



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 480**

51 Int. Cl.:
C07C 403/08 (2006.01)
C07C 403/10 (2006.01)
C07C 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02779506 .1**
86 Fecha de presentación : **24.10.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1442014**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

54 Título: **Preparación de retinoides.**

30 Prioridad: **31.10.2001 EP 01125965**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es: **DSM IP Assets B.V.**
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es: **Radspieler, Alexander y**
Ruettimann, August

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

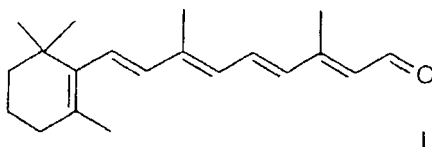
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

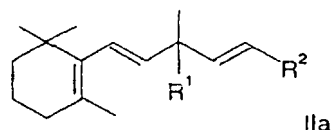
Preparación de retinoides.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de aldehído de vitamina A (retinal), un compuesto intermedio valioso en la síntesis de posteriores compuestos de vitamina A (retinoides). Los retinoides, particularmente el alcohol de vitamina A (retinol), son conocidos como sustancias valiosas que promueven el bienestar de los seres humanos, entre otros, con respecto a la visión, el sistema inmune y el crecimiento, y por esta razón son a menudo usados como componentes de preparaciones de multivitaminas y como aditivos para ciertos alimentos y forrajes. La presente invención se relaciona adicionalmente con nuevos materiales de partida en los procedimientos antes mencionados y además en los pasos de los procedimientos que conducen al acetato de vitamina A (todo E).

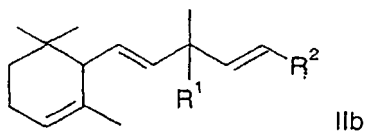
De acuerdo a la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de retinal, de la fórmula



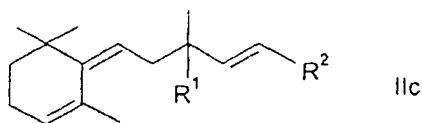
el cual comprende reaccionar un derivado de 5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-1,4-pentadieno de la fórmula general



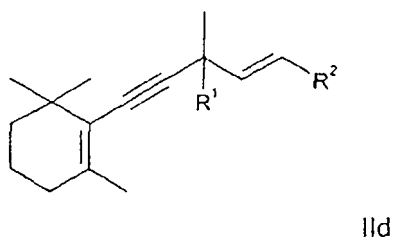
o un derivado de 5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-1,4-pentadieno de la fórmula general



o un derivado de 5-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-ilideno)-1-penteno de la fórmula general

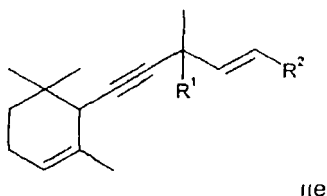


o un derivado de 5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-penta-1-en-4-ino de la fórmula general



ES 2 282 480 T3

o un derivado de 5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-penta-1-en-4-ino de la fórmula general



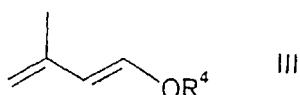
donde

R¹ significa hidroxil o un grupo OR³,

R² significa cloro, bromo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquiltio, ariloxi, ariltio, (C₁₋₆-alquil)-carboniloxi, aroiloxi, tri(C₁₋₆-alquil)sililoxi, di(C₁₋₆-alquil)fosfoniloxi, (C₁₋₆-alquil)sulfoniloxi, arilsulfoniloxi, (C₁₋₆-alquil)sulfonil, arilsulfonil, di(C₁₋₆-alquil)amino, N-aril-(C₁₋₆-alquil)amino o diarilamino, y

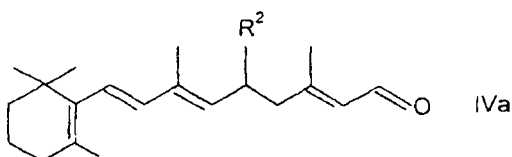
R³ significa C₁₋₆-alquil, (C₁₋₆-alquil)carbonil, aroil, (C₁₋₆-alcoxi)carbonil, tri-(C₁₋₆-alquil)silil, di(C₁₋₆-alquil)fosfonil, diarilfosfonil, (C₁₋₆-alquil)sulfonil o arilsulfonil,

con un derivado de 1,3-butadieno de la fórmula general

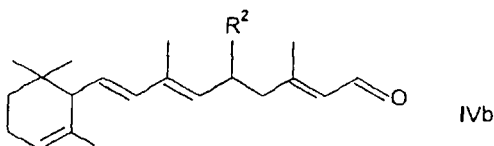


donde R⁴ significa C₁₋₆-alquil, (C₁₋₆-alquil)carbonil o tri(C₁₋₆-alquil)silil,

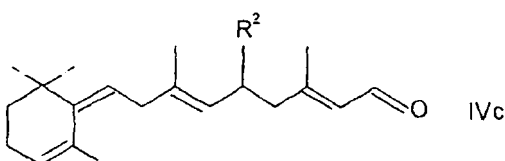
en presencia de un ácido de Lewis o de Brönsted y sometiendo el compuesto así obtenido de la fórmula general



(partiendo del derivado de 1,4-pentadieno 5-sustituido de la fórmula IIa) o



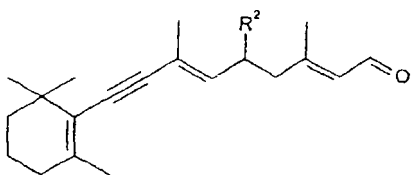
(partiendo del derivado de 1,4-pentadieno 5-sustituido de la fórmula IIb) o



ES 2 282 480 T3

(partiendo del derivado de 1-pentino 5-sustituido de la fórmula IIc) o

5

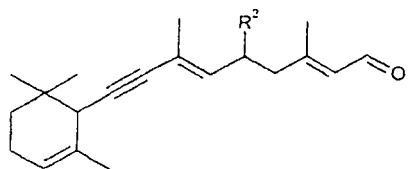


IVd

10

(partiendo del derivado de penta-1-en-4-ino 5-sustituido de la fórmula IIId) o

15



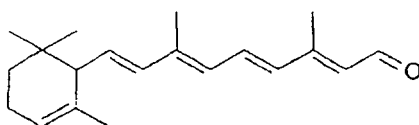
IVe

20

(partiendo del derivado de penta-1-en-4-ino 5-sustituido de la fórmula IIe)

en condiciones ácidas o básicas para eliminar de ahí la mitad R^2H y producir así, a partir del compuesto de la fórmula IVa, retinal de la fórmula I, o, a partir del compuesto de la fórmula IVb, el compuesto de la fórmula

25

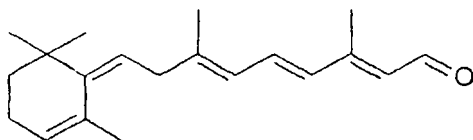


I'

30

o, a partir del compuesto de la fórmula IVc, el compuesto de la fórmula

35

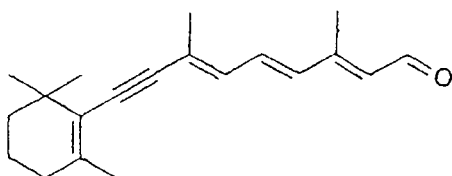


I''

40

o, a partir del compuesto de la fórmula IVd, el compuesto de la fórmula

45

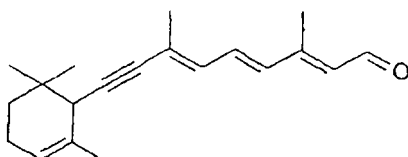


Va

50

o, a partir del compuesto de la fórmula IVe, el compuesto de la fórmula

55



Vb

60

y, donde un compuesto de la fórmula Va o Vb ha sido producido, hidrogenando éste para producir retinal de la fórmula I o el compuesto de la fórmula I' respectivamente, y en cada caso donde un compuesto de la fórmula I' o I'' ha sido producido, isomerizando éste bajo condiciones ácidas o básicas o en presencia de un catalizador de metal al retinal deseado de la fórmula I.

65

En la definición anterior el término “C₁₋₆-alquil” abarca grupos alquilo de cadena lineal o ramificada (desde C₃) con hasta seis átomos de carbono, tal como metil, etil, isopropil, tert.butil, neopentil y n-hexil. Esto se aplica igualmente a la parte C₁₋₆ alquil de tales grupos como “C₁₋₆-alcoxi” y “C₁₋₆-alquiltio”, y a todos los grupos C₁₋₆-alquil y C₁₋₆-alcoxi entre paréntesis. Cuando más de un grupo C₁₋₆-alquil está presente en un grupo representado por R², R³ o R⁴, por ejemplo en tales grupos como “tri(C₁₋₆-alquil)siloxi”, “di(C₁₋₆-alquil)amino”, “di(C₁₋₆-alquil)fosfonil” o “tri(C₁₋₆-alquil)silil”, tales grupos C₁₋₆-alquil pueden ser los mismos o diferentes. “Aril” como tal o como la parte aril (o “ar”) del “ariloxi”, “ariltio”, “aroiloxi”, “arilsulfoniloxi”, “arilsulfonil”, “N-aril-(C₁₋₆-alquil) amino”, “diarilamino”, “aroil” o “diarilfosfonil”, significa fenil, 1-naftil o 2-naftil, o un grupo tal convencionalmente sustituido, por ejemplo p-tolil.

Las fórmulas anteriores I, I', I'', IIa, IIb, IIc, IId, IIe, III, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, Va y Vb abarcan en cada caso formas isoméricas, por ejemplo ópticamente activas o inactivas e isómeros E/Z, así como mezclas de los mismos, a menos que expresamente se establezca lo contrario. Con respecto al isomerismo E/Z, aunque la forma isomérica (all-E) del compuesto intermedio de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, Va, Vb, I' o I'' y el producto, retinal, de la fórmula I, es en cada caso preferido, cada uno está normalmente presente o producido, como sea apropiado, como una mezcla de isómeros E- y Z-.

En el primer paso del procedimiento de acuerdo a la invención, es decir, la reacción del derivado de la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe [en lo adelante referido para abreviar como el derivado de “pentadieno 5-sustituido”, “pentadieno”, “penteno”, “penta-1-en-4-ino”, o “penta-1-en-4-ino”, respectivamente [o colectivamente como “pent(adi)en(in)o 5-sustituido”] con el derivado de 1,3-butadieno bajo condiciones ácidas, tiene lugar un ataque exclusivo del derivado anterior en la posición g del derivado 1,3-butadieno.

