

AÑO

Expediente núm.



243930

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** INVENCION por 20 años, en España

a favor de

BADISCHE-ANILIN & SODA-FABRIK AKTIENGESELLSCHAFT nacionalidad
entidad alemana domiciliado en Ludwigshafen A. Rhein, Alemania.
calle de núm.

por:

"Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie
β-ionilideno-etilideno".

Nº 9777

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.



PATENTE DE INVENCION

O.Z. 19.295/541/543/548.

Memoria Descriptiva 243930
sobre:

"Procedimiento para la obtención de compuestos
"de la serie β -ionilideno-etilideno".

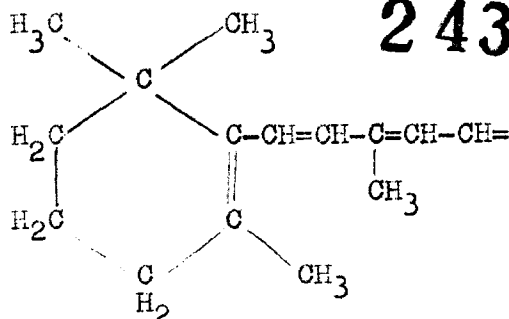
Solicitante: BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, domiciliada en Ludwigshafen A.Rhein,
Alemania.

La invención se refiere a la obtención de
compuestos de la serie β -ionilideno-etilideno, partiendo
de vinilo- β -ionol.

5. En los últimos años se han descrito numerosos
procedimientos para la síntesis de compuestos que
contienen el resto β -ionilideno-etilideno (I)



243930

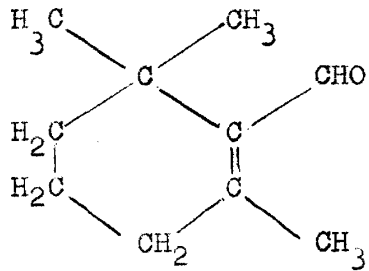


No sorprende el interés de la investigación en la síntesis de los compuestos de la serie β -ionilidenoetilideno, pues muchas materias naturales, que tienen un papel muy importante en la alimentación humana ó en la fisiología contienen este resto (I), así, por ejemplo, muchos carotinoides, tales como la β -carotina y la vitamina A.

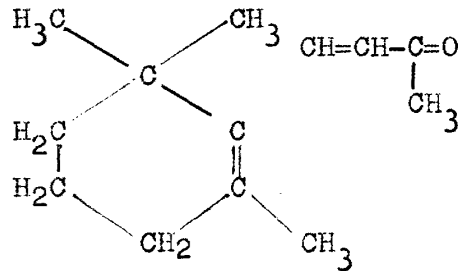
- En los procedimientos conocidos (Vease por ejemplo
5. O. Isler, *Chimia* Tomo 4 (1950) Pág. 116 y siguientes; H.H. Inhoffen y F. Bohlmann, *Fortschr. chem. Forschung* 1 (1949), pág. 175-210; F. Bohlmann, *Angew. Chem.* 62 (1950), pág. 4-7; E. Vogel y H. Knobloch "Chemie und Technik der Vitamine" 3^a ed. (1950) Tomo 1, pág. 13-150; J.S.N. Jones, *Chem. Prod. chem. News* 13 (1950) Pág. 206; J.G. Baxter, *Fortschritte der Chemie org. Naturstoffe*, Editorial Springer, Viena, Tomo 9, (1952) pág. 78; H.H. Inhoffen y H. Siemer, en el mismo, pág. 1-77; H.O. Huismann y Colaboradores, *Rec. des Trav. Chim. des Pays Bas*, Tomo 71 (1952), pág. 911; N.A. Milas "The vitamins" Vol. 1, Academic Press Soc. Publishers, New York (1954) pág. 4-58; O. Isler, *Angew. Chem.* 68 (1956) págs. 547-553 y O. Isler y M. Montavon. *Chimia* 12 (1958) Pág. 1) se emplean, ó bien el β -isomero puro del ciclocitral (II) ó de la Ionona (III). ó bien compuestos de la constitución
 - 10.
 - 15.
 - 20.



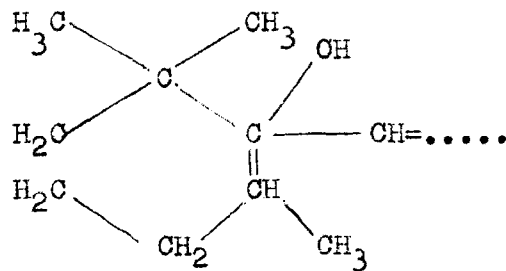
general IV ó V como material inicial para la síntesis de compuestos de la serie β -ionilideno-etilideno.



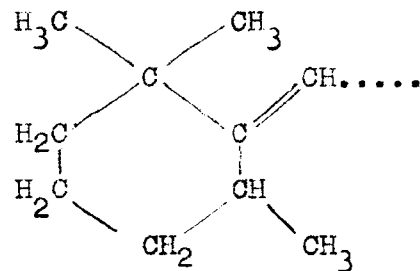
II



III



IV



V

5. La experiencia ha demostrado, que el β -ciclo-
citral o sus etapas previas, no es un material inicial
económicamente utilizable para la síntesis de los
carotinoides (bajo la denominación titular de los
carotinoides se incluyen aquí, y a continuación, también
la vitamina A y sus derivados funcionales). También
se han descrito muy amenudo las síntesis de compuestos
del tipo IV y V; pero para un procedimiento técnico son
demasiado complicadas y, por lo tanto, no se han empleado
10. en la práctica.

En resumen se puede determinar, que, hasta hoy,
la β -ionona (III), técnicamente bien accesible y fabricada



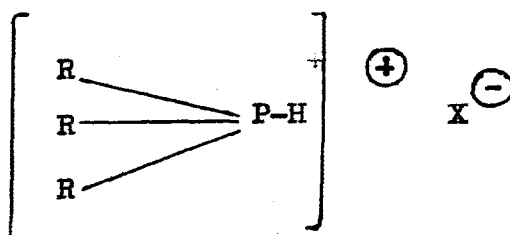
243930

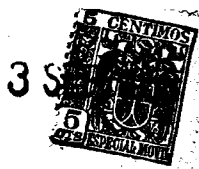
- 4 -

5. como sustancia odorífera en grandes cantidades, es el material inicial preferido para la síntesis de compuestos de la serie β -ionilideno-etilideno (vease p.e. la síntesis técnica de la vitamina A y de la β -carotina, referido en resumen por O. Isler en la Revista para química aplicada 68 (1956), pág. 547).

10. El objeto de la presente invención es ahora una forma, especialmente ventajosa, para la obtención de compuestos con el resto de β -ionilideno-etilideno. Otra finalidad de la presente invención es la obtención de colorantes para comestibles biológicamente eficaces.

15. Se ha descubierto, que los compuestos arriba mencionados se pueden obtener en forma ventajosa con excelentes rendimientos y en forma muy pura, si 5- $\sqrt{2^{\circ}, 6^{\circ}, 6^{\circ}}$ -trimetilciclohexeno-(1 $^{\circ}$)-il-(1 $^{\circ}$)-3-metilo-pentadieno-(1,4)-ol-(3) (vinilo- β -ionol) (VI) (Vease, p.e., w. Oroshnik, G. Karmas y A. Malbane, J. Am. Chem. Soc. 74 (1952), pág. 300) se reacciona con una triarilfosfina y un donador de protonas ó una salhidro de una triarilfosfina,
20. por una parte, y con un compuesto oxo, bajo mediación de un aceptador de protonas, por otra parte. Como donadores de protonas son adecuados especialmente los ácidos inorgánicos más fuertes, especialmente los hidrácidos halogenados y los oxácidos del azufre y fósforo que, bajo
25. las condiciones de reacción, no actuen como oxidantes ó reductores. Además, son adecuados todos aquellos ácidos que con las triarilfosfinas forman sales del tipo





- 5 - 243030

R está por restos aromáticos iguales o distintos, X[⊖] está por el resto de un ácido inorgánico ú orgánico fuerte, por ejemplo, ácido tricloroacético ó el ácido benzolsulfónico. Se señala especialmente, que bajo la expresión

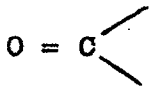
5. donador de protonas se entienden todos los compuestos cededores de protonas, que el especialista, una vez conocida la descripción de esta patente, considere adecuados para el procedimiento según la presente invención.

10. Como aceptadores de protonas se denominan aquí las substancias que son agentes ligadores de ácido o las que actuan como agentes ligadores de ácido; a éstos pertenecen las bases inórganicas, tales como, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalino-térreos, los amidas de metal alcalino-térreos, amoniaco; de las bases orgánicas son

15. adecuadas; por ejemplo, las aminas fuertemente básicas, tales como piperidina ó dietilamina; asimismo son adecuados los alcoholatos alcalinos y alcalino-térreos, los cetoenolatos alcalinos y alcalino-térreos, y, en algunos casos, también los compuestos metal-orgánicos, tales como metilato de litio, metilato sódico, sodio fenílico, litio fenílico, litio butílico, acetiluro sódico, potasio indénico y compuestos Grignard, tal como bromuro de magnesio etílico.

20. Los compuestos oxi, adecuados para este procedimiento de la invención, son los compuestos que en la molécula contengan por lo menos un grupo carbonílico.

