

P.- 35.169

PHN 1668



340624

**Memoria descriptiva**

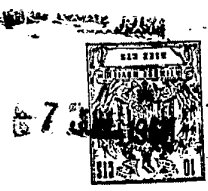
para solicitar **PATENTES DE INVENCION** por **20 años**

a nombre de **N.V. PHILIPS' GLOEILAMPENFABRIEKEN**

entidad / de nacionalidad **holandesa**

con domicilio en **Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda.**

por: **"METODO DE PREPARACION DE COMPUESTOS TRIALQUIL Y TRIARIL FOSFORIO CUATERNARIOS"** (Clase Internacional 007f)



La invención se refiere a un método de preparación de compuestos fosfonio cuaternarios.

Es sabido que los compuestos triaril y triaril fosfonio cuaternarios pueden ser usados como reactivos en las así llamadas reacciones Wittig en que se forman compuestos que tienen una doble ligadura carbono-carbono. En estas reacciones un fosforano que es obtenido a partir de los correspondientes compuestos fosfonio cuaternarios por medio de una base, usualmente en situ, es hecho reaccionar con un compuesto oxo.

Ya son conocidos unos pocos métodos de preparación de compuestos fosfonio cuaternarios. Por ejemplo en la patente holandesa 101.856 se describe que estos compuestos pueden ser obtenidos a partir de alcoholes por medio de hidrohalegenuros de triaril-fosfina.

De acuerdo con la solicitud de patente holandesa 6.405.660 también pueden obtenerse compuestos fosfonio - cuaternarios partiendo de alcoholes esterificados con una sal hidratada de una triaril-fosfina.

Algunos alcoholes y alcoholes esterificados son preparados por medio de síntesis que se realizan a través del correspondiente aldehído. Por ejemplo, puede prepararse alcohol de vitamina A reduciendo el aldehído de vitamina A que puede ser preparado de varias maneras, con un hidruro, por ejemplo NaBH<sub>4</sub>. En tal reducción se obtiene un compuesto complejo que es convertido en el alcohol por hidrólisis.

Es conocido que por razones económicas es importante que para la preparación de una substancia esté disponible un método por medio del cual sea posible omitir

340624



una etapa de síntesis o una aislación.

Sorprendentemente se ha encontrado que los com-  
 puestos complejos que son obtenidos en la reducción de al-  
 dehidos con hidruros de dialquil-aluminio, por ejemplo -  
 5 DIBAH (hidruro di-isobutil aluminio) y  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaAl}$   
 $\left[ \begin{array}{c} \text{CH} \\ \text{2} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH} \\ \text{3} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH} \\ \text{2} \end{array} \right] \text{H}_2$ ,  $\left( \begin{array}{c} \text{C} \\ \text{2} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{5} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{3} \end{array} \right) \text{AlHLi}$ ,  $\text{Al}(\text{BH})_4$  e hidruros si-  
 milares, pueden ser convertidos directamente en compuestos  
 fosfonio cuaternarios. Lo mismo se ha encontrado para los  
 complejos que están estructuralmente muy relacionados y que  
 10 se forman en la reducción de las cetonas. Debe mencionarse  
 que complejos idénticos a los complejos de reducción de  
 aldehidos se obtienen en la reducción de los ácidos carbo-  
 xílicos y ácidos carboxílicos esterificados.

De acuerdo con esto la invención se refiere a un  
 15 método de preparación de compuestos trialquil y triaril -  
 fosfonio cuaternarios, caracterizados porque el complejo  
 de reducción obtenido al reducir un aldehido, cetona, áci-  
 do carboxílico o ésteres carboxílicos con un hidruro es -  
 hecho reaccionar con una triaquil o triaril fosfina y un  
 20 donador de protones.

