

586899

Case 4060/44 A



386899

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

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.	
CLAS	607 607
SUBCLASE	C f

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Por un procedimiento bien conocido, los alcoholes poliénicos se han oxidado para formar los ácidos respectivos. Este procedimiento de oxidación ha sido típicamente un proceso de dos etapas (al principio se oxida el alcohol para formar el aldehído, por ejemplo mediante tratamiento con dióxido de manganeso, y luego se oxida el aldehído para formar el ácido deseado). Cuando se ha utilizado este procedimiento para oxidar un alcohol esterificado, ha sido precisa todavía otra etapa de proceso, una tercera etapa que implica la saponificación del alcohol.
- 5.
- 10.

38689930



Este procedimiento de oxidación, que se desarrolla en tres etapas en el caso de un alcohol esterificado, se ha utilizado hasta ahora en la fabricación de ácidos de vitamina A a partir de los alcoholes acilados respectivos. Sin embargo, existía la necesidad de un procedimiento menos complicado y oneroso, que implicara menos etapas de proceso, para oxidar la vitamina A y convertirla en ácido de vitamina A. Existía también la necesidad de un procedimiento para fabricar ácidos de vitamina A que proporcionara rendimientos algo mayores con menos dificultad.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que este procedimiento complicado y oneroso puede condensarse en una sola operación. Es decir, que contrariamente a las suposiciones, era posible, entre otras cosas, oxidar acetato de vitamina A para convertirlo directamente en ácido de vitamina A, con gran rendimiento, por tratamiento con óxido argéntico en medio alcalino y con ello se ha descubierto que la fabricación de ácidos de vitamina A, que hasta aquí únicamente eran obtenibles con cierta dificultad y con rendimientos moderados, puede, de manera sorprendente, facilitarse y mejorarse extraordinariamente con ayuda de la nueva síntesis.

El nuevo procedimiento ha demostrado ser particularmente favorable y ventajoso en la fabricación de los ácidos de vitamina A y compuestos análogos siguientes:

ácido de all-trans-vitamina A

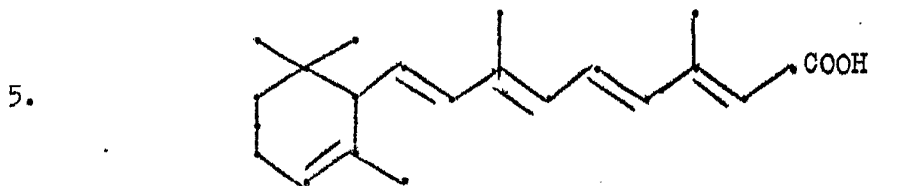
386899



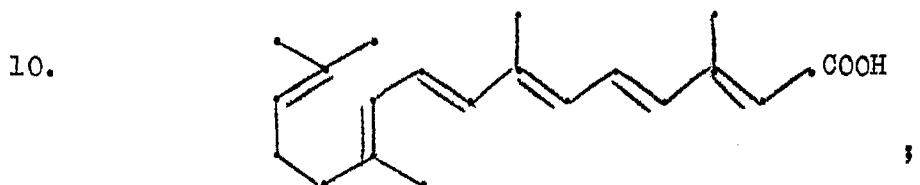
1970

ácido de 13-cis-vitamina A

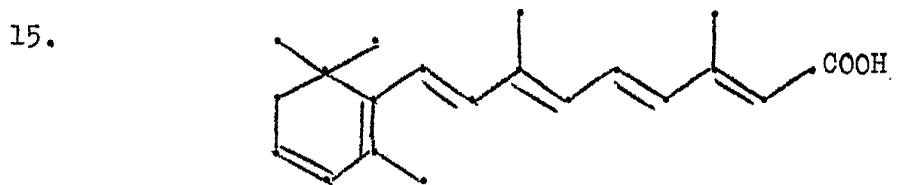
ácido de alfa-vitamina A, de la fórmula



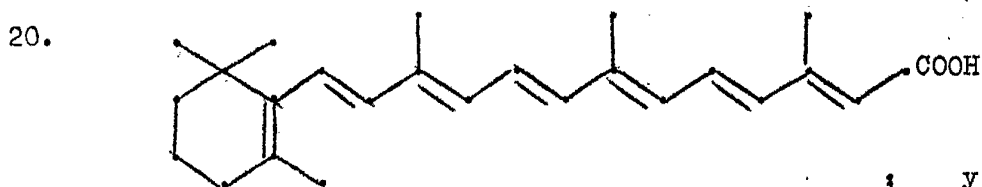
ácido de gamma-vitamina A, de la fórmula