25. Bajo grupo carbonílico se ha de entender el grupo



en el cual, a través de sendos átomos de carbono, están



243930

- 6 -

ligados dos restos orgánicos ó un átomo hidrógeno y un resto orgánico. Los compuestos que se pueden derivar según esta definición son aldehidos alifáticos y cetonas y éster de ácido fórmico.

5. Como ejemplos de los compuestos oxo adecuados para la presente reacción sean mencionados los siguientes aldehidos y cetonas:
- Aldehido fórmico, aldehido acético, aldehido propiónico, aldehido butírico, aldehido isobutírico,
10. acroleina, α -metacroleina, aldehido crotonico, hexadienal, octatrienal, aldehido bencílico, aldehido cinámico, aldehido fenilacetálico, fenilpentadienal, acetona, butirona, metiloetilcetona, citral, ciclocitral, ácido glicólico, éster del ácido glioxílico, glioxal, aldehido
15. glicólico, aldehidos glicólicos eterificados ó esterificados, éster acetoacético, éster oxomalónico, éster oxalacético, β -alcoxiacroleinas, tales como β -etoxiacroleina y α -metilo- β -etoxiacroleina, α -metilo- β -acetoxiacroleina, α -metilo- β -cloroacroleina, vinilometilcetona,
20. β -clorovinilometilcetona, β -metoxi-vinilometilcetona, aldehido cloroacético, ácido β -formilacrílico, aldehido propargílico, butinona, aldehido tetrólico, dialdehido maleico, 2,7-dimetilo-octadieno-(2,6)-in-(4)-dia-(1,8), 2,7-dimetilo-oetatrieno-(2,4,6)-dial-(1,8), aldehido
25. tiglicónico, alcohol β -formilcrotonílico, éster del alcohol β -formilcrotonílico, ácido β -formilcrotonico y sus ésteres, 1-alcoxi-3-metilo-buteno-(2)-al-(4), 5-carboxi-4-metilo-pentadieno-(2,4)-al-(1), 5-carbalcoxi-4-metilo-pentadieno-(2,4)-al-(1), 5-metoxi-4-metilo-pentadieno-(2,4)-al-



- 5. (1), 4-metilo-hexadieno-(2,4)-al-(1), 7-carboxi-2,6-dimetilo-heptatrieno-(2,4,6)-al-(1), 7-carbalcoxi-2,6-dimetilo-heptatrieno-(2,4,6)-al-(1), 8-alcoxi-2,6-dimetilo-octatrieno-(2,4,6)-al-(1), 11-carboxi-2,5-,10-trimetilo-undecapentaeno-4,6,8,10)-al-(1).

Según la presente invención, también los ésteres del ácido fórmico se pueden reaccionar con excelentes rendimientos.

- 10. Como muestra la enumeración, que solo sirve como aclaración y en ningún caso ha de limitar el margen de la invención, al grupo carbonílico puede llevar los sustituyentes más variados. No solo pueden ser restos hidrocarbonados, sino que también restos que contengan átomo de oxígeno, halógeno, nitrógeno y/o de cualquier otra clase; para el especialista es natural que los sustituyentes en los grupos carbonílicos no pueden contener restos que perturben la reacción, y es asimismo natural, que los compuestos oxo no deben ser tan altamente moleculares como para no disolverse suficientemente bajo las condiciones de reacción.
- 15.
- 20.

- 25. En general se puede decir, que para la reacción según la presente invención, se dan preferencia a aquellos aldehidos y dialdehidos que, por lo menos, contengan una unión insaturada de carbono-carbono en conjugación a la doble unión carbonílica y, si están ramificados, como restos laterales lleven preferentemente restos metílicos ó también restos etílicos. Los grupos en la posición final de los aldehidos preferentes pueden ser restos hidrocarbonados, grupos hidroxílicos, etéricos, carboxílicos,



243030

- 8 -

éstericos o aminicos. El número máximo de uniones carbono-carbono insaturados en los aldehidos y dialdehidos preferentes no deberá sobrepasar a 8. El número total de los átomos de carbono en los compuestos oxo no deberá, sin los átomos de carbono de los restos etéricos, estéricos ó aminicos, eventualmente existentes, sobrepasar a 30.

5.

La denominación triarilofosfina debe abarcar todos aquellos compuestos adecuados para la reacción, en cuya molécula, en cada uno de los átomos de fósforo estén ligados tres anillos aromáticos. Como anillos aromáticos se entienden, en primer lugar, anillos bencénicos y anillos bencénicos sustituidos por restos hidrocarbonados, por ejemplo, restos del toluol.

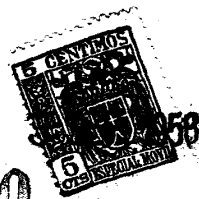
10.

Las reacciones se efectuan en disolventes orgánicos que, bajo las condiciones de reacción, son líquidos. La selección del disolvente depende en amplia escala de la selección del compuesto oxo y de los donadores de protonas y aceptadores de las mismas empleados; en todos los casos no es necesario excluir la presente de agua.

15.

Como ejemplos sean mencionados los disolventes: éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetilo-tetrahidrofurano, dioxano, hidrocarburos, tales como benzól, toluol, xilol, ciclohexano, ciclooctano, isooctano, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol y alcohol bencílico. Preferibles son los disolventes fuertemente polares, por ejemplo, dimetilo-formamida, acetonitrilo, N-metilopirrolidona, éster acético, nitrobenzol y metanol.

25.



5. Asimismo se pueden emplear también mezclas de distintos disolventes. Las temperaturas de reacción se pueden variar en amplio margen, aprox. desde -50° hasta $+100^{\circ}$ C y, entre otros, dependen del punto de fusión ó ebullición del disolvente. Por lo general se trabaja ventajosamente a temperaturas alrededor de 0° hasta aprox. $+50^{\circ}$.

10. La proporción cuantitativa de los materiales iniciales, especialmente del vinilo- β -ionol (VI) con la triarilfosfina y con el donador de protones ó con la sal hidrógeno de una triarilfosfina, se seleccionará, por razones prácticas, convenientemente aproximadamente estequiométrica y asimismo el compuesto oxo a reaccionar.

15. Sin embargo, si se desean reaccionar compuestos dioxo en ambos lados, muy amenudo es favorable una cantidad inferior. También los aceptadores de protones se emplean, en la mayoría de los casos, en proporción cuantitativa equivalente, muy amenudo, sin embargo, puede ser ventajoso un múltiplo de equivalente, por ejemplo cuando como uno de los participantes de la reacción se emplean ácidos oxocarbónicos o cuando el donador de protones se ha empleado en exceso.

20. Cuando en la mezcla de reacción se encuentren vinilo- β -ionol, triarilfosfina y el donador de protones, se pueden agregar los compuestos oxo y el aceptador de protones en secuencia arbitraria. También se pueden agregar primeramente el vinilo- β -ionol, los compuestos oxo y a continuación triarilfosfina y donador de protones ó también el donador de protones y la triarilfosfina ó la

25.



sal hidrógeno triarilfosfínica, mezclándose entonces, finalmente con los aceptadores de protones.

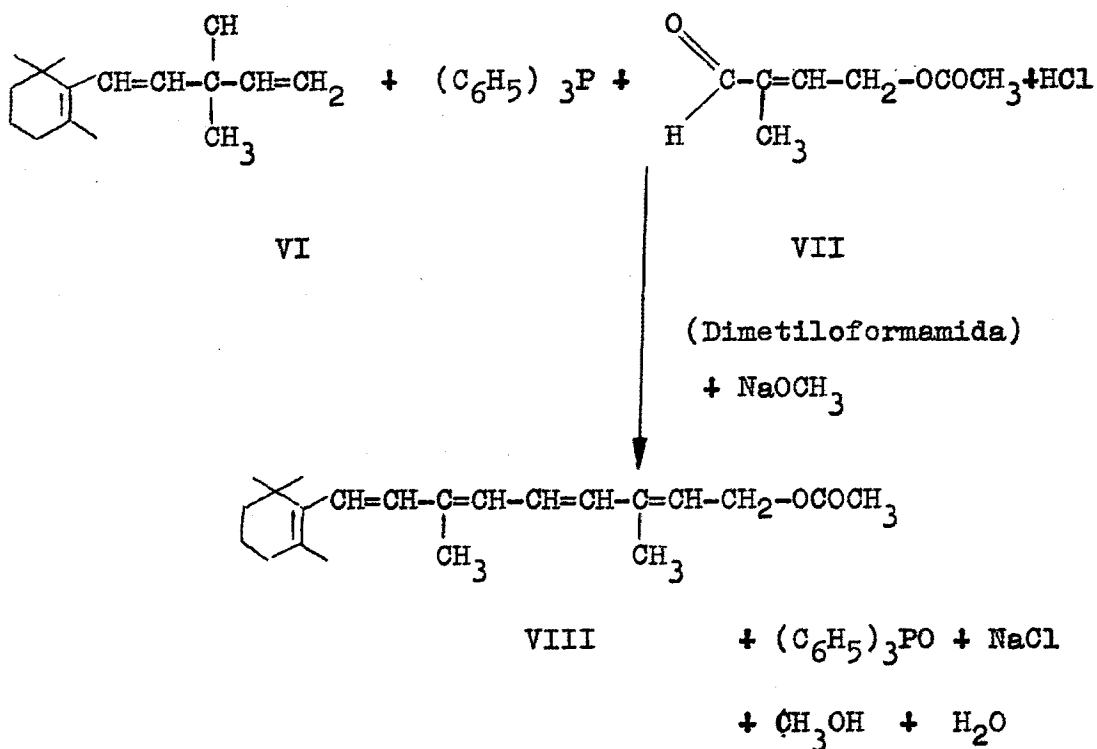
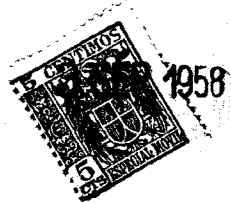
5. En algunos casos se pueden mejorar aún los rendimientos, si la mezcla de reacción se protege contra la entrada del aire mediante un gas de reacción tardía ó inerte, por ejemplo, nitrógeno ó argón.

