

316779

25 AGO 1958

P.- 29.758

PHN 433



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS'GLOBILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda, por:  
"METODO DE PRODUCCION DE ALDEHIDOS DE LA SERIE DE LA VITAMINA

A"

---

Es conocido que pueden ser producidos aldehidos partiendo de nitrilos, reduciendo los nitrilos a aldiminas e hidrolizando luego las aldiminas resultantes. El problema específico de realizar la reducción del nitrilo de modo que sólo o al menos predominantemente se obtengan aldiminas y/o aldehidos, no obteniéndose la correspondiente amina y/o alcohol, está resuelto para un gran número de casos. Por ejemplo, es conocido que los nitrilos aromáticos pueden ser fácilmente reducidos con cloruro estannoso en ácido clorhídrico obteniéndose aldiminas. Además es conocido que con la ayuda de hidruro de

litio-aluminio y también con la ayuda de hidruro de sodio-tri-  
toxi-aluminio aún los nitrilos alifáticos pueden ser converti-  
dos en complejos de aldiminas, de los que por hidrólisis son  
formados los aldehidos correspondientes.

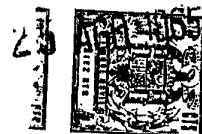
5           Para la reducción de los nitrilos en la serie de vitamina  
A, sin embargo, ninguno de los métodos antes mencionados ha  
dado resultados satisfactorios. Solamente el uso de  $\text{LiAlH}_4$   
como agente reductor produciría, en un caso determinado, un  
rendimiento comparativamente pequeño de aldehido, siendo la  
10 reducción realizada, principalmente, a la amina.

El único método satisfactorio hasta ahora conocido para  
la producción de aldehidos en la serie de vitamina A partiendo  
de los nitrilos correspondientes, consiste en utilizar como  
agente reductor un hidruro de dialquilaluminio. En la práctica,  
15 sin embargo, este método tiene la desventaja de que estos agen-  
tes reductores pueden reaccionar con agua en forma explosiva.  
Por lo tanto se requieren grandes precauciones para evitar  
cualquier contacto de estas substancias con el aire. Además,  
estos agentes reductores son caros.

20           Sorprendentemente se ha encontrado que hidrogenando los  
nitrilos de la serie de vitamina A en medio acuoso ácido en  
presencia de un catalizador, pueden obtenerse aldehidos de la  
serie de vitamina A con un rendimiento satisfactorio. Es par-  
ticularmente notable que en este caso no se produce ninguna  
25 reducción de las dobles ligaduras carbono-carbono.

De acuerdo con ésto la invención se refiere a un método  
de producción de aldehidos de la serie de vitamina A por re-  
ducción de los nitrilos correspondientes, seguido por hidróli-  
sis y se caracteriza porque la reducción de los nitrilos es  
30 realizada por hidrogenación en un medio acuoso ácido, en pre-

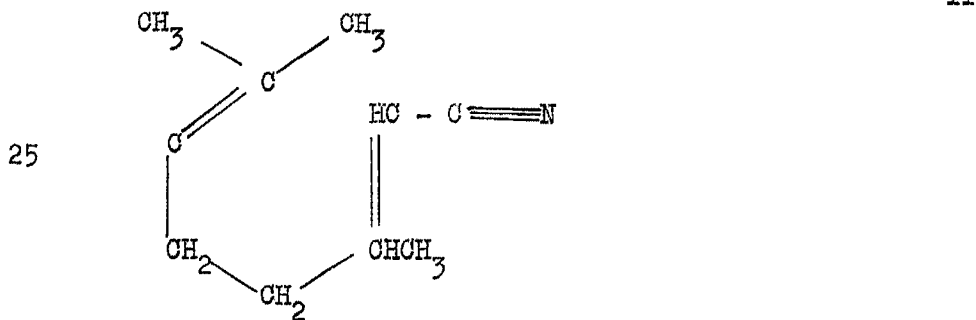
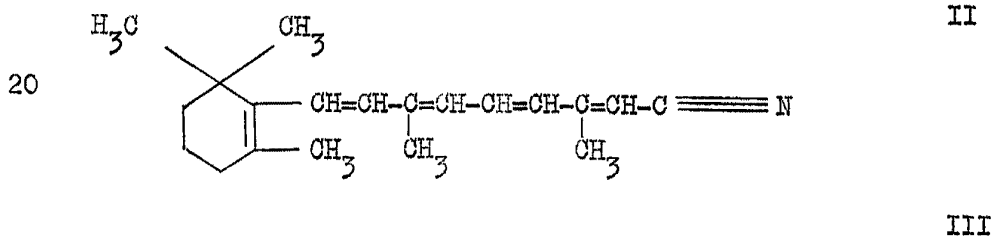
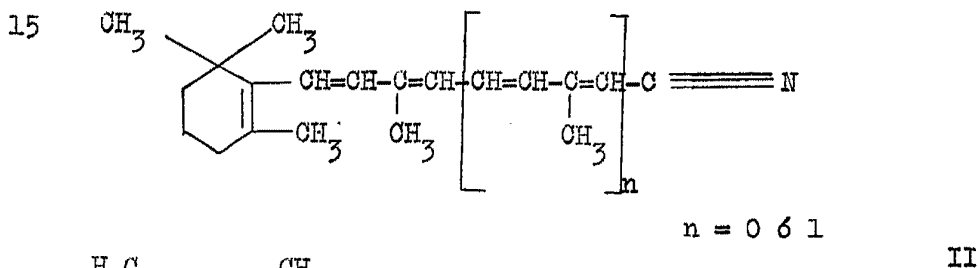
316779



sencia de un catalizador de la hidrogenación.

