



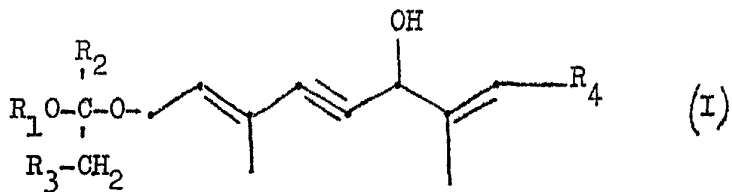
336151

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ISOPRENOIDES", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a compuestos isoprenoides de la fórmula general



en la que

R₁ significa alkilo;

5. R₂ y R₃ significan hidrógeno o alkilo, o bien

27 ENE



÷ 2 -

336151

R_1 y R_3 , juntos, significan trimetileno;

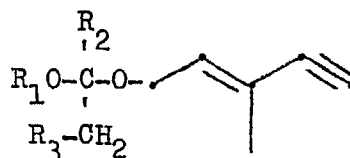
y

R_4 significa alcoxilo,

5. y a los productos de hidrólisis, acilación, hidrogenación y oxidación de estos compuestos, así como a un procedimiento para su preparación.

10. Los substituyentes indicados como radicales alquílicos en la fórmula I son, de preferencia, radicales alquílicos inferiores con 4 átomos de carbono a lo sumo, como metilo, etilo o isopropilo. También los grupos alcoxílicos son principalmente grupos alcoxílicos inferiores con 4 átomos de carbono a lo sumo, como metoxilo, etoxilo o isopropoxilo.

15. El procedimiento de este invento se caracteriza por condensarse un compuesto de la fórmula general



(II)



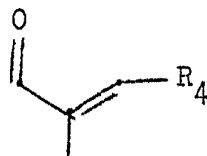
336151

en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto antes,

valiéndose de una amina alcalina o alcalinotérrea y en presencia de un disolvente, con un aldehído de la fórmula general

5.



(III)

en la que

10.

R_4 tiene el significado expuesto antes,

someterse el producto de condensación obtenido, si se desea, a una hidrólisis ácida, acilarse si se desea, el grupo hidroxílico puesto en libertad, hidrogenarse en parte, si se desea, el enlace triple y oxidarse, si se desea el grupo formílico.

15.

El acetal o cetal, utilizable como compuesto de partida en el procedimiento de este invento, del 3-metil-pent-2-en-4-in-1-ol (fórmula II) puede hallarse en

27 ENE. 19



336151

forma cis o trans o también consistir en una mezcla de ambas formas. En concepto de agente de acetalización se ha revelado apto en particular el éter isopropenílico. Sin embargo, el grupo hidroxílico puede protegerse también por acetali-

5. zación con otro éter enólico (por ejemplo, con éter vinílico, éter propenílico o dihidropirano). La acetalización se realiza preferentemente en presencia de un agente ácido (por ejemplo, en presencia de ácido p-toluensulfónico) y a ser posible en un intervalo de temperatura situado por

10. debajo de la temperatura ambiente.

La 3-alcoxi-2-metilacroleína (fórmula III), utilizable como componente de la condensación, puede hallarse, por ejemplo, en forma de derivado metílico o, de preferencia, éfílico.

15. La ligadura de los compuestos de las fórmulas II y III se efectúa según el invento en presencia de una amida alcalina o alcalinotérrea. De las amidas alcalinas son aptas como agentes de condensación en particular las amidas líticas; y de las aminas alcalinotérreas, principal-

20. mente las amidas cálcicas. También las amidas del sodio son, sobre todo cuando el sodio contiene pequeñas cantidades de magnesio, auxiliares de condensación útiles.

De las aminas que reaccionan con los metales alcalinos y alcalinotérreos formando amidas, se prefiere

25. el amoníaco. Pero igualmente aptas para la formación de las amidas metálicas favorecedoras de la condensación son las

27 ENE



336151

aminas mono- y di-substituídas que se derivan del amoniaco, como la metilamina, la dietilamina y la N-metilanilina.

- El disolvente empleado en la condensación puede ser idéntico al componente amínico de la amida metálica introducida. Un disolvente muy apto es el amoniaco, cuando se usa como agente de condensación, por ejemplo, amida lítica; o la N-metilanilina, cuando se usa como agente de condensación, por ejemplo, N-sodio-N-metilanilina. Son además disolventes idóneos, entre otros, en particular los éteres (como el éter etílico, el éter isopropílico y el éter dimetílico de dietilenglicol), el tetrahidrofurano, el dioxano y la morfolina.
- 5.
- 10.