10. Se señala, que la invención no está limitada a la selección de determinadas cantidades de materiales iniciales, determinadas triarilfosfinas, a determinados disolventes, temperaturas y demás detalles que el especialista, después de conocer esta descripción de patente, pueda fijar sin su aportación inventiva. Los datos contenidos en esta descripción de patente dan por lo tanto, solo algunas indicaciones ó prescripciones que sirven de aclaración y a las cuales no está limitada la invención.

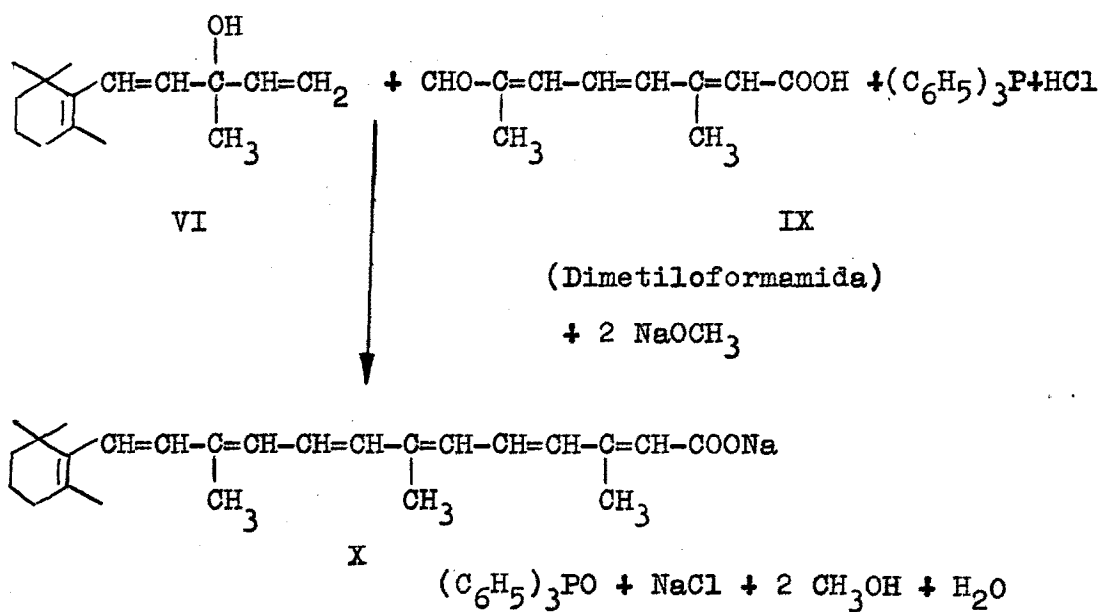
15. Para aclarar la reacción en que se basa esta invención, y cuyo mecanismo de reacción no está aún aclarado en todos sus detalles, se aclaran esquemáticamente algunas reacciones características:

20. Así se obtiene acetato de vitamina A (VIII) por reacción de vinilo- β -ionol (VI) con acetato β -formilcrotilico (VII).

25. Para simplificar, se han mencionado en la representación esquemática siempre trifenilfosfina como triarilfosfina, ácido clorhídrico como donador de protones, metilato sódico como aceptador de protones, así como dimetilformamida como disolvente.



Un valioso colorante isoprenoide para comestibles (X), no tóxico, eficaz en vitamina A se obtiene, por ejemplo, de VI y 7-carboxi-2,6-dimetilo-heptatrieno-(2,4,6)-al-(1) (IX):

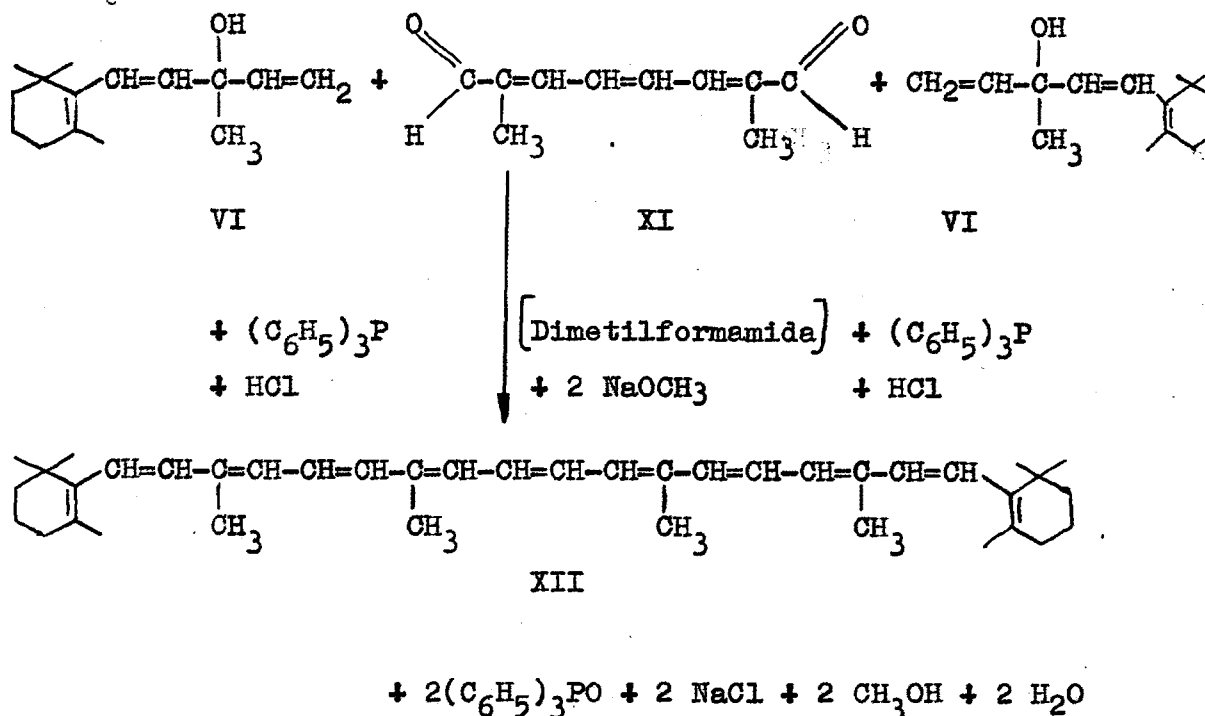


243930



- 12 -

Mediante reacción de 2 moléculas VI con una mol. de 2,7-dimetilo-octatrieno-(2,4,6)-dial-(1,8) (XI) se obtiene la β -carotina (XII) importante como provitamina-A y como colorante natural.

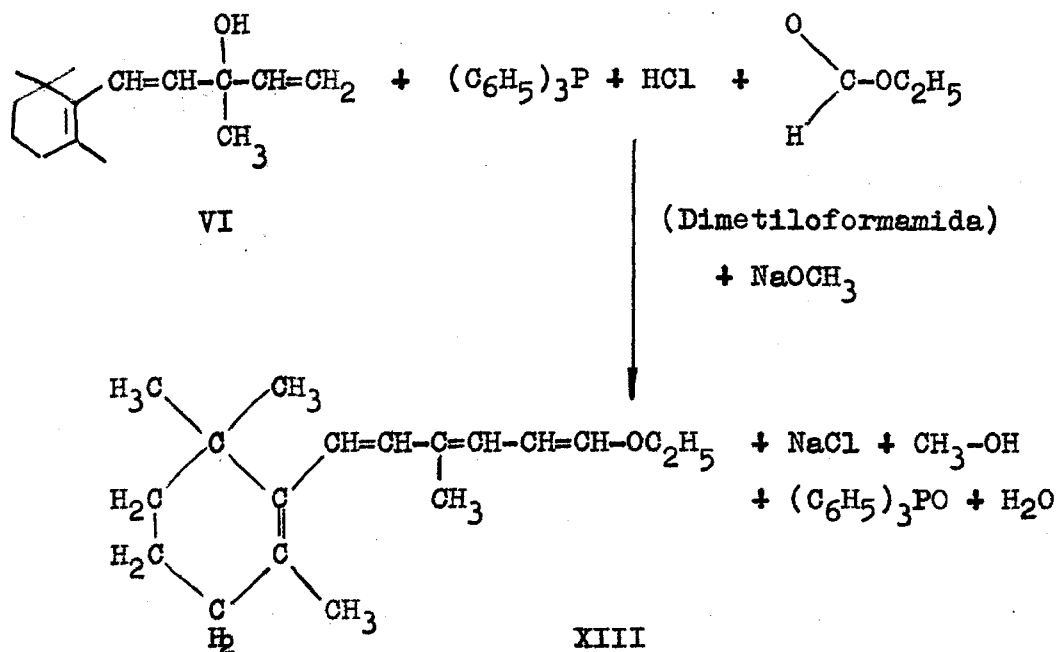


5. Mediante la reacción de VI con éster etílico de ácido fórmico se obtiene el éter enólico del así llamado β -C₁₆-aldehído (XIII), un importante producto intermedio de la síntesis de β -carotina según O. Isler (vease Angew. Chem, 68 (1956), Pág. 547) el 6-(2',6',6'-trimetilo-ciclohexeno-(1')-il-(1'))-4-metilo-1-etoxihexatrieno-(1,3,5). (XIII).
- 10.