Este primer paso del procedimiento es convencionalmente llevado a cabo reaccionando el derivado de pent(adi)en(in)o 5-sustituido de la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe con el derivado de 1,3-butadieno de la fórmula III en un solvente orgánico a temperaturas en el rango de alrededor de -70°C a alrededor de +60°C, preferiblemente en el rango de temperatura de alrededor de -30°C a temperatura ambiente, y en presencia de un ácido de Lewis o de Brønsted como catalizador. Los solventes orgánicos apropiados son, en general, solventes apróticos polares y no polares. Tales solventes son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos halogenados inferiores, por ejemplo cloruro de metileno y cloroformo; éteres cíclicos y alifáticos inferiores, por ejemplo, dietil éter, tert butil metil éter y tetrahidrofurano; nitrilos alifáticos inferiores, por ejemplo acetonitrilo; ésteres alifáticos inferiores, por ejemplo etil acetato; hidrocarburos alifáticos inferiores, por ejemplo pentano y hexano; así como hidrocarburos aromáticos, por ejemplo tolueno. El solvente preferido es acetonitrilo, opcionalmente en combinación con los otros solventes antes mencionados. Cuando una mezcla de acetonitrilo con un solvente adicional es usada, la proporción en volumen de acetonitrilo a tal solvente es preferiblemente de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:0.5. Ejemplos de ácidos de Lewis que pueden ser usados son el cloruro de zinc, diéterato de cloruro de zinc, bromuro de zinc, di(trifluorometanosulfonato) de zinc, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, eterato de trifluoruro de boro, cloruro de hierro(III), triflato de trimetilsilil así como perclorato de litio, y ejemplos de ácidos de Brønsted que pueden ser usados son ácido p-tolueno sulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico así como ácido trifluoroacético. En general, los ácidos de Lewis, especialmente las sales de zinc, el eterato trifluoruro de boro y el cloruro de hierro(III) ya mencionados, son preferidos. Los catalizadores ácidos son en general usados en cantidades catalíticas (por debajo de las estequiométricas), convenientemente en una cantidad la cual es 0.5 a 30 por ciento en mol en base a la cantidad del derivado de pent(adi)en(in)o 5-sustituido usado, el rango de por ciento en mol preferiblemente siendo 1% a 15%. Cuando un derivado de pent(adi)en(in)o 5-sustituido de la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe es usado en la cual R² significa un grupo básico, en particular di(C₁₋₆-alquil)amino, N-aril-(C₁₋₆-alquil)amino o diarilamino, una cantidad relativa mayor del catalizador ácido será claramente requerida, generalmente al menos un equivalente en mol. Además, son convenientemente usados 1.1 a 2.5 equivalentes, preferiblemente 1.1 a 1.8 equivalentes, del derivado de 1,3-butadieno por equivalente del derivado de pent(adi)en(in)o 5-sustituido. Además, la reacción es convenientemente efectuada a presión normal. En general la presión no es crítica.

En la preparación para el aislamiento del producto de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd o IVe, como es apropiado, un ácido, preferiblemente ácido acético acuoso ligeramente diluido, por ejemplo mostrando una proporción en volumen de ácido acético : agua de alrededor de 9:1, puede ser adicionado a la mezcla de reacción y la mezcla es subsiguientemente agitada por un período, por ejemplo de alrededor de 30 minutos a 2 horas, convenientemente en el rango de temperatura de alrededor de -10°C a alrededor de 30°C. Este paso de acidificación/hidrólisis incorporado asegura que el compuesto intermedio deseado de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd o IVe sea finalmente producido a partir de la reacción del derivado de pent(adi)en(in)o de la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe con el derivado de 1,3-butadieno de la fórmula III. El paso de acidificación/hidrólisis es generalmente innecesario, sin embargo, cuando el último derivado caracteriza a R⁴ como tri(C₁₋₆-alquil)silil. En cualquier caso del paso de acidificación/hidrólisis es útil para eliminar el exceso del derivado de butadieno de la mezcla después de la reacción y antes del aislamiento del producto de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd o IVe.

El producto de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd o IVe puede ser entonces aislado de la mezcla de reacción y, si se desea, purificado en una manera conocida *per se*. Típicamente, la mezcla es combinada con agua y el conjunto es extraído con un solvente orgánico inmiscible en agua, tal como, por ejemplo, un alcano inferior, dialquil éter o éster alifático, por ejemplo hexano, tert. butil metil éter o, respectivamente, etil acetato, y la fase orgánica es lavada con agua y/o solución de bicarbonato de sodio y/o solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secada y concentrada. El producto así aislado y al menos en alguna extensión el producto crudo lavado puede entonces, si se desea, ser purificado

posteriormente, por ejemplo por cromatografía en columna, por ejemplo usando sílice como fase estacionaria y un agente de elución tal como hexano, etil acetato, tolueno o una mezcla de uno o más de estos.

Con respecto al paso del procedimiento (segundo) adicional, es decir la eliminación del compuesto R^2H del compuesto de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd o IVe, este puede ser efectuado con una base o un ácido. Las eliminaciones del alcohol de los β -alcoxi-aldehídos o δ -alcoxi- α,β -aldehídos no saturados con la formación de los correspondientes aldehídos no saturados α,β son conocidas en la literatura química y pueden ser llevadas a cabo bajo una variedad de condiciones, y tal metodología puede ser aplicada al presente caso. Por ejemplo, en el campo de las eliminaciones inducidas con una base conocidas el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno es muy a menudo usada como la base en una cantidad de alrededor de 1 a 2 equivalentes por equivalente del aldehído usado. Tales condiciones son usadas en la producción conocida de carotenoides [ver, entre otros, Bull. Chem. Soc. Japan 50, 1161 et seq. (1977), *ibid.* 51, 2077 et seq. (1978), Chem. Lett. 1975, 1201 et seq. y German Offenlegungsschrift 2,701,489] y de la vitamina A [ver, entre otros, Chem. Lett. 1975, 1201 et seq. y J. Gen. Chem. USSR, 32, 63 et seq. (1962)]. Otra metodología, usando un alcanolato de sodio como la base, es descrita en, por ejemplo, las Publicaciones de Patente Europeas (EP) 814,078, 816,334 y 978,508. Como ejemplos de disociaciones del alcohol inducida con ácido se hace referencia otra vez a Bull. Chem. Soc. Japan 50, 1161 et seq. (1977) y a J. Gen. Chem. USSR, 30, 3875 et seq. (1960), en el cual el ácido p-tolueno-sulfónico o ácido fosfórico al 85% es usado como el catalizador ácido. El sistema buffer acetato de sodio/ácido acético [Helv. Chem. Acta 39, 249 et seq. y 463 et seq. (1956) y las Especificaciones de Patente de US (USP) 2,827,481 y 2,827,482] ha sido usado para tal disociación, especialmente en la producción de carotenoides. En el caso de las alcoxi cetonas correspondientes (β -alcoxi-cetonas o δ -alcoxi- α,β -cetonas no saturadas), también, la disociación del alcohol en general sucede muy bien: ver con respecto a esto Síntesis 1986, 1004 et seq. o J. Org. Chem. 49, 3604 et seq. (1984). Tomando en consideración esta y otra literatura pertinente una persona versada en el arte no tendrá dificultades en encontrar condiciones de reacción para el desarrollo exitoso del segundo paso del procedimiento de acuerdo con la presente invención.

Además, la eliminación del compuesto R^2H puede también ser llevada a cabo con varias cantidades equivalentes de una base por cada equivalente del compuesto de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd o IVe. Así, el paso del procedimiento en este caso es convenientemente llevado a cabo sometiendo el compuesto de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd o IVe, disuelto en un solvente orgánico apropiado, al tratamiento con una base con eliminación del compuesto R^2H . Los solventes orgánicos apropiados son, en general, solventes próticos o apróticos o mezclas de los mismos, tal como, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo etanol e isopropanol, y mezclas de alcohol, hidrocarburos alifáticos halogenados inferiores preferiblemente clorados, por ejemplo cloruro de metileno y cloroformo; e hidrocarburos aromáticos, por ejemplo tolueno. La base puede ser orgánica o inorgánica, y estas son apropiadamente, en general, bases fuertes, especialmente aquellos alcoholatos de metal alcali que son bases más fuertes, por ejemplo etilato de sodio, y bases que contienen nitrógeno, tales como 1,8-diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilaminas, por ejemplo trietilamina, y piridina. Como se indicó anteriormente, es convenientemente usado al menos un equivalente de base por equivalente del compuesto de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd o IVe, preferiblemente alrededor de 1 a 2 equivalentes de base.

Cuando un alcoholato de metal alcali es usado como la base, tanto una solución de alcóxido de sodio en metanol es preparada primero o esta solución es preparada recientemente a partir del sodio metálico y el alcohol. La unión de la solución alcohólica del alcóxido de sodio con la solución o suspensión del compuesto de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd o IVe en el (mismo) alcohol, preferiblemente preparada igualmente antes, puede ser efectuada en cualquier secuencia. La mezcla de reacción es luego agitada, apropiadamente en el rango de temperatura de alrededor de -20°C a alrededor de 120°C, preferiblemente a temperaturas de alrededor de 0°C a alrededor de 70°C. Dependiendo del punto de ebullición del solvente, la reacción es convenientemente efectuada a presión normal o con una presión ligeramente en exceso (para lograr la temperatura deseada). En general, sin embargo, la presión no es crítica. Bajo estas condiciones la reacción de eliminación es normalmente completada dentro de pocas horas, especialmente después de alrededor de 30 minutos a alrededor de 4 horas.

En el caso de la eliminación inducida con ácido del compuesto de R^2H , los ácidos apropiados son, en general, ácidos minerales fuertes, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, y ácidos sulfónicos, tal como, por ejemplo, el ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Los ácidos minerales pueden ser acuosos y, dependiendo del ácido, pueden tener una concentración de alrededor de 10 a alrededor de 50%. El ácido clorhídrico (especialmente alrededor de 10 a 37%), ácido bromhídrico (especialmente alrededor de 25 a 63%) o el ácido yodhídrico (por ejemplo 47%) es lo más preferido. En este caso solamente una cantidad catalítica, es decir hasta un máximo de 1 equivalente por equivalente del compuesto de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd o IVe, preferiblemente alrededor de 0.1 a alrededor de 1 equivalente, es requerido. Además, la eliminación inducida con ácido es efectuada en un solvente en el cual el compuesto de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd o IVe tiene una buena solubilidad y es disuelto allí (la así llamada "disociación homogénea") o en un solvente en el cual este no es el caso, es decir en el cual el compuesto de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd o IVe está en vez en suspensión ("disociación heterogénea"). En ambos casos, sin embargo, el catalizador ácido no necesita estar completamente disuelto. Solventes apropiados para la disociación homogénea son especialmente los hidrocarburos alifáticos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano, e hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno y tolueno. Los solventes apropiados (medio de dispersión) para la disociación heterogénea son nitrilos alifáticos inferiores, cetonas y ácidos carboxílicos, por ejemplo acetonitrilo, acetona y, respectivamente, ácido acético, preferiblemente acetonitrilo y acetona. En ambos casos la eliminación es convenientemente efectuada en el rango de temperatura de alrededor de -20°C a alrededor de +50°C, preferiblemente en el rango de alrededor de 0°C

a temperatura ambiente. El tiempo de reacción depende en cada caso de la temperatura de reacción y puede cuantificar varias horas, la reacción de eliminación normalmente siendo completada a más tardar después de alrededor de 5 horas.

Con independiencia del procedimiento seleccionado para el paso de eliminación de R^2H , el producto de la fórmula I, I', I'', Va o Vb, como sea apropiado, puede ser aislado a partir de la mezcla de reacción en una manera conocida *per se*, normalmente enfriando la mezcla de reacción, convenientemente a temperatura ambiente o incluso a alrededor de $0^{\circ}C$, adición opcional de agua y extracción con un solvente orgánico inmiscible en agua. Como tal solvente es apropiadamente usado un hidrocarburo alifático inferior, por ejemplo pentano o hexano; un hidrocarburo aromático, por ejemplo tolueno; o un éster alifático inferior, por ejemplo etil acetato. Después de su aislamiento el producto puede ser purificado adicionalmente, si es necesario o deseado, por cromatografía en columna u otro método convencional para purificar retinal o un isómero o derivado del mismo.

