



254073

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE COMPUESTOS ALIFÁTICOS INSATURADOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., Sociéte Anonyme, residente en BASILEA (Suiza).

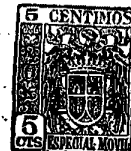
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la fabricación de compuestos alifáticos insaturados y a nuevos compuestos proporcionados por este procedimiento. Más particularmente, se refiere a un nuevo procedimiento y a nuevos intermediarios para la síntesis de uno de los aceites grasos esenciales, es decir, el ácido araquidónico, que tiene importancia alimenticia.

El procedimiento a que se refiere el invento que aquí se expone comprende el condensar decadiina-(1,4) con 1-bromo-9-cloro-nonadiina-(2,5) mediante una reacción metaloorgánica

254073



y, si se desea, e hidrogenar parcialmente la 1-cloro-nonadecatetraína-(4,7,10,13) obtenida, con lo que se forma 1-cloro-nonadecatetraeno-(4,7,10,13), y, si se desea, el carbonatar este último para formar ácido araquidónico.

5. Una modalidad práctica de ejecución de la primera etapa de la síntesis comprende el hacer reacción decadiína-(1,4) con un reactivo Grignard, de preferencia en un disolvente orgánico inerte tal como el éter, y el condensar el halogenuro resultante de decadiin-(1,4)-il-(1) magnesio con 1-bromo-9-cloro-nonadiína-(2,5) en presencia de una sal cuprosa, por ejemplo de un halogenuro cuproso tal como el cloruro cuproso y el cianuro cuproso, y en el mismo disolvente orgánico que se usa en la reacción Grignard. El átomo de bromo en la 1-bromo-9-cloro-nonadiína-(2,5) reacciona de preferencia hacia el átomo de cloro, conduciendo así a la formación de 1-cloro-nonadecatetraína-(4,7,10,13).
- 10.
- 15.

- La hidrogenación parcial de la segunda etapa de la síntesis se efectúa convenientemente haciendo reaccionar 1-cloro-nonadecatetraína-(4,7,10,13) con aproximadamente cuatro proporciones molares de hidrógeno elemental en presencia de un catalizador de hidrogenación que tenga destacada selectividad para catalizar la hidrogenación de un enlace acetilénico hacia la fase olefínica. Los catalizadores selectivos de hidrogenación necesarios para esta operación son bien conocidos por los expertos en la especialidad. Un catalizador conveniente es el catalizador de carbonato de paladio-plomo-calcio que contiene 5% de paladio.
- 20.
- 25.

- Una modalidad específica del procedimiento para la carbonatación que representa la última etapa de la síntesis comprende el hacer reaccionar 1-cloro-nonadecatetraeno-(4,7,10,13)
- 30.

254073



con magnesio activado, con lo cual se forma cloruro de nonadecatetraen-(4,7,10,13)-il-(1)-magnesio, y el hacer reaccionar este último con anhídrido carbónico e hidrolizar, con lo que se forma ácido all-cis-eicosatetraen-(5,8,11,14)-oico (ácido araquidónico).

5.

El ácido araquidónico obtenido según el procedimiento a que se refiere este invento puede convertirse en araquidonato de metilo para fines de identificación. La esterificación a que se ha hecho referencia puede efectuarse convenientemente haciendo reaccionar ácido araquidónico en un disolvente orgánico inerte, tal como el éter, con diazometano. El araquidonato de metilo así preparado, a base de ácido araquidónico producido de conformidad con el invento, no difiere materialmente del araquidonato de metilo aislado de las fuentes naturales.

10.

El invento se refiere también a un procedimiento para la producción de 1-bromo-9-cloro-nonadiina-(2,5) que comprende el condensar 1-bromo-6-cloro-hexina-(2) mediante una reacción metalorgánica con alcohol propargílico o alcohol propargílico hidroxibloqueado, para producir 1-hidroxi-9-cloro-nonadiina-(2,5) y, respectivamente, 1-hidroxi-9-cloro-nonadiina-(2,5) hidroxibloqueado, el eliminar el grupo bloqueador, si está presente, y el hacer reaccionar la 1-hidroxi-9-cloro-nonadiina-(2,5) obtenida con un agente bromador.

15.

En el caso de que se emplee como reactivo alcohol propargílico libre, una modalidad conveniente de ejecución es la que comprende el hacer reaccionar alcohol propargílico con un poco más de dos veces su proporción molar de un reactivo Grignard en un medio disolvente orgánico inerte que contenga suficiente tetrahidrofurano para hacer soluble el derivado magné-

20.

25.

En el caso de que se emplee como reactivo alcohol propargílico libre, una modalidad conveniente de ejecución es la que comprende el hacer reaccionar alcohol propargílico con un poco más de dos veces su proporción molar de un reactivo Grignard en un medio disolvente orgánico inerte que contenga suficiente tetrahidrofurano para hacer soluble el derivado magné-

30.