243930



- 13 -



En las reacciones aclaradas y reivindicadas se obtienen, por lo general, compuestos de la serie all-trans- β -ionilideno- α -etilideno; sin embargo, si durante la elaboración se evitan todas las influencias isomerizantes, tales como luz, ácidos ó halógenos, entonces, también se pueden aislar compuestos cis. Los compuestos relativamente estables de la serie β -cis, nunca se formaron en cantidades dignas de mención.

- 5.
10. La gran importancia técnica, y económica de los compuestos de la serie β -ionilideno- α -etilideno ya se explicó al principio y se subrayó, aún mediante la selección de los compuestos, representados en forma de fórmulas. El nuevo procedimiento reivindicado se puede realizar en forma mucho más sencilla que los hasta ahora conocidos. Se precisan menos etapas de procedimiento ó de los compuestos con el resto β -ionilideno- α -etilideno se pueden obtener ahora en una sola etapa de procedimiento.
- 15.

2439303



- 14 -

- Otra ulterior ventaja del invento es la gran pureza de las materias finales que se pueden obtener fácilmente en forma cristalina. La novedad del procedimiento y su superioridad, debido a un número de etapas más reducido, mejores rendimientos y especialmente por su forma pura y cristalina de los productos finales en todas las configuraciones all-trans; resultan más claras si, por ejemplo, se compara el nuevo procedimiento con el dado a conocer por las patentes de USA 2674 621 y 2789 131 en las cuales, también como una materia inicial se emplea vinilo- β -ionol ó etinilo- β -ionol. La invención conduce por lo tanto a valiosos e importantes progresos en la técnica. Muy importante es también que el material inicial, el vinilo- β -ionol se obtiene en forma fácil mediante etinilización de β -ionol e hidrogenación parcial del β -etinilo-ionol así obtenido. Las ventajas del nuevo procedimiento resaltan especialmente, si también se compara con el descrito en la patente alemana 954 247. Aparte de que el β -ionilideno-alcóhol etílico, allí indicado como material inicial, se ha de obtener en forma costosa y laboriosa, por ejemplo, de β -ionona, la ulterior reacción allí indicada precisa un trabajo mucho mayor y solo da, después de laboriosos procedimientos de limpieza el producto final, en este caso la β -carotina ó la 15,15'-dehidro- β -carotina, pero en rendimiento mucho más reducidos, que según la presente invención.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Es especialmente sorprendente que la invención conduzca a los compuestos deseados, especialmente a los compuestos de la serie de las vitaminas A, si se tiene en consideración de que el vinilo- β -ionol es extraordinariamente

243930



- 15 -

- sensible contra ácidos, especialmente hidrácidos halogenados y que se transforma casi espontáneamente bajo disociación de agua en el compuesto retro 5- $\left\{ \begin{array}{l} (2',6',6' \\ \text{trimetilciclohexeno-(2')-ilideno-(1')} \end{array} \right\}$ -3-metilo-pentadieno
5. -(1,3) (Vease p.e., H.O. Huisman y Col., Rec. Trav. chim. des Pays-Bas, Tomo 71 (1952) pág. 911) El curso de la reacción misma es, como hacen suponer detalladas investigaciones, extraordinariamente complicado.
10. Los compuestos obtenidos de acuerdo con la presente invención, p.e. la vitamina A y sus derivados, son biológicamente muy eficaces y por su actividad fisiológica valiosos farmacéuticos y materias adicionales para forrajes.
15. Por ejemplo, el ácido homo-isopreno de vitamina A (X), así como sus ésteres, son biológicamente altamente activos. Muestra, por ejemplo, en la prueba de ratas una elevada eficacia de vitamina A. Su importancia principal se encuentra en la estabilidad relativamente grande y en su intenso cromatismo. El ácido homo-isopreno de vitamina A
20. y sus ésteres son, por lo tanto, excelentemente adecuados como colorantes bioafinos, no tóxicos, para comestibles y forrajes. La invención es también importante para la obtención de aquellos compuestos, que ya son conocidos, pues, por ejemplo, la β -carotina y la 15,15'-dehydro
25. - β -carotina tiene una gran importancia como productos farmacéuticos debido a su actividad fisiológica; además su importancia ha aumentado más aún en los últimos tiempos, ya que cada vez se utilizan en cantidades mayores como agentes adicionales para forrajes y como colorantes para



alimentos.

En los siguientes ejemplos, que solo sirven como aclaración, muestran el valor especial de la invención para la obtención de aquellos compuestos que tienen el sistema de doble unión de la vitamina A y por lo tanto, son especialmente sensibles.

5.

Las partes indicadas en los ejemplos son partes en peso. Las partes en volumen tienen con relación a las partes en peso la misma proporción que el litro con el kilogramo.

10.

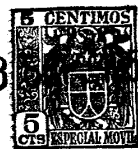
EJEMPLO 1 70 partes de hidrocioruro trifenilofosfínico se agitan, a temperatura de ambiente, con 44 partes de 5- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetilo-ciclohexeno-(1')-il-(1') $\sqrt{}$ -3-metilopentadieno-(1,4)-ol-(3) en 200 partes de alcohol absoluto durante 6 horas. La solución obtenida se gotea simultáneamente con 100 partes de solución de metilato sódico metanólica al 31% a -15° , en atmósfera de nitrógeno, a una solución de 30 partes de ácido β -formilcrotónico en 50 partes de alcohol absoluto. La mezcla se sigue agitando aún 1/2 hora a -15° y después a $+5^{\circ}$ se acidifica con 250 partes de ácido fosfórico 1,5-n. Los cristales precipitados se filtran, se lavan con agua y metanol y se secan en vacío. Se obtienen 42 partes de ácido de vitamina A en bruto del punto de fusión 170° que, después de recrystalizar una vez de metanol, muestran un punto de fusión de 178° $\lambda_{\max} 350-351 \text{ m}\mu$, $\xi = 42.000$.

15.

20.

25.

EJEMPLO 2 70 partes de hidrocioruro trifenilofosfínico se agitan, a temperatura de ambiente, con 44 partes de 5- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetilo-ciclohexeno-(1')-il-(1') $\sqrt{}$ -3-metilopentadieno-(1,4)-ol-(3) en 150 partes de alcohol absoluto



- durante 6 horas. La solución se agrega, simultáneamente con 70 partes de una solución de metilato de sodio metanólica al 31%, a -15° , en atmósfera de nitrógeno, a una solución de 25 partes de aldehído tiglínico en 25 partes de alcohol absoluto y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a -15° y después durante 12 horas a 20° . A continuación se acidifica la solución con 75 partes de ácido clorhídrico 3-n y se extrae con éter de petróleo. Los extractos de éter de petróleo se lavan hasta la reacción neutra con agua y se secan sobre sulfato de sodio. Después de destilar el éter de petróleo quedan 40 partes de un residuo aceitoso que, al enfriar en el baño de hielo, solidifica en forma cristalina. Los cristales se digieren con poco acetonitrilo y se filtran. El exerofteno en bruto, obtenido de esta manera, muestra un punto de fusión de 67° ; $\lambda_{\max}=325 \text{ m}\mu$, $\xi=45.000$ (en ciclohexano) y tiene, después de recrystalizar una vez de acetonitrilo, el punto de fusión limpio de 76° , $\lambda_{\max}=325-326 \text{ m}\mu$, $\xi=50.000$.
- EJEMPLO 3 70 partes de hidrocioruro trifenilofosfínico, 44 partes de 5- $\sqrt{2}$, 6', 6'-trimetilo-ciclohexeno-(1')-il-(1')-3-metilo-pentadieno-(1,4)-ol-(3) se agitan en 200 partes de alcohol absoluto durante 3 horas a 20 hasta 25° . Esta solución se gotea bajo nitrógeno a -30 hasta -40° simultáneamente con la solución de 9 partes de sodio en 100 partes de alcohol a una solución de 34 partes de éster etílico del ácido β -formilcrotónico. La mezcla se agita durante 1/2 hora a -10° , después durante 2 horas a $+20^{\circ}$, a continuación se acidifica con ácido clorhídrico 0,2-n y se



extrae con éter de petróleo. El extracto de éter de petróleo se lava hasta la reacción neutra y se seca sobre sulfato de sodio. Después de destilar el éter de petróleo quedan 50 partes de éster etílico del ácido

5. de vitamina A en bruto; λ_{\max} 352 m μ (en metanol), ξ = 30.500.

EJEMPLO 4 68 partes de hidrobromuro trifenilofosfínico, 44 partes de 5- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetilciclohexeno-(1')-il-(1')-3-metilo-pentadieno-(1,4)-ol-(3) y 150 partes de dimetilofornamida se agitan durante 2,5 horas a -5 $^{\circ}$ y

10. durante 16 horas a +20 $^{\circ}$. Después se enfría la mezcla a -40 $^{\circ}$.

Después de agregar 42 partes de éster etílico del ácido β -formilcrotonico se gotean 36 partes de solución de

metilato sódico metanólica al 31%. Después de 20 minutos se retira el baño de enfriamiento y la mezcla se sigue

15. agitando hasta que haya alcanzado una temperatura de +10 $^{\circ}$.

