

PATENTE DE INVENCION

=====

O.Z. 21.901.

288378

25 MAR



## Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la obtención de derivados del  
 $\omega$ -hidroxi-tiglin-aldehido(4-hidroxi-2-formilbuten-  
(2) )"

-----

*Solicitante:*

BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad alemana, residente en Ludwigshafen/Rhein,  
Alemania.

Los éteres y ésteres del  $\omega$ -hidroxi-ti  
glin-aldehido tienen gran importancia técnica, porque  
sirven por ejemplo, como materiales de partida para  
la síntesis de la Vitamina A y de sus derivados.  
Para la obtención del hidroxi-tiglin-aldehido y de



288378

uno de sus derivados se han descrito dos vías que, sin embargo, se desarrollan con rendimientos extraordinariamente escasos y que necesitan varias etapas.

5. Se ha encontrado que se obtienen derivados del  $\omega$ -hidroxi-tiglin-aldehído (4-hidroxi-2-formilbuten-(2) ) con buenos rendimientos y de una manera conveniente, cuando 2-formil-2-hidroxi-buten-(3), su acetal o acilato se trata con cloruro de tionilo, bromuro de tionilo o con fosgeno en presencia
10. de amidas N,N-dialquilsustituídas de ácidos grasos de bajo peso molecular o de lactamas N-alquilsustituídas.

15. El nuevo procedimiento suministra rendimientos muy elevados, con lo cual merece destacarse la ventaja de que los derivados del  $\omega$ -hidroxi-tiglin-aldehído se producen en pureza sobresaliente y, además, se presentan homogéneamente en forma trans.

20. Como ejemplos para amidas N,N-dialquilsustituídas de ácidos grasos de bajo peso molecular citaremos: N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dibutilpropionamida. Como ejemplos para lactamas N-alquiladas mencionaremos N-metilpirrolidona y N-etilcaprolactama. Por amidas N,N-dialquilsustituídas deben también entenderse los compuestos en los que los grupos N-alquilo,
25. por su parte, están unidos entre sí directamente o por ejemplo a través de oxígeno. Para ejemplificar esto citaremos la N-formil-piperidina y la N-formil-morfolina.

30. En el procedimiento según la invención,



- 3 - 288378

- las amidas de ácidos grasos N,N-dialquilsustituídas o las lactamas N-alquiladas o las mezclas de los compuestos de esta clase, que actúan como catalizadores, pueden emplearse entre sí al mismo tiempo como medios de reacción. También pueden emplearse otros disolventes o éstos adicionalmente con las amidas N,N-dialquilsustituídas o las lactamas N-alquilsustituídas que se emplean al mismo tiempo como disolventas, por ejemplo hidrocarburos alifáticos o aromáticos o hidrocarburos clorados tales como éter de petróleo, ligroína, benceno, tolueno o cloruro de metileno.
- 5.
- 10.

- Las cantidades de los disolventes pueden variarse dentro de límites muy amplios, sin embargo, en el caso de las amidas o lactamas, cuando son empleadas en combinación con otros disolventes, se prefieren cantidades de unas 0,01 mol y más, calculadas sobre el 2-formil-2-hidroxi-buten-(3) o su derivado hidratado. Por derivado hidratado se entienden aquí los acetales y acilatos, Por ejemplo, en mezclas de amidas o lactamas con otros disolventes, puede emplearse una mol de la amida o lactama, referida al 2-formil-2-hidroxi-buten-(3), al lado de cantidades más o menos grandes de otros disolventes. Se recomienda emplear un medio de reacción en lo posible anhidro, pero se puede también partir de un medio de reacción húmedo.
- 15.
- 20.
- 25.

- El procedimiento se lleva a cabo usualmente bajo presión normal o una pequeña sobrepresión, en caso de que se introduce fosgeno. Sin embargo, puede también trabajarse en autoclave, a presión ele-
- 30.



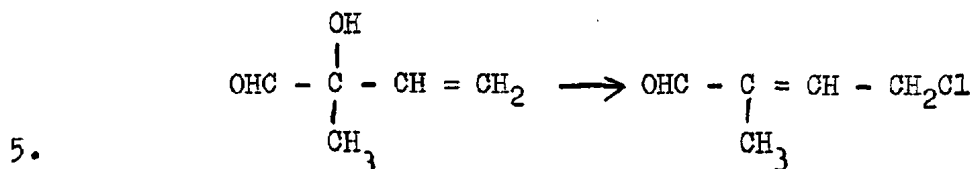
- vada. Los otros agentes de halogenación citados convienen empleárselos con una ligera sobrepresión molar. Un modo de realización consiste por ejemplo en introducir primeramente una mezcla del 2-formil-2-hidroxi-
5. buten-(3) o su derivado hidratado y de la amida o lactama en un disolvente, por ejemplo benceno, y añadir después fosgeno a temperatura ambiente o hacer llegar lentamente cloruro de tionilo. En otra forma de ejecución se puede iniciar la operación con una mezcla
10. de la amida o lactama con el agente de halogenación y añadir después el derivado buténico citado o sus derivados hidratados. El procedimiento según la invención se deja generalmente bien llevar a cabo en el intervalo de temperatura del local de trabajo. Si
15. se deseara, la reacción también puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo comprendido entre  $-30$  hasta  $+120^{\circ}$  C o aun por afuera de este intervalo.

- Si bien se manifiestan las ventajas del
20. nuevo procedimiento al emplear cada una de las citadas sustancias de partida, se prefieren acetales inferiores del 2-formil-2-hidroxi-buten-(3), por ejemplo los acetales que derivan de alcoholes alifáticos simples. Por razones prácticas, se eligen en este caso
25. los acetales del dimetilo o dietilo. Como acilatos se prefieren aquéllos que derivan de ácidos alifáticos simples, de los ácidos grasos inferiores.

- En el procedimiento se forma, a partir
30. del 2-formil-2-hidroxi-buten-(3), mediante transposición del grupo oxhidrilo y su intercambio por halógeno,



el derivado del tiglyalaldehido según el esquema siguiente :



10. Considerando el alto efecto de campo del grupo formilo y también de sus derivados hidratados no era de suponer que se lograría, con desplazamiento del alilo, desplazar de una manera halogenante en la posición  $\omega$  el grupo oxhidrilo que se halla en posición  $\alpha$  al grupo formilo, es decir al átomo de carbono terminal. El éxito del procedimiento según la invención es también muy impresionante por el hecho de que es sabido

15. que, al hacer reaccionar alcoholes alílicos por ejemplo con cloruro de tionilo en soluciones etéreas diluidas, se obtiene el cloruro isómero, que se forma por el desplazamiento del alilo, como único producto de reacción tan sólo cuando la concentración de la solución se elige por debajo de 1-molar. Al emplear

20. concentraciones más elevadas o también al emplear otros disolventes que el éter, cuyo empleo técnicamente es poco conveniente, se forman, en cambio, mezclas de isómeros. También al emplear el fosgeno como agente de cloruración de por sí se obtiene, a partir de

25. alcoholes alílicos, siempre una mezcla de cloruros de alilo isómeros.

30. Por consiguiente era imprevisible el hecho de que, según el procedimiento de esta invención, al emplear cloruro de tionilo, bromuro de tionilo o fosgeno, en presencia de amidas N,N-dialquilsustituí-

288378

25



5. das de ácidos grasos de bajo peso molecular o de lactamas N-alquilsustituídas, se enriquecería la técnica de una manera considerable, porque la halogenación del material de partida se desarrolla ahora en forma tal que prácticamente se obtiene exclusivamente el producto halogenado en posición .

10. Para la aplicación del tiglinaldehído halogenado obtenido o del acetal o del acilato del mismo en síntesis técnicas, por ejemplo para la preparación de la Vitamina A, se recomienda transformar los productos obtenibles según la invención, haciéndoles reaccionar con sales metálicas de ácidos grasos o también con alcoholatos, en forma de por sí conocida, en derivados de los correspondientes compuestos  $\alpha$ -oxhidríficos.

15. En este caso convienen elegir sales alcalinas de ácidos grasos de bajo peso molecular con el número de átomos de carbono de 2 hasta 18. De igual manera y con buen éxito pueden emplearse, sin embargo, también ácidos carboxílicos aromáticos.

20. En lugar de ácidos grasos, con los cuales se obtienen derivados estéreos del tiglinaldehído, se pueden también emplear alcoholatos, que dan derivados etéreos del tiglinaldehído. Resultan ventajosas en este caso las sales alcalinas de alcoholes de bajo peso molecular con el número de átomos de carbono de 1 hasta 6, pero pueden usarse con el mismo buen éxito también alcoholes aromáticos inclusive las sales de fenol.

30. El 2-formil-2-hidroxi-buten-(3) puede obtenerse según la patente inglesa 871,804 mediante hidrogenación parcial del 2-formil-2-hidroxi-buten-(3)

25 MAY



- 7 -

288378

que , por su parte, es obtenible mediante etinilización (haciendo reaccionar con acetileno) del metilglicoxal-acetal. Este compuesto puede obtenerse según el procedimiento de la patente alemana No.

5. 1.008.276.

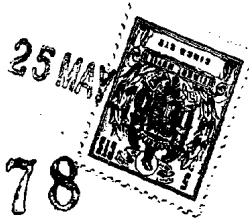
Las partes mencionadas en los Ejemplos siguientes significan partes en peso.

Ejemplo 1

10. A 159 partes de dimetilformamida en 860 partes de tolueno se añaden gota a gota 262 partes de cloruro de tionilo a  $-10$  hasta  $-20^{\circ}$  C. A continuación se añaden gota a gota 292 partes de 1,1-dimetoxi-2-metilbuten-(3)-ol-(2) y se sigue agitando otras 2 horas más a temperatura ambiente, se añaden 15. 1000 partes de agua y se continúa agitando durante 4 horas todavía más. Luego se separa la capa orgánica, se evapora el disolvente a presión reducida y se rectifica el residuo. Se obtienen 170 partes de 4-cloro-2-formil-buten-(2) con el punto de ebullición  $0,5 = 41$  hasta  $43^{\circ}$  C.,  $n_D^{20} = 1,4863$ .

Ejemplo 2

25. En 670 partes de benceno se disuelven con enfriamiento 155 partes de fosgeno. Luego se añade gota a gota, a  $+5$  hasta  $+10^{\circ}$  C., una mezcla de 195 partes de 1,1-dimetoxi-2-metil-buten-(3)-ol-(2) y 110 partes de dimetilformamida. Se agita todavía durante 1 hora a temperatura ambiente. Se neutraliza la mezcla de reacción con unas 105 partes de una solución al 30 % de metilato sódico en alcohol metílico y se echa luego en agua helada. Después de separar 30.



la fase orgánica y evaporar el disolvente a vacío, se rectifica el residuo. Se obtienen 178 partes de 4-cloro-2-dimetoximetil-buten-(2) con el punto de ebullición<sub>1,0</sub> = 43° C.,  $n_{D}^{20} = 1,4512$ .

5.

Ejemplo 3

En una solución de 263 partes de dimetilformamida en 860 partes de tolueno se introducen con agitación enérgica 360 partes de fosgeno de manera tal que la temperatura no sobrepase los +5° C.

10.

Luego se añaden gota a gota, a +15 hasta +20° C., 438 partes de 1,1-dimetoxi-2-metil-buten-(3)-ol-(2). Se sigue agitando todavía durante 3 horas más a temperatura ambiente, se añaden luego 1000 partes de agua

15.

a la mezcla de reacción y se separa capa acuosa inferior. La fase orgánica se agita con 500 partes de ácido sulfúrico acuoso al 5% durante 5 horas. La solución toluénica que sobra después de separar la fase acuosa inferior contiene 280 partes de 4-cloro-2-

20.

formil-buten-(2) (determinadas espectroscópicamente mediante rayos ultrarrojos), que en esta solución o después de evaporar el disolvente a presión reducida, sin más ni más pueden hacerse reaccionar ulteriormente, de manera directa, sin purificación ulterior.

Ejemplo 4

25.

A una solución de 180 partes de fosgeno en 660 partes de cloruro de metileno se añaden gota a gota, a 0° C., 131 partes de dimetilformamida. Con enérgica agitación se añaden luego gota a gota 220 partes de 1,1-dimetoxi-2-metil-buten-(3)-ol-(2) de

30.

manera tal que la temperatura no sobrepase los +25° C.

25 MAY 1954



288378

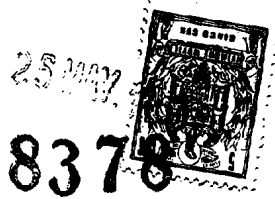
5. Se continúa agitando todavía 3 horas más, se añaden 400 partes de agua y se separa la fase acuosa. La fase orgánica se agita durante 5 horas con 400 partes de ácido sulfúrico acuoso al 5%. Después de separar la capa acuosa y evaporar el disolvente se obtienen 140 partes de 4-cloro-2-formil-buten-(2) crudo, que sin purificación se pueden hacer reaccionar ulteriormente.

Ejemplo 5

10. En una solución de 272 partes de N-formil-piperidina en 860 partes de tolueno se introducen a 0° C. 240 partes de fosgeno. Luego se añaden gota a gota 292 partes de 1,1-dimetoxi-2-metil-buten-(3)-ol-(2) de manera tal que la temperatura no sobre pase los +25° C. Se continúa agitando durante 3 horas más, se neutraliza la mezcla de reacción añadiendo gota a gota una solución al 30% de metilato sódico en metanol (unas 165 partes) y se añade luego agua helada. La solución toluénica contiene 220 partes de 4-cloro-2-dimetoximetil-buten-(2) (determinadas espectroscópicamente con rayos ultrarrojos), que en esta solución o, después de evaporar el disolvente a presión reducida, sin más ni más pueden hacerse reaccionar ulteriormente, de manera directa, sin purificación ulterior.

Ejemplo 6

30. El mismo resultado se obtiene cuando las 272 partes de N-formil-piperidina mencionadas en el Ejemplo 5 se substituyen por 276 partes de N-formilmorfolina.



N O T A 288378

Descrita suficientemente la naturaleza

del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones

5. anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Alemania con fecha 1 de junio de 1.962, nº B 67 508
10. acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL (ω)-HIDROXI-TIGLIN-ALDEHIDO (4-HIDROXI-2-FORMILBUTEN-(2) )"; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1ª.- "Procedimiento para la obtención de derivados del ω-hidroxi-tiglin-aldehido, (4-hidroxi-2-formilbuten-(2) )" caracterizado por el hecho de que 2-formil-2-hidroxi-buten-(3), su acetal o acilato, en presencia de amidas N,N-dialquilsustituídas de ácidos grasos de bajo peso molecular o de lactamas N-alquilsustituídas, se trata con cloruro de tionilo, bromuro de tionilo o fosgeno.

20.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que como material de partida se emplea el dimetilacetal del 2-formil-2-hidroxi-buten-(3).

25.

30. 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones



ciones 1ª y 2ª caracterizado por el hecho de que se emplea fosgeno como agente de halogenación y dimetilformamida como amida N,N-dialquilsustituída.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª 2ª y 3ª, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en un disolvente, preferentemente en un hidrocarburo.

5ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del  $\omega$ -hidroxi-tiglin-aldehído (4-hidroxi-2-formilbuten-(2) ), tal como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK A  
AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GOMEZ RICO Y MODEZ