254078

- sico resultante del alcohol propargílico, con lo cual una proporción molar del reactivo Grignard sirve en realidad para proteger o bloquear el grupo hidroxilo del alcohol propargílico, mientras la segunda proporción molar reemplaza el hidrógeno acetilénico por halogenuro magnésico. El compuesto resultante de halogenuro organomagnésico se condensa luego con 1-bromo-6-cloro-hexina-(2) en el mismo medio solvente orgánico inerte, en presencia de una sal cuprosa, por ejemplo de un halogenuro cuproso tal como el cloruro cuproso o el cianuro cuproso.
5. En el caso de que se emplee un alcohol propargílico protegido, por ejemplo 2-propargiloxi-tetrahidropirano, también es conveniente actuar en un medio solvente orgánico inerte que contenga suficiente tetrahidrofurano para solubilizar el intermediario resultante que contiene magnesio. En este caso,
10. únicamente se necesita emplear un ligero exceso sobre una proporción molar de reactivo Grignard, por cuanto el grupo hidroxilo del reactivo de alcohol propargílico está ya protegido. Los expertos en la especialidad observarán que, aunque aquí se hace referencia al tetrahidropirano específicamente en
15. calidad de grupo protector, pueden emplearse otros grupos protectores. El grupo bloqueador puede eliminarse por alcoholólisis catalizada por ácido, por ejemplo tratando al reflujo con metanol el compuesto bloqueado en presencia de ácido p-toluen-sulfónico. Un método conveniente para la bromación es el que
20. comprende hacer reaccionar 1-hidroxi-9-cloro-nonadecina-(2,5) con bromuro fosfórico en un disolvente orgánico inerte. Pueden utilizarse otros agentes bromadores, por ejemplo ácido bromhídrico, bromuro de tionilo, etc.

La 1-bromo-6-cloro-hexina-(2) empleada como materia de partida, puede prepararse mediante el procedimiento siguiente

30.

254078



- La primera etapa de este proceso comprende el hacer reaccionar un alcohol propargílico hidroxiprotegido con 1-bromo-3-cloro-propano mediante una reacción metaloorgánica, por ejemplo convirtiendo el alcohol propargílico hidroxiloprotegido en un derivado del mismo, en el cual el hidrógeno acetilénico esté substituído por un metal, condensando luego el derivado metálico resultante con 1-cloro-3-bromo-propano mediante eliminación del bromuro metálico, con lo que se forma 1-hidroxi-6-cloro-hexina-(2) hidroxibloqueado. Una modalidad conveniente de ejecución es la que comprende el hacer reaccionar 2-propargiloxi-tetrahidropirano con amida lítica en amoniaco líquido y el condensar el derivado lítico resultante en el medio amónico líquido con 1-bromo-3-cloro-propano para formar 2- $\sqrt{6}$ '-cloro-hexin-(2')-iloxi $\sqrt{7}$ -tetrahidropirano. La segunda etapa del procedimiento para la producción de 1-bromo-6-cloro-hexina-(2) comprende el eliminar el grupo bloqueador del intermediario obtenido en la primera etapa. En el caso del 1- $\sqrt{6}$ '-cloro-hexin-(2')-iloxi $\sqrt{7}$ -tetrahidropirano, esta operación se efectúa convenientemente mediante alcohólisis catalizada por ácido, por ejemplo tratando al reflujo con metanol el compuesto bloqueado en presencia de ácido p-toluensulfónico. Con la eliminación del grupo protector, se obtiene la 1-hidroxi-6-cloro-hexina-(2) libre deseada. La tercera y última etapa del procedimiento para la producción 1-bromo-6-cloro-hexina-(2) comprende el hacer reaccionar el intermediario obtenido en la segunda etapa con un agente bromador. Una modalidad conveniente de ejecución es la que comprende el hacer reaccionar 1-hidroxi-6-cloro-hexina-(2) con tribromuro fosfórico en un disolvente inerte. Si se desea pueden emplearse otros agentes bromadores, por ejemplo ácido bromhídrico, bro-
5.
10.
15.
20.
25.
30.



254073

muro de tionilo, etc.

- La decadiina-(1,4) empleada como material de partida en el procedimiento de este invento, puede producirse condensando heptina-(1) con halogenuro de propargilo mediante una reacción metaloorgánica. Una modalidad conveniente de ejecución es la que comprende el hacer reaccionar heptina-(1) con un reactivo Grignard en un disolvente orgánico inerte, tal como el éter, y el condensar el derivado halogenuro magnésico de heptina-(1) resultante con bromuro propargílico en el mismo disolvente, en presencia de cloruro cuproso. Este invento se explica con mayor detalle mediante el ejemplo que se da a continuación, el cual sirve para ilustrarlo sin por ello limitarlo. Las temperaturas están registradas en grados centígrados. Todas las destilaciones se efectuaron bajo nitrógeno, excepto las que se llevaron a cabo a menos de 0,001 mm. Hg. Los rendimientos anotados son también meramente ilustrativos.