Después de acidificar con 100 partes de ácido sulfúrico al 10% se extrae la solución con éter de petróleo. Los extractos de éter de petróleo se lavan hasta la reacción neutra con agua y solución de bicarbonato sódico y se seca sobre

20. sulfato de sodio. Después de destilar el éter de petróleo quedan 50 partes como residuo aceitoso, que se destila en alto vacío, obteniéndose así 33 partes de éster etílico del ácido de vitamina A como aceite amarillo del punto de ebullición 0,1 168-172 $^{\circ}$, λ_{\max} 351-352 m μ , ξ = 38000 (metanol).

25. EJEMPLO 5 70 partes de hidrocioruro trifenilofosfínico, 44 partes de 5- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetilciclohexeno-(1')-il-(1')-3-metilo-pentadieno-(1,4)-ol-(3) y 200 partes de tetrahidrofurano absoluto se agitan durante 6 horas a 20 $^{\circ}$ hasta 25 $^{\circ}$. La solución se enfría bajo nitrógeno a -40 $^{\circ}$



5. y simultáneamente se gotean 35 partes de éster etílico del ácido β -formilcrotónico y 70 partes de una solución de metilato de sodio metanólica al 31%. Después se sigue agitando durante 1/2 hora a -30° y durante 18 horas a 20° , se acidifica con 150 partes de ácido fosfórico al 10% y la solución ácida se extrae con éter de petróleo. Después de lavar hasta la reacción neutra el extracto de éter de petróleo y destilar el éter de petróleo quedan 45 partes de residuo. Mediante destilación en alto vacío se obtienen del mismo 26 partes de éster etílico del ácido de vitamina A del punto de ebullición $K_{0,1}$ $165-170^{\circ}$.

10. EJEMPLO 6 3140 partes de trifenilofosfina, 2640 partes de vinilo- β -ionol y 800 partes de metanol se mezclan, agitando fuertemente a $+5^{\circ}$, con una solución de 450 partes de hidrocioruro en 6400 partes de metanol. La mezcla se sigue agitando durante 2 horas a $+5^{\circ}$ y durante 20 horas a temperatura de ambiente.

15. Esta solución se vierte lentamente bajo atmósfera de nitrógeno junto con una solución de 800 partes de hidróxido potásico en 4800 partes de metanol, a -20° , en una mezcla de 1850 partes de éster metílico del ácido β -formilcrotónico y 1800 partes de metanol. La mezcla de reacción se pone entonces a una temperatura de 0° y se sigue agitando aún durante 5 horas. Se obtiene así una precipitación cristalina.
20. Esta se centrifuga, se lava bien con agua y se seca. Se obtienen así 1860 partes de éster metílico del ácido de vitamina A que, después de recrystalizar una vez de metanol/acetona, tiene el punto de fusión 55° .

El filtrado de la solución de reacción se extrae



varias veces con éter de petróleo. Los extractos de éter de petróleo reunidos se lavan hasta la reacción neutra con agua, se filtra de la precipitación así obtenida y se seca sobre sulfato de sodio. Después de destilar el éter de petróleo quedan 2030 partes de aceite como residuo, que en un 50% se compone asimismo de éster metílico del ácido de vitamina A y se puede limpiar por destilación fraccionada de vía corta. Punto de ebullición 0,005 135-137°, rendimiento 920 partes.

5.

10.

El rendimiento total asciende a 2780 partes.

EJEMPLO 7 A 22 partes de vinilo-β-ionol y 26

partes de trifenilofosfina se gotea, a 20°, la solución de 3,7 partes de hidrocioruro en 80 partes de metanol. Esta mezcla se agita durante 20 horas y después se agrega,

15.

simultáneamente con la solución de 16 partes de metilato de sodio en 45 partes de metanol, bajo nitrógeno a -30°, a la solución de 18 partes de ácido β-formilcrotonico en 40 partes de alcohol. Después se interrumpe el enfriamiento. Tan pronto como la mezcla de reacción haya alcanzado una temperatura

20.

de +15° se agregan 70 partes de ácido clorhídrico 3-n acuoso. Después de 15 horas se filtra de la precipitación obtenida.

El residuo se lava bien con agua y se seca en vacío. Se obtienen 14 partes de ácido de vitamina A en bruto. De la lejía madre se pueden obtener, mezclando con agua, otras

25.

7 partes de ácido del vitamina A en bruto en forma cristalina.

Las 21 partes de ácido de vitamina A obtenidas de esta manera se recrystalizan de metanol; se obtienen 18 partes de ácido all-trans de vitamina A puro del punto de fusión 179-180°. $\chi_{\max}(\text{metanol})$ 350-351 mμ $\xi = 43.000$.



5. EJEMPLO 8 68 partes de hidrobromuro trifenilofosfínico, 44 partes de vinilo- β -ionol y 150 partes de dimetiloformamida se agitan durante 2 horas a 0° y durante 10 horas a +20°. Después se agregan 36 partes de ácido-(8) 2,6-dimetiloctatrieno-(2,4,6)-al-(1) (obtenido por saponificación del éster etílico, punto de fusión de agua-metanol 193-194°, vease patente inglesa 784.628), se agita hasta la solución a temperatura levemente aumentada y después se enfria a 0°. Ahora se agregan rápidamente
10. 100 partes de una solución de metilato de sodio en metanol que contiene 25 partes de metilato de sodio. Se inicia una fuerte reacción que se reduce por enfriamiento. Se sigue agitando aún durante 30 minutos, se enfria a 0° y se acidifica, gota a gota, con ácido sulfúrico al 10% hasta
15. la reacción ácida al congo. Se precipita así el ácido homo-isopreno de vitamina A en forma cristalina. Este se aspira, se lava con agua y se recristaliza de isopropanol. Agujas de color rojo-naranja, P.F, 180-181, λ_{max} (ciclohexano) 408 m μ , $\xi = 55.000$. El rendimiento es de 51 partes.
20. EJEMPLO 9 70 partes de hidrocioruro trifenilofosfínico se agitan con 44 partes de vinilo- β -ionol en 150 partes de alcóhol abs., durante 6 horas, a +25°. Después se agregan 36 partes de ácido-(8) 2,6-dimetilo-octatrieno-(2,4,6)-al-(1)- disueltas en 100 partes de isopropanol, y
25. enfriando a 0° se agregan bastante rápidamente 100 partes de una solución de hidróxido de sodio en etanol, que contenga 18 partes de hidróxido de sodio. Después de reducirse la fuerte reacción se sigue agitando aún durante 1 hora, se enfria a 0° y se procede como indicado en el ejemplo 8.



El rendimiento es de 42 partes.

EJEMPLO 10 En 400 partes de dimetiloformamida se suspenden 220 partes de vinilo- β -ionol y 300 partes de hidrocioruro trifenilofosfínico y se agita durante 12 horas a $+10^{\circ}$. De dos recipientes de almacenamiento separados se gotean en la solución clara, simultáneamente 174 partes de una solución de metilato de sodio metanólica al 30% y una solución de 160 partes de aldehído γ -acetoxi- α -metilcrotónico (P.E. 15⁹⁵⁻⁹⁷) en 110 partes de dimetiloformamida. La solución de reacción se mantiene, enfriando, entre -5 y -10° . Se sigue agitando durante 5 horas a 0°C y se acidifica con ácido fosfórico diluido.

La suspensión aceitosa, de color amarillo claro, ^{ahora} se extrae/con éter de petróleo. El extracto de éter de petróleo se lava con agua, se seca con sulfato de sodio se filtra, el filtrado se concentra por evaporación a un volumen de aprox. 400 partes. Este extracto de éter de petróleo se filtra a través de una columna de óxido de aluminio (actividad 2 hasta 3 según Brockmann). El filtrado se libera bajo nitrógeno en vacío del éter de petróleo y en una instalación de destilación de vía corta a 70°C y 0,0001 Torr de las partes de ebullición baja. El residuo restante es de 150 partes y muestra λ_{max} 324 hasta 325 $\text{m}\mu$, $\xi=33.000$ (isopropanol). El concentrado de acetato de vitamina A, así obtenido, se puede seguir limpiando por absorción cromatográfica. 50 partes se disuelven en 75 partes de hexano y se cromatografía en óxido de aluminio (según Brockmann, actividad 3 hasta 4). Después de una fracción de cabeza, que esencialmente se compone de material inicial sin reaccionar, se eluye acetato all-trans de



vitamina A puro, que, al reposar en poco metanol a +52, cristaliza parcialmente. Punto de fusión 57 hasta 58°C, $\lambda_{\max}^{325 \text{ m}\mu}$, $\xi = 47.000$ (isopropanol), el rendimiento es de 32 partes.

5.

EJEMPLO 11. 220 partes de vinilo- β -ionol

se disuelven en 700 partes de dimetiloformamida y después de agregar 330 partes de hidrobromuro trifenilofosfínico se agita durante 36 horas, conduciendo nitrógeno por encima, a temperatura de ambiente. Después de agregar

10.

100 partes de α -metilo-acroleina se enfria a 0° y rápidamente se gotea una solución de 54 partes de metilato sódico en 180 partes de metanol. Se agita aún durante 3

15.

horas a temperatura de ambiente, se cubre con 300 partes de éter de petróleo y se agregan 150 partes de un ácido fosfórico al 10%. Después de mezclar bien se separa la solución de éter de petróleo de color amarillo claro.

20.