En el caso donde el material de partida del procedimiento de la presente invención es el penta-1-en-4-ino 5-sustituido de la fórmula II d o II e, el producto en esta etapa del procedimiento, es decir después de la eliminación de la mitad R^2H del compuesto de la fórmula IV d o IV e, como sea apropiado, es el compuesto de la fórmula Va o Vb, respectivamente. La próxima etapa es la hidrogenación para producir retinal o el compuesto de la fórmula I', respectivamente. Dicha hidrogenación puede ser efectuada bajo condiciones de hidrogenación catalítica conocidas *per se*, por ejemplo aquellas condiciones usadas en los procedimientos análogos descritos en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. IV/lc ("Reduktion", Teil 1), 105 et seq., Thieme Stuttgart 1980, y Especificación de Patente UK 722,911. El catalizador es convenientemente uno "envenenado" del tipo Lindlar, preferiblemente paladio 5% sobre carbonato de calcio envenenado con plomo 3.5%, y la temperatura y presión están apropiadamente en el rango desde alrededor de $5^{\circ}C$ a alrededor de $50^{\circ}C$ y alrededor de 1 a alrededor de 5 bar (alrededor de 0.1 a alrededor de 0.5 MPa), respectivamente. Como solvente es apropiadamente empleado un solvente orgánico de relativamente baja polaridad, por ejemplo un alcohol o un éster alifático, preferiblemente etil acetato. Además, el catalizador (envenenado) puede ser ventajosamente modificado por adición de un compuesto que contiene nitrógeno, tal como quinolina.

A continuación del paso de eliminación del R^2H , o en el caso antes mencionado el paso de hidrogenación adicional, el producto opcionalmente purificado y aislado pertinente, siendo retinal o el producto de la fórmula I' o I'', como sea apropiado, está normalmente presente como una mezcla isomérica, en particular como una mezcla de cuatro isómeros con respecto a los doble enlaces 9- y 13-, dicha mezcla isomérica siendo designada convencionalmente como el isómero (9 E/Z, 13 E/Z).

En el caso en el que un compuesto de la fórmula I' (partiendo del derivado 1,4-pentadieno o penta-1-en-4-ino 5-sustituido de la fórmula II b o II e, por medio del compuesto de la fórmula IV b o los compuestos de la fórmula IV e y Vb, respectivamente) es producido, o alternativamente cuando un compuesto de la fórmula I'' (partiendo del derivado 1-penteno 5-sustituido de fórmula II c, por medio del compuesto de la fórmula IV c) es producido, el producto respectivo es entonces isomerizado al retinal deseado de la fórmula I. Condiciones para la isomerización pertinente con una base, un ácido o un catalizador de metal son conocidos *per se* y son descritos por ejemplo en J. Am. Chem. Soc. 108, 2090 et seq. (1986) y Chem. Ber. 118, 348 et seq. (1985) usando 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y alúmina en éter, respectivamente, como la base; en EP 647,624 y J. Chem. Res. Synop. 296 et seq. (1987) con respecto a condiciones ácidas; y en J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1593 et seq. (1984) y Tetr. Lett. 1979, 1499 et seq. para la isomerización en presencia del complejo nonacarbonil di-hierro $[Fe_2(CO)_9]$; en benceno) y el complejo tri(trifenilfosfinil)-cloruro de rodio $[Rh(PPh_3)_3Cl]$, respectivamente, como el catalizador de metal.

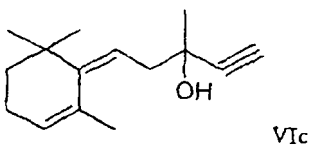
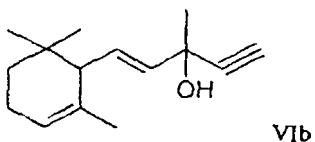
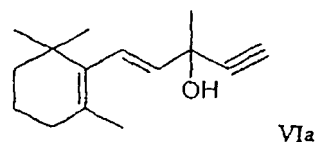
Si se desea el retinal así producido, predominantemente en la forma isomérica (9 E/Z, 13 E/Z), puede luego ser isomerizado a la forma isomérica generalmente deseada de retinal, retinal-(todo E). La isomerización puede ser efectuada bajo condiciones de isomerización convencionales, y un método particularmente preferido incluye la formación catalizada con ácido de un aducto de retinal (todo E) (principalmente) con hidroquinona a partir del retinal producido como se definió y describió anteriormente, e inicialmente en la forma esencialmente isomérica (9 E/Z, 13 E/Z), y la hidroquinona en un solvente orgánico en el cual el aducto por sí mismo es escasamente soluble, proporcionando así el aducto de hidroquinona-retinal-(todo E) deseado en forma cristalina. Esta formación del aducto representa un aspecto adicional de la presente invención. Como el catalizador ácido es apropiadamente usado ácido clorhídrico (especialmente alrededor de 37%), ácido bromhídrico (48%) o ácido yodhídrico (47%), ácido p-toluenosulfónico o yodo elemental. La proporción molar del material de partida retinal : hidroquinona es apropiadamente alrededor de 1 : 0.5, y los dos componentes son convencionalmente unidos en un solvente orgánico en el cual el aducto por sí mismo es escasamente soluble, tal como un hidrocarburo alifático inferior, por ejemplo pentano o hexano; o un éter alifático inferior, por ejemplo dietil éter. El solvente preferido es dietil éter o una mezcla de dicho éter y hexano. Manteniendo los dos componentes del aducto en tal solvente con una cantidad indicada del catalizador ácido a temperatura ambiente la cristalización del aducto hidroquinona-retinal-(todo E) ocurre generalmente después de un tiempo relativamente corto, por ejemplo alrededor de una hora. El aducto cristalino puede entonces ser fácilmente eliminado del medio líquido por filtración y si se desea lavado, por ejemplo con un solvente utilizable para la formación y como se mencionó anteriormente, el secado, preferiblemente a temperatura ambiente bajo presión reducida. Tal metodología convencional para la formación y aislamiento de la hidroquinona-retinal-(todo E) es descrita por ejemplo en la patente US 3,013,081 y en las Publicaciones de Patente Francesas 1,288,975 y 1,291,622.

Como una alternativa al aislamiento y purificación opcionales anteriores del retinal formado en los procedimientos de dos o tres pasos definidos/descritos anteriores (no los procedimientos de tres o cuatro pasos que parten del derivado de 5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-penta-1-en-4-ino de la fórmula II d o II e y que incluyen el paso de hidrogenación adicional) de la presente invención en aquellos casos donde la eliminación de R^2H (segundo paso del procedimiento) es inducida con ácido y la formación del aducto hidroquinona - retinal catalizada con ácido descrita anteriormente es pretendida, dicha segundo paso del procedimiento y el paso de formación del aducto hidroquinona - retinal pueden ser combinados, evitando así el aislamiento intermedio y la purificación opcional del retinal antes de la formación del aducto. En esta alternativa el solvente usado para la reacción de eliminación de R^2H inducida con ácido, si no es uno en el cual el aducto pudiera disolverse fácilmente, tal como un hidrocarburo alifático halogenado, debe ser reemplazado, en el completamiento de la reacción de eliminación, por uno en el cual el aducto sea insoluble o escasamente soluble. Tal solvente de reemplazo es apropiadamente un hidrocarburo alifático inferior, por ejemplo pentano o hexano, o un éter alifático inferior, por ejemplo dietil éter, es decir un solvente indicado antes como siendo apropiado para la formación del aducto "separado". El reemplazo del solvente es apropiadamente efectuado por evaporación del "inapropiado" bajo presión reducida y adicionando el apropiado. A partir de ahí la hidroquinona es adicionada y el procedimiento para la cristalización y aislamiento del aducto de hidroquinona - retinal (todo E) cristalino resultante es efectuado como se describió anteriormente para la formación del aducto "separado".

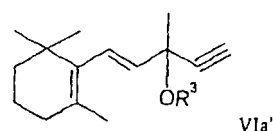
El aducto de hidroquinona - retinal (todo E) así obtenido puede ser convertido al producto final útil adicional alcohol de vitamina A (retinol) en la forma predominantemente isomérica (todo E) por métodos conocidos *per se*, por ejemplo por reducción catalítica directa con hidrógeno usando un catalizador de rutenio, como se describió en J. Molec. Catalysis 79, 117-131 (1993), *ibid.* 66, L 27-L 31 (1991) y la Patente US 4,906,795. Esta reducción puede también ser efectuada con borohidruro de sodio, como se describió en Chem. Lett, 1975, 1201 et seq., el cual también indica cómo el retinol puede ser convertido en acetato de vitamina A por acetilación con anhídrido acético en piridina.

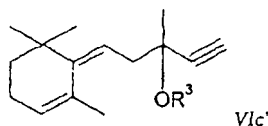
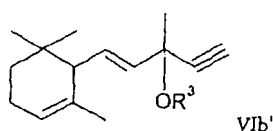
Con excepción de los compuestos de la fórmula IIa donde simultáneamente R^1 significa hidroxil y R^2 significa arilsulfonil, los derivados de pent(adi)en(in)o 5-sustituídos de partida de la fórmula IIa, IIb, IIc II d y II e son compuestos nuevos y constituyen todavía un aspecto adicional de la presente invención.

Esos nuevos materiales de partida de la fórmula IIa, IIb y IIc pueden ser producidos usando los principios del estado del arte pertinentes a las adiciones para enlaces triple terminales, usando como materiales de partida compuestos acetilénicos apropiados de la fórmula



(para producir por último los materiales de partida de la fórmula IIa, IIb y IIC, respectivamente, caracterizando R^1 como hidroxil), o, como sea apropiado, los compuestos acetilénicos correspondientes en los cuales el grupo OR^3 está presente en vez del grupo hidroxil. De acuerdo a esto, los últimos compuestos tienen la siguiente fórmula VIa', VIb' y VIc':





donde R^3 tiene el significado pertinente dado anteriormente, es decir significa C_{1-6} -alquil, (C_{1-6} -alquil)carbonil, aroil, (C_{1-6} -alcoxi)-carbonil, tri(C_{1-6} -alquil)silil, di(C_{1-6} -alquil)fosfonil, diarilfosfonil, (C_{1-6} -alquil)sulfonil o arilsulfonil. El compuesto acetilénico de partida de la fórmula VIa, VIb, VIc, VIa', VIb' o VIc' es reaccionado en cada caso con un compuesto que suministra la mitad R^2 , especialmente el compuesto de la fórmula R^2H . Las condiciones de reacción son en cada caso en general aquellas empleadas para las reacciones organometálicas, es decir el uso de en particular un solvente etéreo, por ejemplo un éter alifático inferior, por ejemplo dietil éter o dimetoxietano, o un éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano, y bajas temperaturas de reacción, por ejemplo alrededor de -100°C a alrededor de 0°C , particularmente alrededor de -70°C a alrededor de -40°C (ver Organometallics in Synthesis, A Manual, Ed. M. Schlosser, p. 126, 1994 John Wiley & Sons Ltd.).