E J E M P L O

2- $\sqrt{6}$ -cloro-hexin-(2)-iloxi $\sqrt{7}$ -tetrahidropirano

- Se preparó amida lítica agregando 10,5 g (1,52 M) de alambre de litio a 1500 cc de amoníaco líquido en un matraz de 3 litros, provisto de agitador accionado por aire y de condensador de reflujo con hielo seco, el cual fué conectado a la torre que contenía pellas de hidróxido potásico. Para catalizar la reacción inicial se usaron nitrato férrico hidratado, en polvo, y soplo de aire. Se agregó en el curso de 30 minutos, sin refrigeración externa, 2-propargiloxi-tetrahidropirano (210 g., 1,5 M). Después de agitar durante 15 minutos más a la temperatura de reflujo, se enfrió la mezcla reaccional con un baño de acetona-hielo seco (-20°) y se agregaron gota a gota, en el curso de 45 minutos, 236,5 g (145 cc, 1,5 M)

254013



- de 1-bromo-3-cloro-propano. Luego se interrumpió el baño refrigerador y se continuó la agitación de reflujo durante 4 1/2 horas; después de este tiempo se añadieron 75 g de cloruro amónico sólido. Se substituyó el condensador de hielo seco por
5. un condensador de aire ordinario y se dejó que el amoníaco se evaporara hacia la campana de vapores. Se refrigeró el matraz de reacción con un baño de hielo, se agregaron 625 cc de agua, seguidos por 750 cc de éter, y se agitó vigorosamente la mezcla durante 10 minutos. Luego se la filtró por un embudo de
10. vidrio basto aglomerado cubierto con una felpa auxiliar de la filtración (Hyflo) y se lavó con éter la materia sólida. Se separó la mezcla de dos fases, se extrajo la capa acuosa con 500 cc de éter, el cual se combinó con la fase orgánica primitiva, y después de secar sobre sulfato sódico se separó el
15. éter en vacío. El aceite resultante, de color anaranjado puro, se disolvió en 750 cc de éter de petróleo (30-60°) y la solución turbia resultante se pasó por una amplia columna embebida con una lechada de 600 g de alúmina Woelm (clase neutra) en éter de petróleo. Se lavó la columna con 1500 cc de éter
20. de petróleo fresco y se dejó escurrir completamente. Los efluentes combinados se evaporaron en vacío y el aceite amarillo pálido residual se separó bajo nitrógeno a través de una columna Vigreux de 6 pulgadas, empleando una bomba de agua. Se interrumpió esta operación cuando la temperatura del vapor, que
25. había alcanzado un máximo de 80°/18 mm, empezó a decaer y el ritmo de destilación disminuyó notablemente. Se cambiaron los recipientes colectores y se continuó la destilación en alto vacío para obtener el producto, 2-(6'-cloro-hexin-(2')-iloxi)-tetrahidropirano, en forma de líquido incoloro; punto de ebullición 110-114°/0,14 mm. rendimiento, 160 g, 71%; $n_D^{25} =$
- 30.

254073



1,4842. En otros experimentos se obtuvieron rendimientos hasta el 50%.

1-hidroxi-6-cloro-hexina-(2)

- Se eliminó el disolvente de los eluatos combinados
5. después del tratamiento de alúmina a que se ha hecho referencia antes y se disolvió el 2- $\sqrt{6}$ '-cloro-hexin-(2')-iloxi $\sqrt{7}$ -tetrahidropirano residual en 1000 cc de metanol; se agregaron 10 g de monohidrato del ácido p-toluensulfónico y se trató la solución al reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a
10. menos de 50°, se añadieron 10 g de carbonato sódico, se agitó la mezcla durante 10 minutos y se separó por destilación en vacío la mezcla volátil mientras se aplicaba calor mediante un baño maría a 80°. El residuo se distribuyó entre 800 cc de éter y 800 cc de agua, se lavó la capa etérea con 3 porciones
15. de 500 cc de agua y se secó sobre sulfato sódico y carbón activado (Norite A). Después de evaporar el éter, se destiló bajo nitrógeno en un matraz Claisen el residuo, para obtener 115 g de un líquido que hervía a 52-91°/0,04 mm. Este material volvió a tratarse durante 2 horas con 800 cc de metanol y 5 g
20. de monohidrato del ácido p-toluensulfónico y se prosiguió como antes. La destilación dió 97,1 g (48,8%) de 1-hidroxi-6-cloro-hexina-(2) pura, de punto de ebullición 72-74°/0,04; $n_D^{25} = 1,4870$.

1-bromo-6-cloro-hexina-(2)

25. Se cargó en un matraz de un litro, equipado con agitador, termómetro, embudo de llaves y un respiradero protegido por un tubo de cloruro cálcico con una solución de 81,7 g (0,62 M) de 1-hidroxi-6-cloro-hexina-(2) en 250 cc de éter anhidro que contenía 9,4 cc de piridina. Se enfrió a 0° la solución y, en el curso de 20 minutos, se añadieron 81,7 g (21,7 cc
- 30.



254073

- 0,23 M) de tribromuro fosfórico. Se formó un precipitado blanco. La temperatura fué mantenida a 0° durante la adición y también durante una hora más. A continuación se dejó subir la temperatura hasta 20° en un período de 30 minutos y se mantuvo esta temperatura durante 1 1/2 horas, al cabo de cuyo tiempo se la bajó a 0°. Se añadió ácido clorhídrico frío (100 cc, 2n), se separaron las capas y se lavó la capa etérea, consecutivamente, con 100 cc de ácido clorhídrico 2n, 100 cc de agua, 100 cc de solución al 5% de carbonato sódico y por último 100 cc de agua. Después de secar sobre sulfato sódico, se separó el éter en vacío y el residuo se destiló bajo nitrógeno mediante una columna Vigreux de 6 pulgadas. El producto, 1-bromo-6-cloro-hexina-(2), destiló en forma de un líquido incoloro, de punto de ebullición 40-43°/0,09 mm.
5. Rendimiento, 84,9 g (70%); $n_D^{20} = 1,5234$. Se descartaron una corta destilación preliminar y una corta destilación final.