- El compuesto isoprenoide alcalino o alcalinotérreo que se forma como intermediario en el procedimiento de este invento puede ser convertido, por ejemplo, en el compuesto hidroxílico correspondiente de la fórmula I; por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido carboxílico alifático o con una sal de éste, y en particular por tratamiento con ácido acético o una solución acuosa concentrada de cloruro amónico o acetato amónico.
- 15.
- 20.

Los compuestos de la fórmula I obtenidos de este modo pueden modificarse mediante hidrólisis, hidrogenación, acilación y oxidación para formar materiales de partida, en la síntesis de los compuestos poliénicos.

- La hidrólisis se realiza en medio ácido, de preferencia con un ácido mineral diluído, como el ácido sulfúrico acuoso.
- 25.

27 ENE. 1951



336151

Para la hidrogenación parcial del enlace triple se emplea de conveniencia un catalizador de paladio sobre carbonato cálcico, desactivado en parte por adición de plomo o quinolina.

5. El grupo hidroxílico libre que se forma con la hidrólisis puede acilarse por tratamiento con un agente de acilación adecuado; por ejemplo, con un haluro de ácido como el cloruro de acetilo o de benzoilo.

10. El grupo aldehídico de este compuesto acílico puede ser transformado en el grupo de ácido con ayuda de un agente de oxidación idóneo; por ejemplo, con ayuda de óxido de plata. El grupo acílico se saponifica en las condiciones elegidas. De la misma manera puede acilarse, antes de la acilación y la hidrogenación parcial, el aldehído correspondiente, y asimismo el aldehído acilado provisto de enlace triple central, convirtiéndolos en el ácido hidroxí-
15. -trien- o respectivamente hidroxí-dien-ínico correspondientes.

20. Un compuesto preferido de la fórmula I es el 1-etoxi-8-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-2,6-dimetil-octa-1,6-dien-4-in-3-ol, que puede ser hidrolizado para formar 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,6-dien-4-in-1-al. Este aldehído, así como los compuestos que se reseñan a continuación, derivables del anterior por hidrólisis, hidrogenación parcial, acilación y/u oxidación por el orden que se quiera:

25. - 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,4,6-trien-1-al,
- 2,6-dimetil-8-aciloxi-octa-2,6-dien-4-in-1-al,
- 2,6-dimetil-8-aciloxi-octa-2,4,6-trien-1-al,

27 ENE



336151

- ácido 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,6-dien-4-in-1-
- oico, y
- ácido 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,4,6-trien-1-
- oico,

5. son compuestos de partida valiosos para la síntesis de compuestos poliénicos isoprenoides. Constituyen principalmente intermediarios clave para la preparación de dialdehidos poliénicos y ésteres poliendicarboxílicos pertenecientes a un grupo de pigmentos carotinoides que son particularmente aptos para colorear onestibles, preparados farmacéuticos y preparados cosméticos.

Como ejemplo, el citado 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,4,6-trien-1-al puede ser convertido en el bromuro respectivo y luego hacerse reaccionar con trifenil-fosfina

15. para formar bromuro de (3,7-dimetil-8-oxo-octa-2,4,6-trienil)-trifenil-fosfonio. Este compuesto puede (si se desea, después de acetalización) condensarse con aldehído de vitamina A en presencia de un alcoholato de metal alcalino, para formar beta-apo-8'-carotinal (C₃₀). Otro uso de los
20. aldehídos conformes a este invento es el que se ilustra en el ejemplo 10.

Además, el ácido 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,4,6-trien-1-oico, por ejemplo, puede ser esterificado y oxidado con una suspensión de dióxido de manganeso en éter, para formar éster etílico de ácido 2,6-dimetil-8-oxa-octa-2,4,6-trien-

25.

27 ENE



336151

5. -1-oico, compuesto que puede condensarse con cloruro de retinil-trifenil-fosfonio en presencia de un alcoholato de metal alcalino para formar éster etílico de ácido beta-apo-8'-carotínico (C₃₀). Otro uso de los ácidos conformes a este invento es el que se ilustra en el ejemplo 11.

EJEMPLO 1.

En una solución de amida lítica en amoníaco líquido se introducen en corriente rápida 175 g de 5-(1-metoxi-1-metiletóxi)-3-metil-pent-3-en-1-ina bruta.

10.

La solución amoniaca de amida lítica puede prepararse así:

15.

