

P.- 35.211

PHN 1637



340627

**Memoria descriptiva**

**para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años**

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

**entidad / de nacionalidad holandesa**

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

**por: "UN METODO DE PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS CUATERNARIOS  
DE FOSFONIO"**

31.5.67.



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

Es sabido que los compuestos triaril y triaril fosfonio pueden ser usados como reactivos en las así  
5 llamadas reacciones Wittig, en que se producen compuestos con una doble ligadura carbono-carbono. En estas reacciones, un fosforano que es obtenido a partir del correspondiente compuesto fosfonio cuaternario por medio de una base, es hecho reaccionar con un compuesto oxo o una azometina.  
10

En la patente holandesa Nº 101.856 se describe que compuestos fosfonio cuaternarios que pueden ser usados en tales reacciones, pueden ser preparados a partir de alcoholes e hidrohalegenuros de triaril fosfina.

De acuerdo con la solicitud de patente Holandesa 6.405.660 los compuestos de fosfonio cuaternario pueden obtenerse también de un alcohol esterificado y una hidrosal de una triaril fosfina y de tal alcohol, una triaril fosfina y un ácido, por ejemplo ácido hidrohalegenico,  
15 del que puede formarse una sal con la triaril fosfina.  
20

Sorprendentemente se ha encontrado que los compuestos de fosfonio cuaternarios pueden ser preparados también sin que estén presentes protones. En la práctica se ha encontrado que pueden prepararse compuestos fosfonio cuaternarios con una triaril fosfina, triaril fosfina o una alquil-  
25 aril fosfina mixta en presencia de un aceptor de electrones y esto no solamente partiendo de alcoholes o alcoholes esterificados sino también de los compuestos complejos que son obtenidos como intermediarios en la reducción de ácidos, ésteres, cetonas y aldehídos con hidruros metálicos,  
30

31.5.67.



por ejemplo hidruros de dialquil aluminio.

Los nuevos compuestos de fosfonio cuaternarios preparados de acuerdo con este método tienen sobre los compuestos conocidos, la ventaja de una mayor reactividad.

Además, se encontró que los nuevos compuestos de fosfonio cuaternarios se obtienen no sólo más rápidamente sino también con rendimientos mayores que los compuestos de fosfonio conocidos correspondientes.

Además se encontró que las reacciones de condensación entre estos compuestos de fosfonio y los compuestos oxo pueden realizarse con rendimientos mayores.

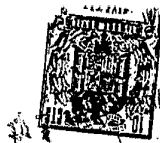
Una ventaja adicional es que al preparar estos compuestos, a diferencia de lo que es el caso en la preparación conocida a partir de alcoholes, no se libera agua que puede producir reacciones secundarias.

En la reducción de, por ejemplo, aldehidos con hidruros dialquílicos el compuesto complejo que se obtiene como intermediario debe ser hidrolizado con agua para obtener el alcohol correspondiente. En algunos casos puede ser difícil eliminar a continuación totalmente el exceso de agua del alcohol. El resultado de esto es que si el alcohol resultante es usado para preparar compuestos de fosfonio, pueden producirse reacciones secundarias indeseables. Consecuentemente una ventaja del método, de acuerdo con la invención consiste en que el complejo de reducción obtenido como intermediario puede ser convertido directamente en un compuesto de fosfonio cuaternario.

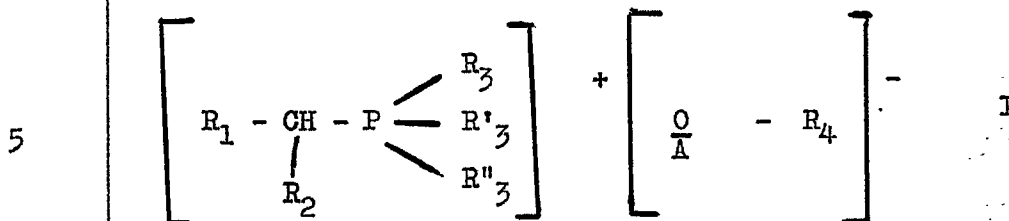
De acuerdo con esto, la invención se refiere a un método de preparación de nuevos compuestos de fosfo-

30  
31.5.67.

340627



nio cuaternarios, caracterizado porque compuestos de fosfonio cuaternario de la fórmula I



fórmula en que R<sub>1</sub> es un grupo alfa-beta alquenoilo, cicloalquenoilo o aralquenoilo no saturado substituído o no substituído, o un grupo arilo substituído o no substituído y R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno un grupo alquilo, cicloalquilo o alquilarilo saturado o no saturado, substituído o no substituído, o un grupo arilo substituído o no substituído y R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> puede contener además un grupo fosfonio, R<sub>3</sub>, R'<sub>3</sub> y R''<sub>3</sub> representan un grupo alquilo o un grupo arilo, pudiendo éste último estar substituído con alquilo o alcoxi, R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo o es el radical B de un hidruro metálico formado durante la reducción de un aldehído, cetona, ácido o ester y A es un acceptor de electrones, son preparados haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II

10

15

20

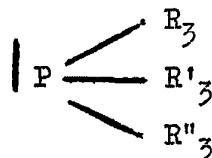


fórmula en que R<sub>4</sub> tiene el mismo significado que en la fórmula I y R' y R'<sub>2</sub> tienen los mismos significados que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> o en lugar de un grupo fosfonio pueden contener un grupo OR<sub>4</sub>, con un compuesto de la fórmula III.

25

31.5.67.

340627



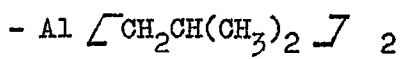
III

5 fórmulas en que los símbolos tienen los mismos significados que en la fórmula I, y un aceptor de electrones A.

Por aceptor de electrones debe entenderse en la presente un compuesto que es capaz de formar un enlace dativo covalente con un compuesto que contiene un átomo que tiene un par de electrones libres. Como ejemplos de tales compuestos aceptores de electrones pueden mencionarse, por ejemplo,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$  y  $\text{AlCl}_3$ . Además pueden mencionarse  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{AlF}_3$ ,  $\text{GaCl}_3$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{B}(\text{CH}_3)_3$  y  $\text{CoCl}_3$ ,  $\text{Ni}_2\text{O}_3$ ,  $\text{V}_2\text{O}_5$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ,  $\text{SbCl}_5$  y  $\text{SbF}_5$ .

15 En las fosfinas de fórmula III,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}'_3$ , y  $\text{R}''_3$  pueden representar un grupo alquilo, por ejemplo un grupo metilo o un grupo butilo o un grupo arilo, por ejemplo naftilo, anisilo, tolilo. Sin embargo debe preferirse un grupo fenilo.

20 De los hidruros metálicos que pueden ser usados en la reducción de ésteres, ácidos, aldehidos o cetonas deberían mencionarse en particular los hidruros de dialquil aluminio, por ejemplo hidruro de di-isobutil aluminio. El radical B de este hidruro tiene la siguiente estructura



25 Otros hidruros metálicos que deben ser tomados en consideración son  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Mg}(\text{AlH}_4)_2$ ,  $\text{Al}(\text{BH}_4)_3$ ,  $\text{NaAl} \left[ \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \right]_2\text{H}_2$ ,  $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{AlHLi}$  y  $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{AlHNa}$ .

30  
31.5.67.



Además de un átomo de hidrógeno y el radical B antes descripto,  $R_4$  puede representar también un grupo acilo, por ejemplo un grupo acetilo, un grupo benzoilo, o un grupo palmitilo, como puede ser el caso si es preparado un compuesto fosfonio partiendo de palmitato de vitamina A.

5

Ejemplos de los significados de  $R_2$  son un grupo alquilo, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo butilo o un grupo dodecilo, un grupo arilo, por ejemplo un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo toluilo, un grupo alquilarilo por ejemplo un grupo bencilo o un grupo fenetilo, un grupo alquilo no saturado y un grupo alquilarilo por ejemplo un grupo estirilo, un grupo propenilo o un grupo pentenilo. Estos grupos pueden ser substituídos con un grupo carboxilo, un grupo oxhidrilo, un grupo carbonilo, un grupo nitrilo y grupos similares. Ejemplos de los significados de  $R_1$  son: fenilo, 2,6,6-trimetil-ciclohexenil, alilo y 2 (2,6,6-trimetil ciclohexeno-1-il-1) etenil.  $R_1$  y  $R_2$  pueden formar juntamente un sistema cíclico.

10

15

20

Sin embargo, la invención se refiere especialmente a la preparación de aquellos compuestos fosfónicos, en que  $R_1$  es un grupo polieno conjugado y más especialmente a la preparación de compuestos fosfonios en que  $R_1$  y  $R_2$  junto con los átomos de carbono a los que están ligados representan el esqueleto polieno de vitamina A o el esqueleto polieno que está estrechamente relacionado con el mismo. En este caso, entre otros se consideran tanto cadenas polieno más largas como más cortas, por ejemplo el grupo beta-ionilideno o citrilideno, pero también grupos tales que están substituídos en el núcleo ciclohexeni

25

30  
31.5.67.



lo con hidróxi, alcoxi u oxi.

5 El método de acuerdo con la invención preferiblemente se lleva a la práctica en un solvente o diluyente adecuado, por ejemplo benceno y tolueno, hidrocarburos halogenados, por ejemplo dicloroetano y clorobenceno, además en éteres tales como eter etílico y tetrahidrofurano, y en dimetil-sulfóxido, dimetil-formamida y similares.

10 La temperatura de reacción puede variar dentro de límites bastante amplios y generalmente está comprendida entre -50 y + 100°C. como regla entre 0 y 50°C.

15 La reacción puede llevarse a la práctica de modo que un aceptor de electrones es agregado a la mezcla de una substancia de fórmula II y una fosfina de fórmula III, pero como alternativa una mezcla de un aceptor de electrones y una fosfina, puede ser mezclada con un compuesto de fórmula II.

20 A fin de que la invención pueda ser fácilmente llevada a la práctica, la misma será descripta a continuación más detalladamente, a título de ejemplo, con referencia a los ejemplos específicos siguientes. Todos los procedimientos descriptos en estos ejemplos fueron realizados en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente.

EJEMPLO 1.-

25 7,1 gr (0,025 mol) de vitamina A cristalina y 6,55 gr (0,025 mol) de trifenilfosfina fueron disueltos en 200 ml de tolueno absoluto, se agregan 3,5 ml (0,025 mol) de eterato de etílico de  $BF_3$  con agitación vigorosa, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante una hora. El producto de adición de  $BF_3$ , resultante

30  
31.5.67.



de hidróxido de axeroftiliden-trifenil-fosfonio fue individualizado por medio de los espectros IR y UV. Rendimiento 99 %. La sustancia fue usada como un reactivo en la siguiente reacción de acoplamiento. 7,1 gr de aldehído de vitamina A fueron agregados a la mezcla de reacción después de lo cual se la agitó hasta que se obtuvo una solución homogénea. Luego se agregó una solución de 10 gr de KOH en 50 ml de metanol, en 10 minutos, con agitación vigorosa. La mezcla de reacción adquiriría un color rojo intenso. Se continuó la agitación durante otros cinco minutos. La mezcla de reacción fue transferida a una ampolla de decantación de 1 litro, lavada dos veces con 250 ml de ácido sulfúrico 2N y tres veces con 250 ml de agua. Después de filtrado a través de un filtro repelente del agua, el volumen fue llevado a 500 ml en un matraz aforado y se determinó el rendimiento por medio de la extinción a 448 milimicrones. Rendimiento 84% de beta-caroteno calculado sobre el compuesto fosfonio.

#### EJEMPLO 2.

8,2 gr de acetato de vitamina A cristalino (0,025 mol) y 6,55 gr (0,025 mol) de trifenil fosfina fueron disueltos en 200 ml de benceno absoluto, se agregaron 3,5 ml de trifloruro de boro-eterato de dietilo con agitación enérgica y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante otras dos horas. El producto de adición de  $\text{BF}_3$ , de acetato axeroftiliden trifenilfosfonio resultante fue individualizado por medio de los espectros IR y UV. Rendimiento 97%. La sustancia fue acoplada de la manera siguiente con aldehído de vitamina A. A la solución homogénea marrón clara se agregaron 7,1 gr (0,025 mol)

30  
31.5.67.



de aldehído de vitamina A cristalino, después de lo cual la mezcla fue agitada hasta que se obtuvo una solución homogénea. La solución de 10 gr de KOH en 50 ml de metanol fue agregado gota a gota a la mezcla de reacción con agitación vigorosa en aproximadamente 10 minutos. La mezcla fue agitada durante otros 5 minutos después de lo cual fue tratada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1. Rendimiento 80% calculado sobre el compuesto fosfónico.

5

### EJEMPLO 3.-

7,9 gr del éster metílico de ácido de vitamina A cristalino fueron disueltos en 100 ml de benceno absoluto. Una solución de 11 ml (2,2 equivalente) de hidruro de di-isobutilaluminio en 100 ml de benceno absoluto fueron agregados gota a gota, con agitación, después de lo cual la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos. 6,55 gr de trifenil fosfina fueron luego disueltos en la mezcla de reacción y 3,5 ml de trifluoruro de boro-eterato dietílico fueron agregados gota a gota a la solución homogénea amarillo brillante, con agitación enérgica, después de lo cual la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante otras dos horas. Se obtuvo un compuesto de la fórmula I en que  $R_1$ ,  $R_2$  y el átomo de carbono a los que están ligados, representan juntos el grupo axeroftilideno,  $R_3$ ,  $R'_3$  y  $R''_3$  representan un grupo fenilo. A es  $BF_3$  y  $R_4$  es el grupo  $-Al- [CH_2CH(CH_3)_2]_2$ . La sustancia fue individualizada con los espectros UV e IR, rendimiento 98%, y acoplada con aldehído de vitamina A de la manera siguiente: 7,1 gr de aldehído de vitamina A fueron disueltos en la mezcla de reacción después de lo cual se

15

20

25

30

31.5.67.



agregó, gota a gota, una solución de 10 gr de KOH en 50 ml de metanol, con agitación vigorosa. La reacción se desarrolló de manera totalmente isotérmica. Durante esta adición de la solución de KOH se produjo una coloración intensamente roja. La mezcla de reacción fue agitada durante otros cinco minutos, después de lo cual fue tratada de manera idéntica al método descrito en el ejemplo 1. El rendimiento de beta-caroteno fue de 57%.

EJEMPLO 4.-

7,1 gr de vitamina A cristalina (0,025 mol) y 6,55 gr de trifenil fosfina (0,025 mol) fueron disueltos en 200 ml de benceno absoluto, 3,32 gr (0,025 mol) de  $AlCl_3$  anhidro fueron agregados a la mezcla de reacción después de lo cual la misma fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se obtuvo una solución de color marrón claro. El producto de adición de  $AlCl_3$  de hidróxido de axeroftilideno trifenil fosfonio resultante fue individualizado de la manera normal después de lo cual la substancia fue acoplada con aldehído de vitamina A. 7,1 gr de aldehído de vitamina A cristalino fueron disueltos en la mezcla de reacción después de lo cual se agregó gota a gota en 10 minutos, con agitación a fondo, una solución de 10 gr de KOH en 50 ml de metanol. Se continuó la agitación durante otros 5 minutos, después de lo cual la mezcla fue tratada de la manera descrita en el ejemplo 1. El rendimiento de beta-caroteno fue de 38%.

EJEMPLO 5.

7,1 gr de aldehído de vitamina A cristalino fueron disueltos en 100 ml de benceno absoluto. Una solución de 5 ml (1 eq) de hidruro de di-isobutil aluminio en 100 ml de benceno absoluto fue agregada gota a gota con

31.5.67.



5 agitación, después de lo cual la mezcla fue agitada duran  
 te otros 10 minutos a temperatura ambiente. 6,55 gr de  
 trifenil fosfina fueron agregados a la mezcla de reacción  
 después de lo cual 3,5 ml de trifluoruro de boro-eterato  
 dietílico fueron agregados con agitación enérgica. La so-  
 10 lución fue agitada durante otras 2 horas. El producto de  
 adición resultante era idéntico al obtenido en el Ejemplo  
 5. Rendimiento 100%. El mismo fue acoplado con aldehido  
 de vitamina A de una manera análoga. Rendimiento de beta-  
 caroteno 62%.

EJEMPLO 6.

Preparación del producto de adición  $BF_3$  del  
complejo de reducción  $LiAlH_4$  de axeroftiliden (trifenil)  
fosfonio.-

15 28,4 gr de aldehido all-trans beta 20 crista-  
 lino fueron disueltos en 500 ml de éter absoluto y reduci-  
 dos, con agitación durante dos horas, con 1 gr de  $LiAlH_4$ .

El complejo de reducción fue luego transferi-  
 do a 500 ml de 1,2-dicloroetano, al vacío, a como máximo  
 20 30°C, después de lo cual se agregaron sucesivamente 26,2  
 gr de trifenil fosfina y 14 ml de eterato de  $BF_3$  y la so-  
 lución fue luego agitada a 25°C durante 24 horas. Rendi-  
 miento determinado mediante el espectro UV 68%. El com-  
 puesto fosfonio fue hecho reaccionar con aldehido de vita-  
 25 mina A. Rendimiento 77%.

EJEMPLO 7.

Preparación del producto de adición de  $SnCl_4$   
de hidróxido de axeroftiliden (trifenil) fosfonio.

30 28,6 gr (0,1 mol) de alcohol all-trans beta 20  
 31.5.67. cristalino fueron disueltos en 500 ml de cloroformo a 25°C.



Se agregaron 26,2 gr de trifenil fosfina después de lo cual se agregaron lentamente gota a gota (en aproximadamente 5 minutos) 11,7 ml de SnCl<sub>4</sub> anhidro al líquido heterogéneo, con agitación. Se formó inmediatamente una solución marrón homogénea con un ligero desarrollo de calor. La solución fue agitada a 25°C durante 4 horas. Rendimiento determinado mediante el espectro UV 100%.

EJEMPLO 8

Preparación del producto de adición de TiCl<sub>4</sub> de hidróxido beta<sub>15</sub>-(trifenil) fosfonio.

22 gr de alcohol all-trans beta<sub>15</sub> fueron disueltos en 400 ml de metanol absoluto. Se agregaron 26,2 gr de trifenil fosfina a la solución, con agitación, después de lo cual se agregaron 11 ml de TiCl<sub>4</sub> a la suspensión resultante, en aproximadamente 10 minutos con agitación vigorosa. Se produjo una reacción intensamente exotérmica. La trifenil fosfina se disolvió. Después de agitar durante dos horas a 25°C la solución en metanol fue evaporada al vacío hasta aproximadamente 100 ml después de lo cual se agregaron lentamente 500 ml de iso-octano con agitación enérgica. El complejo fosfonio precipitó como una masa oleosa marrón. El iso-octano fue decantado y el complejo fue lavado otras dos veces con 500 ml de iso-octano.

El complejo fue secado al vacío a como máximo 30°C y fue obtenido como un sólido de color marrón pálido. Rendimiento 67 gr 100%.

a: (275) = 272 →  $\epsilon$  = 18.250 (metanol ácido (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,01N)

a: (268) = 270

Punto de fusión corregido, medido al vacío = 118 - 126°C.

30  
31.5.67.



EJEMPLO 9.

Preparación del producto de adición de  $\text{BF}_3$  del complejo de reducción con  $\text{NaBH}_4$  de axeroftiliden (trifenil) fosfonio.

5                    28,4 gr de aldehído all-trans beta<sub>20</sub> cristali-  
no (0,1 mol) fueron disueltos en 300 ml de etanol absolu-  
to y agitados con 1 gr de  $\text{NaBH}_4$  a 25°C durante 1 hora.

                    Se agregaron 26,2 gr de trifenil fosfina (0,1  
mol) a la solución del complejo de reducción formado y,  
10                    luego 14 ml de eterato de  $\text{BF}_3$  (0,1 mol) fueron agregados  
mientras se agitaba vigorosamente la mezcla de reacción  
heterogénea. Se continuó la agitación durante otras 24  
horas a 25°C. Rendimiento (espectro UV) 68%.

EJEMPLO 10.

15                    Preparación del producto de adición de  $\text{BF}_3$  del  
complejo de reducción con DIBAH de axeroftiliden (trife-  
nil) fosfonio.

                    28,4 gr de aldehído all-trans beta<sub>20</sub> crista-  
lino fueron disueltos en 1 litro de benceno absoluto a  
20                    25°C y reducidos con 20 ml de DIBAH (hidruro de di-isobu-  
til-aluminio).

                    Después de agitar durante 15 minutos se agre-  
garon sucesivamente 26,2 gr de trifenil fosfina y 14 ml de  
eterato de  $\text{BF}_3$  y la solución fue agitada a 25°C durante 2  
25                    horas. Rendimiento (espectro UV) 100%.

EJEMPLO 11.-

Preparación del complejo axeroftiliden trife-  
nil fosfonio- $\text{AlCl}_3$

                    13,4 gr de  $\text{AlCl}_3$  (anhidro) fueron disueltos  
30                    en 500 ml de etanol anhidro. Se agregaron 26,2 gr de tri-  
31.5.67.



fenil fosfina y 28,6 gr de alcohol beta<sub>20</sub>.

Después de agitar durante 5 minutos se formó una solución marrón prácticamente homogénea. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 ho-  
ras. Rendimiento (espectro UV) 85%.

5

EJEMPLO 12.-

Preparación del producto de adición de BF<sub>3</sub> del complejo de reducción con NaBH<sub>4</sub> de axeroftiliden tri-fenil fosfonio.

10

28,4 gr de aldehído beta<sub>20</sub> y 0,95 gr de hidru-  
ro de sodio-boro fueron disueltos en 800 ml de etanol  
absoluto y agitados durante 1 hora. Se agregaron sucesiva-  
mente 26,2 gr de trifenil fosfina y 14 ml de eterato de  
dietilo BF<sub>3</sub> a la solución del complejo de reducción que  
se había formado de manera substancialmente cuantitativa.  
La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 24  
horas. De las mediciones UV de la mezcla de reacción se  
encontró que el complejo fosfonio se había formado en un  
94%.

15

20

EJEMPLO 13.-

Preparación del producto de adición BF<sub>3</sub> hidró-  
xido de beta-ionol trifenil fosfonio.

25

38,8 gr de beta-ionol y 55 gr. de trifenil  
fosfina fueron disueltos en 250 ml de tolueno y se agrega-  
ron 28 ml de eterato dietilico-BF<sub>3</sub>, gota a gota, con agi-  
tación. La solución fue agitada durante 24 horas formándo-  
se una capa inferior blanca algo floculenta. La capa su-  
perior decantada y la capa inferior fue lavada tres veces  
con 350 ml de éter de petróleo 40-60°. La masa blanca, de  
consistencia densa, simposa que se formó, fue secada al

30  
31.5.67.



vacío a 20°C y se obtuvo una sustancia cristalina blanca.

Peso 103 gr = 73%

a: (268 milimicrones) = 145 5 en metanol ácido ( $H_2SO_4$  0,01 N).  $\epsilon = 7.630$

Punto de fusión corregido, medido al vacío = 57-64°C.

#### EJEMPLO 14.-

Preparación del producto de adición  $BF_3$  hidróxido de benciliden (trifenil) fosfonio.

26,2 gr de trifenilsofina 100 ml de alcohol bencílico fueron transferidos a un frasco de fondo redondeado de 250 ml con condensador a reflujo. Se agregaron 14 ml de eterato dietílico  $BF_3$  a la mezcla de reacción, después de lo cual se llevó a reflujo durante 4 horas.

La temperatura de la mezcla de reacción fue de aproximadamente 92°C. El alcohol bencílico fue luego eliminado en su mayor parte (aproximadamente 70 ml) por destilación al vacío (0,2 mm) a aproximadamente 80°C.

Cristalizó una sustancia sólida de color débilmente verde. Se calentó a reflujo a presión normal durante 10 minutos, con 100 ml de éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C fue enfriada, decantada y lavada 6 veces con 100 ml de éter de petróleo 60-80°C a temperatura ambiente y decantada. El sólido fue luego secado al vacío a aproximadamente 30°.

Peso (sustancia sólida cristalina de color amarillo pálido débil): = 35 gr Rendimiento 80%.

a: 268 milimicrones en metanol ácido ( $H_2SO_4$  0,01 N) =

79,5.  $\epsilon = 3.482$

Punto de fusión corregido, medido al vacío = 180° (descom

30  
31.5.67.

posición).



EJEMPLO 15.

Preparación del complejo beta<sub>18</sub>-(trifenil)

fosfonio-BF<sub>3</sub>

5                    6,50 gr de cetol beta<sub>18</sub> y 6,55 gr de trifenil  
fosfina fueron disueltos en 250 ml de benceno. Se agrega-  
ron 3,5 ml de éterato dietílico BF<sub>3</sub> gota a gota, con agi-  
tación, después de lo cual se continuó la agitación a tem-  
peratura ambiente durante otras 24 horas. El tolueno fue  
10                    destilado al vacío a como máximo 30°C y el residuo fue la-  
vado con éter de petróleo 40-60°C (3 x 250 ml) y secado  
al vacío. El complejo fosfonio se obtuvo como un sólido  
cristalino amarillo.

Peso 13,5 gr = 92%

15                    a: (312 milimicrones) = 346.  $\epsilon$  = 25.400 en metanol ácido  
(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,01 N)

Punto de fusión corregido, medido al vacío = 58-67°C (des-  
composición).

EJEMPLO 16.

20                    Preparación del producto de adición de BF<sub>3</sub> de  
hidróxido de axeroftiliden tri-(p. metoxifenil) fosfonio.

                      7,15 gr (0,025 mol) de alcohol all-trans be-  
ta<sub>20</sub> cristalino y 8,80 gr (0,025 mol) de tri-(p. metoxife-  
nil) fosfina fueron disueltos en 200 ml de 1,2-dicloroeta-  
25                    no anhidro a 60°C.

                      Se agregaron 3,5 ml (0,025 mol) de éterato  
BF<sub>3</sub> a la solución homogénea, con agitación, y la mezcla  
de reacción homogénea, que era de coloración amarillo ana-  
ranjado fue agitada bajo nitrógeno a 60°C durante 3 horas.  
30                    El solvente fue luego eliminado en la mayor parte (aproximadamente)

31.5.67.



madamente 7/8 partes) al vacío (10 cm) por desvillación y 250 ml de éter de petróleo fueron agregados gota a gota con agitación enérgica a 25°C en aproximadamente 20 minutos.

5 El complejo fosfonio beta<sub>20</sub> precipitó como una sustancia viscosa, aceitosa, de color amarillo. El aceite fue lavado tres veces con 100 ml de éter de petróleo y secado a 30°C al vacío (0,1 mm). El complejo fosfonio beta<sub>20</sub> fue obtenido como una sustancia sólida cristalina de color amarillo brillante. Rendimiento 17,1 gr  
10 96,5%.

a: (3,36) = 432  $\Sigma$  = 30.600:metanol ácido (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,01 N)

a: (252) = 651  $\Sigma$  = 46.000:metanol ácido (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,01 N)

Punto de fusión corregido, medido al vacío 108-111°.

15 EJEMPLO 17.

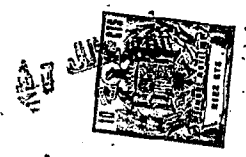
Preparación del producto de adición de BF<sub>3</sub>  
del complejo de reducción con DIBAH de beta<sub>15</sub> trifenil  
fosfonio.

20 21,80 gr de aldehído trans-beta<sub>15</sub> crudo (contenido de aldehído trans-beta<sub>15</sub> 84,5%) fueron disueltos en 200 ml de éter de petróleo anhidro.

La solución fue reducida con 20 ml de DIBAH (0,1 mol) y el éter de petróleo fue luego eliminado a como máximo 30°C por destilación al vacío (10 cm) y reemplazado por 500 ml de 1,2-dicloroetano anhidro.  
25

Se agregaron 26,2 gr (0,1 mol) de trifenil fosfina seguidos por 14 ml (0,1 mol) de éterato BF<sub>3</sub> con agitación enérgica.

La solución fue luego agitada bajo nitrógeno a 25°C durante tres horas y luego con 15,3 ml de isopropano  
30  
31.5.67.



nol (0,2 mol) durante 10 minutos, después de lo cual el di-  
 cloroetano fue evaporado al vacío a aproximadamente 25°  
 hasta aproximadamente 1/4 parte del volumen original.

5 Se agregaron 500 ml de éter de petróleo, len-  
 tamente, gota a gota (en aproximadamente 30 minutos) con  
 agitación, a 25°, como resultado de lo cual el complejo  
 fosfonio beta<sub>15</sub> precipitó como un sólido de color marrón  
 claro.

10 El precipitado fue filtrado por aspiración,  
 lavado tres veces con 100 ml de éter de petróleo y secado  
 al vacío.

Rendimiento 49,5 gr. 85%

$\xi$  (274) = 15.350 (metanol ácido (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,01N)

Punto de fusión corregido, medido al vacío 156 - 164°C.

15

EJEMPLO 18.

a. 1,57 gr (0,005 mol) de aldehído all-trans 3-me-  
 toxi-beta<sub>20</sub> fueron disueltos en 50 ml de benceno absoluto  
 y reducidos con 1 ml (0,005 mol) de DIBAH. La solución fué  
 llevada a 100 ml con benceno absoluto y se agregaron suce-  
 20 sivamente 1,32 gr de trifenil fosfina (0,005 mol) y 0,7 ml  
 de eterato BF<sub>3</sub> (0,005 mol) con agitación. Se continuó la  
 agitación bajo nitrógeno a 25°C durante dos horas después  
 de lo cual se agregaron 0,77 ml (0,01 mol) de isopropanol  
 y se continuó la agitación durante otros 10 minutos.

25

Mediante el espectro UV de la mezcla de reac-  
 ción se encontró que el complejo de reducción del aldehído  
 se convirtió en aproximadamente el 85% en el correspondien-  
 te complejo fosfonio.

30  
 31.5.67.

b. 1,57 gr de aldehído all-trans-3-metoxi-beta<sub>20</sub>  
 fueron agregados a la mezcla de reacción y la mezcla fue



agitada hasta que se obtuvo una solución homogénea. Luego se agregaron lentamente gota a gota (en 10 minutos) con agitación enérgica 10 ml de metanol en que se habían disuelto 2,5 gr de KOH. Se continuó la agitación durante otros 30 minutos después de lo cual la capa bencénica fue lavada con:

- 1 x 250 ml de HCl 2N
- 1 x 250 ml de agua
- 1 x 250 ml de  $\text{NaHCO}_3$  al 5%
- 2 x 250 ml de agua.

Por medio de mediciones UV de la capa bencénica se encontró que el rendimiento de 3,3'-dimetoxi-zeaxantina fue de 65% (calculado sobre el aldehído 3-metoxi-beta<sub>20</sub> de que se partió).

EJEMPLO 19.

Complejo axeroftiliden- tri(p-metilfenil) fosfonio-BF<sub>3</sub>OH

7,15 gr (0,025) mol de alcohol all-trans-beta<sub>20</sub> cristalino fueron disueltos en 200 ml de etanol absoluto. Se agregaron sucesivamente, con agitación, 7,60 gr (0,025 mol) de tri-(p-metilfenil) fosfina y 3,5 ml de etrato de BF<sub>3</sub>. Después de agitar durante aproximadamente 1 hora a 25°C, se obtuvo una solución homogénea de color amarillo pálido. Se continuó la agitación bajo nitrógeno a 25°C durante otras 18 horas, depositándose el complejo fosfonio como un sólido cristalino amarillo pálido. El conjunto fue enfriado a -25°C durante 1 hora, después de lo cual la masa cristalina fue filtrada por aspiración, lavada dos veces con 25 ml de etanol frío (0°C) y secada al vacío a como máximo 30°C.

30  
31.5.67.

340627



Rendimiento 8,5 gr, 51,5%

a: 338 ( = 816 ).  $\Sigma$  = 53.800 (metanol ácido ( $H_2SO_4$  0,01 N)).

a: 236 = 632

Punto de fusión corregido, medido en vacío 211-214°C

5

Se encontró que el licor madre contenía otros 5,2 gr de complejo fosfonio, de modo que la conversión en complejo fosfonio se produjo en el 83%.

10

El compuesto fue disuelto en etanol anhidro. Se agregó un aldehído de vitamina A equivalente y 10 gr de KOH en 50 ml de metanol. El rendimiento de beta-carote no fue de 100%.

#### EJEMPLO 20.

15

Se repitió el experimento del ejemplo 1 en clorobenceno. Rendimiento de compuesto fosfonio 96%. Rendimiento de beta-caroteno 85% calculado sobre el compuesto fosfonio.

#### EJEMPLO 21.

20

El compuesto fosfonio preparado en el ejemplo 5 fue tratado con 2 eq. de isopropanol. Subsecuentemente se agregó aldehído de vitamina A. La mezcla fue tratada como se describió en el ejemplo 1. Rendimiento 91% calculado sobre el compuesto fosfonio.

25

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el 19 de mayo de 1.966, bajo el número 66-06914, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

340627

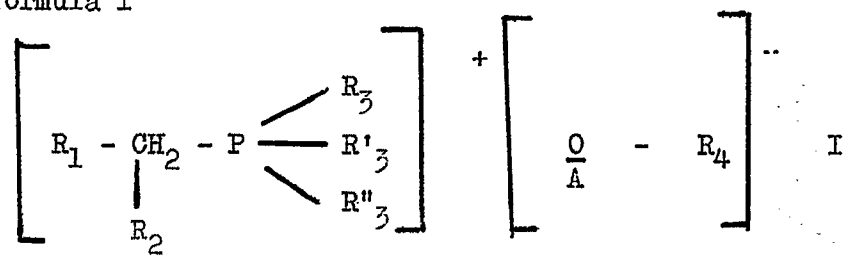
31.5.67.



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:

5 1.- Un método de preparar nuevos compuestos cuaternarios de fosfonio CARACTERIZADO porque compuestos de fórmula I



10 fórmula en que R<sub>1</sub> es un grupo alfa-beta-alquenoilo, cicloalquenoilo o aralquenoilo no saturado sustituido o no sustituido, o un grupo arilo sustituido o no sustituido y R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, cicloalquilo o arilalquilo saturado o no saturado, sustituido o no sustituido, o un grupo arilo sustituido o no sustituido y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, además, pueden contener un grupo fosfonio y en que R<sub>3</sub>, R'<sub>3</sub> y R''<sub>3</sub> representan un grupo alquilo o arilo, el último de los cuales puede estar sustituido con alquilo o alcoxi, R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo o es el radical B de un hidruro metálico formado en la reducción de un aldehído, cetona, ácido o ester, y A es un

15

20

aceptor de electrones, son preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II

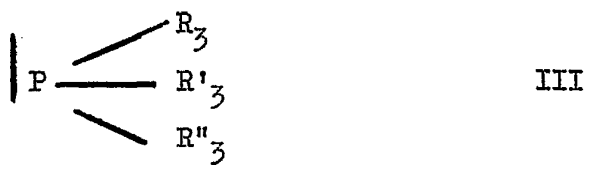
340627

31.5.67.



fórmula en que  $R_4$  tiene el mismo significado que en la fórmula I, y  $R'$  y  $R'_2$  representan el mismo grupo que  $R_1$  y  $R_2$  o en lugar de un grupo fosfonio pueden contener un grupo  $OR_4$ , con una fosfina de fórmula III

5



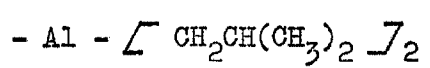
fórmula en que los símbolos tienen los mismos significados que en la fórmula I, y un aceptor de electrones A.

10

2.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque se usa un compuesto de fórmula II, fórmula en que  $R_4$  representa el radical de un hidruro metálico, radical que se forma en la reducción de un ácido, éster, aldehído o cetona con un hidruro de dialquil aluminio.

15

3.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque  $R_4$  representa el grupo



20

4.- Método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 3, CARACTERIZADO porque como aceptor de electrones se usa un compuesto elegido del grupo constituido por  $BF_3$ ,  $SnCl_4$ ,  $FeCl_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $P_2O_5$ ;  $CaCl_2$ ;  $AlBr_3$ ,  $ZnCl_2$ ,  $PbCl_2$ ,  $HgCl_2$ ,  $AlF_3$ ,  $GaCl_3$ ,  $B(CH_3)_3$ ,  $CoCl_3$ ,  $Ni_2O_3$ ,  $V_2O_5$ ,  $Cr_2O_3$ ,  $SbCl_5$ ,  $SbF_5$ .

31.5.67.

340627



5.- Un método de acuerdo con la reivindicación 4, CARACTERIZADO porque se usa un aceptor de electrones elegido del grupo constituido por  $\text{BF}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$  y  $\text{AlCl}_3$ .

5 6.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque la fosfina usada es trifenil fosfina.

10 7.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II en que  $\text{R}'$  es un grupo polieno conjugado.

15 8.- Un método de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II en que  $\text{R}'_2$  y  $\text{R}'_1$  junto con el átomo de carbono al que están ligados, representan el esqueleto polieno de vitamina A o un esqueleto polieno que está muy relacionado con el mismo.

9.- Un método de preparar nuevos compuestos cuaternarios de fosfonio.

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

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

Madrid,

P. A.

17 JUN 1967  
Alberto de Elcano  
Esp. Patentes

340627

G.D.S.  
31.5.67.