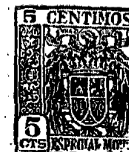
1-hidroxi-9-cloro-nonadina-(2,5)

- a) A base de 2-propargiloxi-tetrahidropirano
20. Se decantó en una atmósfera de nitrógeno, a través de un tapón flojo de lana de vidrio y directamente hacia dentro de un matraz de reacción de 2 litros, bromuro etílico de magnesio preparado a base de 10,1 g (0,42 M) de doladuras de magnesio y 47,2 g (33,3 cc, 0,43 M) de bromuro etílico en 250 cc de éter anhidro. El matraz estaba equipado con un agitador esmerilado con precisión, un embudo de llave igualador de presión y un condensador, unido en la parte superior, por medio de un tubo de cloruro cálcico, a una tubería que suministraba nitrógeno seco bajo pequeña presión. Se diluyó la mezcla reaccional con 250 cc de tetrahidrofurano que fué agre-
- 25.
- 30.



254073

- gado por medio de embudo de llave, y luego, en el curso de 30 minutos, se agregó una solución de 55,6 g (0,36 M) de 2-propargiloxi-tetrahidropirano en 125 cc de tetrahidrofurano. Se liberó un poco calor. La mezcla reaccional fué agitada y refluída durante 2 horas. Luego se la enfrió un poco, se le agregaron 0,77 g de cloruro cuproso y se prosiguió el reflujo durante 15 minutos más. Por último, se agregó en el curso de 15 minutos, una solución de 89,9 g (0,36 M) de 1-bromo-6-cloro-hexina-(2) en 125 cc de tetrahidrofurano y se continuó la agitación y el reflujo de la mezcla durante 18 horas. Después de enfriar, se agregaron 250 cc de solución saturada de cloruro amónico y 350 cc de éter, y se trasladó del aparato a una atmósfera de nitrógeno para la elaboración final. La materia sólida fué filtrada al vacío a través de una reipa auxiliar de la filtración (Hyflo) sostenida en un embudo de vidrio basto aglomerado, se lavó la capa orgánica con tres porciones de 200 cc de solución saturada de cloruro sódico y por último, después de secar sobre sulfato sódico, se eliminó el disolvente en vacío.
5. El aceite residual fué disuelto en 375 cc de etanol, se agregaron 4,5 g de monohidrato del ácido p-toluensulfónico y se trató la solución oscura al reflujo durante 2 horas. Se eliminó el disolvente en vacío y se trató el residuo en una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron agua y éter (150 cc de cada uno), se lavó la capa etérea con 140 cc de solución al 5% de bicarbonato sódico, y a continuación con dos porciones de 140 cc de solución al 10% de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato sódico, se eliminó el éter en vacío y el producto, 1-hidroxi-9-cloro-nonadiina-(2,5) fué destilado bajo nitrógeno a través de una columna Vigreux de 4 pulgadas.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



254073

Después de recoger una corta destilación preliminar que fué desechada, la porción principal destiló a 115-118°/0,04 mm. Rendimiento 37,8 g (62%), $n_D^{25} = 1,5101$.

5. El espectro infrarrojo mostró las esperadas bandas del -OH, y -C≡C-. Hubo muy poca absorción alénica en 5,15 μ .

b) A base de alcohol propargílico

10. En un matraz de reacción de 2 litros, equipado tal como se ha indicado en a), se cargaron 285 cc de bromuro etílico etéreo preformado de magnesio que contenía 0,42 M de reactivo. Después de diluir mediante la adición cuidadosa de 135 cc de tetrahidrofurano, se enfrió la solución en un baño de hielo y se agregó, en el curso de 35 minutos, una solución de 11,2 g. (0,2 M) de alcohol propargílico en 140 cc de tetrahidrofurano. La reacción fué enérgica. Se agregó tetrahidrofurano adicional (70 cc) y se agitó y refluyó la mezcla durante dos horas.
15. La solución límpida resultante fue enfriada y se la añadieron 0,4 g de cloruro cuproso. Después de agitar y tratar al reflujo durante 15 minutos, se agregó a la solución caliente, en el curso de 20 minutos, una solución de 37 g. (0,19 M) de 1-
20. -bromo-6-cloro-hexina-(2) en 70 cc de tetrahidrofurano. La mezcla fué agitada y refluída durante un total de 44 horas (una porción extra de 0,4 g de cloruro cuproso fue añadida al cabo de las 19 horas). Después de refrigerar (bajo nitrógeno), se diluyó la mezcla reaccionante con 270 cc de solución saturada
25. de cloruro amónico, seguida por 350 cc de éter, y se trasladó el aparato a una atmósfera de nitrógeno para la elaboración final. Se filtró la materia sólida a través de una helpa auxiliar de filtración (Hyflo) sostenida en un embudo de vidrio
30. basto aglomerado, se lavó la capa orgánica con tres porciones de 150 cc de solución saturada de cloruro sódico y, por último,