Agitando, se introducen en 600 cc de amoníaco líquido 0,5 g de litio finamente dividido. Después de añadir 0,5 g de nitrato de hierro trivalente se insufla en la solución aire comprimido durante unos segundos. Tan pronto como el color azul de la solución se ha desvanecido, se agregan 7,1 g más de litio finamente dividido. El amoníaco que se evapora se condensa en un condensador cargado con acetona y hielo seco y se devuelve a la mezcla reaccional. La agitación de ésta se prosigue hasta el desvanecimiento del color azul

20.

27 ENE.



- 9 -

336151

(de 15 a 60 minutos).

- Se agita durante 90 minutos la solución reaccional obscura y límpida, se la trata con 170 cc de tolueno seco y a continuación inmediata, en corriente rápida, con 114 g de 3-etoxi-2-metilacroleína y se prosigue la agitación 30 minutos más. Seguidamente se neutraliza la mezcla por adición de 80 cc de ácido acético glacial en 200 cc de tolueno. La solución de ácido se añade convenientemente por medio de un embudo de goteo cuyo tubo de descarga está sumergido en la mezcla reaccional. Se evapora el amoníaco, agitando, hasta que la temperatura en el matraz ha subido a 40° C. A continuación se destila el tolueno bajo presión reducida. El 1-etoxi-8-(1-metoxi-1-metiletoksi)-2,6-dimetil-octa-2,6-dien-4-in-3-ol que quoda es un aceite de color pardo claro, Máximo ultravioleta (en etanol): 228 milimicras; épsilon = 18.000; $n_D^{20} = 1,5120$; $d = 1,002$.

La 5-(1-metoxi-1-metiletoksi)-3-metil-pent-3-en-1-ina utilizada como compuesto de partida puede prepararse así:

20. Después de agregar 0,5 cc de solución metilalcohólica al 10 % de ácido p-toluensulfónico, se tratan 96 g de 3-metil-pent-2-en-4-in-1-ol, agitando y enfriando a temperatura de 5 a 15° C, con 79 g de éter isopropenilmetílico. No se aísla el acetal, sino que se le pasa directa-
- 25.

33615²⁷ ENE



mente a la elaboración ulterior.

EJEMPLO 2

5. En una solución de amida cálcica en amoníaco líquido se introducen en corriente rápida 175 g de 5-(1-metoxi-1-metiletóxi)-3-metil-pent-3-en-1-ina bruta.

La solución amoniacal de amida cálcica puede prepararse según las indicaciones del Ejemplo 1, como sigue:

10. Se disuelven 40 g de calcio en 1200 cc de amoníaco líquido y, después de agregar 0,5 g de nitrato de hierro trivalente, se agita hasta que, al cabo de una hora aproximadamente, la coloración azul se ha desvanecido.

15. La solución reaccional, límpida y oscura, se agita todavía durante 90 minutos a la temperatura de ebullición del amoníaco; luego se la trata con 170 cc de tolueno y 114 g de 3-etoxi-2-metilacroléina y se la agita 60 minutos más. A continuación se neutraliza la mezcla por adición de 160 cc de ácido acético glacial en 200 cc de tolueno y se la somete a elaboración final como en el Ejemplo 1. El 1-doxi-8-(1-metoxi-1-metiletóxi)-2,6-dimetil-octa-2,6-dien-4-in-3-ol es un aceite de color pardo amarillento. Máximo ultravioleta (en etanol): 227-228 milimicras; ϵ psilon = 17.500.

25. EJEMPLO 3

27 ENE



- 11 -

336151

- Excluyendo la humedad, se gasean con nitrógeno 23 g de sodio, 133 cc de N-metilanilina, 100 cc de tetrahidrofurano y 150 cc de xileno. Se calienta a 140° C en condiciones de reflujo y, agitando enérgicamente, se
5. trata de solución, en el curso de 1 hora, con una mezcla de 60 cc de estireno 150 cc de xileno. A continuación se agita la mezcla reaccional a 140° C durante una hora todavía, hasta que el sodio ha entrado en disolución completa. Después de añadir 400 cc de tetrahidrofurano, se introducen
 10. en la solución de sodio y metilanilina que se ha obtenido 175 g de 5-(1-metoxi-1-metiletoksi)-3-metil-pent-3-en-1-ina, a temperatura de 0 a 10° C. Se diluye la mezcla reaccional con 400 cc de tetrahidrofurano, se la enfría hasta -30° C y se la trata con 114 g de 3-etoxi-2-metilacroleína. Se
 15. agita la mezcla, que se vuelve flúida, a -30° C durante 45 minutos, se la neutraliza a dicha temperatura por adición de 65 cc de ácido acético glacial y se la trata con 200 cc de agua para volver a disolver el acetato sódico que se ha ido precipitando. Se separa la fase acuosa
 20. y se la desecha. La fase orgánica se evapora bajo presión reducida hasta que el tetrahidrofurano ha desaparecido de la mezcla reaccional. La solución xilénica que queda se lava consecutivamente con agua y con una solución de 100 g de ácido sulfúrico en 700 cc de agua, se calienta a temperatura de 20 a 25° C y, después de añadirle 350 cc de
 - 25.

