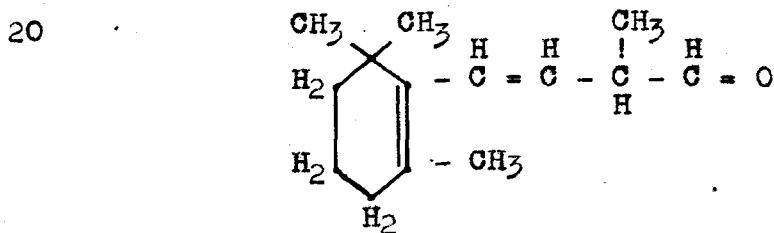
181425

con un compuesto del grupo consistente en compuestos de la fórmula



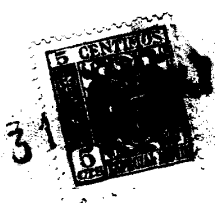
5 donde R representa un radical alcohólico.
condensando un compuesto de uno de dichos grupos con un acetiluro de metal alcalino, formar un derivado Grignard del compuesto acetilénico resultante, y hacer reaccionar dicho derivado Grignard con un compuesto del otro de dichos grupos, reducir el enlace acetilénico del compuesto
10 resultante a un enlace etilénico, eliminar agua de, al menos, uno de los compuestos obtenidos en las mencionadas operaciones en una fase subsiguiente a la introducción del enlace acetilénico, y sustituir el radical
15 diacohol amino del compuesto resultante por un radical hidróxilo.

2.- Un procedimiento para la síntesis de un derivado dialcohólico de vitamina A, que comprende combinar un compuesto del grupo consistente en

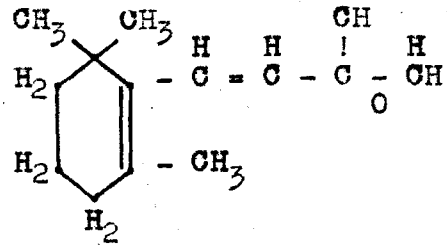


25

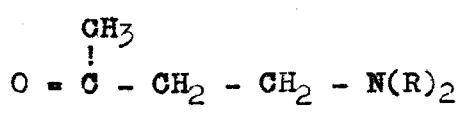
y



181425



5 con un compuesto del grupo consistente en compuestos de la fórmula



10 donde R representa un radical alcohílico

Condensando un compuesto de uno de dichos grupos con un acetiluro de metal alcalino, formar un derivado Grignard del compuesto acetilénico resultante, y hacer reaccionar dicho derivado Grignard con un compuesto del otro de dichos grupos, reducir el enlace acetilénico del compuesto resultante a un enlace etilénico, y eliminar agua de, al menos, uno de los compuestos obtenidos en las mencionadas operaciones en una fase subsiguiente a la introducción del enlace acetilénico.

20 3.- Un procedimiento según se define en el punto 2, en el cual el compuesto del primer grupo citado se condensa con un acetiluro de metal alcalino y un Grignard del compuesto acetilénico resultante se hace reaccionar con un compuesto del segundo grupo citado.

25 4.- Un procedimiento según se define en el punto 2, en el cual el compuesto del segundo grupo citado se condensa con un acetiluro de metal alcalino y un

31DA



181425

Grignard del compuesto acetilénico resultante se hace reaccionar con un compuesto del primer grupo citado.

5 5.- Un procedimiento según se define en el punto 2, en el cual un compuesto del segundo grupo citado se condensa con un acetiluro de metal alcalino, el compuesto acetilénico resultante se deshidrata, y un Grignard de los compuestos deshidratados resultantes se hacen reaccionar con un compuesto del primer grupo citado.

10 6.- Un procedimiento según se define en el punto 2, en el cual la deshidratación sigue a la reducción del enlace acetilénico al enlace etilénico.

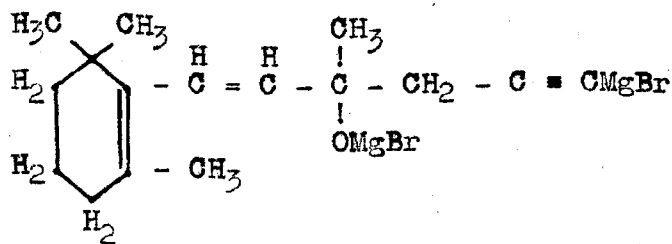
15 7.- Un procedimiento según se define en el punto 2, en el cual un compuesto del segundo grupo citado se condensa con un acetiluro de metal alcalino, el compuesto acetilénico resultante se deshidrata, un Grignard de los compuestos deshidratados resultantes se hace reaccionar con un compuesto del primer grupo citado, el enlace acetilénico del compuesto resultante se hidrogena al enlace etilénico, y el compuesto resultante se
20 deshidrata.