254073



después de secar sobre sulfato sódico, se separó el disolvente en el vacío. La destilación en vacío a través de una columna Vigreux de 4 pulgadas, dió una porción principal de material que hervía a 111-114^o/0,04 mm. Rendimiento, 16,7 g (52%),

5. $n_D^{26} = 1,5120.$

1-bromo-9-cloro-nonadiina-(2,5)

- En un matraz de 500 cc equipado con agitador, termómetro, embudo de llave igualizador de presión y tubo de cloruro de calcio, conectado a una tubería que suministraba nitrógeno seco a baja presión, se cargó una solución de 40,7 g (0,24 M) de 1-hidroxi-9-cloro-nonadiina-(2,5) en 110 cc de éter anhidro que contenía 3,6 cc de piridina. Se enfrió la solución a 0^o y, en el curso de un período de 20 minutos, se agregó una solución de 23,9 g. (8,4 cc, 0,089 M) de tribromuro fosfórico en 45 cc de éter anhidro. Se separó un precipitado blanco. La temperatura fue mantenida a 0^o durante la adición y en el curso de una hora más. A continuación se dejó que la temperatura subiera a 20^o, en el curso de 45 minutos, y se mantuvo esta temperatura durante 1 1/2 horas, después de cuyo tiempo se la bajó a 0^o. Se añadió agua helada (175 cc) y se continuó la elaboración en una atmósfera de nitrógeno. Se lavó por dos veces la capa etérea con 50 cc de solución al 5% de carbonato sódico y luego con dos porciones de 50 cc de solución al 10% de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato sódico, se eliminó el éter en el vacío y se destiló el residuo, bajo nitrógeno, a través de una columna Vigreux de 6 pulgadas. El producto 1-bromo-9-cloro-nonadiina-(2,5), destiló en forma de un aceite pálido amarillento a 93-96^o/0,06 mm. Rendimiento, 30,1 g (54%), $n_D^{26} = 1,5381.$ Se descartaron una corta destilación preliminar y una corta destilación final.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



254073

La muestra analítica destiló a $84^{\circ}/0,04$ mm, $n_D^{20} = 1,538$.

El espectro infrarrojo mostró las puntas acetilénicas habituales en torno a $4,5 \mu$ y prácticamente no reveló absorción alénica en $5,15 \mu$.

5.

Decadina - (1,4)

Se preparó bromuro etílico de magnesio en un matraz de un litro mediante la adición de 107 g (76 cc 0,98 M) de bromuro etílico en 100 cc de éter anhidro a una suspensión de 19,5 g (0,81 M) de doladuras de magnesio en 300 cc de éter anhidro, con un ritmo que se mantuviera un reflujo constante.

10.

Esta operación requirió 45 minutos, después de cuyo tiempo se agitó y trató al reflujo la mezcla reaccional durante un ulterior período de veinte minutos. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se decantó la solución Grignard, en una atmósfera de nitrógeno, por medio de un tapón flojo de lana de vidrio directamente a un matraz reaccional de 2 litros.

15.

Este matraz estaba provisto de un agitador esmerilado con precisión, un embudo de llave igualizador de presión y un condensador conectado en la parte superior por medio de un tubo de

20.

cloruro de calcio a una línea que suministraba nitrógeno seco bajo pequeña presión. Se añadió una solución de 94 g (0,98 M) de heptina-(1) en 75 cc de éter anhidro a la solución agitada de bromuro etílico de magnesio, en un período de 30 minutos.

25.

El reflujo, que se inició espontáneamente cuando ya la adición estuvo medio terminada, se mantuvo mediante calefacción externa durante una hora después que toda la heptina-(1) estuvo agregada. Se agregó cloruro cuproso (2,5 g 0,025 M) y se hirvió la mezcla durante 15 minutos más. Por último, se añadieron en un período de 12 horas 77,0 g (51 cc 0,65 M) de bromuro de propargilo a la mezcla reaccional suavemente refluída.

30.

254073



Se continuaron la agitación y el reflujo durante un período adicional de 60 horas más, y durante este intervalo aparecieron dos capas distintas.

- Después de enfriar con baño de hielo bajo un manto de
5. nitrógeno, se añadieron, mientras se agitaba bien, 250 cc de ácido sulfúrico 5n enfriado por hielo y 125 cc de éter, por medio de un embudo de llave; la materia sólida fué extraída por filtración aspirante mediante un embudo de vidrio basto aglomerado, el cual estaba revestido de una tela auxiliar
 10. de filtración (Hyflo). Esta operación, así como todas las subsiguientes de este párrafo, se efectuaron en atmósfera de nitrógeno. se lavó la torta de filtro con éter y se separó del filtrado de dos fases la capa acuosa. La capa orgánica fué lavada, sucesivamente, por dos veces con 60 cc de agua;
 15. una vez con 60 cc de solución al 5% de bicarbonato sódico y por dos veces con 60 cc de agua. Después de secar sobre sulfato sódico, se separó el éter a 40° en vacío parcial y el producto, decadiina-(1,4) fué destilado bajo nitrógeno desde un matraz de tamaño excedente a través de una columna Vigreux
 20. de 10 pulgadas hacia recipientes colectores enfriados por hielo. Después de una corta destilación preliminar, el vacío mejoró hasta 12 mm, y la porción principal destiló a 75-77° en forma de un líquido móvil incoloro. Rendimiento, 56° (64,5%); $n_D^{24} = 1,4532$. Este material se vuelve amarillento inmediatamente que se le expone al aire.
 - 25.