Ejemplos de referencias de literatura específicas que proporcionan los principios para efectuar las reacciones de adición pertinentes de tal compuesto acetilénico de partida con un compuesto de la fórmula R^2H , clasificado de acuerdo a la naturaleza del grupo R^2 , son como sigue:

R^2 significa C_{1-6} -alkoxy: EP 274,600; Tetr. Lett. 40, 6193-6195 (1999), Synlett 7, 880 et seq. (1996) y J. Org. Chem. USSR (Engl.) 6, 903 et seq. (1970);

R^2 significa C_{1-6} -alquiltio o ariltio: Tetr. Lett. 24, 61 et seq. (1983) y Tetr. Lett. 25, 189 et seq. (1984);

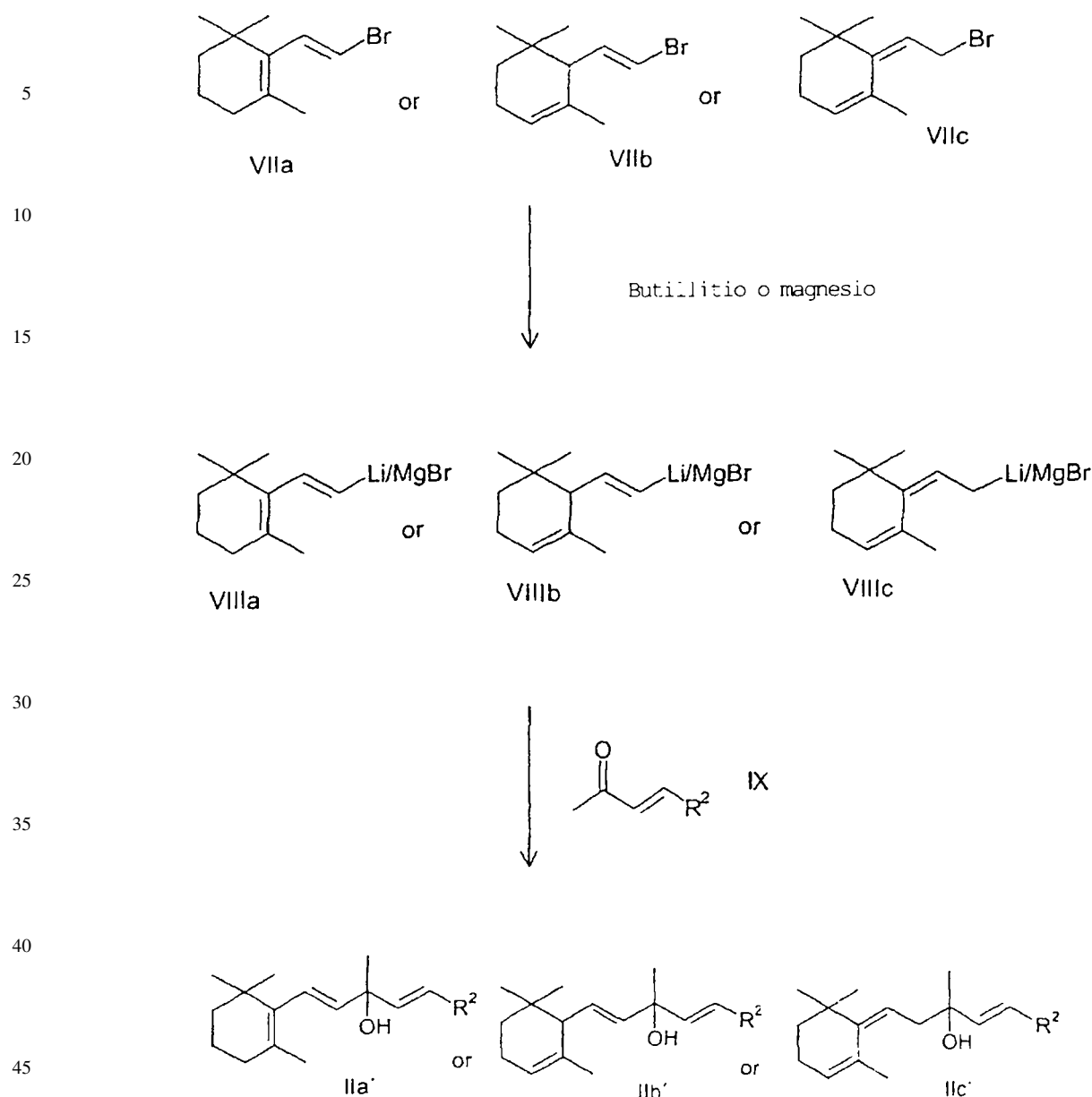
R^2 significa (C_{1-6} -alquil)carboniloxi o aroiloxi: Bull. Soc. Chim. Fr. 133, 939-944 (1996), Organomet. 15, 3998-4004 (1996) y J. Organomet. Chem. 551, 151-157 (1998);

R^2 significa arilsulfonil: Tetrahedron 46, 7197-7206 (1990);

R^2 significa cloro o bromo: Org. Reactions 13, 150 et seq. (1963) y Tetr. Lett. 32, 5861-5864 (1991);

Esos nuevos derivados de pent(adi)eno 5-sustituídos de partida de la fórmula IIa, IIb y IIc donde R^1 significa hidroxil y R^2 significa uno de los grupos R^2 previamente dados (seleccionados) o significa ariloxi, tri(C_{1-6} -alquil)sililoxi, di(C_{1-6} -alquil)fosfoniloxi, (C_{1-6} -alquil)sulfoniloxi, arilsulfoniloxi, (C_{1-6} -alquil)sulfonil, di(C_{1-6} -alquil)amino, N-aril-(C_{1-6} -alquil)amino o diarilamino pueden (también) ser producidos de acuerdo al procedimiento en dos pasos representado esquemáticamente como sigue:

(Esquema pasa a página siguiente)



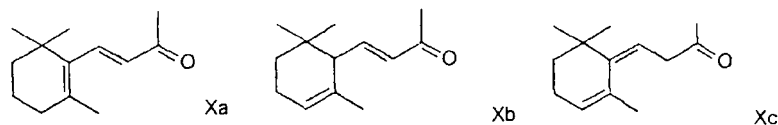
50 En cada caso las condiciones de reacción son generalmente aquellas empleadas para el mismo tipo de reacción como se describió en el artículo antes mencionado *Organometallics in Síntesis* editado por M. Schlosser, así como en *J. Org. Chem.* **23**, 1063 et seq. (1958) y *J. Org. Chem.* **43**, 1595 et seq. (1978).

55 Esos derivados de pent(adi)eno 5-sustituídos de la fórmula IIa, IIb y IIc donde R^2 significa cloro o bromo pueden ser también producidos por adición indirecta de HCl o HBr, respectivamente, al triple enlace de los compuestos acetilénicos pertinentes de partida de la fórmula VIa, VIb, VIc, VIa', VIb' y VIc' por adición inicial de un compuesto de boro orgánico [ver, por ejemplo, *J. Org. Chem.* **54**, 6068 et seq. (1989), *Tetr. Lett.* **39**, 3103-3106 (1998), *Synth. Commun.* **11**, 247 et seq. (1981), *Synth Commun.* **1983**, 1027 et seq. y *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2725-2726 (1992)], un hidruro de alquil aluminio [*Tetr. Lett.* **29**, 6243 et seq. (1988)], hidruro estánnico [*Synth.* **1986**, 453 et seq., *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 5734 et seq. (1984), *Tetr. Lett.* **39**, 6099 et seq. (1998) y *Helv. Chim. Acta* **66**, 1018 et seq. (1983)] o un compuesto de zirconio [*J. Org. Chem.* **56**, 2590 et seq. (1991), *Synth.* **1993**, 377-379, y *Tetr. Lett.* **31**, 7257 et seq. (1990)], seguido por la halogenación del producto intermedio respectivo con un agente de halogenación tal como cloro elemental o N-clorosuccinimida o, respectivamente, bromo elemental o N-bromo-succinimida.

65 Un método alternativo para producir esos derivados de pent(adi)eno 5-sustituídos de la fórmula IIa, IIb y IIc donde R^1 significa hidroxil y R^2 significa C_{1-6} -alquil está también basado en los principios descritos en dicha literatura como

ES 2 282 480 T3

Organometallics in Synthesis, A Manual, Ed. M. Schlosser, p. 126, 1994 John Wiley & Sons Ltd., así como en J. Org. Chem 23, 1063 et seq. (1958) y J. Org. Chem. 43, 1595 et seq. (1978). De acuerdo al método β -ionona, α -ionona o retro-ionona, de la fórmula Xa, Xb o Xc, respectivamente



es reaccionada con el cis-1-litio-2-alcoxi-etileno (cis $\text{LiCH}=\text{CHOC}_{1-6}\text{-alquil}$) apropiado en un solvente etéreo a temperatura de alrededor de -100°C a alrededor de 0°C . Como el solvente etéreo es especialmente empleado un éter alifático inferior, por ejemplo dietil éter o dimetoxietano, o un éter cíclico, por ejemplo tetrahydrofurano. La reacción es preferiblemente efectuada a temperatura de alrededor de -70°C a alrededor de -40°C . Además, el cis-1-litio-2-alcoxi-etileno de partida es convenientemente preparado *in situ* a partir del cis-1-bromo-2-alcoxi-etileno correspondiente (cis $\text{BrCH}=\text{CHOC}_{1-6}\text{-alquil}$) y n-butilitio o sec. butilitio (alrededor de cantidades equimolares de los dos reaccionantes) o tert. butilitio (en alrededor del doble de la cantidad molar relativa a la cantidad del derivado de etileno empleado) usando el mismo solvente y temperatura de reacción como fue dada anteriormente para la reacción siguiente con el 1-litio-2-alcoxi-etileno así producido. El derivado de pent(adi)eno 5-sustituido finalmente producido es convenientemente aislado de la mezcla después que la reacción ha sido completada por adición de agua a la misma y extracción con un solvente orgánico inmiscible en agua, particularmente un solvente aprótico, tal como un hidrocarburo alifático inferior, por ejemplo hexano; un hidrocarburo aromático, por ejemplo tolueno; un hidrocarburo alifático halogenado inferior, por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo; un éter cíclico o alifático inferior, por ejemplo dietil éter, tetrahydrofurano o dioxano; o un hidrocarburo aromático halogenado, por ejemplo clorobenceno. Después de la eliminación del solvente de extracción, apropiadamente a alguna temperatura elevada y presión reducida, el 1-alcoxi-3-metil-3-hidroxi-pent(adi)eno 5-sustituido deseado apropiado de la fórmula IIa, IIb o IIc es generalmente obtenible con buena pureza y con rendimiento prácticamente cuantitativo. El mismo normalmente no tiene que ser purificado adicionalmente antes del uso en los procedimientos de la presente invención que incluyen la reacción con el derivado de 1,3-butadieno de la fórmula III.

Los precursores de la fórmula VIa, VIb y VIc, como también los precursores de la fórmula Xa, Xb y Xc, son compuestos conocidos. Referencias en la literatura concernientes a estos precursores incluyen, por ejemplo, con respecto a

precursor VIa: Publicación de Patente Alemana (DE) 2,731,284;

precursor VIb: Can, J. Chem. 46, 3041 et seq. (1968); and

precursores VIc y Xc: Publicación de Patente PCT WO 00/002854 A1 y Bull. Soc. Chim. Fr. 132, 696 et seq. (1995).

Los precursores de la fórmula Xa y Xb están comercialmente disponibles.

Solamente algunos precursores de la fórmula VIa', VIb' y VIc' son compuestos conocidos, por ejemplo los compuestos de la fórmula VIa' donde R^3 es metil o etil (ver DE 2,321,141 y US 4,035,425); de la fórmula VIb donde R^3 es acetil (ver WO 00/002854 A1); de la fórmula VIa' donde R^3 es benzoyl [ver J. Am. Chem. Soc. 102, 6355 et seq. (1980), *ibid.* 104, 6115 et seq. (1982), *ibid.* 107, 1028 et seq. (1985) e *ibid.* 107, 1034 et seq. (1985)]; de la fórmula VIb' donde R^3 es metoxycarbonil (ver EP 647,624); y de la fórmula VIa' donde R^3 es trietilsilil [ver J. Org. Chem. 63 8704 et seq. (1998)].

