



0609

220609

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ACETILENDIOL C₄₀ NO SATURADO", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Société Anonyme, de nacionalidad suiza, residente en BASILEA, Grenzachstrasse 124, (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un acetilendiol C₄₀ no saturado.

- Es conocido el condensar el 8- $\sqrt{2}$ '₁,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) (a
5. continuación denominado aldehído beta-C₁₉) con acetileno, por una reacción de Grignard, para obtener un acetilendiol C₄₀, es decir la 1,18-di- $\sqrt{2}$ '₁,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11 $\sqrt{7}$ -3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecahexen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9). A este efecto se transforma el acetileno en
10. di-bromomagnésico de acetileno mediante bromuro de etilmag-

220609



nesio, se condensa el di-bromomagnesiano de acetileno con dos moles de aldehído beta-C₁₉ para obtener el di-bromomagnesiano de acetilendiol C₄₀ no saturado, hidrolizando seguidamente este di-bromomagnesiano de acetilendiol C₄₀ para obtener el acetilendiol C₄₀ no saturado (Inhoffen y colaboradores, *Annalen der Chemie* 570, 54-69 (1950); 575, 111 [1952]).

5.

Ahora bien, acaba de encontrarse un nuevo procedimiento para la preparación del acetilendiol C₄₀ no saturado, antes mencionado, procedimiento que da un rendimiento mucho mejor y que se presta admirablemente para la explotación en escala industrial. Este nuevo procedimiento consiste en hacer reaccionar el aldehído beta-C₁₉ en amoníaco líquido con un acetiluro alcalino o alcalinotérreo, en hacer reaccionar el producto de condensación formado, de preferencia después de haberlo hidrolizado a 10-17-2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-17-4,8-dimetildecatrien-(4,6,8)-in-(1)-ol-(3) (a continuación denominado acetilencarbinol beta-C₂₁) con el aldehído beta-C₁₉ por una reacción organometálica y en hidrolizar el producto de condensación obtenido.

10.

15.

20.

25.

30.

La primera fase del procedimiento según la presente invención es una condensación en el amoníaco líquido que se puede llevar a cabo, ya sea bajo presión elevada a temperatura ambiente, ya sea bajo presión normal a temperatura de ebullición del amoníaco, haciendo reaccionar el aldehído beta-C₁₉ con un acetiluro alcalino, por ejemplo el acetiluro de sodio o de litio, o con un acetiluro alcalinotérreo, por ejemplo el acetiluro de calcio, el cual se preparará, de preferencia, antes de la reacción de condensación en el recipiente y el amoníaco líquido empleados para la condensación, a partir de acetileno y de un acetiluro alcalino, o alcalinotérreo.



220609

- Para esta condensación, se utilizará de preferencia el acetiluro de litio. Se puede adicionar el aldehído beta-C₁₉ al amoníaco líquido bajo la forma de una dispersión en un disolvente inerte, por ejemplo éter dietílico. Cuando se utilice cantidades equimoleculares de aldehído beta-C₁₉ y acetiluro de litio para la condensación, se obtiene un rendimiento casi cuantitativo. La reacción no se produce, prácticamente, más que en el sentido antes indicado y sin formación notable de subproductos. Un exceso de acetiluro no entorpece el transcurso de la condensación.
- 5.
- 10.
- Según una modalidad de realización preferida del procedimiento según el invento, el producto de condensación, es decir el compuesto alcalino o alcalinotérreo del acetilencarbinol beta-C₂₁ es hidrolizado para obtener el acetilencarbinol beta-C₂₁, el cual es condensado seguidamente con aldehído beta-C₁₉ mediante una reacción de Grignard. Se puede efectuar la hidrólisis del compuesto alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo en el seno del amoníaco líquido por adición de una sal de amonio o, después de la eliminación del amoníaco, por tratamiento del residuo con un ácido. El acetilencarbinol beta-C₂₁ obtenido es un aceite amarillo claro que presenta un índice de refracción de $n_D^{23} = 1.576$ y un máximo de absorción en el ultravioleta a 280-281 m μ , $E_1^1 = 1630$ (en éter de petróleo). Por dosificación del hidrógeno activo según Zerewitinoff se encuentra, en frío 1 mol, y en caliente 2 moles de hidrógeno activo. La condensación del acetilencarbinol beta-C₂₁ con el aldehído beta-C₂₁ es efectuada por una reacción organometálica, por ejemplo con ayuda de un compuesto organolítico u organomagnésico. A este efecto se hace reaccionar dos moles de fenil-litio o dos moles de un halogenuro alcohil-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



220609

- magnésico con el acetilencarbinol beta-C₂₁ en un disolvente, por ejemplo en éter. Un mol del compuesto organometálico es fijado en la agrupación hidroxilo del acetilencarbinol, mientras que el segundo mol reacciona con el enlace acetilénico y activa de esta manera el átomo de carbono terminal. El compuesto di-lítico, o di-halogenomagnésico obtenido es puesto en reacción con el aldehído beta-C₁₉, ventajosamente en el medio reaccional utilizado para la reacción organometálica.
5. De preferencia, se hace reaccionar el acetilencarbinol beta-C₂₁ en éter dietílico, con dos moles de bromuro de etil-magnesio y se condensa el compuesto di-bromomagnésico, sin aislarlo, ni purificarlo previamente, con un mol de aldehído beta-C₁₉. El producto de condensación es hidrolizado, de preferencia sin purificación previa, por un método conocido, por ejemplo vertiendo la mezcla de condensación en una mezcla de hielo y ácido sulfúrico acuoso diluido. En el caso de la reacción de Grignard, el rendimiento en acetilendiol C₄₀ es casi cuantitativo.
10. Según otra modalidad de realización del procedimiento según la invención, se puede adicionar a la suspensión amoniacal del producto de condensación del aldehído beta-C₁₉ con el acetiluro de litio, 1 mol de un amiduro alcalino y seguidamente 1 mol de aldehído beta-C₁₉. Por hidrólisis subsiguiente, se obtiene directamente el acetilendiol C₄₀, no saturado.
15. Según la modalidad preferida del procedimiento según la invención, se hace reaccionar en amoníaco líquido 1 mol de aldehído beta-C₁₉ con la cantidad equimolecular de acetiluro de litio, se hidroliza con ayuda de una sal de amonio el compuesto lítico del acetilencarbinol beta-C₂₁ obtenido, se elimina el amoníaco, se hace actuar sobre el acetilencarbinol
- 20.
- 25.
- 30.



220609

beta-C₂₁, en solución etérea, la cantidad molecular doble de halogenuro de etil-magnesio, se condensa el compuesto di-halogenomagnésico con la cantidad equimolecular de aldehído beta-C₁₉ y se hidroliza el producto de condensación obtenido para obtener el acetilendiol C₄₀, no saturado, con un rendimiento casi cuantitativo.

5. El acetilendiol C₄₀, no saturado, es decir la 1,18-di- $\sqrt{2}$,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11]-3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9) es un producto intermedio importante para la síntesis del beta-caroteno.

10. Para facilitar la explicación se cita el siguiente ejemplo no limitativo.

E J E M P L O

15. Acetilencarbinol beta-C₂₁

En una solución de 1.7 partes en peso de litio en 600 partes en volumen de amoníaco líquido, se introduce acetileno seco, exento de acetona, hasta decoloración de la solución. Se adiciona, seguidamente, agitando enérgicamente, en el espacio de 15 minutos, una solución de 59 partes en peso de 8- $\sqrt{2}$,6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11]-2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) en 200 partes en volumen de éter absoluto seguidamente se agita intensamente la mezcla reaccional durante 20 horas, excluyendo la humedad. Luego se adiciona a la mezcla, en pequeñas porciones, 20 partes en peso de cloruro de amonio y se deja evaporar el amoníaco. Después de la adición de 200 partes en volumen de agua, se separa la capa etérea, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El aceite residual amarillo claro es secado a fondo al vacío. Se obtiene 64.2 partes en peso de 10- $\sqrt{2}$,6',6'-trimetil-ci-



220609

clohexen-(1')-117-4,8-dimetil-decatrien-(4,6,8)-in-(1)-ol-(3);
 $n_D^{23} = 1.576$; máximo de absorción en el ultravioleta: 280-281
 m μ , $E_1^1 = 1630$ (en éter de petróleo). El rendimiento es casi
 cuantitativo.