27 ENE. 1967



- 12 -

336151

- metanol y 50 cc de ácido sulfúrico al 2%, se agita durante 60 minutos. La solución neutra se lava con 400 cc de solución acuosa de sulfato sódico al 10% y con 400 cc de solución acuosa de hidrocarbonato sódico al 5%. A continuación se concentra la mezcla reaccional bajo presión reducida hasta que se han destilado 100 cc de xileno, se la diluye con 180 cc de piridina, se la enfría hasta temperatura de 0 a 10° C, se la trata con una solución de 85 cc de cloruro de acetilo en 100 cc de xileno y se la agita
5. a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase orgánica que se segrega después de la adición de 200 cc de agua es separada y se lava consecutivamente con 300 cc de ácido sulfúrico acuoso al 10%, con 400 cc de agua y con 200 cc de agua. La fase acuosa se sacude dos
10. veces con 50 cc cada vez de tolueno. A continuación se combinan los extractos orgánicos y se los concentra bajo presión reducida. El 2,6-dimetil-8-acetoxi-octa-2,6-dien-4-in-1-al bruto que queda puede purificarse por destilación. El compuesto puro hierve a temperatura de 118 a 130°
15. C / 0,02-0,04 Torr y funde a temperatura de 35 a 37° C.
- 20.

EJEMPLO 4

Se disuelven en 400 cc de tolueno 270 g de 1-etoxi-8-(1-metoxi-1-metiloxi)-2,6-dimetil-octa-2,6-dien-4-in-3-cl y, refrigerando y con agitación intensa,

27 ENE. 19



336151

- se trata de solución con 50 cc de ácido sulfúrico al 2% y 50 cc de metanol, cuidando de que la temperatura no rebase los 25° C. A continuación se agita la mezcla reaccional durante 2 horas a temperatura de 20 a 25° C y bajo capa de nitrógeno, se separa la fase toluénica y se la lava con 400 cc de una solución acuosa de sulfato sódico al 10% y luego con 400 cc de una solución acuosa de hidrocbonato sódico al 5%. Se separan las fases acuosas y se las sacude una vez más con 100 cc de tolueno. Los extractos toluénicos, combinados, se concentran a 50° C hasta un volumen de 400 cc. El 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,6-dien-4-in-1-al disuelto en tolueno puede acilarse sin aislamiento, procediendo tal como se expone más adelante. También puede evaporarse por completo la solución toluénica y cristalizarse el residuo a partir de éter dibutílico. El 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,6-dien-4-in-1-al así obtenido funde a 32-34° C.

EJEMPLO 5

- El 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,6-dien-4-in-1-al disuelto en tolueno que se obtiene según el Ejemplo 4, después de adición de 180 cc de piridina se trata, agitando y a temperatura de 0 a 10° C, con 85 cc de cloruro de acetilo en 100 cc de tolueno. Terminada la adición, se agita la mezcla reaccional durante 30 minutos a tempera-

27 ENE 1967



336151

- tura de 20 a 25°C y a continuación se sacude con 200 cc de agua. Se separa la fase toluénica y se la lava consecutivamente, a 20-25°C, con 300 cc de ácido sulfúrico acuoso al 10%, con 400 cc de agua y con 200 cc de agua. Se
5. separa la fase acuosa y se la vuelve a sacudir, por dos veces, con 50 cc de tolueno cada vez. Las soluciones toluénicas, combinadas, se concentran a 60°C y bajo presión reducida. El 2,6-dimetil-8-acetoxi-octa-2,6-dien-4-in-1-al bruto que queda puede purificarse por destilación
10. en alto vacío. La fracción preliminar, que pasa a unos 100°C (temperatura externa, 120°C; presión interna, 0,03 Torr), consta principalmente de 3-metil-5-acetoxi-pent-3-en-1-ina. El 2,6-dimetil-8-acetoxi-octa-2,6-dien-4-in-1-al puro funde a temperatura de 36 a 37°C.

15.

EJEMPLO 6.