Esta medida se repite tres veces, las soluciones de éter de petróleo reunidas, se lavan varias veces, bien con agua y se seca a -5°C durante 12 horas sobre sulfato sódico. Después de la filtración se destila. Se obtienen 167 partes de 8- $\sqrt{2^{\circ}, 6^{\circ}, 6^{\circ}}$ -trimetilociclohexeno-(1 $^{\circ}$)-il-(1 $^{\circ}$)-2,6-dimetilooctatetraeno-(1,3,5,7) del punto de ebullición P.E. 0,05 134 hasta 138° λ_{\max} (hexano) 319 $\text{m}\mu$, $\xi = 44.000$ como aceite amarillo claro muy auto-oxidable.

25.

EJEMPLO 12 110 partes de 5- $\sqrt{2^{\circ}, 6^{\circ}, 6^{\circ}}$ -trimetilociclohexeno-(2 $^{\circ}$)-ilideno-(1 $^{\circ}$)- $\sqrt{3}$ -metilo-pentadieno-(1,3)

se agitan en 200 partes de dimetiloformamida con 140 partes de tritolilofosfina durante 36 horas a temperatura de ambiente; después se agregan 18 partes de hidrocioruro, disuelto en 100 partes (el contenido de HCl calculado

30.

243930



- 24 -

por volumetría) y se agita durante 3 horas. Se forma una solución clara que, después de agregar 40 partes de éster etílico de ácido fórmico, se enfria a 0°C y rápidamente se mezcla con una solución de 30 partes de metilato de sodio en 100 partes de metanol. Después se agita aún durante 12 horas a temperatura de ambiente, se cubre con 250 partes de éter de petróleo y se sigue procediendo en forma análoga a lo descrito en el ejemplo 11.

10. Se obtienen 52 partes de 6- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetilociclohexeno-(1')-il-(1')-1-étoxi-4-metilo-hexatrieno-(1,3,5) del punto de ebullición P.E._{0,05} 110 hasta 113°C.

15. EJEMPLO 13 110 partes de vinilo- β -ionol se mezclan con 150 partes de hidrocioruro trifenilofosfínico y después de agregar 200 partes de dimetiloformamida se agita durante 48 horas a temperatura de ambiente. La solución clara se enfria a +5°C y por separado se gotea una solución de 60 partes de α -metilo- β -etoxi-acroleina en 60 partes de dimetiloformamida y una solución que contenga 28 partes de metilato sódico en 90 partes de metanol. Se agita durante 5 horas a temperatura de ambiente, se cubre con 150 partes de benzol, se agregan entonces 100 partes de agua y se separa la capa benzólica. La fase acuosa se extrae aún varias veces con éter de petróleo. Las soluciones benzol/éter de petróleo reunidas se lavan con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra a través de una pequeña columna de óxido de aluminio (estandarizado según Brockmann) El filtrado se destila en alto vacío.

25. Se obtienen 65 partes de 8- $\sqrt{2',6',6'}$ -trimetilociclohexeno-(1')-il-(1')-2,6-dimetilo-1-etoxi-octatetraeno-(1,3,5,7) del punto de ebullición P.E._{0,001} 135-140°C.



- EJEMPLO 14 110 partes de vinilo- β -ionol se disuelven en 250 partes en volumen de dimetiloformamida y se introducen 135 partes de trifenilofosfina, agitándose hasta la solución clara. Después de enfriar a 0°, se
5. gotean 150 partes en volumen de metanol, donde se han disuelto 18 partes de gas de ácido clorhídrico, y se agita durante 8 horas a 0°. Se agregan entonces 60 partes de aldehído α -metilo- γ -etoxi-crotónico (obtenido por reacción de acetal dietílico de aldehído etoxiglicólico
10. con éter propeniletílico en presencia de cloruro de cinc e hidrólisis ácida del producto de reacción, aceite incoloro de olor algo penetrante del punto de ebullición P.E. ¹⁵ 74 hasta 78°C) y bastante rápidamente se gotea una solución de 35 partes de etilato sódico en 100 partes de
15. alcohol. Se agita aún durante 30 minutos a temperatura de ambiente y se añaden 100 partes en volumen de ácido sulfúrico al 10%. Mediante extracción con éter de petróleo se aísla el producto de reacción. La solución de éter de petróleo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y
20. se filtra a través de una columna con óxido de aluminio (400 partes) (actividad según Brockmann 3). Del filtrado se recoge la parte que con tricloruro antimónico en cloroformo en la prueba de gota da un color azul centauro puro. Después de evaporar el disolvente en vacío se obtiene un aceite
25. viscoso amarillo oro que se compone del éter etílico de vitamina A, λ_{\max} 325 m μ (hexano), $\epsilon=31.000$ rendimiento 47 partes.

- EJEMPLO 15 110 partes de vinilo- β -ionol se disuelven en 250 partes en volumen de dimetiloformamida
30. y después de agregar 150 partes de hidrocioruro de trifenilo-

39



- 26 -

243030

- fosfínico se agita durante 8 horas a $+5^{\circ}$. Se agregan 24 partes de acetiluro sódico se enfria a -5° y se agita durante 48 horas a esta temperatura. La solución se tiñe violeta oscuro. Se agregan 70 partes de éster metílico de
5. ácido β -formilcrotónico disuelto en 100 partes de dimetilformamida y se agita durante 12 horas a temperatura de ambiente. Se cubre con éter de petróleo, se agregan 150 partes en volumen de ácido fosfórico al 10% y la solución de éter de petróleo amarilla oscura se separa.
10. La solución ácido fosfórica se extrae varias veces con éter de petróleo y, después de lavar con agua, se seca sobre sulfato sódico. El éster de petróleo se destila en vacío y el residuo se destila en alto vacío. Se obtienen 95 partes de éster metílico de ácido all-trans de vitamina A del punto de ebullición P.E. 0,001 $138-142^{\circ}$. $\lambda_{\max}(\text{metanol})$ 351-352 m μ , $\epsilon = 36.000$.
15. EJEMPLO 16 70 partes de hidrocloruro trifenilfosfínico, 44 partes de 5- $\sqrt{2}$, 6', 6'-trimetilciclohexeno-(1')-11-(1')-3-metilopentadieno-(1,4)-ol-(3) y 150 partes de metanol se agitan durante 10 horas a prox. 20° . La solución amarilla clara se enfria a -15° y de dos embudos goteadores separados se gotean simultáneamente 70 partes de solución de metilato sódico metanólica al 31% y una solución de 34 partes de aldehído γ -acetoxi- α -metilcrotónico en 50 partes de metanol, bajo nitrógeno. Se agita aún durante 2 horas a -10° y durante 12 horas a aprox. 20° . La solución de reacción oscura se acidifica con 75 partes de ácido clorhídrico 3-n y se extrae con éter de petróleo. Los extractos de éter de petróleo se lavan hasta la reacción neutra con agua y
- 20.
- 25.



5. y se secan sobre sulfato de sodio. La solución de éter de petróleo amarillo claro se concentra por evaporación ahora, después de agregar 0,3 partes de α -tocoferol, en corriente de nitrógeno, a aprox. 150 partes en volumen y se filtra a través de una columna de óxido de aluminio pequeña (actividad según Brockmann 2-3). El filtrado se libera en vacío del éter de petróleo. En una instalación de destilación de vía corta se destilan los componentes de bajo punto de ebullición a 0,0001 Torr y aprox. 65-70°.
10. El residuo es de 71 partes y muestra λ_{\max} 324-325 m μ , ϵ = 31.500 (isopropanol). Para la ulterior limpieza se disuelve el concentrado de acetato de vitamina A, así obtenido, en 60 partes de hexano y se cromatografía en óxido de aluminio (actividad 3-4 según Brockmann). Después
15. de una fracción de cabeza, que esencialmente se compone del producto de deshidratación del vinilo- β -ionol, se eluye el acetato all-trans de vitamina A puro que, al dejar reposar en poco metanol a +5°, cristaliza parcialmente. Punto de fusión 57-58°, λ_{\max} 325 m μ , ϵ = 48000 (isopropanol).
- 20.

- EJEMPLO 17 360 partes de hidrocloruro trifenilofosfínico, 220 partes de 5-(2',6',6'-trimetilo-ciclohexeno(1')-il-(1'))-3-metilo-pentadieno-(1,4)-ol-(3) y 800 partes de metanol se agitan durante 90 horas a temperatura de ambiente. Esta solución se gotea simultáneamente con 370 partes de potasa cáustica metanólica 6,2-n, bajo nitrógeno, a una solución enfriada a -40° de 150 partes de éster etílico del ácido β -formilcrotonico en 160 partes de metanol. Se sigue agitando aún durante 45 minutos a -30°
- 25.



y durante 4 horas a temperatura de ambiente. Se agregan ahora 400 partes de éter de petróleo y se filtra de la precipitación así obtenida. El filtrado se mezcla con 500 partes de agua y se extrae con éter de petróleo. Los extractos de éter de petróleo reunidos se lavan neutral con agua, ácido sulfúrico al 5% y solución de carbonato sódico y se seca sobre sulfato de sodio. Después de destilar el éter de petróleo quedan 220 partes de éster etílico del ácido de vitamina A en bruto en el residuo como aceite amarillo. λ_{max} 353 m μ (en metanol); ϵ = 29.600.