- El espectro infrarrojo mostró las puntas esperadas: 3,05 micras ($-C\equiv CH$) y el habitual apañamiento de puntas en torno a las 4,5 μ ($-C\equiv C-$). Se presentó también una pequeña punta en 5,15 μ atribuible a impurezas alénicas. La redestilación, después de calentamiento a 130° durante 4 1/2 horas,
- 30.

254000



dió por resultado una recuperación de 70% de material libre de impureza alénica (ninguna punta en $> 15 \mu$).

1-cloro-nonadecatetraína-(4,7,10,13)

5. Se decantó, en una atmósfera de nitrógeno, a través de un tapón flojo de lana de vidrio y directamente al interior de un matraz de reacción de 500 cc, bromuro magnésico de etilo, preparado a base de 1,41 g (0,058 M) de doladuras de magnesio y 7,4 g (5,2 cc, 0,068 M) de bromuro etílico en 50 cc de éter anhidro. El matraz estaba equipado con un agitador
10. esmerilado con precisión, un embudo de llave igualizador de presión y un condensador conectado en la parte superior, por medio de un tubo de cloruro cálcico, a una tubería que suministraba hidrógeno seco bajo pequeña presión. Se agregó, en el curso de 30 minutos, una solución de 8,7 g (0,065 M) de
15. decadiína-(1,4) en 25 cc de éter anhidro, y se agitó y trató a reflujo la mezcla durante una hora. A continuación se agregó cloruro cuproso (0,25 g) y, al cabo de 15 minutos, se añadió a la mezcla reaccional en reflujo, en el curso de 10 minutos, una solución de 10,2 g (0,044 M) de 1-bromo-9-cloro-
20. -nonadiína-(2,5) en 25 cc de éter anhidro. Se eliminó la capa coartora de nitrógeno y se prosiguió la agitación y el reflujo durante 69 horas, en cuyo tiempo se formó un pesado precipitado amarillo. Se introdujo nitrógeno en el sistema y, después de refrigerar con baño de hielo, se añadieron 75 cc
25. de ácido sulfúrico 2n helado y se agitó la mezcla hasta que las dos fases estuvieron lípidas. Se continuó la elaboración en una atmósfera de nitrógeno. Se lavó la capa etérea por dos veces con 50 cc de agua, luego con 25 cc de una solución al 5%
30. de bicarbonato sódico y, por último, por dos veces con 50 cc de agua. Después de secar sobre sulfato sódico, se separó



254073

- el éter y se destiló el residuo a través de una corta columna de destilación sin introducir ebullente gaseoso. Cuando pudo aplicarse todo el vacío de la bomba de agua, 2,7 g de líquido incoloro [decaína-(1,4) recuperada] destilaron a 68-70°/12 mm y fueron recogidos en un recipiente que estaba envasado en hielo seco; $n_D^{26} = 1,4531$. Luego se continuó la destilación en alto vacío y, después de tomar una corta destilación preliminar, la porción principal destiló en forma de un aceite de color tostado de 140-160°/0,001 mm. Este aceite, disuelto en 20 cc de éter de petróleo (30-60°), se filtró a través de 40 g de alúmina Woelm (neutra), la cual estaba empacada en estado seco en una corta columna, y se lavó con 200 cc de éter de petróleo fresco. Se eliminó el disolvente en el vacío y se destiló el producto, 1-cloro-nonadecatetraína-(4,7,10,13), a través de una columna Vigreux de 4 pulgadas, dando un aceite amarillo pálido de punto de ebullición 130-137°/0,001 mm. Rendimiento, 3,8 g (30%), $n_D^{25} = 1,5084$.
5. 10. 15.

- El espectro de absorción ultravioleta mostró un máximo a 270 m μ , $\epsilon = 724$. El espectro infrarrojo mostró el apiñamiento habitual de puntas en torno a 4,5 μ (-C=C-) y ninguna punta en 5,15 μ (aleno). El material se oscurece rápidamente al ser expuesto al aire y pronto se convierte en una resina oscura. Material guardado en un frasco con tapón de cristal, y embalado con hielo seco durante 4 meses (cristalino a esta temperatura), se destiló y dió un 70% de recuperación. Al hidrogenarlo en acetato de etilo con catalizador Adams, se absorbió la cantidad teórica de hidrógeno correspondiente a cuatro enlaces triples. El 1-cloro-nonadecano resultante fue carboxilado (por medio de nitrilo) y el producto se identificó como ácido araquílico por el punto de fusión mixto y la comparación
20. 25. 30.



254073

del espectro infrarrojo con el de una muestra auténtica.