- Se disuelven en 30 cc de tolueno 5,0 g de 2,6-dimetil-8-acetoxi-octa-2,6-dien-4-in-1-al, y
20. después de añadir 0,4 g de un catalizador de paladio sobre carbonato cálcico, desactivado por adición de plomo y quinolina, se hidrogena hasta la absorción de 1,05 equivalentes de hidrógeno. Después de separar el catalizador, la solución reaccional se lava
25. consecutivamente con ácido sulfúrico 0,5-n, con solución de hidrocarbonato potásico y con agua, se seca luego sobre sulfato sódico y se trata con una solución de



336151

- 0,02 g de yodo en 2 cc de tolueno. Se deja reposar la solución durante 13 horas a la temperatura ambiente y a continuación se la lava consecutivamente con una solución al 5% de tiosulfato sódico y con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra bajo presión reducida. El 2,6-dimetil-8-acetoxi-octa-2,4,6-trien-1-al que queda funde después de recristalización en éter etílico/éter de petróleo (de gama de ebullición 30 a 40° C), a temperatura de 70 a 72° C.
- 5.
10. EJEMPLO 7
- De manera análoga, siguiendo las indicaciones del Ejemplo 6 puede transformarse el 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,6-dien-4-in-1-al, por hidrogenación parcial, en 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,4,6-trien-al-1.
15. EJEMPLO 8
- Una solución de 8,93 g de nitrato argéntico en 30 cc de agua se combina, en un chorro, con una solución de 5,16 g de hidróxido sódico en 7,8 cc de agua. En esta solución oxidante se instilan en el curso de 20 minutos y agitando 4,0 g de 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,4,6-trien-1-al en 19 cc de etanol. Durante ello se mantiene la temperatura entre 35 y 45° C. Se agita la mezcla reaccional durante 15 minutos todavía y luego se la filtra. Bajo presión reducida, se concentra el filtrado hasta unos 40 cc
- 20.

27 ENE. 1967



336151

- y se le lava dos veces con éter. Se separa la fase acuosa y se la acidifica con 30 cc de ácido sulfúrico 3-n. El ácido 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,4,6-trien-1-ico que se ha agregado en frío se separa por filtración, se lava con agua y se seca sobre hidróxido potásico. Punto de fusión: 165 a 168° C. Máximo de absorción ultravioleta (en etanol): 298 milimicras; épsilon = 42.000.
- 5.

EJEMPLO 9

- Una solución de 9,0 g de nitrato argéntico en 30 cc de agua se combina en un chorro con una solución de 5,2 g de hidróxido sódico en 7,8 cc de agua. En esta solución oxidante se instilan, en el curso de 10 minutos y agitando, 5,0 g de 2,6-dimetil-8-acetoxi-octa-2,6-dien-4-in-1-al en 19 cc de etanol. Se mantiene la temperatura entre 35 y 45° C. Terminada la adición, se agita la mezcla reaccional durante 15 minutos todavía y se la elabora tal como se ha descrito en el Ejemplo 8. El ácido 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,6-dien-4-in-1-ico formado funde a temperatura de 106 a 108° C. Máximo de absorción ultravioleta (en etanol): 292 milimicras; épsilon = 20.000.
- 10.
- 15.
- 20.

27 ENE. 1967



- 17 -

336151

EJEMPLO 10.

Preparación de 2,6,11,15-tetrametil-hexadeca-2,4,6,8,10,12,14-
-heptano-1,16-dial (dialdehído de C₂₀), pigmento amarillo-
-anaranjado.

5. A. Preparación del 8,8-dimetoxi-3,7-dimetil-octa-2,4,6-
-trien-1-al.

El 8,8-dimetoxi-3,7-dimetil-octa-2,4,6-trien-1-al
all-trans, puede sintetizarse de manera ventajosa como sigue:

- 71 g de 8-acetoxi-2,6-dimetil-octa-2,4,6-trien-1-
10. -al, preparado conforme al ejemplo 6, se suspenden en 15 cc
de metanol y 41 cc de éster trimetílico de ácido ortofórmico
y, después de la adición de 3,5 cc de una solución al 1% de
ácido p-toluensulfónico en metanol, se agita a 20-25°C durante
4 horas. El acetoxi-acetal (máximo de absorción, en éter de
15. petróleo, 276 milimicras) presente en la solución límpida
no se aísla, sino que se saponifica directamente por tratamien-
to alcalino. Agitando y a temperatura de 0 a 5°C, se instila
en el curso de 20 minutos una solución de 37,7 g de hidróxido
sódico en 34 cc de agua y 180 cc de metanol. Se agita la
20. mezcla reaccional a 5-10°C durante 15 minutos más e inmediata-
mente después se la vierte en 2,5 litros de solución al 5% en
peso de hidrocarbonato potásico, enfriada con hielo, y se
extrae dos veces con éter (500 y 800 cc). Se lava la fase

27 ENE.




336151

etérea dos veces con solución fresca de hidrocarbonato potásico y se seca sobre carbonato potásico.