5. EJEMPLO 18 52 partes de trifenilofosfina y 52 partes de vinilo- β -ionol se mezclan y a 45 $^{\circ}$, bajo atmósfera de nitrógeno, se gotean 150 partes en volumen de ácido sulfúrico metanólico 1,4-n. Se agita durante 10 horas a temperatura de ambiente, se agregan 45 partes de éster butílico del ácido β -formilcrotonico disuelto en 60 partes de metanol y se gotean 200 partes en volumen de solución de amoniaco metanólico 3-n a 0 $^{\circ}$. Después de agitar durante 40 horas a temperatura de ambiente se extrae continuamente con éter de petróleo, hasta que el extracto no muestra ninguna reacción de color con la reacción Carr-Price. El extracto de éter de petróleo se lava bien con agua, se seca sobre sulfato de sodio y el éter de petróleo se destila en vacío. Se obtienen 38 partes de éster butílico del ácido de vitamina A en bruto; λ_{max} 353 m μ , ϵ = 16.000. Una prueba se saponifica alcalinamente y suministra el ácido all-trans de vitamina A del punto de fusión 179-180 $^{\circ}$ (de ciclohexano).

10. EJEMPLO 19 45 partes de vinilo- β -ionol, 51 partes de trifenilofosfina y 70 partes de metanol, se mezclan y a



243930

- +10° - +12° se gotean a 150 partes de volumen de una solución metanólica 1,3-n de ácido p-toluolsulfónico. Se agita durante 24 horas a temperatura de ambiente, se agregan 25 partes de éster metílico del ácido β -formilcrotónico y se mezcla con 18 partes de piperidina. Se origina una reacción exotérmica después de cuyo cese se sigue agitando aún durante 8 horas a temperatura de ambiente. La solución de reacción se mezcla con 45 partes de agua y se extrae continuamente con éter de petróleo. El extracto de éter de petróleo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora en vacío. El residuo se compone de éster metílico del ácido de vitamina A, Punto de ebullición 0,005 150-155°. Rendimiento 17 partes.
- EJEMPLO 20 A una mezcla de 70 partes de vinilo- β -ionol y 78 partes de trifenilofosfina se gotean a 0°C, 225 partes en volumen de ácido clorhídrico metanólico 1,4-n. La mezcla se agita durante 5 horas a temperatura de ambiente y después se gotea simultáneamente con la suspensión de 12 partes de hidróxido de calcio en 90 partes de metanol, a -25°, a la solución de 45 partes de éster metílico del ácido β -formilcrotónico en 50 partes de metanol. La solución de reacción se agita aún durante 16 horas a temperatura de ambiente y después se extrae varias veces con éter de petróleo. Los extractos de éter de petróleo reunidos se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio. Después de destilar el éter de petróleo quedan 30 partes de éster metílico del ácido de vitamina A en bruto como residuo aceitoso. $\lambda_{\max} = 354 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 19.200$.
- EJEMPLO 21 100 partes de vinilo- β -ionol se disuelven en 250 partes de dimetiloformamida, se agregan 200 partes

243930



- 30 -

- de hidroyoduro trifenilofosfínico (obtenido de trifenilofosfina y ácido yodhídrico) y se agita durante 4 horas a +5°. Ahora se le agrega una solución de 50 partes de éster etílico de ácido glioxílico en 50 partes en volumen de dimetiloformamida, se enfría a 0° y se mezcla rápidamente
5. con 87 partes en volumen de una solución metanólica al 30% de metilato de sodio. Se agita aún durante 5 horas a temperatura de ambiente, se agregan 100 partes en volumen de una solución al 10% de ácido fosfórico y se extrae a
10. fondo con éter de petróleo. La solución de éter de petróleo se lava con agua, con solución de tiosulfato de sodio al 5% y nuevamente con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio se destila el éter de petróleo en vacío y el residuo se fracciona en alto vacío. Se obtienen 60 partes
15. de éster etílico de 7-(2',2',6'-trimetilo-ciclohexeno-(1')-il-(1'))-5-metilo-heptatrieno-(2,4,6)-ácido-(1) del punto de ebullición P.E._{0,05} 110-112°.

- EJEMPLO 22 110 partes de vinilo-β-ionol se suspenden con 180 partes de hidrobromuro trifenilofosfínico
20. en 200 partes de éster acético y se agita a temperatura de ambiente durante 20 horas. Sin aislar la precipitación obtenida se destila el éster acético y el residuo, parcialmente cristalino, se suspende en 250 partes en volumen de éter absoluto. La suspensión se enfría a 0°. y agitando
25. fuertemente se agrega lentamente una solución de 60 partes de fenilo de litio en 250 partes en volumen de éter absoluto. La solución etérica violeta oscuro, turbia, se mezcla ahora con una solución de 30 partes de aldehído glicólico en 80 partes de benzol abs. Se forma una fuerte

243930s



- 31 -

reacción exotérmica y el color violeta casi desaparece. Se sigue agitando aún durante 5 horas y se vierte sobre hielo y ácido fosfórico al 10% en exceso. La solución etérica se separa, se lava con agua y después de secar sobre sulfato de sodio, se libera en vacío del disolvente.

5. El residuo se suspende en 200 partes en volumen de éter de petróleo, se deja reposar durante 12 horas a -5° , se filtra del óxido trifenilofosfínico precipitado y el filtrado se destila. Con el punto de ebullición $0,001=120^{\circ}$ se obtienen 48 partes de 7-(2',6',6'-trimetilo-ciclohexeno-(1')-il-(1'))-5-metilo-heptatrieno-(2,4,6)-ol-(1).

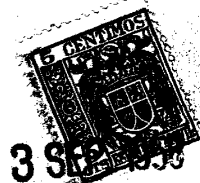
El éster del ácido β -antraquinona-carboxílico de este alcohol, preparado en la forma usual, forma cristales amarillos (de acetona) del punto de fusión $152-154^{\circ}$.

15. EJEMPLO 23 110 partes de vinilo- β -ionol y 180 partes de hidrobromuro trifenilofosfínico se suspenden en 200 partes de acetonitrilo y se agita durante 5 horas hasta la solución clara a temperatura de ambiente. El acetonitrilo se destila en alto vacío y el residuo, como melaza, se suspende en 200 partes en volumen de benzol. A $+5^{\circ}$ se gotea a esta suspensión una solución de 65 partes de bromuro de etilo-magnesio en 200 partes de éter absoluto. Se agita durante 36 horas a temperatura de ambiente y entonces se agrega una solución de 60 partes de aldehído tiglicino en 60 partes de benzol. Después de reposar durante la noche se vierte sobre hielo y ácido fosfórico en exceso y el producto de reacción se aísla en forma conocida. Se obtienen 105 partes de axerofteno del punto
- 20.
- 25.



de ebullición 0,001 132-135°.

- EJEMPLO 24 55 partes de vinilo- β -ionol se suspenden con 90 partes de hidrobromuro trifenilofosfínico en 200 partes de acetonitrilo y se agita hasta la solución clara. Después se vaporiza el acetonitrilo en vacío y el residuo aceitoso viscoso se suspende en benzol absoluto. A esta suspensión se agrega una suspensión de amida de sodio finamente pulverizado (15 partes) en benzol. Bajo exclusión de humedad y en una atmósfera de argón se agita durante 48 horas a temperatura de ambiente. Ahora se filtra la suspensión turbia, violeta, bajo argón y el filtrado se mezcla con 30 partes de éster metílico del ácido β -formilcrotónico disuelto en 50 partes en volumen de benzol. Se agita durante 5 horas, se vierte entonces sobre hielo y ácido fosfórico en exceso y el éster metílico del ácido de vitamina A formado se aísla en forma conocida. El rendimiento es de 22 partes.
- EJEMPLO 25 140 partes de hidrocloreuro trifenilofosfínico se agitan con 88 partes de 5-(2',6',6'-trimetilciclohexeno-(1')-il-(1'))-3-metilo-pentadieno-(1,4)-ol-(3) (vinilo- β -ionol) en 400 partes de alcóhol absoluto durante 6 horas a temperatura de ambiente. La solución obtenida se agrega lentamente, con 200 partes en volumen de una solución de metilato de sodio metanólica al 31%, a una solución de 22 partes de all-trans-2,7-dimetilooctatrieno-(2,4,6)-dial-(1,8) disuelto en 300 partes en volumen de dimetiloformamida. La temperatura de reacción se mantiene mediante enfriamiento entre +5° y +10°. Terminada la adición se agita aún durante 1 hora a temperatura de ambiente y entonces se aspira de la



β -carotina precipitada. Se obtienen 27 partes de all-trans- β -carotina que, después de recrystalizar una vez de benzol/alcóhol, es de punto de fusión puro, P.F. 179 hasta 180, λ_{\max} (en hexano) 452 m μ (ϵ =149.000). y 481 m μ (ϵ =137.000).

5. De la lejía madre se pueden aislar aún 5 partes de all-trans- β -carotina si ésta se mezcla con ácido mineral diluido, se extrae con benzol y la solución benzólica se hierve con algo de yodo durante 6 horas bajo refrigeración al reflujo. La solución benzólica rojo oscuro se lava entonces con agua, con solución de tiosulfato sódico diluido y nuevamente con agua y se concentra por evaporación a aprox. 20 partes en volumen. Al agregarse mezcla de metanol/alcóhol (4:1) se precipita, al reposar, la all-trans- β -carotina. El rendimiento total es de 32 partes.