1-cloro-nonadecatetraeno-(4,7,10,13)

5. a) Se agitó a temperatura ambiente, en presencia de hidrógeno, una solución de 2,77 g (0,0097 M) de 1-cloro-nonadecatetraína-(4,7,10,13) en 80 cc de Skellysolve B (purificado agitando cuatro veces con ácido sulfúrico concentrado y lavando luego con agua, solución de carbonato sódico y por último agua, secando sobre sulfato sódico y destilando), que contenía una suspensión de 2,0 g de catalizador de carbonato de paladio-plomo-calcio (5% de paladio).
10. La reacción fue interrumpida cuando se hubieron absorbido 900 cc de hidrógeno a 25°/760 mm (95% de la teoría para la formación de cuatro enlaces dobles). En este punto, el ritmo de hidrogenación había disminuido considerablemente. Se filtró el catalizador en una atmósfera de nitrógeno y después de separar el disolvente en el vacío, se obtuvo el producto, 1-cloro-nonadecatetraeno-(4,7,10,13) bruto, en forma de un aceite anaranjado. Rendimiento, 2,5 g. Este material bruto fué convertido en ácido araquidónico.
15. b) En otro experimento, 1,41 g (0,0049 M) de 1-cloro-nonadecatetraína-(4,7,10,13) se hidrogenaron empleando 1,5 g de catalizador de carbonato paladio-plomo-calcio (5% de paladio) y 60 cc de Skellysolve B purificado. La reacción se interrumpió al cabo de 25 minutos, cuando se hubieron absorbido 460 cc de hidrógeno a 25°/760 mm (96% de la teoría para la formación de cuatro enlaces dobles). Después de filtrar el catalizador y separar el disolvente, se destiló el producto a través de una columna vigreux de 4 pulgadas para obtener 1,0 g (69%) de 1-cloro-nonadecatetraeno-(4,7,10,13) puro en forma de un aceite amarillo muy pálido, de punto de ebullición 96-98°/ <
- 20.
- 25.
- 30.

254073



0,001 mm , $n_D^{20} = 1,4871$.

5. El espectro infrarrojo indicó la ausencia de enlaces triples, mientras una pequeña punta en $10,3 \mu$ indicó la presencia de algunos enlaces dobles trans. El espectro de absorción ultravioleta en isopropanol mostró un enrase de 225-230 m μ ($\epsilon = 380$) e inflexión en 260-270 m μ ($\epsilon = 100$).

Ácido araquidónico / ácido all-cis-eicosatetraen-
-(5,8,11,14)-oico-(1)7

10. En un matraz de 100 cc, equipado con los accesorios usuales, se preparó bromuro magnésico de etilo a base de 1,09 g (0,77 cc 0,01 M) de bromuro etílico, 0,47 g (0,0194 M) de doladuras de magnesio y 25 cc de éter anhidro. A continuación, bajo nitrógeno, se agregó en el curso de 15 minutos una solución de 2,5 g (0,0085 M) de 1-cloro-nonadecatetraeno-(4,7,10,13)
15. bruto en 20 cc de éter anhidro al bromuro magnésico de etilo y al magnesio restante. Se interrumpió el aflujo de nitrógeno y se trató con agitación y al reflujo la mezcla reaccional durante 18 horas, pasado cuyo tiempo solo quedó una pequeña cantidad de magnesio. Luego, en una atmósfera de nitrógeno, se
20. vertió la mezcla reaccional sobre una lechada de 75 g de hielo seco en polvo en 100 cc de éter. Se agitó la mezcla hasta que la temperatura hubo alcanzado unos 10° . A continuación se agregaron 50 cc de solución saturada de cloruro amónico y se agitó la mezcla con el agua justamente suficiente para disolver la
25. materia sólida y dar dos fases límpidas. La capa etérea se lavó con cuatro porciones de 30 cc de agua helada. Después de secar sobre sulfato sódico, se separó el éter en vacío y se obtuvo el producto, en esencia ácido araquidónico, en forma de un aceite anaranjado, de olor desagradable.



254073

Araquidonato de metilo /all-cis-metil-eicosatetraen-
-(5,8,11,14)-oato-(1)7

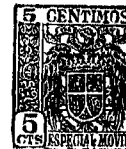
5. El ácido araquidónico así obtenido, disuelto en 50 cc de éter, se agregó a 50 cc de diazometano 0,34 M en éter (0,02 M de diazometano) y se dejó reposar la solución a 0°, bajo nitrógeno, durante 20 horas. Después de evaporar en vacío, se disolvió el residuo en 100 cc de éter, se filtró una pequeña cantidad de materia gelatinosa y, después de separar el disolvente en el vacío, se destiló el residuo a través
10. de una columna Vigreux de 4 pulgadas a $< 0,001$ mm de presión. El producto principal, cuyo rendimiento total fue de 1,5 g. Δ_{45}^D basado en 1-cloro-nonadecatetraína-(4,7,10,13)7, se recogió en una serie de fracciones que hirvieron principalmente a partir de 113-118° y presentaron índices refractivos que
15. oscilaron desde 1,4797 hasta 1,4810 a 20°. (La fracción de cola, o rinal, consistente en un 10% del total, destiló a 126°, sin duda como reflexión de la alta temperatura del baño, y tuvo $n_D^{20} = 1,4797$). Todas las fracciones tenían un color solo débilmente amarillento y presentaban un olor desagradable.
- 20.