- La solución etérea que contiene el hidroxí-acetal (máximo de absorción, en éter de petróleo, 276 milimicras) se trata a continuación con 300 g de dióxido de manganeso y se agita o sacude a 10°C durante 60 horas y luego se filtra y se evapora. Se recoge el aceite residual en 10 cc de éter de petróleo (de gama de ebullición, 40 a 45°C) y se enfría en baño de hielo durante 6 horas. El 8,8-dimetoxi-3,7-dimetil-
5. -octa-2,4,6-trien-1-al all-trans de color amarillo-anaranjado que cristaliza funde a 57-58°C, después de recristalización en éter de petróleo; máximos de absorción (en éter de petróleo): 300 (inflexión), 313, 327 milimicras; $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1380, 2000 \text{ y } 1780$.
- 10.
15. B. Preparación de bromuro de (3,7-dimetil-8-oxo-octa-2,4,6-trien-il)-trifenil-fosfonio.

- Agitando y a -20°C, se trata una mezcla de 10,5 cc de dimetilformamida y 45 cc de cloruro de metileno con 6,5 cc de tribromuro fosforoso y luego, en el curso de 20 minutos,
20. con una solución de 16,6 g de 8-hidroxi-2,6-dimetil-octa-2,4,6-trien-1-al, preparado de acuerdo con el ejemplo 7, en 25 cc de cloruro de metileno. Se agita la mezcla reaccional a -10°C durante una hora y luego se la vierte en agua helada y se la extrae con 300 cc de éter. El extracto etéreo

27 EN 

336151

- se lava dos veces con agua helada, tres veces con solución al 10% de hidrocarbonato potásico, enfriada con hielo, y dos veces con agua helada, se seca brevemente sobre sulfato sódico y se evapora inmediatamente bajo presión reducida, a 20°C.
5. El 8-bromo-2,6-dimetil-octa-2,4,6-trien-1-al que queda cristaliza después de trituración con un poco de éter. Punto de fusión, 68-70°C; máximo de absorción (en éter de petróleo); 311 milimicras. Sin más purificación, el compuesto, inestable, se disuelve inmediatamente en 50 cc de cloruro de metileno y
10. se trata con 26 g de trifenil-fosfina. Al hacer esto, la solución se calienta espontáneamente hasta ebullición. Al cabo de 1 a 1½ horas, se añaden despacio y raspando con una varilla de vidrio 200 cc de éster etílico de ácido acético. El bromuro de (3,7-dimetil-8-oxo-octa-2,4,6-trien-il)-trifenil-
15. -fosfonio que cristaliza se separa por filtración en frío después de 12 horas de reposo. Punto de fusión, 203-205°C; máximo de absorción (en etanol), 315 milimicras; $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 970$.
- C. Preparación de dialdehído.
- 60 g de bromuro de (3,7-dimetil-8-oxo-octa-2,4,6-
20. -trien-il)-trifenil-fosfonio en 160 cc de metanol absoluto se tratan con 20 cc de éster trimetílico de ácido ortofórmico y con una solución de 0,1 g de ácido p-toluensulfónico y 0,1 cc de ácido fosfórico al 85% en 20 cc de metanol absoluto y se deja reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente
25. durante 18 horas. Luego se la trata con 2 cc de piridina y

27 ENE. 1951



336151

- a continuación con una solución de 21 g de 8,8-dietoxi-3,7-dimetil-octa-2,4,6-trien-1-al en 100 cc de benceno absoluto y al mismo tiempo con una solución de metilato sódico hecha a base de 4 g de sodio y 50 cc de metanol absoluto. Se calienta la mezcla a 50°C durante 4 horas, se la enfría luego y, después de añadirle 70 g de hielo, se la distribuye entre éter de petróleo (de gama de ebullición 40 a 45°C) y metanol al 85%. La fase de éter de petróleo se lava varias veces con agua, se seca y se evapora. Se disuelve en 300 cc de acetona el 1,1,16,16-tetrametoxi-2,6,11,15-tetrametil-hexadeca-2,4,6,8,10,12,14-heptaeno bruto y, después de adición de 15 cc de ácido sulfúrico l-n, se calienta la mezcla en ebullición durante 30 minutos. El 2,6,11,15-tetrametil-hexadeca-2,4,6,8,10,12,14-heptaen-1,16-dial que se separa funde a 190-191°C después de recristalización en éster etílico de ácido acético; hojuelas violadas, de brillo metálico; máximos de absorción (en cloroformo): 267, 455 y 483 milimicras; $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 580, 3970 \text{ y } 3840$.

