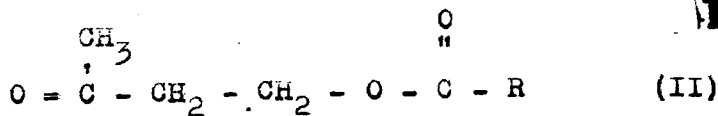




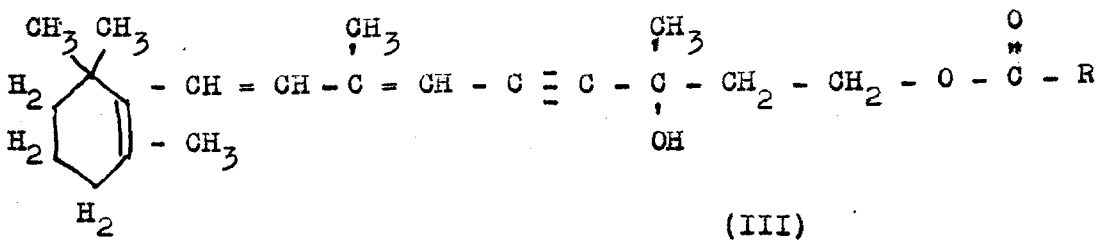
181454

181454



donde R es un grupo alcoholilo o arilo, tal como metilo, fenilo, palmitilo, etc., para producir un compuesto de la fórmula

5

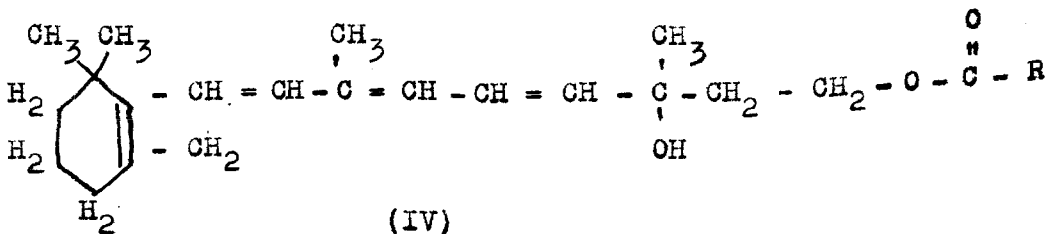


10

donde R tiene el mismo significado,

reducir el enlace acetilénico del compuesto anterior al enlace etilénico, produciendo de este modo un compuesto de la fórmula

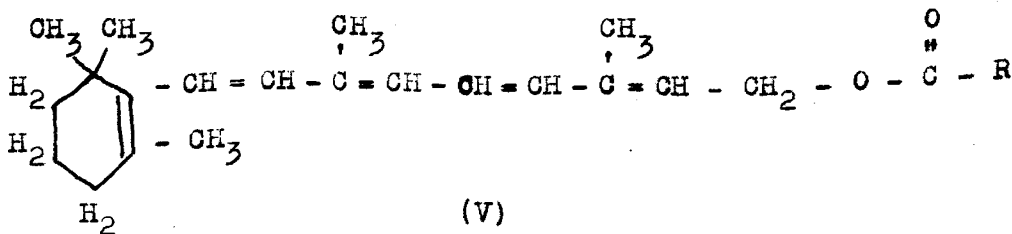
15



donde R tiene el mismo significado

y deshidratar o deshidrohalogenar el citado compuesto para la formación de un compuesto de la fórmula

20



25

donde R tiene el mismo significado,



181454

5 del compuesto III o la reducción química que consiste esencialmente en tratar el compuesto a reducir con hidrógeno nascente libertado por reacción de un metal o amalgama de un metal del primero o segundo grupos del sistema periódico con alcohol, amoníaco líquido o cualquier sustancia que ceda hidrógeno nascente al reaccionar con el metal, o por reacción de zinc, aluminio o sus amalgamas o ciertas aleaciones de los mismos con bases inorgánicas u orgánicas o ácidos orgánicos, puede aplicarse al compuesto III o al compuesto formado por
10 la deshidratación del compuesto III.

se hace observar que cuando la reducción o hidrogenación se realiza en solución alcalina alcohólica, se producirá directamente vitamina A en lugar del aciloxiderivado de la vitamina A.

15 La siguiente descripción detallada de las operaciones del procedimiento sigue el bosquejo anterior y no incluye descripciones detalladas de los procedimientos alternativos a que se ha hecho referencia o descripciones detalladas del proceso de reducción química aplicado al compuesto III o a su producto de deshidratación, porque estos procedimientos están plenamente descritos, aplicados a productos totalmente análogos, en la patente número 181.270 a que
20 antes se ha hecho referencia.

La preparación del compuesto I anterior se describe en la patente norteamericana número 2.369.168.
25

Los compuestos I y II se hacen reaccionar para formar el compuesto III, como sigue:



Una solución etérea de β -acetoxi etil metil cetona (compuesto II) se añade lentamente a una solución etérea de una cantidad equimolecular del compuesto I mantenida a unos 0°, y la mezcla se somete luego a reflujo durante unas 48 horas. Luego se hidroliza vertiéndola en una mezcla de hielo machacado que contiene cloruro de amonio. El producto se extrae con éter, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, el éter se elimina y el residuo se somete a destilación bajo alto vacío para separar cualquier porción no reaccionada de los compuestos I y II.

El compuesto III obtenido como arriba se describe y que en este caso es el acetoxiderivado, es decir, un compuesto de las fórmulas dadas para el compuesto III arriba, en que R es un grupo metilo, se hidrogena parcialmente disolviéndolo en alcohol y, en presencia de negro de paladio, añadiendo exactamente un mol de hidrógeno gaseoso por cada mol del compuesto III a presión ordinaria. La hidrogenación puede realizarse también usando hierro catalíticamente activo, en lugar de paladio, a una presión de 20 a 100 atmósferas.