Los precursores restantes de la fórmula VIa', VIb' y VIc' pueden ser producidos a partir de los precursores respectivos de la fórmula VIa, VIb y VIc mediante los métodos siguientes, de acuerdo a la naturaleza del grupo R^3 :

R^3 significa C_{1-6} -alquil: como se describió en DE 2,321,141 y US 4,035,425 (R^3 es metil o etil: ver arriba) o de manera análoga al método pertinente;

R^3 significa (C_{1-6} -alquil)carbonil: como se describió en WO 00/002854 A1 o J. Org. Chem. 56, 5349 et seq. (1991) o de manera análoga al método pertinente por alcanoilación del compuesto respectivo de la fórmula VIa, VIb o VIc con el anhídrido de ácido carboxílico apropiado, por ejemplo anhídrido acético, en presencia de una base;

R^3 significa aroil: como se describió en J. Am. Chem. Soc. 102, 6355 et seq. (1980), *ibid.* 104, 6115 et seq. (1982), *ibid.* 107, 1028 et seq. (1985) o *ibid.* 107, 1034 et seq. (1985), o de manera análoga al método pertinente por aroilación del compuesto respectivo de la fórmula VIa, VIb o VIc con el anhídrido de ácido aromático apropiado en presencia de una base;

ES 2 282 480 T3

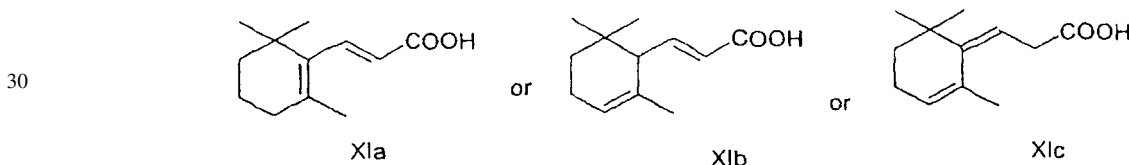
R³ significa (C₁₋₆-alcoxi)carbonil: como se describió en EP 647,624 o de manera análoga al método pertinente por reacción del compuesto respectivo de la fórmula VIa, VIb o VIc con el cloruro de alcóxicarbonil apropiado en presencia de una base;

5 R³ significa tri(C₁₋₆-alquil)silil: como se describió en J. Org. Chem. 63, 8704 et seq. (1998) o de manera análoga al método pertinente por reacción del compuesto respectivo de la fórmula VIa, VIb o VIc con el cloruro de trialquilsilil apropiado en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o dimetilaminopiridina;

10 R³ significa di(C₁₋₆-alquil)fosfonil o diarilfosfonil: de manera análoga al método pertinente descrito en J. Org. Chem. 54, 627 et seq. (1989) por reacción del compuesto respectivo de la fórmula VIa, VIb o VIc con un dialquil clorofosfito apropiado y la subsiguiente oxidación del fosfito así producido a fosfato, o de manera análoga al método pertinente descrito en Tetr. Lett. 1984, 4195 et seq. por reacción del compuesto respectivo de la fórmula VIa, VIb o VIc con un dialquil o diaril clorofosfato apropiado en presencia de una base.

15 R³ significa (C₁₋₆-alquil)sulfonil o arilsulfonil: de manera análoga al método pertinente descrito en Synlett 1053 et seq. (1999) o Tetrahedron 55, 6387 et seq. (1999) por reacción del compuesto respectivo de la fórmula VIa, VIb o VIc con un cloruro de ácido alcanosulfónico o cloruro de ácido arilsulfónico apropiado en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o piridina.

20 Los precursores de la fórmula VIIa, VIIb y VIIc pueden ser producidos a partir de β -ionona, α -ionona y retro-ionona (compuestos de la fórmula Xa, Xb y Xc respectivamente, dados anteriormente) por una reacción de degradación de haloformo, en particular con bromo en hidróxido de sodio acuoso de acuerdo al método descrito en las páginas 325-326 en Carotenoids Volume 2: Synthesis, Ed. G. Britton, S. Liaaen-Jensen y H. Pfander, Birkhäuser Verlag Basel Boston Berlin 1996, para proporcionar el ácido acrílico β -sustituido apropiado de la fórmula XIa o XIb o el ácido vinilacético γ -sustituido de la fórmula XIc



35 respectivamente, seguido por una reacción de Hunsdiecker, por ejemplo con N-bromosuccinimida, de acuerdo al método descrito en Tetrahedron 43, 4601-4608 (1987), para producir el compuesto de la fórmula VIIa, VIIb o VIIc respectivamente.

40 Los precursores de la fórmula IX son en algunos casos compuestos conocidos y por otra parte pueden ser producidos de manera análoga a aquellos conocidos; la literatura pertinente para los diferentes tipos del grupo R² es dada a continuación:

R² significa cloro o bromo: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1990, 3317-3319;

45 R² significa C₁₋₆-alquil: Collect Czech. Chem. Commun. 1992, 1072-1080, la que describe la producción del precursor de la fórmula IX donde R² significa etoxi; el compuesto correspondiente con R² como metoxi está comercialmente disponible.

50 R² significa C₁₋₆-alquiltio o ariltio: J. Org. Chem. 46, 235 et seq. (1981);

R² significa ariloxi: Fette, Seifen, Anstrichmittel 82, 82-86 (1980);

R² significa (C₁₋₆-alquil)carboniloxi o aroiloxi: J. Org. Chem. 50, 1955-1959 (1985);

55 R² significa tri(C₁₋₆-alquil)sililoxi: Liebigs Ann. Chem. 12, 2352 et seq. (1985);

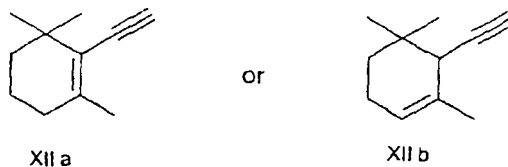
R² significa di(C₁₋₆-alquil)fosfoniloxi: Patente Suiza No. 490,016;

60 R² significa (C₁₋₆-alquil)sulfonil o arilsulfonil: Aust J. Chem. 41, 881 et seq. (1988);

R² significa di(C₁₋₆-alquil)amino, N-aril-(C₁₋₆-alquil)amino o diarilamino: Org. Prep. Proced. Int. 16, 31-36 (1984).

65 En el caso del precursor de la fórmula IX donde R² significa (C₁₋₆-alquil)sulfoniloxi o arilsulfoniloxi los compuestos son nuevos, y no se conocen métodos análogos para su producción. Sin embargo, estos pueden ser producidos por la reacción de 3-ceto-butiraldehído con el alcano- o arilsulfonil cloruro respectivo en un solvente tal como tetrahydrofurano y en presencia de una base, por ejemplo trietilamina. J. Heterocyclic Chem. 1991, 885-890, y J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, 2855-2861, respectivamente, proporcionan información pertinente como metodología.

Los materiales de partida nuevos alternativos para el procedimiento de la presente invención, es decir los derivados penta-1-en-4-ino 5-sustituídos de la fórmula II d y II e pueden ser producidos a partir del 1-etinil-2,6,6-trimetil-ciclohex-1-eno o -2-eno, respectivamente, conocidos de la fórmula



[(ver la patente US 2,775,626 y Tetrahedron 55, 15071-15098 (1999), y la Especificación de la Patente Suiza 651,287, respectivamente, para la producción de 1-etinil-2,6,6-trimetil-ciclohexeno propiamente] por reacción de condensación bajo condiciones anhidras y básicas fuertemente desprotonantes con una cetona de la fórmula IX, dada anteriormente, en un solvente orgánico inerte. Como la base fuerte es apropiadamente usada una base la cual es habitual para la desprotonación de acetilenos, especialmente una base que contiene litio, sodio o magnesio. Ejemplos de tales bases son los compuestos orgánicos de litio tal como metillitio, butillitio o fenillitio, reactivos de Grignard tales como haluros de alquilmagnesio y dialquilmagnesio, amidas tales como amida de litio y amida de sodio, e hidruros tales como hidruro de litio e hidruro de sodio, siendo la base preferida un cloruro de alquillitio o de alquilmagnesio. Como el solvente es apropiadamente usado un éter alifático o cíclico, por ejemplo dietil éter o, respectivamente, tetrahydrofurano o dioxano; o un hidrocarburo alifático o aromático, por ejemplo hexano o un éter de petróleo o, respectivamente, benceno, tolueno o un xileno. El solvente preferido para la reacción es tetrahydrofurano. La cetona de fórmula IX es preferiblemente usado en una cantidad equivalente o ligeramente en exceso, por ejemplo 1.1 a 1.3 equivalentes por equivalente del 1-etinil-2,6,6-trimetil-ciclohexeno de la fórmula XIIa o XIIb. Sin embargo, un exceso mayor no es necesariamente perjudicial al resultado de la reacción de condensación. Además un ligero exceso de la base con relación a la cantidad del compuesto de la fórmula XIIa o XIIb, por ejemplo alrededor de 1.1 a 1.3 equivalentes, es apropiadamente usado. Además, es posible efectuar la reacción de condensación en presencia adicional de una sal de cerio o litio inorgánica, la que es conocida para incrementar ligeramente el rendimiento de la reacción. Ejemplos de tales sales son haluros de litio, haluros de cerio y tetrafluoroborato de litio, tricloruro de cerio y bromuro de litio siendo las sales preferidas. La cantidad de sal de cerio o litio no es crítica y puede cuantificar, por ejemplo, alrededor de 0.5 a alrededor de 2.0 equivalentes por equivalente de la cantidad del compuesto de la fórmula XIIa o XIIb. Sin considerar las condiciones particulares antes indicadas empleadas la condensación es apropiadamente efectuada a temperaturas desde alrededor de -80°C a alrededor de 10°C, preferiblemente desde alrededor de -70°C a alrededor de -50°C. La reacción de condensación proporciona esos derivados penta-1-en-4-ino 5-sustituídos de la fórmula II d y II e donde R¹ significa hidroxil. Los derivados penta-1-en-4-ino 5-sustituídos restantes de la fórmula II d y II e, es decir aquellos donde R¹ significa un grupo OR³, pueden ser producidos a partir de los derivados anteriores por métodos análogos para producir los precursores de la fórmula VIa', VIb' y VIc' de los precursores respectivos de la fórmula VIa, VIb y VIc, como se indicó antes mediante la mención de las referencias pertinentes para la transformación del grupo hidroxil -> OR³.

Esta reacción de condensación proporciona, como se indicó anteriormente, el derivado penta-1-en-4-ino 5-sustituído de partida de la fórmula II d o II e para uso directo en el proceso de la presente invención, es decir para reaccionar con el derivado de 1,3-butadieno de la fórmula III. Sin embargo, en vez de tal uso directo, el derivado puede ser convertido a otro material de partida empleable, el derivado 1,4-pentadieno 5-sustituído de la fórmula IIa o IIb, respectivamente, por reducción selectiva con un hidruro de metal complejo, preferiblemente un hidrido-aluminato, más preferiblemente hidruro de sodio bis (2-metoxietoxi)aluminio, bajo las condiciones descritas en la literatura, por ejemplo análogas a los procedimientos descritos en Helv. Chim. Acta 73, 868-873 (1990) y las Patentes US 4,952,716 y 5,227,507. La reducción es convenientemente llevada a cabo en un solvente orgánico inerte, ejemplos de estos siendo los solventes dados anteriormente con relación a la reacción del 1-etinil-2,6,6-trimetil-ciclohexeno de la fórmula XIIa o XIIb con la cetona de la fórmula IX, especialmente los solventes referidos allí siendo preferidos. La temperatura y presión por la cual la reducción selectiva es llevada a cabo no son críticas. Ya que la reducción procede rápidamente, la reducción es preferiblemente llevada a cabo a temperaturas desde alrededor de -50°C a alrededor de 30°C, más preferiblemente a temperaturas desde alrededor de -10°C a alrededor de 0°C, y a presión atmosférica. El agente de reducción puede ser usado en una cantidad equivalente, o preferiblemente en una cantidad en exceso, con relación a la cantidad del derivado de penta-1-en-4-ino 5-sustituído de la fórmula II d o II e. Una cantidad la cual es al menos alrededor de 1.1 equivalentes, por ejemplo 1.2 a 1.4 equivalentes, por equivalente de dicho derivado es preferida. Sin embargo, un exceso mayor no es necesariamente perjudicial al resultado de la reducción selectiva.

La hidrólisis del complejo de aluminio, formado como el compuesto intermedio en la reducción selectiva antes descrita, al derivado de 1,4-pentadieno 5-sustituído deseado de la fórmula IIa o IIb puede ser efectuado de una manera conocida *per se*, por ejemplo, por tratamiento con agua en presencia de un ácido orgánico o inorgánico tal como ácido p-toluenosulfónico, o más preferiblemente en presencia de un álcali, tal como en solución de hidróxido de sodio. La temperatura y presión no son críticas. Sin embargo, en general, la hidrólisis es llevada a cabo a presión atmosférica y temperatura ambiente o a una temperatura inferior, preferiblemente a temperaturas desde alrededor de 0°C a temperatura ambiente.

ES 2 282 480 T3

Los derivados de 1,3-butadieno de la fórmula III usados como materiales de partida en el primer paso del procedimiento de la presente invención son conocidos o pueden ser producidos de manera análoga a los compuestos conocidos, por ejemplo de acuerdo a los métodos descritos en Bull. Soc. Chim. Fr. 130(2), 200-205 (1993), Tetr. Lett. 22(29), 2833-2836 (1989) y *ibid.* 26(47), 8591-8594 (1995).

La invención es ilustrada por los siguientes Ejemplos:

Ejemplo 1

Preparación de (1Z, 4E)-1-etoxi-3-metil-3-hidroxi-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-1,4-pentadieno

A 750 ml de tetrahidrofurano en un frasco de reacción de 750 ml equipado con un agitador magnético y medios de gasificación de argón fueron adicionados bajo atmósfera de argón 17.6 ml (aprox. 25 g, 0.16 mol) de cis-1-bromo-2-etoxietileno, y la mezcla fue entonces enfriada a -70°C. 210 ml (0.32 mol) de tert. butillitio (solución molar 1.5 en hexano) fueron luego lentamente adicionados a la mezcla agitada manteniendo la temperatura de -70°C a -60°C, la adición siendo completada dentro de alrededor de 30 minutos. Después de agitar la mezcla durante otros 30 minutos a -70°C una solución de 20.2 g (0.103 mol) de β -ionona (aprox. 98% pura) en 60 ml de tetrahidrofurano fue lentamente adicionada, manteniendo la temperatura de la mezcla a -70°C a -60°C. La mezcla de reacción fue entonces agitada a -70°C durante 3 horas, después de que la reacción fue establecida por HPLC haber sido completada.

El medio de enfriamiento fue eliminado y 200 ml de hielo/agua fueron adicionados al contenido del frasco dentro de alrededor de 10 minutos. Después que la mezcla hubo alcanzado una temperatura de 0°C esta fue vaciada en 250 ml de hexano, y el conjunto fue lavado sucesivamente con tres cantidades de 200 ml de agua y dos cantidades de 200 ml de solución de cloruro de sodio saturada. Luego las fases acuosas combinadas fueron extraídas con 250 ml de hexano. Las fases de hexano combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio anhidrido y después de eliminar el agente de secado por filtración concentradas a 35°C bajo una presión reducida de 100-200 mbar (10-20 kPa), seguido de una concentración a temperatura ambiente bajo alto vacío para eliminar las trazas finales de solvente. Eso resultó en 30.25 g (rendimiento cuantitativo) de (1Z, 4E)-1-etoxi-3-metil-3-hidroxi-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-1,4-pentadieno como un aceite amarillo pálido.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.05 (d, J = 16 Hz, 1 H), 5.99 (d = 8 Hz, 1 H), 5.54 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.60 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3.84 (q, J ~ 8 Hz, 2 H), 1.95 (t, J ~ 8 Hz, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.6 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 1.25 (t, J ~ 8 Hz, 3 H), 0.98 (1s, 3 H);

IR (Film, cm⁻¹): 1659 (C=O), 1102 (C-O-C);

MS: 264.3 (M⁺).

Ejemplo 2

Preparación de (1Z, 4E)-1-etoxi-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-penta-1,4-dien-3-ol

Usando un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 1, 14.32 g (rendimiento de 92%) del producto titulado fueron obtenidos a partir de 10.10 g (50 mmol) de α -ionona.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.96 (m, 1 H), 5.59 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5.45 (d = 11 Hz, 1 H), 5.39 (m, 1 H), 4.57 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3.82 (q, J ~ 8 Hz, 2 H), 2.13 (d, J ~ 9 Hz, 1 H), 1.98 (s, 2 H), 1.53 (m, 2 H), 1.36 (m, 3 H), 1.27 (t, J ~ 8 Hz, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H);

IR (Film, cm⁻¹): 1658 (C=C), 1103 (C-O-C);

MS: 264.3 (M⁺).

Ejemplo 3

Preparación de 2-(5-etoxi-3-metoxi-3-metil-(1E, 4Z)-penta-1,4-dienil)-1,3,3-trimetil-ciclohexeno

0.8 ml (aprox. 5.6 mmol) de hidruro de potasio (en suspensión al 35%) bajo atmósfera de argón en un tubo de Schlenk de 25 ml equipado con una barra de agitación fueron lavados tres veces con hexano y decantados. Después de la adición de 0.72 ml (7.5 mmol) de dimetil sulfato a temperatura ambiente 1.43 g (5 mmol) de (1Z, 4E)-1-etoxi-3-metil-5-(2,6,6-tri-metil-ciclohex-1-enil)-penta-1,4-dien-3-ol disueltos en 3 ml de tetrahidrofurano seco fueron adicionados por goteo.

Después que la mezcla hubo sido agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, la reacción fue enfriada bruscamente con 1.5 ml de amoníaco al 25% y agitada durante otros 30 minutos. La solución fue luego diluida con 50 ml de hexano y extraída con tres cantidades de 25 ml de agua y dos cantidades de 25 ml de salmuera. Las fases acuosas fueron extraídas nuevamente con 50 ml de hexano. Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas bajo presión

ES 2 282 480 T3

reducida para producir 1.498 g (rendimiento de 98%) de 2-(5-etoxi-3-metoxi-3-metil-(1E, 4Z)-penta-1,4-dienil)-1,3,3-trimetil-ciclohexeno como un aceite amarillento. Este estaba suficientemente puro para una reacción posterior.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.05 (d, J = 16 Hz, 1 H), 5.99 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5.48 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.61 (d, J = 7 Hz, 1 H), 3.81 (q, J = 7 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 1.97 (t, J ~ 7 Hz, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.6 (m, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 1.45 (m, 2 H), 1.23 (t, J ~ 8 Hz, 3 H), 0.98 (s, 6 H);

IR (Film, cm⁻¹): 1660 (C=C), 1105 (C-O-C);

MS: 278.2 (M⁺).

Ejemplo 4

Preparación de 3-metoxi-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-(1Z, 4E)-penta-1,4-dienil benzoato

3.60 g (15 mmol) de 2-(3-metoxi-3-metil-(E)-pent-1-en-4-inil)-1,3,3-trimetil-ciclohexeno, 2.76 g de ácido benzoico, 20 ml de tolueno y 90 mg (0.15 mmol) del complejo bis-(2-metilalil)-etileno-bis-difenil-fosfina-rutenio(II) fueron introducidos en un frasco de dos cuellos equipado con una barra de agitación, un septo de caucho y una entrada de argón bajo una atmósfera de argón. Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción fue calentada a 45°C durante 4 horas para el completamiento de la reacción.

Subsiguientemente todo el material volátil fue eliminado bajo una presión reducida de 100-150 mbar (10-15 kPa) y el aceite marrón resultante fue purificado mediante cromatografía en columna usando 50 g de gel de sílice (0.04-0.063 mm) como la fase estacionaria y una mezcla de hexano y etil acetato 9:1 (v/v) como el agente de elución. De esta manera fueron obtenidos 2.67 g (aprox. 50% de rendimiento) de 3-metoxi-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-(1Z, 4E)-penta-1,4-dienil benzoato.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.09 (d, J = 7 Hz, 2 H), 7.60 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 8 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 5.57 (d, J = 16 Hz, 1 H), 5.11 (d, J = 7 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 1.96 (t, J ~ 6 Hz, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 1.57 (m, 2 H), 1.43 (m, 2 H), 0.97 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H);

IR (Film, cm⁻¹): 1737 (C=O), 1667 (C=C), 1095 (C-O-C);

MS: 354.2 (M⁺).

Ejemplo 5

Preparación de 3-hidroxi-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-(1Z, 4E)-penta-1,4-dienil benzoato

Usando un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 4, 9.75 g (rendimiento de 95%) de 3-hidroxi-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-(1Z, 4E)-penta-1,4-dienil benzoato fueron obtenidos a partir de 6.60 g (30 mmol) de (E)-3-metil-1-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-pent-1-en-3-ol como un producto crudo el cual estaba suficientemente puro para una reacción posterior.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.07 (d, J = 7 Hz, 2 H), 7.61 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 8 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.19 (d, J = 16 Hz, 1 H), 5.53 (d, J = 16 Hz, 1 H), 5.22 (d, J = 7 Hz, 1 H), 1.96 (t, J ~ 6 Hz, 2 H), 1.65 (s, 6 H), 1.59 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 0.98 (s, 6 H);

IR (Film, cm⁻¹): 1738 (C=O), 1666 (C=C);

MS: 340.2 (M⁺).

Ejemplo 6

Preparación de 1-etoxi-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enilideno)-(Z)-pent-1-en-3-ol

Usando un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 1, 2.64 g (rendimiento de 43%) del producto titulado fueron obtenidos a partir de 4.67 g (23.1 mmol) de retro-ionona después de la purificación cromatográfica usando 30 g de gel de sílice (0.04-0.063 mm) como la fase estacionaria y una mezcla de hexano y etil acetato 98 : 2 (v/v) como el agente de elución.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.96 (d, J = 7 Hz, 1 H), 5.61 (br s, 1 H), 5.56 (t, J = 7 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 7 Hz, 1 H), 3.84 (q, J = 8 Hz, 2 H), 2.70 (dd, J = 18 Hz, J = 7 Hz, 1 H), 2.59 (dd, J = 18 Hz, J = 7 Hz, 1 H), 2.06 (br s, 2 H), 1.83 (s, 3 H), 1.45 (m, 2 H), 1.36 (s, 3 H), 1.28 (t, J ~ 8 Hz, 2 H), 1.19 (s, 6 H);

IR (Film, cm⁻¹): 1659 (C=C), 1100 (C-O-C);

MS: 247.2 (M⁺-OH).

ES 2 282 480 T3

Ejemplo 7

Preparación de 2-(5-etoxi-3-metil-3-trimetilsililoxi-(1E, 4Z)-penta-1,4-dienil)-1,3,3-trimetil-ciclohexeno

5 En un tubo de Schlenk de 100 ml equipado con una barra de agitación y un septo de caucho 2.95 g (10 mmol) de 1-etoxi-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-(1Z, 4E)-penta-1,4-dien-3-ol fueron disueltos en una mezcla de 50 ml de dimetilformamida seca, 0.50 g (0.4 mmol) de 4-dimetilamino-piridina y 7.0 ml (50 mmol) de trietilamina. La mezcla fue enfriada a 0°C y 5.0 ml (40 mmol) de trimetilclorosilano fueron introducidos por goteo.

10 Después que la mezcla hubo sido agitada durante 14 horas a temperatura ambiente, fue diluida con 250 ml de hexano y extraída con tres cantidades de 250 ml de agua, dos cantidades de 250 ml de solución de bicarbonato de sodio saturado y dos cantidades de salmuera. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida para proporcionar 3.49 g (rendimiento de 93%) de 2-(5-etoxi-3-metil-3-trimetilsililoxi-(1E, 4Z)-penta-1,4-dienil)-1,3,3-trimetil-ciclohexeno como un aceite amarillento. Este estaba suficientemente puro para una reacción posterior.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.02 (d, J = 16 Hz, 1 H), 5.81 (d, J = 7 Hz, 1 H), 5.64 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 7 Hz, 1 H), 3.75 (q, J = 7 Hz, 2 H), 1.97 (t, J ~ 6 Hz, 2 H), 1.66 (s, 3 H), 1.6 (m, 2 H), 1.55 (s, 3 H), 1.40 (m, 2 H), 1.23 (t, J ~ 7 Hz, 3 H), 0.99 (s, 6 H), 0.14 (s, 9 H);

20 IR (Film, cm⁻¹): 1660 (C=C), 1105 (C-O-C);

MS: 336.3 (M⁺).

25 Ejemplo 8

Preparación de trans-1-cloro-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-pent-1-en-4-in-3-ol

30 Una solución de 1.48 g (10 mmol) de 2-etinil-1,3,3-trimetil-ciclohexeno en 90 ml de tetrahidrofurano seco en un frasco de reacción de tres cuellos de 250 ml equipado con un agitador magnético, un septo de caucho y medios de gasificación de argón fue enfriada bajo una atmósfera de argón en un baño de hielo seco. Fue tratada por goteo con 7.5 ml (12 mmol) de una solución 1.6 M de n-butilitio en hexano tan rápido como la temperatura podía ser mantenida a -70 a -60°C. La adición fue completada dentro de 10 minutos. Después que la mezcla de reacción hubo sido agitada durante 30 minutos adicionales a -70°C, una solución de 1.045 g (10 mmol) de 4-cloro-buten-2-ona en 10 ml de tetrahidrofurano seco fue adicionado lentamente. Después de agitación adicional durante 3 horas a -70°C la mezcla de reacción fue vaciada en 250 ml de agua helada y extraída con tres cantidades de 70 ml de hexano. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con tres cantidades de 100 ml de agua y 50 ml de salmuera, y secadas sobre sulfato de magnesio anhídrido. Todo el material volátil fue eliminado bajo una presión reducida de 100-200 mbar (10-20 kPa), y 2.57 g del producto crudo fueron obtenidos. La cromatografía a través de 60 g de gel de sílice (0.04-0.063 mm) con una mezcla 95 : 5 (v/v) de hexano y etil acetato proporcionó 1.19 g (4.7 mmol, rendimiento de 47%) del producto puro.

45 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.56 (d, J = 13 Hz, 1 H), 6.11 (d = 13 Hz, 1 H), 2.02 (t, J ~ 6 Hz, 2 H), 1.86 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 1.60 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H), 1.09 (s, 6 H);

IR (Film, cm⁻¹): 3373 (OH), 2210 (C≡C);

MS: 252.2, 254.2 (M⁺).

50

Ejemplo 9

Preparación de (1E, 4E)-1-cloro-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-penta-1,4-dien-3-ol

55 1.96 g (7.5 mmol) de 1-cloro-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-pent-1-en-4-in-3-ol fueron disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano seco en un tubo de Schlenk de 250 ml equipado con una barra de agitación y un septo de caucho bajo una atmósfera de argón y enfriada a -10°C. 2.71 ml (9.5 mmol) de sodio-dihidrido-bis-(2-metoxietoxi) aluminato (3.5 M en tolueno) fueron adicionados por goteo usando una jeringuilla. Después de 4 horas agitando a -10°C la mezcla de reacción fue enfriada bruscamente adicionando 5 ml de una solución de etanol al 40% en hexano a 0-5°C.

65 Para la operación la solución fue tratada con 13 ml de solución de hidróxido de sodio acuosa al 28% a 0-5°C durante 10 minutos. La emulsión resultante fue diluida con 110 ml de agua y extraída dos veces con 50 ml de hexano. Las fases orgánicas combinadas fueron extraídas con cinco cantidades de 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, y secadas sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación de todo el material volátil a presión reducida de 100-200 mbar (10-20 kPa) 1.94 g del producto crudo fueron obtenidos, el cual contenía 94% de (1E, 4E)-1-cloro-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-penta-1,4-dien-3-ol y estaba suficientemente puro para una reacción posterior.

ES 2 282 480 T3

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.28 (d, J = 13 Hz, 1 H), 6.11 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6.09 (d = 13 Hz, 1 H), 5.51 (d, J = 16 Hz, 1 H), 1.97 (t, J ~ 7 Hz, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.60 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 1.44 (s, 3 H), 0.98 (s, 6 H);

MS: 254.2, 256.2 (M⁺).

Ejemplo 10

Preparación de (9E/Z, 13E/Z)-11,12-dihidro-11-etoxi-retinal

12.3 g (aprox. 42 mmol) de cis-1-etoxi-3-metil-3-hidroxi-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-1,4-pentadieno (aprox. 90% puro), 12.5 g (80 mmol) de 1-trimetil-sililoxi-3-metil-1,3-butadieno y 60 ml de acetonitrilo fueron introducidos en un frasco de reacción de 100 ml de dos cuellos equipado con un agitador magnético y medios de gasificación de argón. La mezcla fue enfriada a -30°C y 550 mg (aprox. 4 mmol) de cloruro de zinc anhídrido fueron adicionados con agitación bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue agitada sucesivamente durante 1 hora a -30°C, 1 hora a 0°C y 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual fue establecido por HPLC que la reacción había sido completada a alrededor del 90%.

Para la operación 10 ml de una mezcla 9 : 1 de ácido acético glacial y agua fueron adicionados a la mezcla agitada a temperatura ambiente, y la mezcla fue agitada a esta temperatura durante 30 minutos adicionales. La solución resultante fue adicionada a 100 ml de agua y la solución acuosa extraída con dos cantidades de 200 ml de hexano y las fases orgánicas separadas combinadas con tres cantidades de 100 ml de agua y tres cantidades de 100 ml de solución de cloruro de sodio saturada. La fase de hexano separada fue secada sobre sulfato de sodio anhídrido y, después de eliminado el agente de secado por filtración, fue concentrada a 35°C bajo una presión reducida de 100-200 mbar (10-20 kPa). Esto resultó 15.6 g del producto crudo como un aceite, el cual fue luego purificado mediante cromatografía en columna usando 400 g de gel de sílice (0.04-0.063 mm) como la fase estacionaria y una mezcla 9 : 1 (v/v) de hexano y etil acetato como el agente de elución. De esta manera fueron obtenidos 8.84 g (aprox. 64% rendimiento) de (9 E/Z, 13 E/Z)-11,12-dihidro-11-etoxi-retinal puro como un aceite amarillo.

HPLC: Constitución de los isómeros de retinal: 4.8% (9,13-di-cis), 7.4% (13-cis), 28.0% (9-cis) y 56.7% (todo E) [por ciento de área total 96.9 (%)];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): entre otros 4 dobletes (CHO) a aprox. 9.85-10 (J ~ 8 Hz);

MS: 247.2 (M⁺);

IR (Film, cm⁻¹): 1676 (CH=O), 1633 (C=C), 1082 (C-O-C); UV (Ciclohexano): 232 nm (Σ = 49,100, log Σ = 4.69).

Ejemplo 11

Preparación de (2 E/Z, 8 E/Z)-5-etoxi-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-nona-2,6,8-trienal

Usando un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 10, 1.495 g (4.5 mmol, rendimiento de 59%) de (2 E/Z, 6 E, 8 E/Z)-5-etoxi-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-nona-2,6,8-trienal fueron obtenidos a partir de 2.145 g (7.7 mmol) de (1Z, 4E)-1-etoxi-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-penta-1,4-dien-3-ol.

HPLC: Constitución de los isómeros de retinal: 4.7% (9,13-di-cis), 7.9% (13-cis), 23.9% (9-cis) y 61.7% (todo E) [por ciento de área total 95.2 (%)];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): entre otros 4 dobletes (CHO) a aprox. 9.85-10 (J ~ 8 Hz);

MS: 330.2 (M⁺);

IR (Film, cm⁻¹): 1676 (CH=O), 1633 (C=C), 1082 (C-O-C);

Ejemplo 12

Preparación de (9 E/Z, 13 E/Z)-11,12-dihidro-11-benzoiloxi-retinal

Usando un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 10, 970 mg (2.4 mmol, rendimiento de 48 %) de (9 E/Z, 13 E/Z)-11,12-dihidro-11-benzoiloxi-retinal fueron obtenidos a partir de 1.87 g (5.0 mmol) de 3-metoxi-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-(1Z, 4E)-penta-1,4-dienil benzoato.

HPLC: Constitución de los isómeros de retinal: 4.3% (9,13-di-cis), 8.5% (13-cis), 34.2% (9-cis) y 46.8% (todo E)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): entre otros 4 dobletes (CHO) a aprox. 9.85-10 (J ~ 8 Hz);

MS: 406.3 (M⁺);

ES 2 282 480 T3

IR (Film, cm^{-1}): 1718($\text{CO}=\text{O}$), 1677 ($\text{CH}=\text{O}$).

(9 E/Z, 13 E/Z)-11,12-dihidro-11-benzoiloxi-retinal (266 mg, rendimiento de 52%) fue también obtenido a partir de 935 mg (2.5 mmol) de 3-hidroxi-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-(1Z, 4E)-penta-1,4-dienil benzoato y 380 mg (3.75 mmol) de 1-metoxi-3-metil-1,3-butadieno bajo condiciones análogas.

HPLC: Constitución de los isómeros de retinal: 3.9% (9,13-di-cis), 2.2% (13-cis), 28.0% (9-cis) y 54.4% (todo E).

Ejemplo 13

10 *Preparación de 5-etoxi-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enilideno)-(2 E/Z, 6 E/Z)-nona-2,6-dienal*

Usando un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 10, 1.404 g (4.3 mmol, rendimiento de 47.2%) de 5-etoxi-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enilideno)-(2 E/Z, 6 E/Z)-nona-2,6-dienal fueron obtenidos a partir de 2.380 g (9.0 mmol) de 1-etoxi-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enilideno)-(Z)-pent-1-en-3-ol.

HPLC: Constitución de los isómeros: 5.1%, 9.8%, 23.2% y 52,7% (todo E)[por ciento de área total 95.1 (%)];

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): entre otros 4 dobletes (CHO) a aprox. 9.85-10 ($J \sim 8 \text{ Hz}$);

MS: 330.5 (M^+);

IR (Film, cm^{-1}): 1675 ($\text{CH}=\text{O}$), 1633 ($\text{C}=\text{C}$), 1083 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

25 Ejemplo 14

Preparación de (9E, 13E)-5-cloro-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-nona-2,6-dien-8-inal

30 Usando un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 10, 325 mg (1.0 mmol, rendimiento de 78 %) de (9E, 13E)-5-cloro-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-nona-2,6-dien-8-inal fueron obtenidos a partir de 330 mg (1.3 mmol) de 1-cloro-3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-pent-1-en-4-in-3-ol.