20. EJEMPLO 11.

Preparación de 2,6,11,15-tetrametil-hexadeca-2,4,6,8,10,12,14-heptaen-1,16-dioato dietílico (éster dietílico de crocetina; diéster de C₂₀), pigmento amarillo

25. Procediendo de manera análoga a lo indicado en el ejemplo 6, el ácido 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,6-dien-4-



336151

-in-1-oico puede ser convertido por hidrogenación parcial en ácido 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,4,6-trien-1-oico.

5. Se hierven en condiciones de reflujo en 30 cc de acetona 10 g de ácido 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,4,6-trien-1-oico, 21 g de tris-(2-hidroxipropil)-amina y 12,7 g de sulfato de dietilo, durante 2 horas. Después del enfriamiento, se diluye la mezcla reaccional con éter y la solución etérea se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 3-n, con hidrocárbonato potásico y con agua, se seca con sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El 2,6-dimetil-8-hidroxi-octa-2,4,6-trien-1-oato etílico bruto obtenido manifiesta un máximo de absorción ultravioleta (en etanol) en 301 milimicras ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1450$). Este producto se pasa a la elaboración ulterior sin más purificación. Una muestra de él puede purificarse por
10. destilación bajo presión reducida y recristalización en éter isopropílico, para obtener un producto que manifiesta un máximo de absorción ultravioleta (en éter de petróleo) en 295 milimicras ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1755$) y que funde alrededor de 20°C.
15. A una mezcla de 350 g de 8-hidroxi-2,6-dimetil-octa-

20. -2,4,6-trien-1-oato etílico bruto, 600 cc de éter de petróleo, 1000 cc de éter absoluto y 2,4 cc de piridina absoluta se añade, a -5°C, agitando y en el curso de 40 minutos, una solución de 61 cc de tribromuro fosforoso en 240 cc de éter de petróleo. La solución resultante, de color amarillo claro, se agita



336151

durante 20 minutos a -5°C , se vierte en agua helada y se extrae con éter. Se lava la solución etérea tres veces con agua, una vez con solución de hidrocarbonato sódico al 5% y una vez con agua. Se obtiene 8-bromo-2,6-dimetil-octa-2,4,6-

5. -trien-1-ato etílico, en forma de un aceite amarillo, que cristaliza pronto. Este compuesto puede ser recrystalizado en éter de petróleo para obtener un producto que funde a $53-55^{\circ}\text{C}$; máximo de absorción ultravioleta en 305 milimicras ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1610$).

10. En un matraz de cuatro tubuladuras y 2 litros de capacidad, provisto de una columna VIGREUX y de refrigerador descendente, se calientan 615 g de fosfito de trietilo. Agitando, se instilan 900 g de 8-bromo-2,6-dimetil-octa-2,4,6-trien-1-ato etílico bruto, de tal manera que la temperatura del vapor en la columna VIGREUX no exceda de $60-70^{\circ}\text{C}$. Terminada la instilación, se calienta la columna a 150°C hasta que pasa muy poco destilado. Se destilan alrededor de 350 g de bromuro de etilo contaminado con un poco de fosfito de trietilo. Destilando el residuo en un aparato normal de destilación, se obtiene 8-dietoxifosfonil-2,6-dimetil-octa-2,4,6-trien-1-ato etílico.

20. Agitando, a 5°C y en el curso de 20 minutos, se añade una solución de 280 g de 8-hidroxi-2,6-dimetil-octa-2,4,6-trien-1-ato etílico bruto en 500 cc de éter absoluto, a una solución de 430 g de dióxido de manganeso en 600 cc de
- 25.



