

24.1



1 93120

BUENA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

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

193120

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PENTAENOS ", a fa
vor de la firma suiza, F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A., do
miciliada en Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento se refiere a un perfeccionamiento en la
preparación sintética de la vitamina A, o, respectivamente,
de los derivados de la misma.

Los ésteres de vitamina A pueden obtenerse conforme

5. al procedimiento descrito en "Helvetica Chimica Acta", T^o
XXXII (1949), págs. 489 ss. En este procedimiento se llevan
a cabo las últimas fases, es decir, la transposición alili
ca y deshidratación, por tratamiento del 1-aciloxi-3,7-dime
til-6-oxi-9-(2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-il)-nonatrieno-
10. -(2,4,7) con oxicloloruro de fósforo en presencia de piridina,
en cuyo caso el rendimiento en substancia activa importa
aproximadamente un 72 por ciento del valor teórico.

- Ahora bien, se ha encontrado que se pueden lograr un
incremento esencial de rendimiento, si las reacciones indica
15. das son dirigidas de modo que se hace reaccionar con el 1-aci



1 93 120

- 24
5. l-oxi-3,7-dimetil-6-oxi-9-(2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-il)-nonatrieno-(2,4,7), en solución de cloroformo, primero ácido clorhídrico concentrado, disociando seguidamente del clorcompuesto formado, ácido clorhídrico, mediante cal apagada. En lugar de ácido clorhídrico puede emplearse ácido bromhídrico; como disolventes entran en consideración, así mismo, otros hidrocarburos halogenados con elevado momento de dipolo, como, por ejemplo, dicloroetileno, o clorobenzol, pudiendo substituirse la cal apagada por otros medios básicos, como por ejemplo, piridina, colidina, óxido magnésico, o bicarbonato sódico.
- 10.

15. El objeto de la presente patente constituye un procedimiento para la preparación de pentaenos, en el cual se disuelve 1-aciloxi-3,7-dimetil-6-oxi-9-(2'-6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-il)-nonatrieno-(2,4,7) en un hidrocarburo halogenado con gran momento de dipolo, por ejemplo, cloroformo, y se transpone con un haluro de hidrógeno acuoso, por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado, sin calentamiento, disociando del compuesto de halógeno formado por reacción de una sustancia básica, por ejemplo, óxido cálcico o piridina, haluro de hidrógeno. Como combinaciones de partida entran en cuenta, ante todo, el éster de ácido acético y el éster de ácido palmítico del 1-oxi-3,7-dimetil-6-oxi-9-(2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-il)-nonatrieno-(2,4,7).
- 20.

25. Una forma de ejecución, particularmente conveniente, del nuevo procedimiento consiste en el detalle que se disuelve 1-acetoxi-3,7-dimetil-6-oxi-9-(2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-il)-nonatrieno-(2,4,7) en cloroformo, adicionando a la solución ácido clorhídrico acuoso concentrado, haciendo reaccionar óxido cálcico con el producto reaccional, y aislando
- 30.



1 93 120

de la mezcla reaccional el éster acetílico de la vitamina A.

EJEMPLO 1

5. 50 partes en peso de 1-acetoxi-3,7-dimetil-6-oxi-9-(2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-il)-nonatrieno-(2,4,7) son disueltas en 100 partes en volumen de cloroformo y enfriadas a 0°C.; se adicionan 200 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado de 0°C., agitando enérgicamente durante 3 minutos. Seguidamente se separa la solución de cloroformo. (Después de aislado presenta el compuesto de halógeno en el espectro ultravioleta un máximo a 283-284 m, \neq 20.000 y contiene 1 mol. de cloro). La solución de cloroformo es mezclada inmediatamente con 150 partes en volumen de piridina y calentada durante 30 minutos a 95°C. Seguidamente se enfría, se mezcla con 300 partes en volumen de éter de petróleo y 50 partes en volumen de agua, y se agita. La fase acuosa es separada, y la solución de cloroformo es lavada otra vez con 50 partes en volumen de agua y, seguidamente, con 100 partes en volumen de una solución de bicarbonato sódico al 5 por ciento. Todas las fases acuosas son sucesivamente agitadas con cada vez 100 partes en volumen de éter de petróleo. Las soluciones de cloroformo-éter de petróleo unidas son secadas con sulfato sódico y concentradas por evaporación en el vacío a 60°C. Se obtienen 43-44 partes en peso de un producto de concentración de vitamina A en forma de un aceite amarillo viscoso de $n_D^{22} = 1,603 - 1,606$ que al quedar en reposo va cristalizándose paulatinamente. La medición de absorción al ultravioleta presenta un contenido de un 88-90 por ciento de acetato de vitamina A.

