

P.- 35.205

PHN 1635



340626

## Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de N.V. PHILIPS'GLOELAMPENFABRIEKEN

entidad / ~~de nacionalidad~~ holandesa,

con domicilio en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda,

por: "METODO DE PRODUCCION DE COMPUESTOS QUE TIENEN UNA DO-  
BLE LIGADURA CARBONO-CARBONO". (Clase internacional C07b)



La invención se refiere a un método de producción de compuestos que contienen una doble ligadura carbono-carbono.

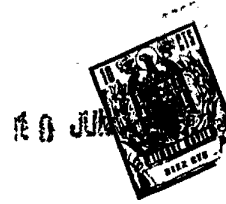
Es sabido que los compuestos que contienen una -  
5 doble ligadura carbono- carbono pueden ser producidos con la ayuda de la así llamada reacción Wittig haciendo reaccionar una sal cuaternaria de triaril o trialquil fosfonio en presencia de una base con un compuesto oxo. Por --  
ejemplo en la patente alemana número 1.158.505 se ha des-  
10 crito que puede ser producido beta-caroteno acoplando hidrosulfato de axerftiliden trifenil fosfonio en presencia de una base, con aldehído de vitamaina A. La reacción se realiza a una temperatura baja comprendida entre -50° C y + 100° C pero especialmente a temperaturas de aproximada-  
15 mente 0° C.

Es conocido por "Angew.Chem" 75, 475, (1963) que los alquiliden y aralquiliden trifenil fosforanos, tales como el benciliden trifenil fosforano, pueden reaccionar con N-fenil-benzaldimina y aldimina N-fenil cinámica en--  
20 tre 130 y 150°C o entre 150 y 180° C dependiendo de la presencia o ausencia en el fosforano de un grupo metilo en posición beta con respecto al átomo de fósforo, con forma-  
ción de olefinas.

Se ha encontrado que los fosforanos que tienen -  
25 un esqueleto polieno tales como, por ejemplo, axeroftiliden fosforanos no reaccionan, por ejemplo, con N-fenil -- benzaldimina, mientras que los alquiliden y aralquiliden fosforanos no pueden ser hechos reaccionar tampoco con al-  
diminas polieno. A las temperaturas descritas en la publi-  
30 cación mencionada, los compuestos polieno son destruidos,

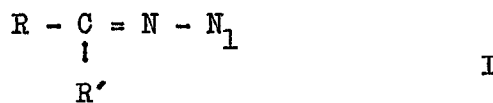
3.6.67

340626



mientras que a temperaturas inferiores a las que se evita la destrucción estos compuestos ya no reaccionan.

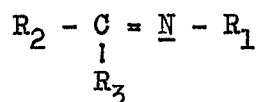
Se ha encontrado sorprendentemente que las azometinas correspondientes a la fórmula I



5 fórmula en que R representa un resto polienu, R' un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, por ejemplo un grupo medio, un grupo arilo o un grupo arilalquilo, pueden ser acopladas, con formación de una doble ligadura carbono-carbono, con un fosforano, si la sustancia se combina previamente con un aceptor de electrones. Bajo esta condición, un fosforeno que contiene un restepolienu puede ser acoplado también con un compuesto imino.

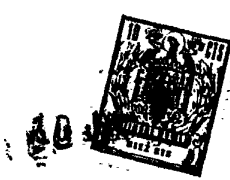
10 Naturalmente, en la práctica se vuelve así posible también, acoplar alquiliden y arilalquiliden fosforanos con N-fenil benzaldimina y otras iminas que hasta ahora sólo podían ser hechas reaccionar solamente a temperaturas elevadas.

20 La invención se refiere a un método de producción de compuestos que contienen una doble ligadura carbono-carbono, que se caracteriza porque un compuesto originado por la combinación de un aceptor de electrones B y una azometina, correspondiente a la fórmula II



II  
340626



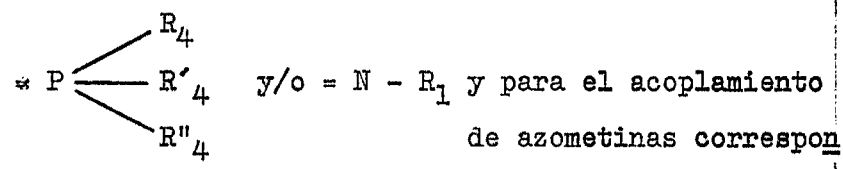


sustancia que contiene un átomo con un par de electrones libres. Tales compuestos son especialmente  $\text{BF}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ , --  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  y  $\text{CdCl}_2$ . Otros compuestos de esta clase son:  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{GaCl}_3$ ,  $\text{BCl}_3$ , pudiendo mencio-  
 5 narse también  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{SnBr}_4$ ,  $\text{SnI}_4$ ,  $\text{SbCl}_5$  y  $\text{SbF}_5$ .

Ejemplos de los grupos que pueden ser representados por  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}'_4$  y  $\text{R}''_4$  son: etilo y butilo, p-tolilo, p-anisilo, naftilo y especialmente fenilo.

Como se ha mencionado los grupos  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}'_2$ ,  $\text{R}_3$  y  
 10  $\text{R}'_3$  pueden tener sustituyentes. Ejemplos de los mismos son: grupos oxhidrilos, carboxilo y oxo y derivados funcionales de los mismos y además, grupos nitrilo y similares.

El método de acuerdo con la invención es particularmente importante para el acoplamiento de aquellos com-  
 15 puestos que hasta ahora no podrán ser hechos reaccionar debido a su inestabilidad térmica, consecuentemente para el acoplamiento de los fosforanos correspondientes a la fórmula III, fórmula en que  $\text{R}'_2$  representa un grupo polieno que puede estar sustituido con



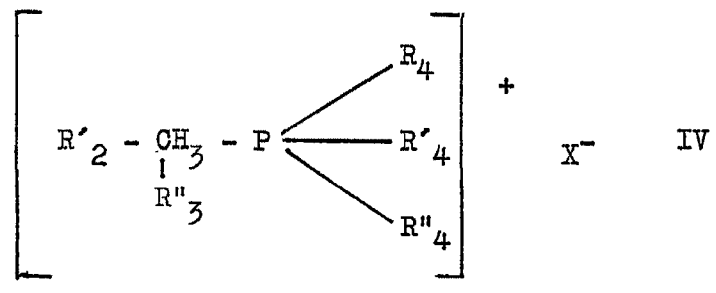
20 dientes a la fórmula II, fórmula en que  $\text{R}_2$  representa un grupo polieno que puede estar sustituido con  $= \text{N} - \text{R}_1$ .

El método de acuerdo con la invención es particularmente importante para la producción de vitamina A, de materiales de partida para la preparación de vitamina A que  
 25 tienen una cadena polieno y de otros productos naturales, tales como compuestos carotinoidales, por ejemplo beta-caroteno, zeaxantina, xantofila y cantaxantina.

340626



La reacción de acoplamiento de acuerdo con la in  
vención puede realizarse de una manera tal que una azome-  
 tina de la fórmula III es hecha reaccionar con un aceptor  
 de electrones y el compuesto obtenido es agregado a una -  
 5 sal de fosfonio correspondiente a la fórmula IV

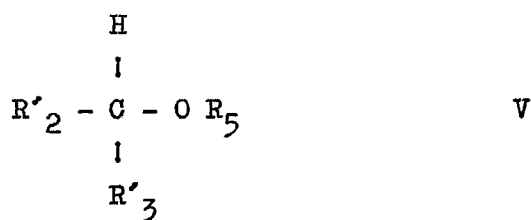


fórmula en que R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub> y R''<sub>4</sub> tienen los mismos  
 significados que la fórmula III y X<sup>-</sup> representa un anión  
 tal como un ión cloro, un ion tosilato, un ión fluoborato  
 o un ion hidrosulfato, después de lo cual el fosforano de  
 10 la fórmula III liberado de la sal de fosfonio bajo la in-  
 fluencia de una base, reacciona con la azometina. Bases -  
 adecuadas son las bases conocidas en la literatura para -  
 convertir compuestos fosfonio en fosforano, tales como hi-  
 dróxidos, hidróxidos alcalinos, y alcoholatos y amidas al-  
 15 calinas.

Se obtienen resultados satisfactorios si una azo-  
 metina es hecha reaccionar con un fosforano obtenido in -  
 situ a partir de un compuesto fosfonio cuaternario, lija-  
 do, por ejemplo, a BF<sub>3</sub>. Tal compuesto fosfonio cuaterna--  
 20 rio puede ser obtenido de un alcohol, un alcohol esterifi-  
 cado o un compuesto complejo resultante de la reducción -  
 de un ácido, un éster, una cetona o un aldehído con un hi-  
 druro metálico tal como, por ejemplo DIBAH (hidruro de di-



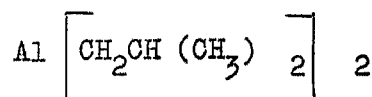
-isobutil aluminio) haciendo reaccionar uno de estos com-  
 puestos con una fosfina y un aceptor de electrones B, es  
 decir haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V



con una fosfina correspondiente a la fórmula VI



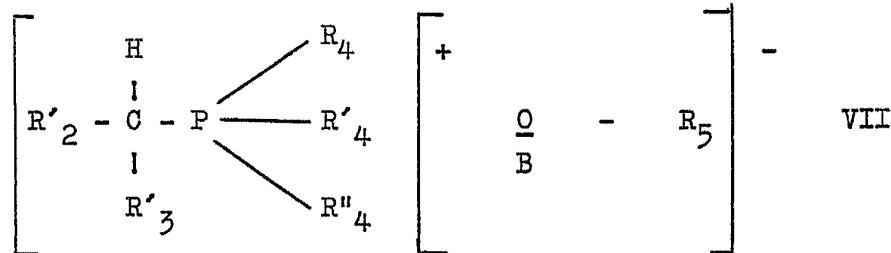
5 y un aceptor de electrones B. En la fórmula V, R'<sub>2</sub> y R'<sub>3</sub>  
 tienen los mismos significados que en la fórmula IV y R<sub>5</sub>  
 representan un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, por ejem-  
 plo un grupo acetilo o palmitilo o el resto A de un hidru-  
 ro metálico, resto que es obtenido durante la reducción -  
 10 de un ácido, un éster, una cetona, o un aldehído con tal  
 hidruro, por ejemplo en el caso de una reducción con DIBALH  
 el grupo



15 En la fórmula VI R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub> y R''<sub>4</sub> tienen el mismo significado  
 que en la fórmula IV.

El compuesto de fosfonio cuaternario obtenido -  
 puede ser representado por la fórmula VII

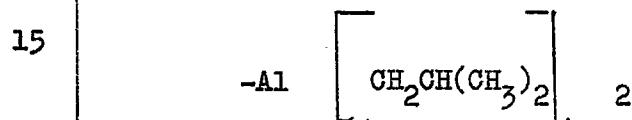
340626



fórmula en que los símbolos tienen el significado antes definido.

5 Debería mencionarse que, cuando es producido un fosforano de la fórmula III in situ partiendo de un compuesto fosfonio con la ayuda de, por ejemplo, hidróxido de potasio disuelto en un alcohol, en lugar de una azometina de la fórmula II, puede agregarse a la mezcla de --  
 10 reacción un compuesto complejo formado durante la reducción de un nitrilo con DIBAH. A partir de este complejo, primero se forma una azometina de fórmula II antes de su acoplamiento con el fosforano.

Tales complejos de reducción de nitrilo pueden ser representados también por la fórmula II en que R<sub>1</sub> re-  
 15 presenta entonces el grupo:



Se obtienen resultados satisfactorios con el método de acuerdo con la invención, especialmente, si la azometina usada es derivada de un aldehído.

20 El método es llevado a la práctica con exclusión del aire y la humedad. El oxígeno puede oxidar al fosforano usado, formando el aldehído o cetona y óxido de fosfina correspondiente, después de lo cual el fosforano que aún no ha sido oxidado puede reaccionar con este aldehído

340626



o cetona en lugar de con una azometina, mientras que la  
humedad puede hacer que el fosforano se descomponga bajo  
condiciones favorables. Por lo tanto, la reacción de acoplamiento preferiblemente se realiza en una atmósfera seca de un gas inerte, por ejemplo, argón o nitrógeno.

La reacción preferiblemente se realiza en presencia de un solvente adecuado. Son adecuados tanto solventes polares como apolares, pero parece que deben preferirse los solventes apolares. Pueden mencionarse los siguientes solventes: benceno, tolueno, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno y dimetil sulfóxido dimetilformamida, éteres tales como tetrahidrofurano.

La temperatura de la mezcla de reacción puede variar entre límites comparativamente amplios. Cuando son acoplados compuestos polieno la temperatura se mantendrá a un mínimo. Si se usan compuestos más estables, la temperatura puede ser elegida ligeramente más alta. En general, la temperatura está comprendida entre  $-50$  y  $+100^{\circ}$  C y especialmente entre  $0$  y  $+50^{\circ}$  C.

#### EJEMPLO 1

7,1 gr. (1/40 mol) de nitrilo all-trans de vitamina A cristalino fueron disueltos en 100 ml de clorobenceno seco. El nitrilo fue reducido a temperatura ambiente con 5 ml (1/40 mol) de hidruro de di-isobutil aluminio en 100 ml de clorobenceno. Después de 10 minutos, se agregaron 2,92 ml de  $\text{SnCl}_4 \cdot 0$  aq (1/40 mol) a la mezcla de reacción. Esto produjo un color muy oscuro y un ligero desarrollo de calor. Después de agitar durante 5 minu



tos, se agregaron 15,7 gr (1/40 mol) de hidrosulfato de axeroftiliden trifenil fosfonio. La mezcla de reacción - fue luego agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Subsecuentemente se agregaron 10 gr de KOH en 50 ml de metanol, aumentando la temperatura en 10° C. Después de 5 minutos la mezcla de reacción fue acidificada con - 250 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10N. Después de agitar durante 10 minutos, la capa de agua fue separada, la capa orgánica fue pasada a través de un filtro repelente del agua a un matraz aforado en que se determinó el rendimiento de beta-caroteno por medio de una medición ultra violeta. El rendimiento era 26,4%.

Se repitió la prueba, pero con la diferencia de que no se agregó SnCl<sub>4</sub>. No pudo encontrarse beta-caroteno por medio de medición ultravioleta al final de esta - prueba.

#### EJEMPLO 2

A temperatura ambiente se agregaron 3,5 ml. de eterato de BF<sub>3</sub> (1/40 mol) a una solución de 1/40 mol de N-n.butilretinilidina azometina en 200 ml de éter n.butílico seco. Después de agitar durante 30 minutos, se agregaron 15,7 gr de hidrosulfato de axeroftiliden trifenil fosfonio.

Después que esta mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente se agregaron - 10 gr de KOH en 50 ml de metanol. La separación de esta mezcla de reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1. El rendimiento de beta-caroteno fue de 45%.

340626



### EJEMPLO 3

5,38 gr (1/40 mol) de trans-beta-ionidiliden acet  
nitrilo cristalino fueron disueltos en 100 ml de bromo-  
benceno. El nitrilo fue reducido con 5 ml (1/40 mol) de -  
5 hidruro de di-isobutil aluminio en 100 ml de bromobenceno  
a temperatura ambiente. Después de 10 minutos se agrega--  
ron 3,55 gr de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (1/40 mol) a la mezcla de reacción. -  
Esto produjo un ligero desarrollo de calor y un color más  
oscuro. Después de agitar durante 1 hora a temperatura am  
10 biente, se agregaron 15,7 gr de hidrosulfato de axerofti-  
liden trifenil fosfonio. Después de agitar la mezcla obte  
nida durante 30 minutos a temperatura ambiente, se agre--  
garon 10 gr. de KOH en 50 ml de metanol. La separación de  
la mezcla de reacción se efectuó de la misma manera que -  
15 en Ejemplo 1.

El rendimiento de beta<sub>35</sub>-caroteno, calculado del  
espectro UV, fue de 18%.

### EJEMPLO 4

3,5 ml de eterato de BF<sub>3</sub> (1/40 mol) fueron agre-  
20 gados a temperatura ambiente a una solución de 1/40 mol -  
de N-n.butil-beta<sub>15</sub>-azometina en 200 ml de tolueno seco.  
Después de agitar durante 15 minutos, se agregaron 15,7  
gr de hidrosulfato de axeroftiliden trifenil fosfonio. La  
mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos. Luego  
25 se agregaron 10 gr de KOH en 50 ml de metanol. La separa-  
ción se efectuó de la misma manera que en el Ejemplo 1.

El rendimiento de beta<sub>35</sub>-caroteno calculado como  
en el ejemplo 3, fue de 40%.

340626



#### EJEMPLO 5

5 Con agitación, 2,92 ml de  $\text{SnCl}_4 \cdot 0$  aq (1/40 mol) fueron lentamente agregados a temperatura ambiente, a una solución de 8,2 gr (1/40 mol) de acetato de vitamina A -  
10 cristalino y 6,55 gr (1/40 mol) de trifenil fosfina en -- 200 ml de benceno seco. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente, lo que produjo un depósito oleoso que se distribuyó en el líquido mediante agitación. Una solución de 1/40 mol de nitrilo de vitamina A reducido con hidruro de di-isobutil aluminio y 2,92 ml de  $\text{SnCl}_4$  Oaq en 200 ml de benceno seco fue agregada a esta solución heterogénea. La mezcla de reacción fue agitada durante 10 minutos y luego se agregó una solución de 15 10 gr de KOH en 50 ml de metanol. La separación se realizó como en el ejemplo 1. El rendimiento de beta-caroteno - fue de 23%.

#### EJEMPLO 6

20 Con agitación, 3,5 ml (1/40 mol) de eterato de -  $\text{BF}_3$  fueron lentamente agregados a temperatura ambiente a una solución de 7,15 gr. de alcohol all-trans de vitamina A cristalino (1/40 mol) y 6,55 gr. de trifenil fosfina - (1/40 mol) en 200 ml de tolueno seco. La mezcla fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. Esto produjo -  
25 una solución homogénea amarillo verdosa. Una solución de 1/40 mol de N-n.butil-retiliden azometina y 3,5 ml de eterato de  $\text{BF}_3$  (1/40 mol) en 200 ml de tolueno seco fue agregada a esta solución. La mezcla fue agitada durante 10 minutos, después de lo cual se agregó una solución de 10 gr



de KOH en 50 ml de metanol. La separación se realizó como en el ejemplo 1. El rendimiento de beta-caroteno fue de 40%.

#### EJEMPLO 7

5 A una solución de 7,15 gr de alcohol all-trans de vitamina A cristalino (1/40 mol) y 6,55 gr de trifenil fosfina (1/40 mol) en 200 ml de clorobenceno seco, se agregaron lentamente 3,5 ml (1/40 mol) de eterato de  $\text{BF}_3$ , con agitación a temperatura ambiente. La mezcla fue luego  
10 agitada nuevamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Una solución de 1/40 mol de beta-ioniliden acetonitrilo reducido con hidruro de di-isobutil aluminio y 3,5 ml de eterato de  $\text{BF}_3$  fue agregada a la solución obtenida. La mezcla de reacción fue agitada durante 10 minutos,  
15 después de lo cual se agregó una solución de 10 gr de KOH en 50 ml de metanol. La separación se realizó como en el Ejemplo 1. El rendimiento de beta<sub>35</sub>-caroteno -- fue de 22%.

#### EJEMPLO 8

20 Se repitió la prueba del ejemplo 7 con la única diferencia que no se agregó  $\text{BF}_3$  al nitrilo reducido. Rendimiento 22%.

#### EJEMPLO 9

25 Con agitación a temperatura ambiente, 3,5 ml de eterato de  $\text{BF}_3$  fueron lentamente agregados a una solución de 8,2 gr (1/40 mol) de acetato all-trans de vitamina A cristalino y 6,55 gr (1/40 mol) de trifenil fosfina en --



200 ml de dicloro-etano seco. A esta solución se agregó una solución de 1/40 mol de N-n.butil-beta<sub>15</sub>-azometina y 3,5 ml de eterato de BF<sub>3</sub> en 200 ml de dicloro-etano seco. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se agregó una solución de 10 gr de KOH en 50 ml de metanol. La separación se realizó como en el Ejemplo 1.

El rendimiento de beta<sub>35</sub>-caroteno fue de 50%.

EJEMPLO 10

Con agitación a temperatura ambiente, 2,92 ml - de SnCl<sub>4</sub> Oaq fueron lentamente agregados a una solución de 5,5 gr de beta-ioniliden etanol (1/40 mol) y 6,55 gr de trifenil fosfina (1/40 mol) en 200 ml de benceno seco. La mezcla fue agitada nuevamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Se obtuvo una solución heterogénea a la que se agregó una solución de 1/40 mol de nitrilo de vitamina A reducido con hidruro de di-isobutil aluminio en 200 ml de benceno seco y 2,92 ml de SnCl<sub>4</sub> Oaq. La mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se agregaron 10 gr de KOH - en 50 ml de metanol. El producto de reacción fue separado de la manera descrita en el ejemplo 1. Rendimiento de beta<sub>35</sub>-caroteno 23%.

EJEMPLO 11

Con agitación a temperatura ambiente, 5,84 ml - de SnCl<sub>4</sub> Oaq fueron agregados a una solución de 10,75 gr de beta-ioniliden acetonitrilo en 200 ml de benceno seco y 10 ml de hidruro de di-isobutil aluminio y la mezcla resultante fue agitada nuevamente durante 10 minutos. --

340626



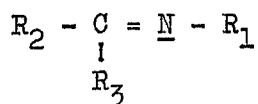
Luego se agregaron 18,45 gr de bromuro de buteno-1,4-difos-  
fonio (1/40 mol) y la mezcla fue luego agitada durante 1  
hora a temperatura ambiente. Esto produjo una solución --  
turbia de color anaranjado amarillento. A esta solución --  
5 se agregaron 10 gr de KOH en 50 ml de metanol. La separa-  
ción se realizó como en el ejemplo 1. El rendimiento de --  
beta<sub>34</sub>-caroteno fue de 10,8%.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada  
en Holanda, con fecha 19 de mayo de 1966, bajo el número  
10 66-06913, se acoge a los beneficios del artículo 51 del --  
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### N O T A

Los puntos de invención, propia y nueva, que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-  
15 te de Invención en España, por VEINTE años, son los si---  
guientes:

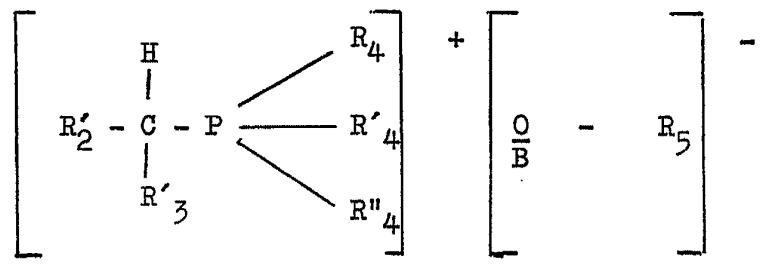
1º. - Método de producción de compuestos que --  
tienen una doble ligadura carbono-carbono, caracterizado  
porque un compuesto, formado por la combinación de un acep-  
20 tor de electrones B y una azometina, correspondiente a la  
fórmula II



II

fórmula en que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan un átomo de hidrógeno,





fórmula en que R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub>, R''<sub>4</sub> tienen el mismo significado que en la fórmula III, R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo o el resto A de un hidruro metálico resultante de la reducción de un ácido, un éster, una cetona o un aldehído con tal hidruro, mientras que B representa un aceptor de electrones.

3º. - Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el aceptor de electrones B usado es elegido del grupo que comprende: BF<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, FeCl<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, CdCl<sub>2</sub>, AlBr<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, PCl<sub>5</sub>, CaCl<sub>3</sub>, BCl<sub>3</sub>, BBr<sub>3</sub>, SnBr<sub>4</sub>, SnI<sub>4</sub>, SbCl<sub>5</sub> y SbF<sub>5</sub>.

4º. - Método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque el aceptor de electrones usado es elegido del grupo que comprende BF<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>.

5º. - Método de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque el aceptor de electrones usado consiste en BF<sub>3</sub> o SnCl<sub>4</sub>.

6º. - Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III fórmula en que R<sub>4</sub>, R\*<sub>4</sub> y R''<sub>4</sub> representan un grupo fenilo.

7º. - Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se usa una azometina de fórmula II fórmula en que R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno.

340626



8º. - Método de acuerdo con cualquiera de las --  
reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se ha-  
ce reaccionar una N-alquilazometina de la fórmula I.

5 9º. - Método de acuerdo con la reivindicación 8,  
caracterizado porque se hace reaccionar una N-n-butilazo  
metina de la fórmula I.

10 10º. - Método de acuerdo con cualquiera de las --  
reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la azo  
metina de la fórmula III y/o el fosforano de la fórmula --  
IV contienen un grupo polieno.

11º. - Método de acuerdo con la reivindicación --  
8, caracterizado porque es preparada vitamina A, un pro--  
ducto natural o un producto semi-natural para producir vi  
tamina A que contiene una cadena polieno.

15 12º. - Método de producción de compuestos que --  
tienen una doble ligadura carbono-carbono.

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

20 Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas  
a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

10 JUN 1957

P.A.

Alberto de Ezaburu  
For Food

340626