La reacción puede realizarse tanto con complejos  
 de reducción de ácidos alifáticos y aromáticos, aldehidos,  
 cetonas y ésteres. Una aplicación muy importante, sin em-  
 bargo, es aquella sobre ácidos no saturados conjugados, -  
 25 aldehidos, cetonas y ésteres. Más especialmente aquellas  
 sobre compuestos similares que tienen la estructura de vi-  
 tamina A o una estructura que está muy relacionada con la  
 misma. Por ejemplo, con el método de acuerdo con la inven-  
 ción pueden obtenerse materias primas para preparar Beta-  
 30 caroteno, Zeaxantina, Xantofila y cantaxantina.

340624



Pueden usarse tanto trietilalquil como triarilfos-  
finas por ejemplo, trianisilfosfina, tritolilfosfina y -  
trinaftilfosfina, pero debe preferirse la trifonilfosfina.

5 Como donores de protones pueden usarse ácidos -  
orgánicos e inorgánicos, por ejemplo ácidos hidrohálógena  
dos, ácidos p-tolueno-sulfónicos y ácido sulfúrico.

La reacción preferiblemente se realiza en presen-  
cia de un solvente polar inerte a un diluyente. Como tales  
pueden mencionarse entre otros, nitrobenzeno, benzonitrilo,  
10 nitrometano, acetonitrilo, metiletilcetona y acetona.

La temperatura de la mezcla de reacción puede va-  
riar entre límites bastante amplios. En general la tempera-  
tura será entre -50° C y + 100° C, como regla entre 0° C y  
50° C. La reacción se realiza preferiblemente en una at-  
15 mósfera de gas inerte, por ejemplo en nitrógeno o argón.  
Dado que la reacción se realiza en un medio seco y tampo-  
co se forma agua durante la reacción, la preparación de  
acuerdo con la invención tiene la ventaja sobre aquellas en  
que se parte de alcoholes, que el producto de reacción no  
20 contiene agua que puede ser molesta en la subsiguiente -  
reacción de acoplamiento con un compuesto oxo.

A fin de que la invención pueda ser fácilmente  
llevada a la práctica, la misma será descrita a continua-  
ción más detalladamente con referencia a los ejemplos es-  
25 pecíficos siguientes.

EJEMPLO 1

7, 1 gr de aldehído de vitamina A disueltos en  
30 50 ml de benceno absoluto fueron reducidos a temperatura  
ambiente con 5 ml. de hidruro di-isobutilaluminio. Una so-

340624



lución de 6,55 gr de trifenilfosfina en 150 ml de nitro-  
benceno fué agregada luego a la mezcla de reacción. La so-  
lución fué agitada durante unos pocos minutos para obtener  
5 una solución homogénea. Luego se agregaron gota a gota con  
agitación vigorosa 2.7 ml de ácido sulfúrico concentrado.  
La solución se coloreó intensamente aumentando la tempera-  
tura de la mezcla de 20 a 50° C. La solución fué enfriada  
a temperatura ambiente y agitada durante otros 90 minutos.  
El rendimiento de hidrosulfato de axeroftiliden trifenil  
10 fosfonio se determinó en 90 % por medio del espectro UV.

El compuesto fosfonio cuaternario resultante fué  
acoplado con aldehído de vitamina A de la manera siguien-  
te:

7,1 gr de aldehído de vitamina A fueron agrega-  
dos a la mezcla de reacción después de lo cual la mezcla  
15 fué agitada hasta que se obtuvo una solución homogénea.  
Una solución de 10 gr de KOH en 50 ml de metanol fué agre-  
gada luego dentro de 10 minutos con agitación. Después de  
agitar durante otros 5 minutos, la mezcla fué transferida  
20 a una ampolla de decantación lavada dos veces con 250 ml  
de ácido sulfúrico 2N y tres veces con 250 ml de agua. La  
solución fué filtrada a través de un filtro repelente del  
agua después de lo cual se llevó al volumen del líquido  
a 500 ml en un matraz aforado. El rendimiento calculado  
25 por la extinción a 440 milimicrones, era de 51%.

#### EJEMPLO 2

4,78 gr de beta-ionona (0,025 mol) fueron redu-  
cidos con 5 ml de DIBAL (0,025 mol) en 100 ml de éter de  
30 petróleo 40-60.