ácido de vitamina A<sub>2</sub>, de la fórmula



ácido de homoisopreno-vitamina A, de la fórmula

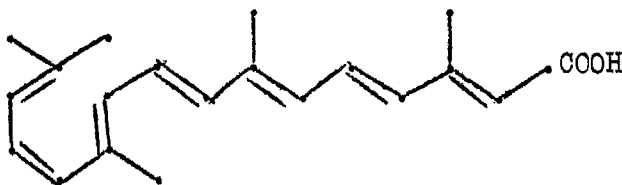


386899



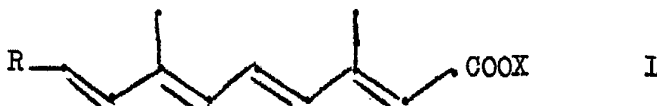
ácido 3,7,11,15-tetrametil-hexadeca-2,4,6,8,9,10,12,14-heptaen-1-óico (ácido de C<sub>20</sub>), de la fórmula

5.



Este invento se refiere en consecuencia a un procedimiento para la preparación de compuestos poliénicos de la fórmula general

10.

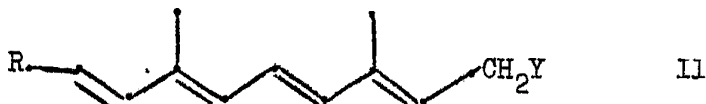


15.

en la que R representa un radical 2,6,6-trimetil-ciclohex-1-en-1-ílico, un radical 2,6,6-trimetil-ciclohex-2-en-1-ílico, un radical 2,6,6-trimetil-ciclohexa-1,3-dien-1-ílico, un radical 2,6-dimetil-hepta-1,5-dien-1-ílico, un radical 2,6-dimetil-hepta-1,3,5-trien-1-ílico o un radical 2-metil-4-[2,6,6-trimetil-ciclohex-1-en-1-íl]-buta-1,3-dien-1-ílico y X denota hidrógeno o un metal alcalino.

20.

El procedimiento se caracteriza por oxidarse un compuesto de la fórmula general



386899

30



en la que R tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes e Y significa hidroxilo, alcanoiloxilo o arooiloxilo,

5. con ayuda de óxido de plata (1) y álcali, optativamente en presencia de agua y/o de un disolvente orgánico que sea miscible con el agua y, si se desea, convertirse en el ácido libre la sal alcalina de la fórmula I que se ha obtenido.

10. Los grupos de alcanoiloxilo mencionados antes que están representados por Y en la fórmula II contienen preferentemente de 1 a 5 átomos de carbono, como, por ejemplo, acetoxilo o propioniloxilo. Sin embargo, estos grupos de alcanoiloxilo pueden contener de 6 a 20 átomos de carbono, como, por ejemplo, palmitoiloxilo o estearoiloxilo. Los respectivos grupos de arooiloxilo se derivan de ácidos carboxílicos aromáticos que
15. contienen de 7 a 11 átomos de carbono. De éstos, se prefiere benzoiloxilo.

20. Los compuestos de la fórmula II, lo mismo que los productos finales de la fórmula I, son compuestos conocidos. De los derivados aciloxílicos de la fórmula II, se prefieren los acetatos.

25. Si se desea utilizar un disolvente orgánico, puede utilizarse como medio disolvente cualquier disolvente orgánico inerte tradicional que sea miscible con el agua. Disolventes orgánicos apropiados que resultan miscibles con el agua son los alcoholes, los éteres y los alcoholes etéreos. De estos

386899



disolventes, se prefieren en especial los alcoholes inferiores, en particular el metanol, el etanol y el isopropanol. De los disolventes etéreos, han demostrado ser aptos los éteres cíclicos, en particular el 1,4-dioxano. De los alcoholes etéreos, se prefieren también el 2-metoxi-etanol y el 2-etoxi-etanol.

El óxido argéntico empleado como agente oxidante es el óxido de plata I ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ): El óxido de plata I empleado puede ser de la calidad comercial o hallarse en forma húmeda recién regenerada. De acuerdo con una modalidad de este invento, el óxido de plata I puede formarse in situ. Para este fin, se utiliza un material capaz de desprender in situ óxido de plata I en condiciones alcalinas. Entre los materiales capaces de desprender óxido de plata I figuran las sales de plata inorgánicas, como el carbonato argéntico y el nitrato argéntico.

La expresión "álcali" se refiere, en la forma como aquí se usa, a los hidróxidos de metal alcalino y los alcanolatos de metal alcalino. De los hidróxidos de metal alcalino se prefiere el hidróxido sódico, de precio favorable. El álcali empleado (por ejemplo, hidróxido sódico o potásico) puede usarse en forma pulverulenta o disuelto en solución acuosa, en uno de los disolventes miscibles con el agua que se han mencionado antes o en una mezcla de agua y un disolvente miscible con el agua. De las soluciones alcalinas, ocupa lugar destacado una solución acuosa de hidróxido sódico al 25% peso/volumen aproxi-

386899



madamente, si se quiere con adición de metanol. No obstante, el álcali puede usarse también en forma de un alcanolato de metal alcalino (por ejemplo, como metilato sódico o etilato sódico).

5. Cabe señalar que la cantidad de álcali está adaptada en cada caso al compuesto de partida de la fórmula II que se emplea. Si se elige como compuesto de partida un derivado aciloxílico de la fórmula II, debe emplearse por lo menos la cantidad equimolar de álcali, para que el compuesto aciloxílico se saponifique cuantitativamente formando el alcohol respectivo. No obstante, si se desea, esta reacción puede efectuarse utilizando cantidades de álcali en exceso.

10. La oxidación de acuerdo con este invento se efectúa cómodamente calentando el alcohol poliénico o el éster de la fórmula II junto con óxido de plata I o con un material capaz de desprender óxido de plata I in situ. Esta reacción puede efectuarse con álcali en agua o en un disolvente orgánico miscible con el agua. Por otra parte, la reacción puede efectuarse con álcali en una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible con el agua.

15. La oxidación se efectúa además cómodamente en un gas protector (por ejemplo, bajo capa de nitrógeno) y en un intervalo de temperatura que abarque más o menos desde la del ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla reaccional. De acuerdo con una modalidad preferida, la mezcla reaccional se calienta

386899



convenientemente a temperatura de unos 40º a unos 80ºC, y en especial alrededor de 60ºC, con cuya temperatura la oxidación suele terminarse en unos 15 minutos.

- La sal alcalina de la fórmula I que se forma en la
5. reacción oxidativa puede, si se desea, ser convertida en el ácido libre por acidificación, a ser posible con un ácido mineral, en especial con ácido fosfórico. Procediendo así, el ácido libre de la fórmula I se suele precipitar en forma cristalina. Para los ácidos que se precipitan en forma oleosa, el aislamiento
  10. puede realizarse de la manera corriente, como extracción con un disolvente inmiscible con el agua (por ejemplo, con un éter, como el éter dietílico, o con un hidrocarburo clorado, como el cloruro de metileno o el cloroformo) y luego cristalización.

- Los ácidos de la fórmula I y sus sales son agentes
15. terapéuticos valiosos. Los residuos de plata formados por la oxidación del alcohol pueden volverse a convertir en óxido argéntico. Por ejemplo, pueden disolverse los residuos de plata en exceso de ácido nítrico y precipitarse de la solución de ácido nítrico y nitrato de plata, con sosa caústica concentrada,
  20. el óxido de plata deseado. El óxido de plata recuperado puede luego volverse a usar cómodamente en estado húmedo como agente oxidante para otra preparación.

Los ejemplos que siguen se dan como ilustraciones del procedimiento de este invento.

= 9 =

386899



EJEMPLO 1

- Agitando, se introdujeron en 1000 cc de agua desionizada 250 g de hidróxido sódico. Se trató la solución con 426 g de óxido de plata I y se la agitó a unos 60°C. Luego se diluyó la mezcla con 3000 cc de metanol. Con ello, la temperatura descendió hasta unos 45°C. Gasificando con nitrógeno, se introdujeron 250 g de acetato (puro) de all-trans-vitamina A en 500 cc de metanol. Con ésto, la exotermia de la reacción hizo que la temperatura volviera a subir hasta unos 60°C. Se agitó la mezcla por 15 minutos y luego se la enfrió y se la filtró bajo capa de nitrógeno. Se lavó el residuo de plata inicialmente con 2000 cc de metanol y luego con 1000 cc de agua desionizada, se combinaron los filtrados y, después de diluir con 3000 cc de agua del grifo, se trataron con 2500 cc de cloroformo. Mientras se agitaba y se gasificaba con nitrógeno, se introdujeron 350 cc de una mezcla que contenía 85% en peso de ácido fosfórico y 15% en peso de agua. Se separaron las fases clorofórmica y acuosa y se sacudió la capa metanólicoacuosa por cinco veces con 500 cc de cloroformo cada vez. Los extractos clorofórmicos, combinados, se lavaron tres veces con 1000 cc de agua cada vez, se filtraron límpidamente y se concentraron bajo presión reducida, hasta un volumen de 1000 cc. El ácido de vitamina A que se precipitó en forma cristalina en el curso de unas 12 horas de reposo a 0°C se separó por filtración y se lavó con 1500 cc de cloroformo enfriado hasta -20°C. El ácido



386899

de all-trans-vitamina A obtenido fundió a 179-181°C y resultó de pureza prácticamente analítica.

De las aguas madres, concentradas hasta 250 cc, se obtuvieron de la misma manera otras porciones de ácido impuro

5. de vitamina A.

Los residuos de plata que se formaron en el curso del proceso de oxidación se volvieron a convertir en óxido argéntico de la manera siguiente:

10. Se suspendió en 500 cc de agua desionizada una cantidad de residuo de plata equivalente a 126 g de óxido argéntico y, de conveniencia después de añadir un agente antiespumante, se calentó a 70°C con agitación. Seguidamente se instilaron en la mezcla 500 cc de ácido nítrico, Con esto, la plata entra en disolución, desprendiendo gases nitrosos. Se clarificó la
15. solución filtrándola y, con agitación, se la trató con una solución de 250 g de hidróxido sódico en 500 cc de agua desionizada. El óxido argéntico que se precipitó se lavó por dos veces con cantidades de 1000 cc de agua desionizada. El óxido argéntico obtenido resultó utilizable en estado húmedo para una prueba
20. ulterior de oxidación.

#### EJEMPLO 2

Gasificando con nitrógeno, se introdujeron 3,28 g de acetato de all-trans-vitamina A en una solución de 3,28 g

38689930012970



- de hidróxido potásico en 32 cc de agua y, después de añadir 5,77 g de óxido de plata I, se calentó a 70°C y con agitación por 7 horas. Se trató la mezcla reaccional con 100 cc de cloruro de metileno y 3,28 cc de ácido acético glacial y a
5. continuación se la filtro. Se lavó el filtrado con 100 cc de agua, se separó la fase de cloruro de metileno y se la concentró hasta 10 cc. El concentrado se diluyó con 50 cc de éter de petróleo (de intervalo de ebullición 80 a 110°C), se volvió a evaporar bajo presión reducida hasta 20 cc y se enfrió hasta
10. -20°C. Se separó por filtración el ácido bruto de all-trans-vitamina A, que se había precipitado en forma de un polvo cristalino de color amarillo pardusco, se le lavó con éter de petróleo y se le secó en vacío. El ácido de all-trans-vitamina A obtenido fundió a 175°C.
15. Como demuestra la tabla que sigue, el tiempo de reacción se abrevió considerablemente añadiendo un disolvente miscible en agua a la preparación descrita en el Ejemplo 2:

	<u>Disolvente</u>	<u>Cantidad</u>	<u>Tiempo de reacción</u>	<u>Punto de fusión del ácido de vitamina A</u>
	metanol	32 cc	15 min.	176°C
20.	metanol	100 cc	15 min.	175°C
	etanol	32 cc	15 min.	175°C
	isopropanol	32 cc	15 min.	179°C
	dioxano	32 cc	60 min.	177°C
	2-metoxi-etanol	32 cc	15 min.	179°C
25.	2-etoxi-etanol	32 cc	30 min.	180°C



386899

La cantidad de agua (32 cc) empleada en el Ejemplo 2 se reemplazó por 64 cc de metanol y, actuando en las mismas condiciones, se obtuvo ácido de all-trans-vitamina A que fundió a 179°C.

5. EJEMPLO 3

Agitando, se introdujeron 682 g de óxido de plata I en una solución de 400 g de hidróxido sódico en 1000 cc de agua y 4800 cc de metanol. Gasificando con nitrógeno, se trató la mezcla obtenida con una solución de 400 g de acetato  
10. bruto de 13-cis-vitamina A en 800 cc de metanol. Con esto la temperatura interna subió hasta 62°C. Al cabo de 15 minutos se filtró en caliente la solución reaccional y se lavó el residuo de plata por cinco veces con cantidades de 300 cc de metanol caliente cada vez. Los filtrados combinados se diluyeron con  
15. 5000 cc de agua y, después de añadir 500 cc de una mezcla que contenía 85% en peso de ácido fosfórico y 15% en peso de agua, se extrajo a fondo con un total de 8000 cc de cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se lavó con 1600 cc de agua y se concentró a 60°C/<sup>hasta</sup> un volumen de 2400 cc. Se dilu-  
20. yó el concentrado con 3200 cc de éter de petróleo (de intervalo de ebullición 80 a 110°C), se volvió a evaporar hasta 1600 cc, bajo presión reducida, y se enfrió hasta 0°. El ácido de 13-cis-vitamina A que se precipitó en forma de un polvo

= 13 =

386899



crystalino de color pardo claro después de una hora de reposo, se lavó con éter de petróleo frío y se secó en vacío. Punto de fusión: 170-171°C. Espectro de absorción ultravioleta (hexano): 360 milimicras ( $E_1^1 = 1220$ ).

5. EJEMPLO 4

- Después de añadir 90 mg de óxido de plata I y una solución de 53 mg de hidróxido sódico en 0,2 cc de agua y 0,75 cc de metanol a 53 mg de acetato de gamma-vitamina A, se calentó a 45-55°C y con agitación por 15 minutos. Luego se diluyó la mezcla reaccional con 10 cc de metanol, se la calentó hasta ebullición por breve tiempo y se la filtró. Se evaporó el filtrado, se disolvió el residuo en cloroformo y se trató la solución clorofórmica con 1500 mg de una mezcla que contenía 10% en peso de ácido fosfórico y 90% en peso de agua, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El ácido de gamma-vitamina A que quedó, cristalino y de color amarillo, fundió a 135-143°C. Espectro de absorción ultravioleta: 372 milimicras ( $E_1^1 = 1220$ ).

EJEMPLO 5

20. Se disolvieron en 64 cc de metanol 1,35 g de sodio y se introdujeron en la solución obtenida 5,77 g de óxido de

386899



- plata I y, a continuación, 3,28 g de acetato de all-trans-vitamina A. Se calentó la mezcla reaccional a 70°C por 150 minutos, se la enfrió hasta 20°C y, después de añadir 80 cc de cloruro de metileno, se la trató con 30 cc de una mezcla que contenía
5. 50% en peso de ácido fosfórico y 50% en peso de agua y con 50 cc de agua. A continuación se filtró la mezcla, se separó la fase acuosa y se la desechó. La fase de cloruro de metileno se lavó con 50 cc de agua y se evaporó y el residuo se recogió en éter de petróleo. Luego se lavó con éter de petróleo el
  10. ácido de all-trans-vitamina A cristalizado en el curso de 12 horas y se le secó en vacío. Punto de fusión 177-178°C.

#### EJEMPLO 6

- Se disolvieron en 32 cc de agua 8 g de hidróxido sódico y en la solución resultante se introdujeron 16 g de óxido
15. de plata I y, a continuación, una solución de 8 g de alcohol de vitamina A<sub>2</sub> en 160 cc de metanol. Se calentó la mezcla reaccional a 45-55°C y agitando por 15 minutos y luego se la filtró. Se lavó el residuo con 50 cc de metanol caliente, se concentraron hasta 50 cc los filtrados combinados, se trató
  20. el concentrado con 150 cc de agua y se le acidificó con 20 cc de ácido acético. Se extrajo con 400 cc de cloruro de metileno el ácido de vitamina A<sub>2</sub> precipitado y el extracto de cloruro de metileno se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó bajo presión reducida, hasta un volumen de 40 cc.

= 15 =

386899



30 DIC 1970

Se dejó reposar el concentrado a  $-20^{\circ}\text{C}$  por 15 minutos y luego se recogieron las agujas de ácido de vitamina  $\text{A}_2$  precipitadas, de color pardo amarillento, se lavaron con un poco de cloruro de metileno frío y a continuación se secaron en vacío a  $40^{\circ}\text{C}$ .

5. El ácido puro de vitamina  $\text{A}_2$  que se obtuvo fundió a  $182-183^{\circ}\text{C}$ . Espectro de absorción ultravioleta: 365 milimicras ( $E_1^1 = 1400$ ).

#### EJEMPLO 7

10. Se disolvieron en 50 cc de agua 10 g de hidróxido potásico y, después de añadir 150 cc de metanol, se trató la solución con 20 g de óxido de plata I y con una solución de 10 g de vitamina A en 20 cc de metanol. Agitando, se calentó a  $60^{\circ}\text{C}$  por 15 minutos la mezcla obtenida y luego se la filtró. Se lavó con metanol el residuo de plata y los filtrados, combinados, se diluyeron con 200 cc de agua y se acidificaron a
15. pH 4 aproximadamente con ácido sulfúrico diluido. Se extrajo con cloroformo el ácido liberado de vitamina A, se lavó con agua el extracto clorofórmico y se le evaporó hasta un volumen de 50 cc. El ácido de vitamina A que cristalizó después de reposo a  $-20^{\circ}\text{C}$  funde a  $180-181^{\circ}\text{C}$ .

#### 20. EJEMPLO 8

En una solución de 100 cc de agua y 300 cc de metanol se introdujeron 42 g de óxido de plata I. La mezcla obtenida

386899



se trató, agitando, con 37 g de 3,5-dinitrobenzoato de vitamina A y se calentó a 50°C. Con ello la temperatura interna subió hasta 62°C. Al cabo de 15 minutos se filtró la solución reaccional y se lavó el residuo de plata con 200 cc de metanol y 100 cc de agua. Los filtrados combinados se acidificaron con ácido fosfórico hasta pH 4 aproximadamente y el ácido de vitamina A liberado se extrajo con cloroformo. El ácido de vitamina A que se aisló del extracto clorofórmico funde a 179-181°C.

= 17 =

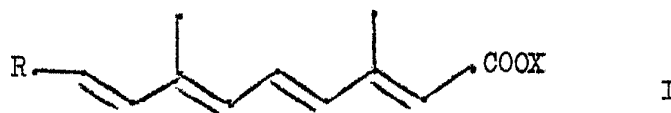
386899



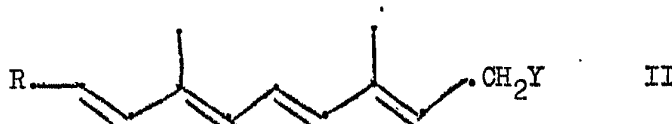
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 19399/69 del 31.12.69.

5. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos poliénicos de la fórmula general



10. en la que R representa un radical 2,6,6-trimetil-ciclohex-1-en-1-ílico, un radical 2,6,6-trimetil-ciclohex-2-en-1-ílico, un radical 2,6,6-trimetil-ciclohexa-1,3-dien-1-ílico, un radical 2,6-dimetil-hepta-1,5-dien-1-ílico, un radical 2,6-dimetil-hepta-1,3,5-trien-1-ílico o un radical 2-metil-4-[2,6,6-trimetil-ciclohex-1-en-1-il]-buta-1,3-dien-1-ílico
15. y X denota hidrógeno o un metal alcalino, caracterizado por oxidarse un compuesto de la fórmula general



*Handwritten signature or initials.*



386899

- en que R tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes e Y significa hidroxilo, alcanoiloxilo o aroiloxilo,
- con ayuda de óxido de plata I y álcali, optativamente en presencia de agua y/o de un disolvente orgánico que sea miscible con el agua, y convertirse en el ácido libre, si se desea, la sal alcalina de la fórmula I que se obtiene.
5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la oxidación con ayuda de óxido de plata I formado in situ.
10. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por efectuarse la oxidación con ayuda de óxido de plata I formado in situ a partir de nitrato argéntico o carbonato argéntico.
15. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de un hidróxido alcalino.
20. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de un hidróxido alcalino y agua.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de una solución de hidróxido sódico en agua,

*Ly.*

= 19 =

386899



7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de un hidróxido alcalino y un alcohol.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de una solución de hidróxido en metanol.
9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de un hidróxido alcalino y un éter.
10. 10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de una mezcla de hidróxido sódico y dioxano.
11. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de un hidrógeno alcalino y un alcohol etéreo.
12. Procedimiento según la reivindicación 11 caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de una solución de hidróxido sódico en 2-metoxietanol.
13. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de un hidróxido alcalino, agua y un alcohol.
14. Procedimiento según la reivindicación 13, carac-

386899



terizado por efectuarse la oxidación en una solución de hidróxido sódico en metanol acuoso.

15. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de un hidróxido alcalino, agua y un éter.

16. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de una solución de hidróxido sódico en dioxano acuoso.

17. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de un hidróxido alcalino, agua y un alcohol etéreo.

18. Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de una solución de hidróxido sódico en 2-metoxietanol acuoso.

19. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de un alcoholato de metal alcalino.

20. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 19, caracterizado por efectuarse la oxidación en presencia de metilato sódico.

21. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse, en calidad de compuesto de partida,

= 21 =

386899



un derivado alcanoiloxílico de un compuesto de la fórmula II, en especial el derivado acetoxílico.

5. 22. Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado por emplearse, en calidad de compuesto de partida, acetato de all-trans-vitamina A.
23. Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado por emplearse, en calidad de compuesto de partida, acetato de 13-cis-vitamina A.
10. 24. Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado por emplearse, en calidad de compuesto de partida, acetato de alfa-vitamina A.
25. Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado por emplearse, en calidad de compuesto de partida, acetato de vitamina A<sub>2</sub>.
15. 26. Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado en que el compuesto de partida es el acetato de gamma-vitamina A.
20. 27. Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado por emplearse, en calidad de compuesto de partida, el acetato de homoisopreno-vitamina A.
28. Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado por emplearse, en calidad de material de partida, el 1-acetoxi-3,7,11,15-tetrametil-hexa-deca-2,4,6,8,10,12,14-heptaeno.

*Jeb*

30



386800

29. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la sal alcalina del ácido de fórmula I que se obtiene se convierte en el ácido libre por acidificación de la solución reaccional, de conveniencia con ayuda de un ácido mineral, como el ácido fosfórico.

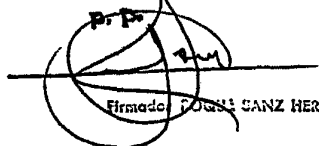
5. 30. Procedimiento para la preparación de compuestos poliénicos.

Según se describe y reivindica en la presente. memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 Diciembre 1970

p.a.

JAIMÉ ISERN

  
Firmado: JAIMÉ ISERN

*ds*