15. EJEMPLO 26 140 partes de hidrocioruro trifenilofosfínico se agitan con 88 partes de vinilo- β -ionol en 400 partes de alcóhol absoluto, durante 5 horas a 25°. Esta solución se vierte lentamente, junto con una solución de 18 partes de sodio metálico en 200 partes de alcóhol abs., a una solución de 22 partes de 4-cis-2,7-dimetilooctatrieno-

20. (2,4,6)-dial-1,8 en 200 partes de dimetilformamida. La temperatura de reacción se mantiene a 45°. Después de 3 horas de agitar en la oscuridad, especialmente bajo la exclusión de la luz del sol, se aspira. Se obtienen 18

25. partes de 15,15-cis- β -carotina, agujas rojas, que, después de recrystalizar de benzol/metanol, funden a 150°, λ_{\max} en hexano 338 m μ (ϵ =50.000); 449 m μ (ϵ =76.000). De la lejía madre se obtienen, después de un tratamiento análogo al descrito bajo el ejemplo 25, aún 17 partes de all-trans-

30. β -carotina del punto de fusión 179°.



- EJEMPLO 27 136 partes de hidrobromuro trifenilfosfínico, 88 partes de vinilo- β -ionol y 300 partes de dimetiloformamida se agitan durante 2,5 horas a -5° y durante 16 horas a $+20^{\circ}$. Después se agregan 25 partes de
5. 2,7-dimetilo-octatrieno-(2,4,6)-dial-(1,8) y se agita hasta que se presente una solución clara. Sin enfriamiento exterior se agregan rápidamente, agitando fuertemente, 108 partes en volumen de una solución de metilato sódico metanólico al 31%. Se origina una fuerte reacción y la
10. temperatura en el recipiente de reacción asciende hasta 50° . Sin enfriar se agita aún durante 1 hora y entonces se enfria a 0° . La β -carotina formada cristaliza y se aspira. Se lava con una mezcla de alcohol/metanol (aprox. 1:3). Los cristales de β -carotina, que contienen algo de
15. sal inorgánica, se recristalizan de benzol/metanol. Se obtienen así 42 partes de all-trans- β -carotina pura del P.F. $179-180^{\circ}$. De la lejía madre cristaliza aún algo de β -carotina. Después de un tratamiento análogo al descrito en el ejemplo 25, se obtienen nuevamente 12 partes de
20. all-trans- β -carotina pura. El rendimiento total es de 54 partes.

- EJEMPLO 28 136 partes de hidrobromuro trifenilfosfínico, 88 partes de vinilo- β -ionol y 300 partes de dimetiloformamida, se agitan durante 3 horas a 0° y durante
25. 12 horas a temperatura de ambiente. Después se agregan 25 partes de 2,7-dimetilooctadieno-(2,6)-in-(4)-dial-(1,8) y se agita hasta la disolución. Agitando fuertemente se agregan ahora rápidamente 108 partes en volumen de una solución de metilato de sodio metanólica al 31%. La



243930

temperatura de reacción asciende a 50°. Se agita hasta enfriar y se agregan 500 partes de una mezcla de alcohol/metanol (1:3) y se deja reposar durante 5 horas a 0°. La 15,15'-dehidro-β-carotina cristalizada se aspira y se

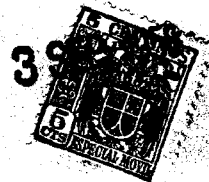
5. recristaliza de benzol/metanol; hojitas de color bermejo, F. 154°. λ_{max} (hexano) 433 hasta 434 m μ (ϵ =115.000); 457 hasta 458 m μ (ϵ =93.000); el rendimiento es de 39 partes.

De la lejía madre se pueden obtener aún ulteriores cantidades de 15,15'-dehidro-β-carotina.

10. En los ejemplos solo se ha aclarado el empleo de la trifenilofosfina y de sus sales, ya que este triarilofosfina más simple se puede obtener en forma especialmente sencilla. La invención no está, sin embargo, limitada a la trifenilofosfina, ya que también otras triarilofosfinas, ante
15. todo trialquiloarilofosfinas son fácilmente accesibles y se pueden emplear con éxito en las reacciones descritas en los ejemplos y en otras reacciones, según la presente invención. Las trialquiloarilofosfinas son fosfinas de restos arílicos, especialmente restos fenílicos que están sustituidos por restos alquílicos bajos, por ejemplo, por restos metílicos ó etílicos.
- 20.

N O T A

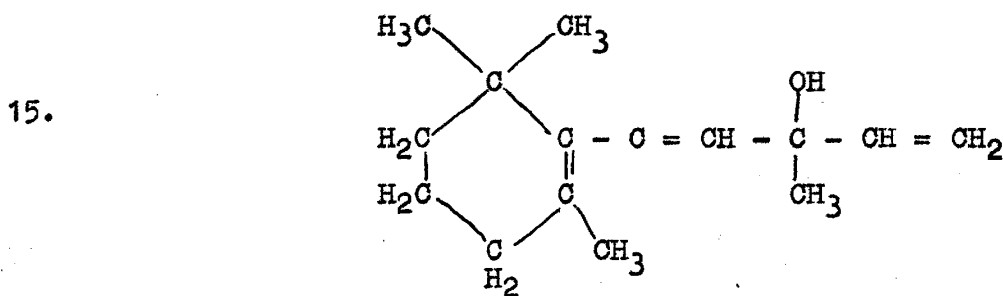
25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente,



presentada en Alemania con fecha 3 de septiembre de 1958, nº B 45.902, acogándose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento,

5. y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie β -ionilideno-etilideno"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1ª.- Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie β -ionilideno-etilideno, caracterizado porque 5- $\langle 2',6',6'$ -trimetilciclohexeno-(1')-il-(1') \rangle -3-metilo-pentadieno-(1,4)-ol-(3) (vinilo- β -ionol)



20. se reacciona con una triarilofosfina ó tri(alquilo sustituida)arilofosfina y un donador de protones ó una sal hidro de una triarilofosfina ó tri(alquilo sustituida) arilofosfina, por una parte, y con un compuesto oxo bajo mediación de aceptador de protones, por otra parte.

25. 2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque el vinilo- β -ionol se reacciona con ésteres del ácido fórmico de compuestos hidroxílicos alifáticos que contengan de 1 a 8 átomos de carbono ó compuestos hidroxílicos aromáticos que contengan de 6 a 8



átomos de carbono.

- 3^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el vinilo- β -ionol, se reacciona con cetonas alifáticas.
5. 4^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el vinilo- β -ionol, se reacciona con aldehidos alifáticos.
10. 5^a.- Procedimientos, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque el vinilo- β -ionol, se reacciona con aquellos compuestos oxo alifáticos que por lo menos en la posición α - β tengan una unión carbono-carbono insaturada.
15. 6^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 5^a, caracterizado porque el vinilo- β -ionol, se reacciona con compuestos oxo conjugadamente insaturados.
- 7^a.- Procedimientos, según lo especificado en la reivindicación 4^a, caracterizado porque el vinilo- β -ionol, se reacciona con dialdehidos.
20. 8^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 5^a, caracterizado porque el vinilo- β -ionol, se reacciona con dialdehidos.
- 9^a.- Procedimientos, según lo especificado en la reivindicación 6^a, caracterizado porque el vinilo- β -ionol, se reacciona con dialdehidos.
25. 10^a.- Procedimientos, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque como donadores de protones se emplean ácidos orgánicos ó como sales hidro de la triarilofosfina sales de ácidos inorgánicos.
30. 11^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque como aceptores de



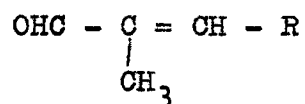
protones se emplean bases inorgánicas.

12^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque como aceptores de protones se emplean compuestos metalorgánicos.

5. 13^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque la reacción se realiza en disolventes fuertemente polares, tales como dimetilformamida, acetonitrilo, metanol, éster acético o nitrobenzol.

10. 14^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque se trabaja a temperaturas entre -20°C y +30°C.

15. 15^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 5^a, caracterizado porque el vinilo-β-ionol se reacciona con un aldehído de la fórmula.



20. donde R significa un grupo CH₂OH, un grupo CH₂OH esterificado con un ácido alifático ó aromático que muestre de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo CH₂OH esterificado con un compuesto hidroxílico que muestre de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo COOH, un grupo COOH esterificado con un compuesto hidroxílico que muestre de 1 a 8 átomos de carbono ó un grupo CH₃.

25. 16^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 6^a, caracterizado porque el vinilo-β-ionol, se reacciona con ácido-2,6-dimetilooctatrieno-(2,4,6)-al-(1) ó su éster de un compuesto hidroxílico que muestre de



1 a 8 átomos de carbono.

5. 17^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 9^a, caracterizado porque el vinilo- β -ionol, se reacciona con 2,7-dimetilo-octatrieno-(2,4,6)-dial-(1,8) ó 2,7-dimetilooctadieno-(2,6-in-(4)-dial-(1,8).

10. 18^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 6^a, caracterizado porque el vinilo- β -ionol se reacciona con aquellos compuestos oxo conjugadamente insaturados, que lleven grupos metílicos como restos laterales en la cadena alifática.

19^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 18^a, caracterizado porque el vinilo- β -ionol, se reacciona con compuestos oxo, cuya cadena alifática cuente de 4 a 30 átomos de carbono.

15. 20^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado, porque como donador de protones se emplea halogenuro de hidrógeno.

20. 21^a.- Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie β -ionilideno-etilideno; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

3 SEP. 1958

BADISCHE ANILIN-& SODA-FABRIK, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI

