



228406

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACETATO DE VITAMINA A", a favor de F. Hoffmann-La Roche & Cie. Société Anonyme, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza), Grenzacherstrasse, 124.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del acetato de vitamina A por acetilación de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-natrieno-1,6-diol y transformación del producto de acetilación, según un método conocido, en acetato de vitamina A.

El procedimiento según la presente invención se caracteriza porque se efectúa la acetilación con ayuda de acetato de isopropenilo.

Conviene efectuar la acetilación en el seno de un disolvente orgánico inerte, en presencia de un agente de con-



228406

densación básico. Por el término "disolvente inerte" se desea designar un líquido que, en la cantidad puesta en acción, disuelve completamente o en su mayor parte el 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol,

5. el acetato de isopropenilo y el agente de condensación básico, sin ejercer una acción solvolítica sobre las sustancias disueltas, es decir sin reaccionar químicamente con ellas.

A título de disolvente orgánico inerte se puede utilizar, por ejemplo, un hidrocarburo inerte, en particular el n-hexano y el benceno, o un hidrocarburo halogenado inerte.

10. Conviene utilizar un hidrocarburo halogenado que presente un momento de dipolo comprendido entre 1.1×10^{-18} y 1.8×10^{-18} unidades electrostáticas por cm, por ejemplo el cloroformo, el cloruro de metileno, el dicloruro de etileno, el clorobenceno, etc. Se utilizará ventajosamente un metano clorado que presente un momento de dipolo comprendido en la gama definida anteriormente, de preferencia el cloruro de metileno.

15.

A título de agente de condensación básico, conviene utilizar a lo menos una sal alcalina o alcalino-térrea de un ácido débil, en particular de un ácido ammono- o hidroxo-orgánico que presenta una constante de disociación K_A de aproximadamente 10^{-10} a 10^{-40} (es decir, un ácido ammono- o hidroxo-orgánico a lo menos tan ácido como el amoníaco pero no más ácido que el fenol) y cuyo anión no reacciona con el acetato de isopropenilo y el 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol. También se puede utilizar una mezcla de las sales definidas anteriormente. El catión de estas sales puede ser, por ejemplo, el sodio, el potasio, el litio, el calcio, el magnesio, el estroncio, etc.

20.

25.

30. A título de ejemplos de ácidos débiles que proporcionan el



3- 228406

- anión de las sales definidas anteriormente, se puede citar los ácidos ammono e hidroxorgánicos enumerados por Morton en "Chemical Reviews" 35, 1 (1944), tabla 5, página 14. A título de representantes de ácidos débiles de este grupo, se citará el amoníaco, los alcoholes inferiores tales como el metanol, etanol, isopropanol, butanol terciario, etc., y el fenol. Así, por ejemplo, se puede utilizar las sales enumeradas a continuación como agentes de condensación básicos: metóxido sódico, etóxido sódico, amiduro sódico, amiduro lítico, etóxido potásico, di(etóxido) cálcico, butóxido terciario sódico, fenóxido sódico, di(fenóxido) de calcio, etc. El metóxido sódico, el amiduro sódico, y el etóxido sódico son particularmente ventajosos como agentes de condensación básicos. Conviene utilizar el agente de condensación básico en proporción de aproximadamente 0.02-0.5 mol, de preferencia de aproximadamente 0.03-0.1 mol, por 1 mol de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol.
- Es ventajoso efectuar la acetilación del diol de partida de la manera siguiente: Se disuelve el 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol en una cantidad apropiada de uno de los disolventes inertes definidos anteriormente (la cantidad del disolvente no constituye un factor crítico) y luego se añade a la solución obtenida, agitando vigorosamente, el agente de condensación básico, y después el acetato de isopropenilo. La reacción es efectuada ventajosamente a una temperatura comprendida entre aproximadamente -20°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, de preferencia a aproximadamente -10°C a 0°C . No es necesario eliminar la acetona formada como subproducto de la reacción, para que la reacción de acetilación se produz-



228406

- ca de manera satisfactoria. La eliminación de la acetona no es, igualmente, necesaria para la transformación del producto de acetilación en acetato de vitamina A. El agente de condensación básico tampoco estorba para la transformación del producto de acetilación en acetato de vitamina A. Por consiguiente, es ventajoso en ciertos casos efectuar la reacción a una baja temperatura, por ejemplo entre aproximadamente -10° y -5°C , y después utilizar la mezcla reaccional enfriada directamente para la transformación del producto de acetilación en acetato de vitamina A, para la cual es conveniente utilizar una temperatura baja. También se puede efectuar la acetilación sin enfriamiento externo y, cuando la acetilación ha terminado, enfriar la mezcla reaccional (eventualmente después de eliminación de la acetona formada como subproducto) para la transformación del producto de acetilación en acetato de vitamina A. Como que la reacción de acetilación es exotérmica, la temperatura de la mezcla reaccional puede (según el disolvente inerte utilizado en particular, y según su cantidad) alcanzar la temperatura de reflujo poco después del principio de la adición del acetato de isopropenilo a la mezcla reaccional, si no se somete ésta a un enfriamiento externo.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Conviene utilizar el acetato de isopropenilo en proporción de por lo menos 1 mol por mol de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol a acetilar. Se obtiene resultados particularmente interesantes utilizando el acetato de isopropenilo en proporción de aproximadamente 1.75 a alrededor de 2.6 por mol del diol de partida. La relación preferida es de aproximadamente 1.75 a unos 2.2 mol de acetato de isopropenilo por mol de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol.
- 25.
- 30.



-5- 228406

El procedimiento según la presente invención permite preparar el acetato de vitamina A más fácilmente y de manera más simple que los procedimientos anteriores. Otra ventaja del presente procedimiento resulta del hecho de que la instalación utilizada para efectuar la acetilación no es sometida a la corrosión, mientras que en los procedimientos anteriores la corrosión era provocada por el cloruro de acetilo utilizado como agente de acetilación.

La puesta en práctica del procedimiento según la invención es ilustrada en detalle por los ejemplos siguientes, los cuales, de todos modos, no limitan el alcance del invento.

E J E M P L O 1.

Se añade 2.1 g de metóxido sódico, a -10°C , a una mezcla vigorosamente agitada, de 242 g de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol y de 500 cm^3 de cloruro de metileno. Mientras se agita y mantiene la temperatura a -10°C , se añade gota a gota, en el espacio de media hora, una solución de 130.5 g de acetato de isopropenilo en 200 cm^3 de cloruro de metileno. Cuando la adición del acetato de isopropenilo es terminada, se continúa agitando la mezcla reaccional a -10°C para obtener una acetilación tan completa como sea posible. Se retira una muestra de 1% del volumen total de la mezcla reaccional para el análisis. El análisis revela la presencia de 1.60 agrupaciones acetilo por mol de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol. El producto de acetilación contiene esencialmente una mezcla de 1-acetoxi-6-hidroxi-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno y de 1,6-diacetoxi-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno.

2284 06



- Se diluye el resto de la mezcla reaccional (después de la extracción de la muestra para el análisis) a un total de 1.4 litros mediante cloruro de metileno y se enfría la mezcla a -25°C . Se añade rápidamente, agitando, 310 cm^3 de ácido bromhídrico acuoso y concentrado (que contiene 48% en peso de HBr), enfriado a -25°C . Se continúa agitando durante 6 minutos, mientras se deja subir la temperatura a -15°C durante este período. Se añade luego 2.4-litros de agua a la mezcla reaccional, y se continúa agitando durante 10 minutos.
5. Se deja separar la mezcla reaccional en capas y luego se separa rápidamente la capa orgánica y se la introduce gota a gota en una mezcla vigorosamente agitada de 1 litro de agua y 500 g de hielo. Se añade una solución de 120 g de bicarbonato sódico en 1 litro de agua y se continúa agitando durante 3
10. horas. Se separa la capa orgánica y se la lava con agua. Después de la eliminación del disolvente al vacío, se disuelve el residuo en 250 cm^3 de etanol anhidro y se enfría la solución para precipitar el acetato de vitamina A cristalino.
- 15.

E J E M P L O 2.

20. Se disuelve 50 g de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol en 125 cm^3 de n-hexano, a la temperatura ambiente. Se añade 0.9 g de metóxido sódico a la solución obtenida. Se añade luego gradualmente, en el espacio de 25 minutos, 42.8gde acetato de isopropenilo.
25. Tan pronto como la adición del acetato de isopropenilo, ha empezado, la temperatura de la mezcla reaccional sube a 46°C . Se continúa agitando la mezcla reaccional durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a 50°C . Se elimina la acetona formada en la reacción por destilación bajo forma de una mezcla azeotrópica con el n-hexano. Se lava a fondo el residuo con
- 30.

-7- 228406



agua para eliminar el metóxido sódico y después se redestila la solución orgánica residual para eliminar el resto de n-hexano. El residuo contiene esencialmente 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol acetilado que contiene 1.81 agrupaciones acetilo por mol de diol.

5.

E J E M P L O 3.

Se disuelve 100 g de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol en 200 cm³ de cloruro de metileno. Se añade 1.78 g de metóxido sódico y se enfría la solución a -1°C. Se añade después 66 g de acetato de isopropenilo en el espacio de 18 minutos, agitando y manteniendo la temperatura de la mezcla reaccional entre -1°C y +1°C. Se continúa agitando la mezcla reaccional durante 1 hora y 40 minutos a -1°C a +1°C. Se elimina la acetona formada durante la reacción y el cloruro de metileno por destilación. Se lava a fondo el residuo con agua para eliminar el metóxido sódico y después se redestila la solución orgánica para eliminar las últimas trazas de cloruro de metileno. El residuo contiene esencialmente 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol acetilado que contiene 1.84 agrupaciones acetilo por mol de diol.

10.

15.

20.

E J E M P L O 4.

Se agita vigorosamente 50 g de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol y 0.66 g de amiduro de sodio con 100 cm³ de cloruro de metileno y se enfría la mezcla reaccional a 10°C. Se añade 33 g de acetato de isopropenilo en el espacio de 9 minutos, agitando y dejando que la temperatura de la mezcla reaccional suba a 45°C. Se continúa agitando la mezcla reaccional durante 20 minutos sin enfriamiento externo. Se elimina por destilación la acetona

25.

30.



228406

formada durante la reacción y el cloruro de metileno. Se lava a fondo el residuo con agua para eliminar el amido de sodio y luego se elimina por destilación las últimas trazas de cloruro de metileno. El residuo contiene esencialmente 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol que contiene 1.93 agrupaciones acetilo por mol de diol.

5.

E J E M P L O 5.

10.

Se disuelve 242 g de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol en 700 cm³ de cloruro de metileno y se añade a la solución obtenida 2.16 g de metóxido sódico. Se añade luego a la mezcla reaccional, agitando, a la temperatura ambiente, 168 g de acetato de isopropenilo en el espacio de 35 minutos, mientras se deja subir la temperatura de la mezcla reaccional a 46°C. Se continúa agitando la mezcla reaccional durante 5 minutos sin enfriamiento externo. Se elimina la acetona y el cloruro de metileno por destilación y el metóxido sódico por lavado. El residuo contiene esencialmente 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol acetilado que contiene 1.96 agrupaciones acetilo por mol de diol.

15.

20.

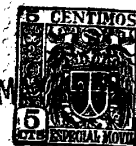
E J E M P L O 6.

25.

Se añade a 100 cm³ de cloruro de metileno, agitando vigorosamente, 50 g de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol y 3.8 g de fenóxido sódico. Después de enfriamiento de la mezcla reaccional a 10°C se añade lentamente, en el espacio de 10 minutos, 33 g de acetato de isopropenilo agitando y dejando subir la temperatura de la mezcla reaccional a 49°C durante este período. Se continúa agitando la mezcla reaccional durante 20 minutos sin

30.

- 9. 228406 11 M



enfriamiento externo. Se elimina la acetona y el cloruro de metileno por destilación y el fenóxido sódico por lavado con agua. El residuo contiene esencialmente 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol que

5. contiene 1.77 agrupaciones acetilo por mol de diol.

E J E M P L O 7.

Se disuelve 50 g de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol en 100 cm³ de cloruro de metileno y luego se añade a la solución obtenida

10. 4.3 g de di(etóxido) de calcio. Después de enfriamiento de la mezcla reaccional a 10⁰C se le añade, agitando vigorosamente, 33 g de acetato de isopropenilo en el espacio de 8 minutos, dejando subir a 36⁰C la temperatura de la mezcla reaccional durante este período. Se continúa agitando la mezcla reaccio-

15. nal durante 52 minutos sin enfriamiento externo. Se elimina la acetona formada durante la reacción y el disolvente por destilación y el di(etóxido) de calcio por lavado con agua. El residuo contiene esencialmente 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trime-

20. til-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol que contiene 1.16 agrupaciones acetilo por mol de diol.

E J E M P L O 8.

Se disuelve 242 g de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol en 700 cm³ de cloruro de metileno y se añade 7.7 g de butóxido terciario de sodio a la solución obtenida. Después de enfriamiento de la

25. mezcla reaccional a -10⁰C se le añade, agitando vigorosamente, 168 g de acetato de isopropenilo en el espacio de 26 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla reaccional entre -10⁰C y -5⁰C. Se continúa agitando la mezcla reaccional du-

30. rante 10 minutos manteniendo la temperatura de la mezcla reac-

228406¹



cional por debajo de -5°C . Se elimina la acetona y el cloruro de metileno por destilación y el butóxido terciario de sodio por lavado con agua. El residuo contiene esencialmente 1,6-diacetoxi-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno.

5.

E J E M P L O 9.

Se disuelve 242 g de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol en 700 cm^3 de cloruro de metileno y se añade 4.3 g de etóxido sódico a la solución obtenida. Después de enfriamiento de la mezcla reaccional a -10°C , se le añade 168 g de acetato de isopropenilo en el espacio de 30 minutos manteniendo la temperatura de la mezcla reaccional por debajo de 3°C . Se continúa agitando la mezcla reaccional durante 40 minutos, enfriando la mezcla para mantener su temperatura por debajo de 3°C . El líquido resultante contiene en solución 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol que contiene 1.69 agrupaciones acetilo por mol de diol y, además, la acetona formada durante la reacción y el residuo procedente del etóxido sódico.

10.

15.

20.

E J E M P L O 10.

Se disuelve 242 g de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol en 700 cm^3 de cloroformo y se añade 2.1 g de metóxido sódico a la solución obtenida. Se añade en seguida 133.6 g de acetato de isopropenilo en el espacio de 30 minutos, agitando vigorosamente, y manteniendo la temperatura de la mezcla reaccional a -10°C . Se continúa agitando la mezcla reaccional durante 20 minutos más a -10°C . Se elimina la acetona formada durante la reacción y el cloroformo por destilación, y el metóxido sódico

25.

30.

- 11- 228406 11 M



por lavado con agua. El residuo contiene esencialmente 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol que contiene 1.69 agrupaciones acetilo por mol de diol.

5. Los productos de acetilación del 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol obtenidos según los ejemplos 2 a 10 pueden ser transformados en acetato de vitamina A por el método descrito en el ejemplo 1 o por otros métodos conocidos.
10. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por
15. quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.



N O T A

228406

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense Serial N° 507 986 del 12 de Mayo de 1955.

5. 1. Procedimiento para la preparación de acetato de vitamina A por acetilación de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,7-nonatrieno-1,6-diol y transformación del producto de acetilación resultante, por un método conocido, en acetato de vitamina A, c a r a c t e r i z a d o porque se efectúa la acetilación con ayuda de acetato de isopropenilo.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el acetato de isopropenilo es hecho intervenir en proporción de aproximadamente 1.75 a 2.6 mol por mol del diol de partida.
15. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la acetilación es efectuada en el seno de un hidrocarburo halogenado como disolvente.
20. 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el hidrocarburo halogenado presenta un momento de dipolo comprendido entre aproximadamente 1.1×10^{-18} y aproximadamente 1.8×10^{-18} unidades electrostáticas por cm.
25. 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el hidrocarburo halogenado es cloruro de metileno.
6. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5,

- 13 - 228406



caracterizado porque la acetilación es efectuada a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

5. 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque se opera a una temperatura de acetilación comprendida entre -10°C y 0°C .
10. 8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la acetilación es efectuada en presencia de un agente de condensación básico.
15. 9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el agente de condensación básico es una sal de metal alcalino o alcalino-térreo, de un ácido ammono que presenta una constante de disociación K_A comprendida entre aproximadamente 10^{-10} y alrededor de 10^{-40} .
20. 10. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el agente de condensación básico es una sal de metal alcalino o alcalino-térreo de un ácido hidroxorgánico que presenta una constante de disociación K_A comprendida entre aproximadamente 10^{-10} y alrededor de 10^{-40} .
25. 11. Procedimiento según las reivindicaciones 8 y 9, caracterizado porque el agente de condensación básico es amido sódico.
30. 12. Procedimiento según las reivindicaciones 8 y 10, caracterizado porque el agente de condensación básico es metóxido sódico.
13. Procedimiento según las reivindicaciones 8 y 10, caracterizado porque el agente de condensación básico es etóxido sódico.
14. Procedimiento para la preparación de acetato de vitamina A.



228406

11 M

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

Madrid, a 11 de Mayo de 1956.

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

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.

tr:mor
mp.