La fracción de punto de ebullición 116-118°/ $< 0,001$ mm, $n_D^{20} = 1,4806$, fue escogida para microanálisis, examen espectral e hidrogenación, con los siguientes resultados:

25. Análisis, calculado para $C_{21}H_{34}O_2$: C, 79,19; H, 10,76
Hallado: C, 79,60; H, 11,17

Infrarrojo: 5,76 μ (éster); 6,05 μ (-CH=CH- aislado);
10,3 μ (algunos -CH=CH- trans).

Ultravioleta (en isopropanol): E_{max} a 233-234 m μ



254073

(ϵ = 815) y máximos o inflexiones escasamente definidos en 264-265 μ (ϵ = 235); 273 μ (ϵ = 230) y 318 μ (ϵ = 0,60).

5. Hidrogenación (Pt, CH_3OH): 240 mg, MW 318,6 exige 73,6 cc a 25°/760 mm para cuatro enlaces dobles. Absorción efectiva = 74,2 cc a 25°/760 mm.

Punto de fusión del producto de hidrogenación (A) = 42°.

10. Punto de fusión del araquidato de metilo auténtico (B) = 45°.

Punto de fusión mixto (A) + (B) = 42-45°.

15. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



254073

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones con prioridad estadounidense nº 779 569 del 11 de Diciembre de 1958:

5. 1. Procedimiento para la fabricación de compuestos alifáticos insaturados, el cual comprende el condensar decadiina-(1,4) con 1-bromo-9-cloro-nonadiina-(2,5) mediante una reacción metaloorgánica y, si se desea, el hidrogenar parcialmente la 1-cloro-nonadecatetraína-(4,7,10,13) obtenida, con lo que se forma 1-cloro-nonadecatetraeno-(4,7,10,13) y, si se desea, el carbonatar este último para formar ácido araquidónico.
10. 2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual se hace reaccionar con un reactivo Grignard decadiina-(1,4) y el halogenuro magnésico de decadiin-(1,4)-il-(1) obtenido se condensa con 1-bromo-9-cloro-nonadiina-(2,5) en presencia de una sal cuprosa.
15. 3. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 2, en el cual se usa en calidad de sal cuprosa un halogenuro cuproso.
20. 4. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 2, en el cual se usa en calidad de sal cuprosa un cianuro cuproso.
25. 5. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual la hidrogenación parcial se lleva a cabo haciendo reaccionar 1-cloro-nonadecatetraína-(4,7,10,13) con

254073



aproximadamente cuatro proporciones molares de nitrógeno elemental en presencia de un catalizador de hidrogenación que tenga selectividad destacada para catalizar la hidrogenación de un enlace acetilénico solamente hacia la fase olefínica.

5. 6. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual la carbonación se efectúa haciendo reaccionar 1-cloro-nonadecatetraeno-(4,7,10,13) con magnesio activado, con lo cual se forma cloruro magnésico de nonadecatetraen-(4,7,10,13)-il-(1), y haciendo reaccionar este último con anhídrido carbónico e hidrolizando, con lo que se forma ácido all-cis-eicosatetraen-(5,8,11,14)-oico-(1).

10. 7. Procedimiento para la producción de 1-bromo-9-cloro-nonadiina-(2,5), que comprende el condensar 1-bromo-8-cloro-hexina-(2) mediante una reacción metalorgánica con alcohol propargílico o bien alcohol propargílico hidroxibloqueado, a fin de producir 1-hidroxi-9-cloro-nonadiina-(2,5) y respectivamente 1-hidroxi-9-cloro-nonadiina-(2,5) hidroxibloqueada, separar el grupo bloqueador, si está presente, y hacer reaccionar la 1-hidroxi-9-cloro-nonadiina-(2,5) con un agente bromador.

15. 8. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 7, en el cual se hace reaccionar alcohol propargílico con un poco más del doble de su proporción molar de un reactivo Grignard en un disolvente orgánico inerte y se condensa el compuesto halogenuro organomagnésico con 1-bromo-6-cloro-hexina-(2) en el mismo medio solvente orgánico y en presencia de una sal cuprosa.

20. 9. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 7, en el cual se hace reaccionar 2-propargiloxi-tetrahidrofurano con algo más de una proporción molar de un reactivo

254073



Grignard en un disolvente inerte, y el compuesto halogenuro organomagnésico obtenido se condensa con 1-bromo-6-cloro-hexina-(2) en el mismo disolvente orgánico y en presencia de una sal cuprosa.

5. 10. Procedimiento en conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9, en el cual se emplea en calidad de sal cuprosa un halogenuro cuproso.

10. 11. Procedimiento en conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9, en el cual se emplea en calidad de sal cuprosa un cianuro cuproso.

12. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 7, en el cual el grupo bloqueador es separado mediante alconólisis catalizada por ácido.

15. 13. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 7, en el cual se emplea como agente de bromación bromuro fosfórico en un disolvente inerte.

14. Procedimiento para la fabricación de compuestos alifáticos insaturados.

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

Madrid, a 10 de Diciembre de 1959.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Sociéte Anonyme.

p. a.

JOSE IGNACIO GONZALEZ