336151

- éter absoluto. Se agita la mezcla a 20°C durante 40 horas y en este intervalo se añaden, a las 16, a las 22 y a las 28 horas, tres porciones de 140 g de dióxido de manganeso cada una. Se separa por filtración el dióxido de manganeso y se lava con varias porciones de éter. Luego se evapora el filtrado y se recristaliza en éter isopropílico el residuo cristalino. El 2,6-dimetil-8-oxo-octa-2,4,6-trien-1-oato etílico se obtiene en forma de cristales de color amarillo claro y punto de fusión 76-77°C; máximos de absorción ultravioleta en 316 y 330 milimicras ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2280 \text{ y } 1980$).
5. Se disuelven 60 cc de etanol absoluto 8,8 g de 2,6-dimetil-8-oxo-octa-2,4,6-trien-1-oato etílico y 14 g de 8-dietoxifosfenil-2,6-dimetil-octa-2,4,6-trien-1-oato etílico. Despacio y a gotas, se añaden 1,22 g de sodio en 60 cc de etanol absoluto, con lo cual la solución reaccional desprende un poco de calor y el producto empieza a separarse. Se agita la mezcla a 35-45°C durante 3 horas, se evapora la suspensión oscura bajo presión reducida, se la diluye con agua, se la neutraliza y se la extrae con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo semicristalino, una vez recristalizado en benceno, da el 2,6,11,15-tetrametil-hexadeca-2,4,6,8,10,12,14-heptaen-1,16-dioato dietílico (éster dietílico de crocetina) en forma de cristales rojos, que funden a 218-219°C. Máximos de absorción en 257, 412, 434 y 462 milimicras ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 415, 2190, 3365 \text{ y } 3200$).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

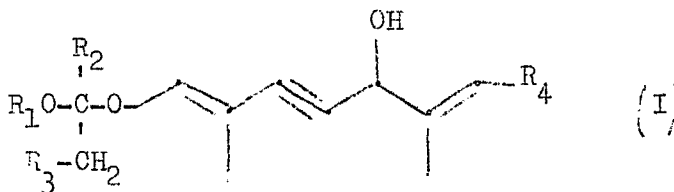


336151

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 1232/66 del 28 de Enero 1966.

1. Procedimiento para la preparación de compuestos isoprenoides, de la fórmula general



en la que

R_1 significa alquilo;

R_2 y R_3 significan hidrógeno o alquilo, o bien

R_1 y R_3 , juntos, significan trimetileno;

10.

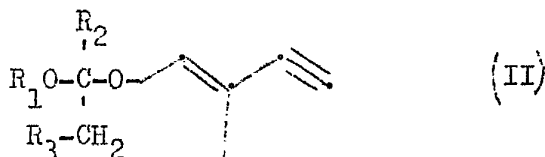
y

R_4 significa alcoxilo,

y de los productos de hidrólisis, acilación, hidrogenación y oxidación de estos compuestos, caracterizado por condensarse un compuesto de la fórmula general



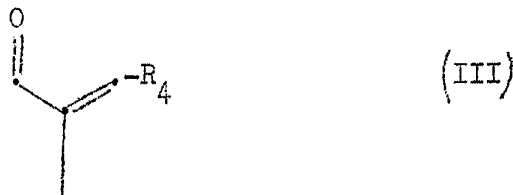
336151



5. en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto antes, valiéndose de una amida alcalina o alcalinotérrea y en presencia de un disolvente, con un aldehído de la fórmula general

16.



en la que

15. R_4 tiene el significado expuesto antes, someterse el producto de la condensación, si se desea, a hidrólisis ácida, acilarse, si se desea, el grupo hidroxílico puesto en libertad, hidrogenarse en parte, si se desea, el enlace triple y oxidarse, si se desea, el grupo formílico.

20. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por condensarse un compuesto de la fórmula II,

27 ENE.



- 26 -

336 15 1

valiéndose de amida lítica en amoniaco líquido, con un aldehido de la fórmula III.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por condensarse un compuesto de la fórmula II con un aldehido de la fórmula III valiéndose de amida cálcica en amoniaco líquido.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por condensarse un compuesto de la fórmula II con un aldehido de la fórmula III valiéndose de N-sodio-N-metil-anilina en tetrahidrofurano.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, caracterizado por condensarse 5-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-3-metil-pent-3-en-1-ina con 3 etoxi-2-metil-acroleína.

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, caracterizado por hidrolizarse el producto de la condensación por medio de un ácido mineral acuoso, en particular el ácido sulfúrico.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por hidrogenarse en parte el producto de la hidrólisis con ayuda de un catalizador parcialmente envenenado.

8. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por hacerse reaccionar el producto de la hi-



336151

drólisis con un agente de acilación, y de preferencia con un agente de acetilación, como el cloruro de acetilo.

5. 9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por hidrogenarse en parte el derivado acílico, y en particular el derivado acetílico, con ayuda de un catalizador parcialmente envenenado.

10. 10. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por oxidarse, con ayuda de óxido de plata, el producto de la hidrólisis parcialmente hidrogenado.

10. 11. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por oxidarse, con ayuda de óxido de plata, el derivado acílico, y en particular el derivado acetílico.

12. Procedimiento para la preparación de compuestos isopronoides.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 27 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 27 de Enero de 1967

JAIMÉ ISERN

10

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