5. Acetilendiol C₄₀

- A una solución de Grignard, preparada partiendo de 11.5 partes en peso de virutas de magnesio, 37 partes en volumen de bromuro de etilo, y 100 partes en volumen de éter absoluto, se adiciona gradualmente, a una temperatura de 15-20° C, agitando y enfriando, una solución de 64.2 partes en peso de 10-2',6',6'-trimetilciclohexen-(1)-117-4,8-di-metil-decatrien-(4,6,8)-in-(1)-ol-(3) en 200 partes en volumen de éter absoluto. Se calienta seguidamente la mezcla durante 1 hora al reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfría la mezcla reaccional con agua helada, se adiciona a la misma, a aproximadamente 20° C, una solución de 58.9 partes en peso de 8-2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-117-2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) en 300 partes en volumen de éter absoluto, seguidamente se calienta la mezcla durante 3 a 4 horas al reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se vierte la solución reaccional sobre una mezcla de 200 partes en volumen de ácido sulfúrico 3N y 300 partes en peso de hielo, se diluye la mezcla con 3000 partes en volumen de éter y se sacude el conjunto durante unos cuantos minutos. La capa etérea es separada, lavada con una solución al 5% de bicarbonato sódico, secada sobre sulfato sódico, seguidamente concentrada al vacío a aproximadamente 40° C. Se obtiene 123 partes en peso de 1,18-di-2',6',6'-trimetil-ciclohexen-(1')-117-3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9) bajo la forma de un residuo cristalino. Máximo de absor-



220609

- r i z a d o porque se hace reaccionar el 8- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-trime-
til-ciclohexen-(1')-11-2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1)
con un acetiluro alcalino o alcalinotérreo en amoníaco líqui-
do, se condensa el producto de condensación obtenido, de pre-
5. ferencia después de haberlo transformado por hidrólisis en
10- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11-4,8-dimetil-deca-
trien-(4,6,8)-in-(1)-ol-(3), con el 8- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-trimetil-ci-
clohexen-(1')-11-2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) me-
diante una reacción organometálica y se hidroliza el producto
10. de condensación obtenido.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque se condensa el 8- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-trimetil-ciclohe-
xen-(1')-11-2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) en amoníaco
líquido con acetiluro de litio, se hidroliza el producto de
15. condensación obtenido, se condensa el 10- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-trimetil-
-ciclohexen-(1')-11-4,8-dimetil-decatrien-(4,6,8)-in-(1)-ol-
-(3) con el 8- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11-2,6-di-
metil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) por una reacción de Grignard y
se hidroliza el producto de condensación obtenido.
20. 3. Procedimiento según la reivindicación 2, carac-
terizado porque se hace reaccionar el 8- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-trimetil-
-ciclohexen-(1')-11-2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) con
la cantidad equimolecular de acetiluro de litio en amoníaco
líquido, se hidroliza con ayuda de una sal de amonio el com-
25. puesto lítico de 10- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-trimetil-ciclohexen-(1')-11-
-4,8-dimetil-decatrien-(4,6,8)-in-(1)-ol-(3) obtenido, se
elimina el amoníaco, se hace actuar sobre el 10- $\sqrt{2}$ '_{6'},6'-
-trimetil-ciclohexen-(1')-11-4,8-dimetil-decatrien-(4,6,8)-
-in-(1)-ol-(3) obtenido, en solución etérea, la cantidad mo-
30. lecular doble de halogenuro de etilmagnesio, se condensa el



220609

compuesto di-halogenomagnésico obtenido con la cantidad equimolecular de 8- $\sqrt{2}$ ' $\sqrt{6}$ ' $\sqrt{6}$ '-trimetil-ciclohexen-(1')-11-2,6-dimetil-octatrien-(2,4,6)-al-(1) y se transforma el producto de condensación obtenido, por hidrólisis, en 1,18-di- $\sqrt{2}$ ' $\sqrt{6}$ ' $\sqrt{6}$ '-trimetil-ciclohexen-(1')-11-3,7,12,16-tetrametil-8,11-dihidroxi-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-ina-(9).

5. 4. Procedimiento para la preparación de un acetilendiol C_{40} no saturado.

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

Madrid, a 11 de Marzo de 1955.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. S.A.

P.a.

IMPRESION DE LA OFICINA DE ESTAMPACIONES

P. P.

tr: jpt
o/mp.