La expresión nitrilos de la serie de vitamina A, designa en la presente compuestos polieno que tienen al menos el grupo 2,2,6-trimetilciclohexenil y al menos un grupo ciano y también los nitrilos polieno no cíclicos de este tipo, por ejemplo geranonitrilo.

A título de ejemplo pueden mencionarse tanto los compuestos de acuerdo con las fórmulas I a IV



30



316779



nido entre 1 y 6. Un ácido inorgánico fuerte, preferiblemente ácido sulfúrico en una mezcla de alcohol y agua, puede ser usado como un medio acuoso ácido.

La reacción sin embargo, preferiblemente se realiza en una mezcla de agua y un ácido débil, por ejemplo un ácido carboxílico alifático, particularmente una mezcla de agua y ácido acético.

A fin de mejorar la solubilidad del nitrilo en el medio de reacción puede agregarse un solvente orgánico por ejemplo un alcohol, etanol o metanol. La hidrogenación puede ser realizada a presión atmosférica, con una presión reducida o una presión aumentada, de acuerdo con la actividad del catalizador a una temperatura comprendida entre 0° y 80°C, preferiblemente entre temperatura ambiente y 80°C.

El rendimiento de la reacción puede ser aumentado aún más suprimiendo la reducción a amina y/o alcohol por medio de un veneno catalizador, por ejemplo una amina tal como piridina. La aldimina formada es hidrolizada intensamente para formar el aldehído en el medio de reacción.

20

#### EJEMPLO I

2 gr de beta-ioniliden-acetonitrilo (fórmula II, n = 0) fueron disueltos en una mezcla de 80 ml de ácido acético y 20 ml de agua en un frasco de tres cuellos de 250 ml. con agitador. Se agregaron 0,5 gr de níquel de Raney. El líquido fué calentado entre 55° y 60°C.

El aire fué expulsado mediante varias evacuaciones y admitiendo nitrógeno, haciéndose pasar hidrógeno por encima del líquido después de la última evacuación. Fueron absorbidos aproximadamente 100 ml de hidrógeno en una hora. Después



de dos horas y pico, ya no fué absorbido más hidrógeno. El hidrógeno fué eliminado y el catalizador de níquel fué separado por filtración. El filtrado fué diluído con 500 ml de agua y extraído cuatro veces con 100 ml de éter de petróleo. El extracto de éter de petróleo fué lavado, primero con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ , diluída y luego con agua. Después de evaporación del éter de petróleo se obtuvieron 1,4 gr de un aceite amarillo-marrón, el beta-ioniliden-acetaldehído.

El  $\lambda_{\text{max}} = 327 \text{ m}\mu: 735$ , medido en NaOH metanólico 0,01N.

10

## EJEMPLO II

2 gr de nitrilo de ácido de vitamina A (fórmula II,  $n = 1$ ) fueron disueltos en una mezcla de 10 ml de ácido acético, 30 ml de agua, 60 ml de alcohol etílico y 2 gr de hexametilentetramina. Se agregaron 5 gr de aleación de níquel aluminio.

El aire fué expulsado mediante algunas etapas de evacuación consecutivas e introduciendo nitrógeno, introduciendo hidrógeno después de la última etapa de evacuación. La mezcla fué luego calentada a  $70^\circ\text{C}$  y agitada vigorosamente. Después que fué absorbida la cantidad de hidrógeno requerida, el catalizador fué separado por filtración. El filtrado fué diluído con 500 ml de agua y extraído cuatro veces con 100 ml de éter de petróleo. El extracto de éter de petróleo fué lavado primero con ácido sulfúrico acuoso, diluído, luego con solución acuosa diluída de  $\text{NaHCO}_3$  y subsiguientemente con agua.

Después de evaporación del éter de petróleo, se obtuvieron 1,9 gr de un aldehído de vitamina A en la forma de una substancia cristalina, amarilla.

316779



$E_{1\text{cm}}^{1\%}$  a  $\lambda_{\text{max}} = 384 \text{ m}\mu : 1514$ , medido en metanol (NaOH 0,001 N).

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el día 27 de Agosto de 1.964, bajo el número 6409913, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre  
5 Propiedad Industrial.

- N O T A -

10 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Método de producción de aldehidos de la serie de la vitamina A y compuestos con actividad de vitamina A partiendo  
15 de estos aldehidos, en que los nitrilos de la serie de vitamina A son reducidos a las aldiminas, que son hidrolizadas, siendo convertido el aldehido resultante, si fuera deseable de una manera conocida, en un compuesto con actividad de vitamina A, caracterizado porque los nitrilos de la serie de vi-  
20 tamina A son hidrogenados en un medio acuoso ácido, en presencia de un catalizador de hidrogenación.

2.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se usa un catalizador Raney.

3.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, ca-  
25 racterizado porque se usa un catalizador de níquel.

4.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la hidrogenación es realizada en una mezcla de ácido acético y agua.

5.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, ca-  
30 racterizado porque son reducidos polieno-nitrilos que contienen

316779



al menos un grupo 2,2,6-trimetil-ciclohexenil y al menos un grupo ciano.

6.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque beta-ioniliden-acetonitrilo es convertido en beta-ioniliden-acetaldehído.

7.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque nitrilo de ácido de vitamina A es convertido en retinal.

8.- Método de producción de aldehídos de la serie de la vitamina A.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

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

15

Madrid,

P.A.

25 AGO 1965

*[Handwritten signature]*  
P. A.

A.F.A. *[Handwritten initials]*