EJEMPLO 2

30. Una solución de 1 parte en peso de 1-acetoxi-3,7-dimetil-6-oxi-9-(2'-6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-il)-nonatrie



1 93 120

- no-(2,4,7) en 3 partes en peso de cloroformo es enérgicamente agitada a 0°C. con 8,5 partes en peso de ácido clorhídrico concentrado (d = 1,6) durante 3-7 minutos. Se separa ambas capas, se seca la solución de cloroformo brevemente sobre sulfato sódico, se filtra y se agita seguidamente con 1 parte en peso de óxido cálcico durante 2 horas bajo enfriamiento con agua, luego 24 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Seguidamente se separa el óxido cálcico por filtración, adicionando al producto de filtración
5. 0,5% de d,l-alfa-tocoferol, y se agita la solución sucesivamente con cada vez 2 partes en peso de ácido 1,5-n clorhídrico, solución de bicarbonato sódico saturada, y agua. Después del secado sobre sulfato sódico se concentra por evaporación en el vacío a 50-60°C., adicionando otra vez 0,5%
10. de d,l-alfa-tocoferol. En rendimiento de un 95,5 por ciento es obtenido un producto de concentración con un contenido en acetato de vitamina A de un 78 por ciento. Por cristalización de alcohol pueden obtenerse 60-70 por ciento del producto en cristales del punto de fusión 45-50°C.
15. EJEMPLO 3
20. Una solución de 1 parte en peso de 1-palmitoxi-3,7-dimetil-6-oxi-9-(2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-il)-nonatrieno-(2,4,7) en 5,2 partes en peso de cloroformo es agitada enérgicamente con 7,2 partes en peso de ácido clorhídrico concentrado (d= 1,6) a 0° durante 3-7 minutos. Se separa ambas capas, se seca la solución de cloroformo brevemente sobre sulfato sódico, se filtra y se agita, seguidamente, con 1 parte en peso de óxido cálcico durante 2 horas, bajo enfriamiento con agua, luego 24 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Seguidamente se separa por filtración
- 25.
- 30.



del óxido cálcico, se adiciona al producto de filtración 0,5% de d,1-alfa-tocoferol, y se agita la solución sucesivamente con cada vez 2 partes en peso de ácido 1,5-n-clorhídrico, solución de bicarbonato sódico saturada, y agua.

5. Después del secado sobre sulfato sódico se concentra por evaporación en el vacío a 50-60°C., adicionando otra vez un 0,5 por ciento de d,1-alfa-tocoferol. En rendimiento de un 95 por ciento es obtenido un producto de concentración con un contenido en palmitato de vitamina A de un 68-75 por ciento.
- 10.

Dentro de su esencialidad, la invención podrá llevarse a la práctica en otras variaciones, a las que alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse empleando los medios y aparatos más adecuados a cada caso: por quedar todo éllo comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

15.

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente suiza nº 49.180, depositada en Suiza el día 30 de septiembre de 1949, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

20.

1ª.- Procedimiento para la preparación de pentaenos, caracterizado porque se disuelve 1-aciloxi-3,7-dimetil-6-oxi-9-(2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-il)-nonatrieno-(2,4,7)

25.



1 93 120

en un hidrocarburo halogenado con gran momento de dipolo, por ejemplo, cloroformo, y que se transpone con un haluro de hidrógeno acuoso, por ejemplo, con ácido clorhídrico concentrado, sin calentamiento, disociando del compuesto de halógeno formado por reacción de una sustancia básica, por ejemplo, óxido cálcico o piridina, haluro de hidrógeno.

5.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplea como compuestos de partida el éster acético, o el éster palmítico de 1-oxi-3,7-dimetil-6-oxi-9-

10.

(2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-il)-nonatrieno-(2,4,7) 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se disuelve 1-acetoxi-3,7-dimetil-6-oxi-9-(2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-il)-nonatrieno-(2,4,7) en cloroformo, que se adiciona a la solución ácido clorhídrico concentrado, que se hace reaccionar con el producto reaccional óxido cálcico, y que se aísla de la mezcla reaccional el éster acetílico de vitamina A.

15.

4ª.- Procedimiento para la preparación de pentaenos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de seis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, a 24 de mayo de 1950.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, S.A.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLÉS

P. P.