340624



El éter de petróleo fué separado por destilación en vacío (aproximadamente 10 cm) a como máximo 25° C mientras se agregaban 250 ml de nitroetano, después de lo cual se disolvieron 6,55 gr (0,025 mol) de trifenil fosfina en la mezcla de reacción.

5

En aproximadamente 2 minutos se agregaron luego 2,70 ml (0,05 mol) de ácido sulfúrico concentrado a la mezcla de reacción, con agitación vigorosa, después de lo cual la mezcla fué agitada bajo nitrógeno a 25° C durante 18 horas:

10

De las mediciones UV de la mezcla de reacción se encontró que se había formado la sal de fosfonio ( $\lambda_{\text{max}}$  268 mil micrones en metanol ácido (0,01 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

15

### EJEMPLO 3

6,46 gr (0,025 mol) de cetona beta<sub>18</sub> fueron disueltos en 50 ml de éter de petróleo 40-60 y reducidos con 5 ml (0,025 mol) de DIBAH.

20

El complejo de reducción fué transferido a aproximadamente 250 ml de nitroetano mientras se separaba por destilación el éter de petróleo a como máximo 25° C en vacío (aproximadamente 10 cm).

25

Se agregaron 6,55 gr (0,025 mol) de trifenilfosfina y a continuación se agregaron 2,70 ml de ácido sulfúrico concentrado en aproximadamente 2 minutos, mientras se agitaba vigorosamente.

30

Se formó una solución coloreada de marrón amarillento pálido, algo turbia que fué agitada bajo nitrógeno a 25° C durante 30 horas.

3.6.67

- 6 -

340624



encontró que se había formado la sal fosfonio ( $\lambda$  max 310 milimicrones en metanol ácido (0,01 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)).

EJEMPLO 4

5                   7,12 gr (0,025 mol) de aldehído all-trans beta cristalino con 0,25 gr de LiAlH<sub>4</sub> fueron agitados bajo nitrógeno durante una hora a 25° C en 100 ml de éter absoluto.

10                   Se agregaron 100 ml de nitroetano y el éter fué separado por destilación en vacío a como máximo 25° C - mientras se agitaba vigorosamente, agregándose otros 150 ml de nitroetano a la mezcla de reacción. Se formó una suspensión del complejo de reducción de aldehído beta dado que el complejo de reducción se volvió poco soluble en el nitroetano. Se agregaron 7,30 gr (0,028 mol) de trifenilfosfina a esta suspensión y luego se agregaron 1,50 ml (0,028 mol) de ácido sulfúrico concentrado en aproximadamente 2 minutos, mientras se agitaba vigorosamente.

15                   La mezcla fué luego agitada a 25° C bajo nitrógeno durante dos horas, después de lo cual se encontró de las mediciones UV de la mezcla de reacción que el 87% del aldehído beta del que se había partido, se había convertido en la correspondiente sal fosfonio.

EJEMPLO 5

25                   7,12 gr (0,025 mol) de aldehído all-trans beta cristalino fueron disueltos con 0,24 gr de NaBH<sub>4</sub> en 50 ml de etanol absoluto. La solución fué agitada bajo nitrógeno a 25° durante una hora, después de lo cual se agregaron 6,55 gr de trifenilfosfina y 150 ml de nitrobenzeno.



La mezcla de reacción fué agitada hasta homogeneidad (5 minutos) después de lo cual se agregaron 1,35 ml. (1 mol eq.) de ácido sulfúrico concentrado con agitación a fondo. Se continuó la agitación a 25° bajo nitrógeno durante 3 horas.

Se encontró de las mediciones UV de la mezcla de reacción que el 85% del aldehído beta<sup>20</sup> del que se había partido, se había convertido en la correspondiente sal fosfonio.

#### EJEMPLO 6

7,12 gr (0,025 mol) de aldehído all-trans beta<sup>20</sup> cristalino fueron disueltos en 25 ml de tolueno absoluto y reducidos con 5 ml (0,0250 mol) de DIBAH, después de lo cual la solución se llevó a 50 ml con tolueno absoluto. Se agregaron 6,55 gr (0,025 mol) de trifenilfosfina y 150 ml de acetonitrilo recientemente destilado, a la solución resultante del complejo de reducción de aldehído.

Se agregaron 2,7 ml (0,05 mol) de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado a la solución homogénea amarillo pálido a 25° C en aproximadamente 2 minutos, con agitación vigorosa. Se formó un líquido amarillo pálido turbio con generación de calor (la temperatura aumentó a aproximadamente 50°).

Luego se agitó durante 24 horas bajo nitrógeno a 25° C después de lo cual se encontró de las mediciones UV de la mezcla de reacción que el aldehído Beta<sup>20</sup> de partida se había convertido de manera substancialmente cuantitativa en la correspondiente sal fosfonio.

340624



EJEMPLO 7

5,45 gr (0,025 mol) de aldehilo all-trans beta<sup>15</sup> fueron reducidos en 50 ml de tolueno con 5 ml de DIBAH.

5 Se agregaron sucesivamente 150 ml de nitroetano y 6.55 gr (0,025 mol) de trifenilfosfina a la solución del complejo de reducción, seguido por la adición de 2,70 ml (0,05 mol) de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado con agitación vigorosa (en aproximadamente 2 minutos).

10 Se continuó la agitación a 25° bajo nitrógeno durante dos horas. El rendimiento de la sal fosfonio de beta<sup>15</sup> calculado del espectro UV de la mezcla de reacción, era de 69 %.

EJEMPLO 8

15 7,85 gr (0,025 mol) de éster metílico all-trans beta<sup>20</sup> fueron disueltos y reducidos con 10 ml (0,05 mol) de DIBAH en 50 ml de tolueno absoluto.

20 Se agregaron sucesivamente 6,55 gr de trifenilfosfina (0,025 mol) y 150 ml de benzonitrilo a la mezcla de reacción, a 25° C seguido por la adición de 5,4 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0,1 mol) en aproximadamente dos minutos con agitación vigorosa. Durante la adición del ácido sulfúrico la temperatura de la mezcla de reacción aumentó a aproximadamente 55° C y se produjo una decoloración del marrón oscuro.

25 La mezcla de reacción fué luego agitada bajo nitrógeno a 25° durante 4 horas.

30 De las mediciones UV de la mezcla de reacción homogénea de color marrón oscuro, se encontró un rendimiento de sal fosfonio de 75% (calculado sobre la cantidad de éster de la que se había partido).

340624



Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el día 19 de Mayo de 1.966, con el número - 66-06916, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- N O T A -

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:

10

1.- Método de preparación de compuesto trialquil y triaril fosfonio cuaternarios, caracterizada porque el complejo de reducción obtenido al reducir un aldehído, cetona, ácido carboxílico o éster carboxílico con un hidruro, es hecho reaccionar con una trialquil o triaril fosfina y un donador de protones.

15

2.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar el complejo de reducción de un ácido carboxílico no saturado conjugado, aldehído, cetona o un éster carboxílico.

20

3.- Método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque es hecho reaccionar el complejo de reducción de una cetona no saturada conjugada, aldehído, ácido carboxílico o éster carboxílico que tiene la estructura de la vitamina A o una estructura muy relacionada con la misma.

25

3.6.67

- 10 -

340624



4.- Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque es hecho reaccionar el complejo de reducción de DIBAH.

5 5.- Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la fosfina usada es trifenil fosfina.

6.- Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de un solvente polar inerte o un diluyente.

7.- Método de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque se usa nitrobenceno como solvente.

8.- Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se usa ácido sulfúrico como un donador de protones.

9.- Método de preparación de compuestos triaril y triaril fosfonio cuaternarios.

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

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

Madrid,

JUN 27 1961

P. A.

Alberto de Ezaguirra  
Por Poder

340624