25 8.- Un procedimiento según se define en el punto 1, en el cual el enlace acetilénico es reducido al enlace etilénico después de la reacción del Grignard del compuesto de uno de dichos grupos con el compuesto del otro de dichos grupos, y en el cual el compuesto reducido resultante se somete a deshidrohalogenación.

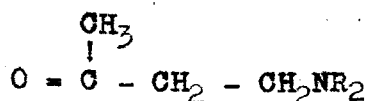


310

181425



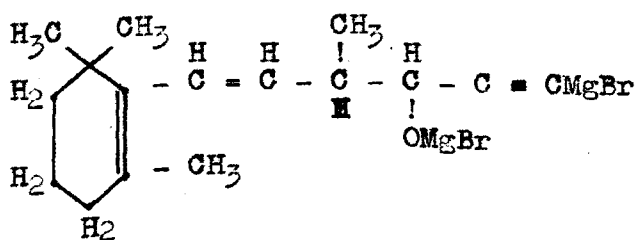
5 con un compuesto de la fórmula



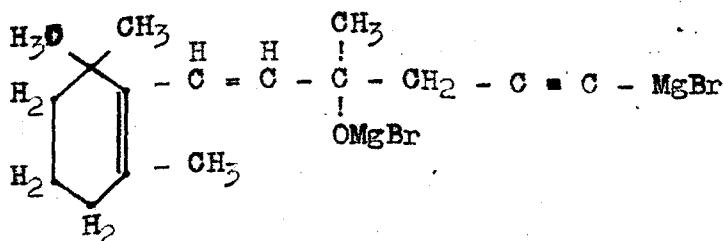
donde R representa un radical alcoholo,

reducir el enlace acetilénico del compuesto resultante a
 10 un enlace etilénico, eliminar agua para formar un sistema
 conjugado de cinco dobles enlaces, y sustituir el radical
 dialcoholamínico del compuesto resultante por un radical
 hidróxilo.

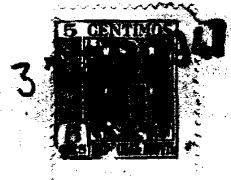
12.- Un procedimiento para la síntesis de una
 15 dialcoholamino vitamina A, que comprende condensar un
 compuesto del grupo consistente en



20

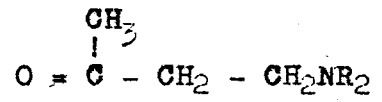


25



181425

con un compuesto de la fórmula

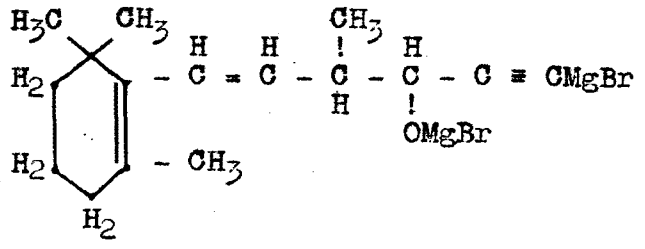


donde R representa un radical alcoholo,

5 reducir el enlace acetilénico del compuesto resultante a un enlace etilénico, y separar agua para formar un sistema conjugado de cinco dobles enlaces.

13.- Un procedimiento según se define en el punto 12, en el cual se emplea el compuesto de la fórmula

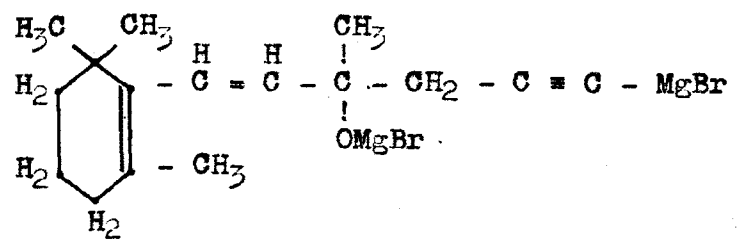
10



15

14.- Un procedimiento según se define en el punto 12, en el cual se emplea el compuesto de la fórmula

20



15.- Un procedimiento para la síntesis de vitamina "A".

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



181425

Esta Memoria consta de veintisiete hojas y la presente, escritas a máquina por una sola de sus caras. fuera de margen: Página 10 " Compuesto I + ".

Madrid. 31 DIC. 1947
P. A.

Alberto de Elizaburu
For Hoder

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL