

306554



PATENTE DE INVENCION

O.Z. 22.759.

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para el alargamiento de las cadenas de aldehydos".

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

Existen muchas síntesis en la serie de los polienos y carotinoides que se basan en la reacción de olefinación de Wittig para obtener el enlace de los eslabones. (Véase por ejemplo lo expuesto por H. Pommer en *Agew. Chem.* (1.960), páginas 811 y 911).

306554



V. 134

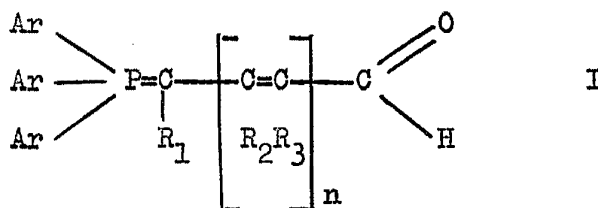
Lo común de estas síntesis consiste en que, después del enlazamiento, se impone la necesidad de proceder a una transformación adecuada de los nuevos grupos terminales de las cadenas a fin de crear las condiciones necesarias para llevar a cabo la reacción de Wittig con el motivo de obtener un alargamiento ulterior de cadenas.

5.

Encontróse, pues, un método muy oportuno para obtener un alargamiento inmediato de las cadenas de aldehidos caracterizado porque los ilenales de fórmula

10.

de fórmula



en la cual Ar significa un resto arílico eventualmente substituído por grupos alquílicos o alcóxicos, R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno o alquilo y n, un número entero de 1 a 12, preferentemente de 1 a 6, se hacen reaccionar con aldehidos.

15.

En cuanto a los ilenales se trata de compuestos fosforánicos que, en la misma molécula, contienen un grupo fósforo-ileno y un grupo aldehido en posición conjugada respecto al primero. Estos ilenales se obtienen convenientemente por el procedimiento descrito en la solicitud española número 306552

20.

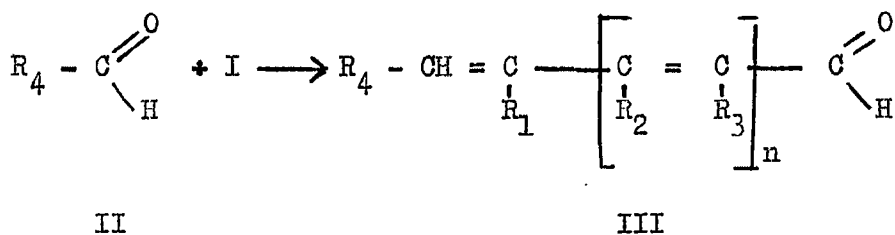
306554

-9-



(solicitud alemana nº B 74473), caracterizado por-
que las correspondientes sales de fosfonio se hacen
reaccionar con aceptores de protones.

5. El resto aromático representado por Ar en la fórmula I es preferentemente fenilo que puede estar substituído por metilo o metoxi, como el toluilo y el metoxifenilo. En cuanto a los restos alquílicos R_1 , R_2 y R_3 se trata preferentemente de metilo y/o etilo.
10. La reacción del procedimiento de esta invención puede representarse por la siguiente ecuación:

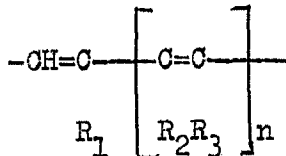


- En la fórmula II R_4 significa un resto que no contiene substituyentes susceptibles de originar reacciones inoportunas con el ilenal, y que normalmente puede estar presente en moléculas de aldehidos. Se puede, por lo tanto, tratar de un resto alquílico o cicloalquílico saturado o no saturado, arilo, aralquilo o una combinación de estos grupos.
20. El resto R_4 puede ya contener el grupo

306554



-4-



así como substituyentes del tipo arriba indicado. En el caso de que se desee hacer reaccio-

nar dos moléculas de ilenal con una molécula de dialdehído, son igualmente apropiados para el procedimiento de la presente invención los dialdehídos.

5.

Pueden, por lo tanto, emplearse como

aldehídos $\text{R}_4\text{-CHO}$ prácticamente todos los aldehídos, con tal que no contengan grupos con los cuales los

10.

ilinales originan reacciones inoportunas o que destruyen los ilinales, como por ejemplo los ácidos fuertes. Entre los aldehídos apropiados para hacerse transformar por el procedimiento de la presente invención merecen ser citados por ejemplo la clase

15.

de los aldehídos alifáticos que pueden contener restos cicloalifáticos o aromáticos, y la clase de los aldehídos no saturados en la posición conjugada. En vista del alargamiento de las cadenas de aldehídos de la serie de los polienos y carotinoídes, que es

20.

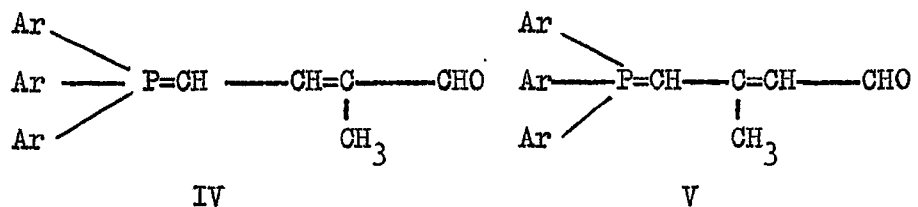
uno de los objetos más importantes del nuevo procedimiento de la presente invención, son especialmente apropiados como aldehídos por ejemplo: el β -ioniliden-acetaldehído, el β -retineno, el α -retineno, el β -apo-14'-carotinal (C_{22}), el β -apo-12'-carotinal (C_{25}), el β -apo-10'-carotinal (C_{27}), el β -apo-8'-carotinal (C_{30}), el β -apo-6'-carotinal (C_{32}) y además los dialdehídos C_{10} , C_{14} y C_{20} cono-

25.



cidos de la química de las carotinas.

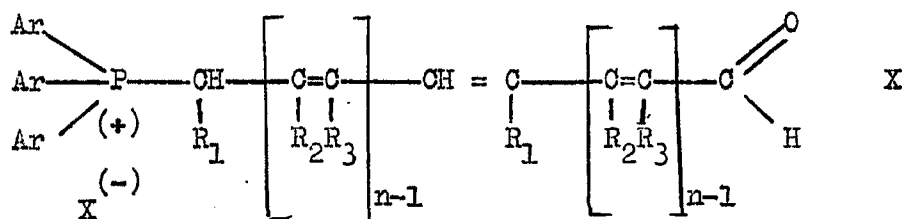
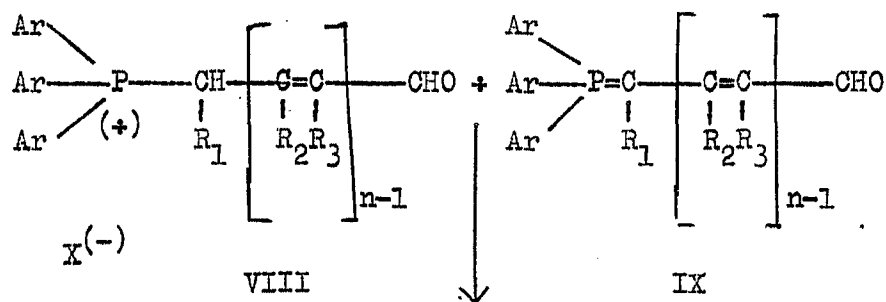
- En cuanto a los ilenales son apropiados por ejemplo el trifenil-fosfin- β -formil-crotileno (IV), el trifenilfosfin- α -formil-crotileno (V), el
5. trifenilfosfin-2-metil-pentadien-(1,3)-al-5-metileno, el trifenilfosfin-1-metil-pentadien-(1,3)-al-5-metileno, el trifenilfosfin-2,6-dimetil-heptatrien-(1,3,5)-al-7-metileno (VI), el trifenilfosfin-1,5-dimetil-heptatrien-(1,3,5)-al-7-metileno (VII), etc.
10. El efecto de los ilenales consiste en un alargamiento de los aldehidos en varios doble-enlaces. Así es que por ejemplo los ilenales IV y V son apropiados para la obtención de compuestos isoprenólogos que son de especial interés en relación con la serie de los carotinooides.
- 15.



- En este respecto es importante que exista la posibilidad de incorporar sucesivamente varios restos de isopreno en la misma molécula, puesto que, después de cada alargamiento de cadena, se obtiene un nuevo grupo libre del aldehido adecuado para una reacción de condensación. Los aldehidos pueden, por lo tanto, alargarse repetidas veces, pudiéndose por esto emplear en el procedimiento de la presente in-
- 20.



vención un aldehído obtenido él mismo por un alargamiento de cadena de un aldehído con un ilenal, por ejemplo conforme a la reacción a continuación esquemáticamente representada:



5. (X⁽⁻⁾ = anión monovalente)

El aldehído X obtenido puede someterse a las reacciones ulteriores de la presente invención directamente en el medio de reacción, sin que se haga necesario un aislamiento especial.

10. Los ilenales se hacen reaccionar con los aldenidos en disolventes a temperaturas de ca. 20 a 180°C, preferentemente de 50 a 100°C. Son apropiados para el empleo como disolventes por ejemplo los alcoholes, como el metanol, el etanol, el isopropanol;
15. los hidrocarburos aromáticos, como el benceno y el tolueno; los hidrocarburos alifáticos y alicíclicos,

3065543



-7-

- como el octano y el ciclohexano; los hidrocarburos clorados, como el cloruro de metileno, el cloroformo y el clorobenceno; los éteres, como el éter dietílico, el éter diisopropílico o el tetrahidrofurano; los nitrilos, como el acetonitrilo o el benzonitrilo; y las amidas ácidas, como la formamida, la dimetilformamida, o la dietilformamida. Esta enumeración pone de manifiesto el hecho de que en cuanto a los líquidos orgánicos se puede tratar de líquidos miscibles o no miscibles con agua. Al técnico o químico especialista no le resultará difícil elegir, entre el gran número de disolventes apropiados para síntesis orgánico-químicas, aquellos adecuados para el empleo en el procedimiento de la presente invención. En algunos casos puede utilizarse agua, sola o en combinación con las sustancias arriba indicadas. En el caso de que, a las condiciones de la reacción, el componente aldehído se presente en forma líquida, puede desempeñar el papel del disolvente, si es que exista en exceso. La duración de la reacción es muy variable y depende de la naturaleza de los compuestos empleados; puede ser de 1/2 a 24 horas, preferentemente de 1 a 12 horas, siendo, sin embargo, posibles igualmente tiempos más cortos o más prolongados. Para el tratamiento ulterior de los productos de reacción se ofrecen los métodos usuales, pudiéndose llevar a cabo el aislamiento de los productos por ejemplo mediante una cristalización, destilación, destilación molecular o repartición.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
30. La realización del procedimiento de la

3 06554

-8-



presente invención no requiere un aislamiento ni una purificación eventual de los ilenales antes de su entrada en reacción con los aldehidos; no hay inconveniente en emplearlos en el medio mismo en que se obtienen después de su preparación.

5.

En el caso de hacer reaccionar el aldehido con el ilenal en cantidades molares, se obtienen en la mayoría directamente productos de reacción homogéneos, mientras que, al emplear el ilenal en exceso, se forman a menudo mezclas de compuestos, cuyas cadenas se presentan alargadas en múltiplos enteros de la longitud de cadena $n + 2$ del ilenal empleado.

10.

El procedimiento de la presente invención ofrece una serie de ventajas en comparación con las reacciones usuales de Wittig. No requiere la exclusión cuidadosa de humedad y oxígeno necesaria en muchas reacciones de olefinación de Wittig. Otra dificultad en la reacción de Wittig reside muchas veces en el hecho de que, debido a la acción del reactivo alcalino empleado para formar los ilidos, los aldehidos original reacciones secundarias (véase J. Org. Chem. 28, página 372, (1963)), especialmente en el caso de que se trató de aldehidos sensibles. No hay dificultad en impedir la formación de tales reacciones secundarias incluso en el caso de reacciones de aldehidos muy sensibles a los álcalis con ilenales, puesto que los ilenales son fáciles de purificar completamente de los álcalis.

20:

25.

30.

Existe una descripción publicada por



306554

-9-

Trippett y Walker (J.Chem. Soc. 1961, página 1266)

- de dos compuestos de la fórmula general I, en la cual, sin embargo, $n=0$ y $R_1=H$ o metilo, así como de su reacción con benzaldehído. Era poco probable, a las condiciones de reacción indicadas en aquella publicación, por ejemplo 24 horas de reflujo en benceno, que las partes superiores de esta serie, si es que todavía estaban estables, podían soportar reacciones con aldehídos a condiciones similares; era más bien de esperar que los ilenales se desintegraban ya antes, debido a reacciones secundarias como por ejemplo polimerizaciones o autocondensaciones. En vista de todo esto resulta tanto más sorprendente el hecho de que la reacción de ilenales con aldehídos según la presente invención permita obtener rendimientos muy elevados y de que, bajo las condiciones indicadas en la presente invención, prácticamente no aparezcan reacciones secundarias con los ilenales.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los productos de reacción se emplean por ejemplo como colorantes para productos alimenticios o como provitaminas. A partir del compuesto IV y el retineno se obtiene por ejemplo el β -apo-12'-carotinal (C_{25}), el cual se puede someter a una reacción ulterior con el compuesto IV para producir el β -apo-8'-carotinal (C_{30}); este producto puede obtenerse también directamente haciendo reaccionar el retineno con el trifenilfosfin-2,6-dimetil-heptatrien-(1,3,5)-al-7-metileno (VIII), sustancias ambas de eficacia de provitamina A, que son apropiadas para la tintura de productos alimenticios. A
- 20.
- 25.
- 30.

306554₋₁₀₋



partir del β -ioniliden-acetaldehido y del compuesto V se obtiene el aldehido de vitamina A (=retineno).

La reacción de ilenales con otros aldehidos permite preparar una serie de nuevos productos de gran valor

5. por ejemplo para la obtención de colorantes, medicamentos, productos fitosanitarios y productos para el blanqueo óptico.

Las partes indicadas en los siguientes ejemplos son partes en peso. Su relación a partes en volumen corresponde a la de gramos a centímetros cúbicos.

10.

EJEMPLO 1 -

Durante 12 horas, 2,84 partes de aldehido de vitamina A y 3,44 partes de trifenilfosfin-2-formilpropen-1-il-metileno se calientan hasta la ebullición en 100 partes de benceno seco, en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida, el residuo se hace absorber en éter y se extrae agitándolo repetidas veces con metanol que contiene 60 partes en volumen de agua. Después de secar la solución etérea sobre sulfato sódico y evaporado el disolvente, quedan como residuo

15.

3,18 partes de un aceite amarillo anaranjado

($\lambda_{\max} = 410 \text{ m}\mu$; $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 1440$), a partir del cual

20.

el β -apo-12'-carotinal (C_{25}) formado se obtiene en forma cristalina, después de isomerizar mediante cocción en ligroína en una atmósfera de nitrógeno.

Punto de fusión = 87-88°C (en éter de petróleo).

25.

$\lambda_{\max} = 415 \text{ m}\mu$; $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 2140$ (determinado en ciclohexano).

30.



EJEMPLO 2 - 3 06554

5. Durante 10 horas, 3,5 partes de β -apo-12'-carotinal (C_{25}) y 3,44 partes de trifenilfosfin-2-formil-propen-1-il-metileno se calientan hasta la ebullición en 100 partes de volumen de acetonitrilo seco, en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida, el residuo se hace absorber en éter y se extrae varias veces con metanol que contiene 60 partes en volumen de agua. Después de secar la fase etérea sobre sulfato sódico, el disolvente se elimina por destilación. Queda un residuo de 3,71 partes de un aceite de color rojo intenso, a partir del cual se obtiene el β -apo-8'-carotinal (C_{30}) por cristalización en benceno-metanol, después de previa isomerización mediante calentamiento en ligroína en una atmósfera de nitrógeno. Las hojitas violetas de brillo metálico tienen un punto de fusión de $137^{\circ}C$ $\lambda_{max} = 458 m\mu$; $E_{1\%}^{1cm} = 2590$ (determinado en ciclohexano).
- 10.
- 15.

20. EJEMPLO 3 -

- 3,88 partes de cloruro de trifenil-3-formil-buten-2-il-1-fosfonio y 3,44 partes de trifenilfosfin-2-formil-propen-1-il-metileno se calientan hasta la ebullición, durante 15 horas, en 80 partes de acetonitrilo, en una atmósfera de nitrógeno. Se espera a que la mezcla se enfríe para añadir entonces 0,54 partes de metilato sódico y 2,84 partes de aldehído de vitamina A y calentar esta mezcla hasta la ebullición durante 12 horas más.
- 25.
30. A continuación se enfría y se procede por lo demás

306554



-12-

5. según lo descrito en el ejemplo 2. El residuo quedado después de evaporar el disolvente consiste en 3,68 partes de un aceite de color rojo intenso, del cual el β -apo-8'-carotinal (C_{30}) formado se obtiene en forma cristalina según el método indicado en el ejemplo 2.

EJEMPLO 4 -

10. Durante 18 horas, 38 partes de cloruro de trifenil-3-formil-buten-2-il-1-fosfonio y 34,4 partes de trifenil-fosfin-2-formil-propen-1-il-metileno se calientan hasta la ebullición en 800 partes de acetonitrilo, bajo nitrógeno. Después de enfriar, la solución se mezcla con 5,4 partes de metilato sódico. La solución que contiene ahora
15. trifenil-fosfin-2,6-dimetil-6-formil-hexatrien-1,3,5-il-metileno se mezcla con 38 partes de cloruro de trifenil-3-formil-buten-2-il-1-fosfonio y se calienta a continuación hasta la ebullición, durante 18 horas, bajo nitrógeno. Después de enfriar, se añaden
20. 6,8 partes de etilato sódico. En cuanto a la solución obtenida se trata de trifenil-fosfin-2,6,10-trimetil-10-formil-decapentaen-1,3,5,7,9-il-metileno.

N O T A

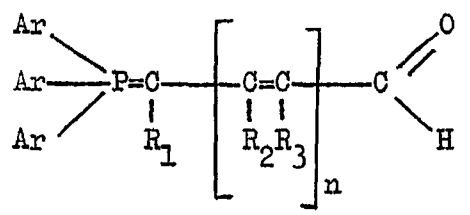
25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio
30. fundamental. También se hace constar que el invento



306554 -13-

corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Alemania nº B 74.476 de fecha 30 de noviembre de 1.963 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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 EL ALARGAMIENTO DE LAS CADENAS DE ALDEHIDOS"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1ª - Procedimiento para el alargamiento de las cadenas de aldehidos, especialmente para la obtención de aldehidos en varias posiciones no saturados, caracterizado porque los ilenales de la fórmula

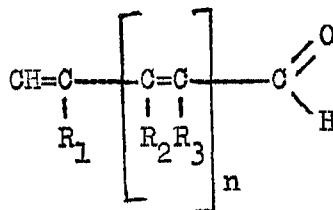


15. en la cual Ar significa un resto arílico eventualmente substituido por grupos alquílicos o alcóxicos, R₁, R₂, R₃ representan hidrógeno o alquilo y n, un número entero de 1 a 12, preferentemente de 1 a 6, se hacen reaccionar con aldehidos.

20. 2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el aldehido que se hace reaccionar con el ilenal, contiene en la molécula el resto de la fórmula

306554

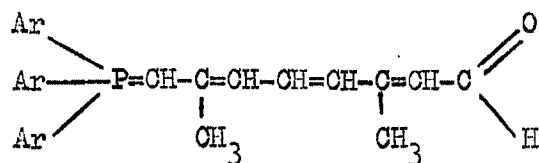
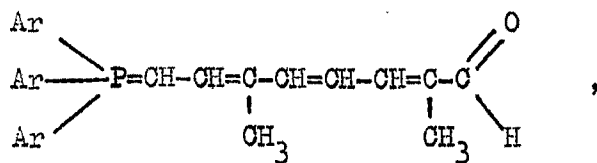
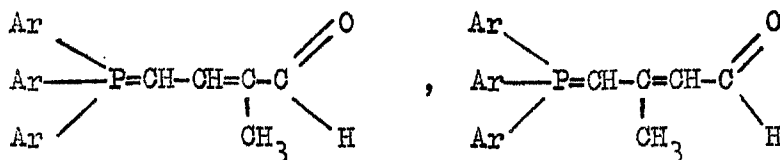
-14-



en la cual R_1 , R_2 , R_3 , n tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª.

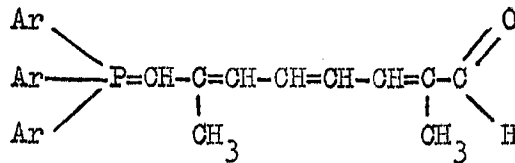
5. 3ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el aldehído que se hace reaccionar con el ilenal, pertenece a la serie de las vitaminas A, polienos o carotinas.

10. 4ª - Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque en cuanto al ilenal que se hace reaccionar, se trata de los compuestos



306554

-15-



donde Ar tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª.

5. 5ª - Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se lleva a cabo en un disolvente.

10. 6ª - Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los ilenales se obtienen a partir de sus sales de fosfonio, en presencia de los aldehidos, y por lo tanto, entran en reacción con los aldehidos in statu nascendi.

7ª - Procedimiento para el alargamiento de las cadenas de aldehidos, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

30 NOV. 1964

BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK
AKTIENGESELLSCHAFT,

L. GOMEZ ACEBO Y MODEI
R. P.