El compuesto IV obtenido como arriba se describe, que es el acetoxiderivado, se convierte en el acetato de la vitamina A, como sigue:

Unos 10 g. se disuelven en tolueno que contiene como 0.1 g. de ácido p-toluensulfónico anhidro, y la mezcla se calienta en una atmósfera de nitrógeno bajo presión ligeramente reducida, a temperatura tal que el tolueno, junto con el agua formada, pasen por destilación. Cuando el tolueno



que pasa es claro, la reacción está terminada y la mezcla se disuelve en éter y la solución se agita con una solución saturada de carbonato sódico para eliminar el ácido p-toluen-sulfónico. La solución etérea se seca finalmente sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y el éter se elimina a presión reducida. El residuo responde a todos los ensayos de la vitamina A.

O el compuesto IV (acetoxiderivado) puede convertirse directamente en vitamina A como sigue:

10 A una solución de 75 c.c. de benceno seco añadán-
se 9 g. de tricloruro de fósforo y enfríese la mezcla a 0°
y, mientras pasa nitrógeno por la solución, añadánse lenta-
mente en el transcurso de 1/2 hora, 75 c.c. de benceno seco
que contienen 11.22 g. del compuesto IV (acetoxi). Luego la
15 mezcla se calienta al baño maría al punto de ebullición del
benceno durante una hora, y luego el benceno y el tricloru-
ro de fósforo en exceso se eliminan a presión reducida. Lue-
go se trata el residuo con 30 g. de hidróxido potásico en 300
c.c. de alcohol, y la mezcla resultante se calienta al baño
20 maría a 70-80° a presión ligeramente reducida durante una ho-
ra. Finalmente, la mayor parte del alcohol se separa a pre-
sión reducida y el residuo se diluye con agua a tres a cua-
tro veces su volumen original, y se extrae con éter. El ex-
tracto etéreo se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se
25 filtra y el éter se elimina a presión reducida. El aceite
residual amarillo-naranja muy viscoso muestra todas las pro-
piedades de la vitamina A. La potasa alcohólica no sólo eli-



181454

mina dos moles de cloruro de hidrógeno, sino que simultáneamente saponifica el grupo acetato produciendo de este modo la misma vitamina A.

5 Se obtienen mejores rendimientos en vitamina A usando, en la reacción anterior, una cantidad equivalente de piridina junto con el compuesto IV (acetoxi) en benceno y añadiendo la mezcla a la solución fría de benceno-tricloruro de fósforo. También ha resultado ventajoso usar tribromuro de fósforo en lugar de tricloruro de fósforo.

10 En todas las operaciones anteriores, se ha usado el acetato para tipificar el presente procedimiento para la síntesis de vitamina A. Sin embargo, el invento no queda limitado a este éster, ya que son igualmente operativos el benzoato, el propionato, el butirato, el palmitato o, en general, cualesquiera aciloxiderivados.

15 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 31 de Enero de 1945, bajo el Número 575.549, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial, y a los
20 derivados de los Decretos de Moratoria del 7 de Febrero y 4 de Julio de 1947.

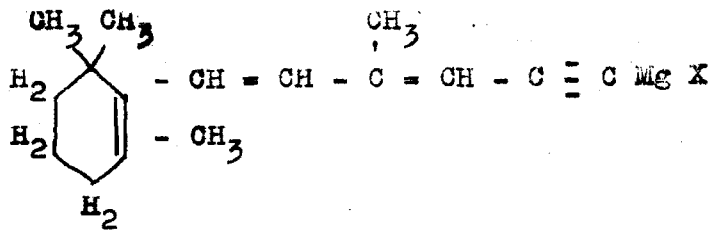
---- N O T A ----

Los puntos de

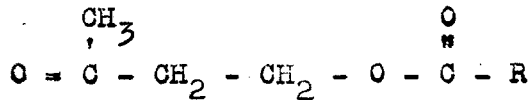


invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

1º. Un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

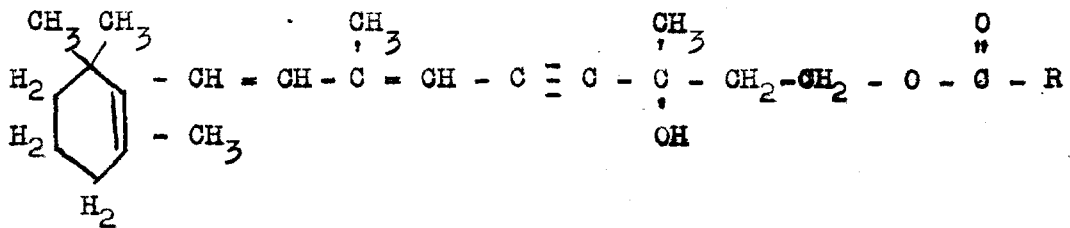


donde X representa un halógeno, con un compuesto de la fórmula



donde R representa un miembro del grupo consistente en grupos alcoholo y arilo.

2º. Un procedimiento según se define en el punto 1º., en el cual el producto de la reacción es hidrolizado para la formación de un compuesto de la fórmula



donde R es un miembro del grupo consistente en grupos alcoholo y arilo, e hidrogenar catalíticamente el enlace acetilénico a enlace



181454

7º. Un procedimiento para la síntesis de vitamina A.

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

5 Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 31 DIC. 1947

P. A.

Alberte de Elzaburu

Por Poder