35 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.99 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 6.39 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1 H), 5.93 (d = 8 Hz, 1 H), 5.87 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1 H), 2.49 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1 H), 2.41 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.00 (t, $J \sim 6 \text{ Hz}$, 2 H), 1.82 (s, 3 H), 1.59 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 1.43 (s, 3 H), 1.06 (s, 6 H);

IR (Film, cm^{-1}): 2211 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1676 ($\text{C}=\text{O}$);

40 MS: 318.2, 320.2 (M^+).

Ejemplo 15

Preparación de (9 E/Z, 13 E/Z)-11,12-dihidro-11-cloro-retinal

45 Usando un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo, 303 mg (0.9 mmol, rendimiento de 24.4%) de (9 E/Z, 13 E/Z)-11,12-dihidro-11-cloro-retinal fueron obtenidos a partir de 1.21 g (3.9 mmol) de (1E, 4E)-1-cloro-3-metil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)-penta-1,4-dien-3-ol.

50 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): entre otros 4 dobletes (CHO) a aprox. 9.85-10 ($J \sim 8 \text{ Hz}$);

MS: 320.2 (M^+).

Ejemplo 16

55 *Preparación de (9 E/Z, 13 E/Z)-retinal*

A 2.48 g (7.5 mmol) de 11,12-dihidro-11-etoxi-retinal en 22 ml de tolueno en un frasco de reacción de 25 ml de dos cuellos equipado con un agitador magnético y medios de gasificación de argón fueron adicionados 2.40 g (aprox, 15 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y la mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas a 70°C (de acuerdo a HPLC y análisis cromatográfico en capa delgada la eliminación del etanol fue completada en esa etapa). La solución resultante fue luego vaciada en 50 ml de ácido sulfúrico acuoso al 10% y el conjunto extraído con dos cantidades de 100 ml de hexano, y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas sucesivamente con 50 ml de ácido sulfúrico acuoso 10%, tres cantidades de 100 ml de agua, dos cantidades de 50 ml de solución de bicarbonato de sodio saturada y finalmente dos cantidades de 50 ml de solución de cloruro de sodio. Después del secado de la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio anhídrido, y concentración a 35°C bajo una presión reducida de 100-200 mbar (10-20 kPa) fueron obtenidos 2.42 g de retinal crudo como una mezcla isomérica E/Z. La cromatografía a través de 60 g de gel de sílice (0.04-0.063 mm) con una mezcla 9:1 (v/v) de hexano y etil acetato proporcionó 1.81 g (85% rendimiento) de retinal puro (mezcla isomérica E/Z) como un aceite rojo viscoso.

ES 2 282 480 T3

HPLC: Constitución de los isómeros de retinal : 6.8% (9,13-di-cis), 19.5% (13-cis), 20.1% (9-cis) y 52.7% (todo E) (total 99.1%);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) entre otros 4 dobletes (CHO) a 10.1 - 10.2 (J ~ 8 Hz);

IR (Film, cm⁻¹): 1661 (CH=O), 1580 (C=C conjugado);

MS: 284.2 (M⁺); UV (Ciclohexano): 367 (Σ = 69,400, log Σ = 4.84).

Ejemplo 17

Preparación de (9 E/Z, 13 E/Z)-retinal a partir de 5-etoxi-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enilideno)-(2E/Z, 6 E/Z)-nona-2,6-dienal

A una solución de 350 mg (1.0 mmol) de 5-etoxi-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enilideno)-(2 E/Z, 6 E/Z)-nona-2,6-dienal en 6 ml de acetona bajo atmósfera de argón en un tubo de Schlenk de 10 ml, 0.05 ml de ácido bromhídrico al 48% fueron adicionados a -10°C. Después que la mezcla de reacción hubo sido agitada durante 1 hora a temperatura ambiente fue transferida a un túnel de separación, diluida con 50 ml de hexano y extraída con cuatro cantidades de 25 ml de agua y dos cantidades de 25 ml de salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida. 456 mg de producto crudo fueron purificados por cromatografía en columna a través de 8 g de gel de sílice (0.04-0.063 mm) con una mezcla 98 : 2 (v/v) de hexano y etil acetato y proporcionó 139 mg (49% rendimiento) de retinal puro (mezcla isomérica E/Z) como un aceite rojo viscoso.

Ejemplo 18

Preparación del aducto de hidroquinona-retinal-(todo E)

2.60 g (9.14 mmol) de (9 E/Z, 13 E/Z)-retinal (el producto purificado del Ejemplo 3) y 0.514 g (4.57 mmol) de hidroquinona en 6 ml de dietil éter fueron introducidos en un frasco de reacción de 50 ml equipado con un agitador magnético y medios de gasificación de argón. Una cantidad indicada, es decir aprox. 5-10 µl, de ácido yódico acuoso al 55% fue adicionado a la mezcla de reacción bajo argón. Después de alrededor de 1 hora ocurrió la cristalización del aducto formado, de manera que el contenido del frasco consistió en una masa no agitada de cristales. Después de alrededor de 16 horas bajo argón la masa cristalina fue suplementada con 25 ml de hexano, y la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante dos horas. Luego los cristales fueron recogidos por filtración, lavados con hexano y secados bajo alto vacío a temperatura ambiente, proporcionando 2.27 g (rendimiento de 84%) del aducto de hidroquinona-retinal-(todo E) de color ocre con una proporción aproximada retinal : hidroquinona de 8 : 1 (de acuerdo a ¹H-NMR).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.10 (doblete; J ~ 8 Hz, ¹H, CHO);

HPLC: Constitución de los isómeros de retinal: 3.0% (13-cis), 95.3% (todo E) (hidroquinona no incluida; total 98.3%).

Ejemplo 19

Preparación del aducto de hidroquinona-retinal-(todo E) a partir de (9 E/Z, 13 E/Z)-11,12-dihidro-11-etoxi-retinal

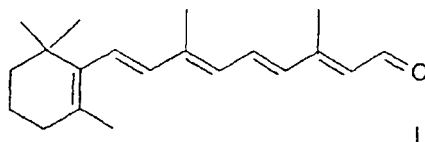
En un frasco de reacción de 10 ml equipado con un agitador magnético y medios de gasificación de argón 992 mg (3 mmol) de (9 E/Z, 13 E/Z)-11,12-dihidro-11-etoxi-retinal fueron introducidos en 5ml de cloruro de metileno. Después de la adición de una cantidad indicada, es decir aprox. 5-10 µl, de ácido yodhídrico acuoso al 55% la mezcla de reacción fue calentada a 40°C durante 1 hora. Después de este tiempo fue establecido a partir de HPLC que la eliminación de etanol había sido completada.

El solvente cloruro de metileno fue entonces eliminado por evaporación bajo presión reducida y reemplazado con 1 ml de dietil éter. 170 mg (aprox. 1.5 mmol) de hidroquinona fueron entonces adicionados y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente. De ahí, unos pocos cristales del aducto deseado de un baño previamente preparado fueron adicionados, seguido por 7 ml de hexano, introducidos lentamente, en la solución/suspensión oscura para promover la cristalización. El precipitado resultante fue eliminado por filtración, lavado con hexano y secado bajo alto vacío. De esta manera fueron obtenidos 348 mg (rendimiento de 38%) de un aducto de hidroquinona-retinal-(todo E) de color ocre con una proporción retinal : hidroquinona de alrededor de 4 : 1,

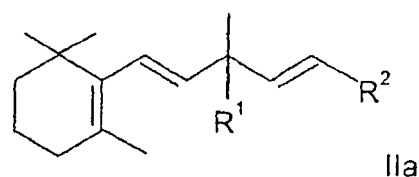
Constitución de los isómeros de retinal: 31% (13-cis), 95.3% (todo E) (total 98.4%).

REIVINDICACIONES

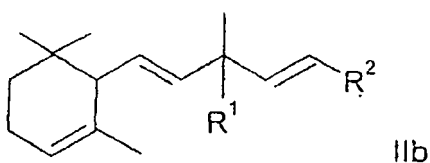
1. Un procedimiento para la preparación de retinal, de la fórmula



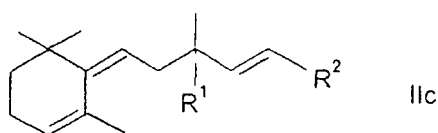
el cual comprende reaccionar un derivado de 5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-1,4-pentadieno de la fórmula general



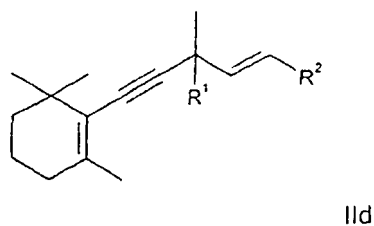
o un derivado de 5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-1,4-pentadieno de la fórmula general



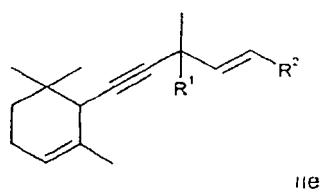
o un derivado de 5-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-ilideno)-1-penteno de la fórmula general



o un derivado de 5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-penta-1-en-4-ino de la fórmula general



o un derivado de 5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-penta-1-en-4-ino de la fórmula general



donde

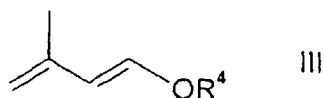
ES 2 282 480 T3

R¹ significa hidroxil o un grupo OR³,

R² significa cloro, bromo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquiltio, ariloxi, ariltio, (C₁₋₆-alquil)-carboniloxi, aroiloxi, tri(C₁₋₆-alquil)sililoxi, di(C₁₋₆-alquil)fosfoniloxi, (C₁₋₆-alquil)sulfoniloxi, arilsulfoniloxi, (C₁₋₆-alquil)sulfonil, arilsulfonil, di(C₁₋₆-alquil)amino, N-aril-(C₁₋₆-alquil)amino o diarilamino, y

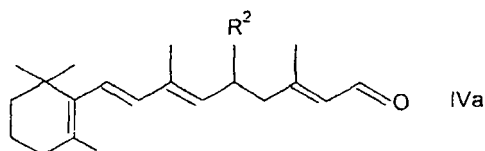
R³ significa C₁₋₆-alquil, (C₁₋₆-alquil)carbonil, aroil, (C₁₋₆-alcoxi)carbonil, tri-(C₁₋₆-alquil)silil, di(C₁₋₆-alquil)fosfonil, diarilfosfonil, (C₁₋₆-alquil)sulfonil o arilsulfonil,

con un derivado de 1,3-butadieno de la fórmula general

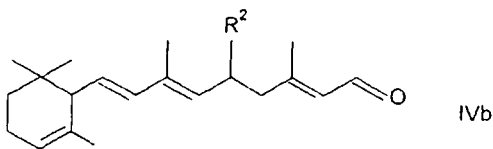


donde R⁴ significa C₁₋₆-alquil, (C₁₋₆-alquil)carbonil o tri(C₁₋₆-alquil)silil,

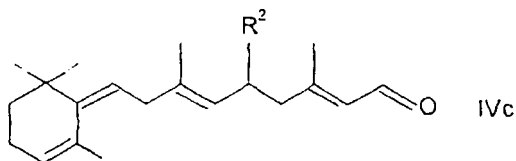
en presencia de un ácido de Lewis o de Brönsted y sometiendo el compuesto así obtenido de la fórmula general



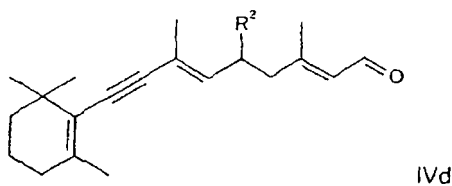
partiendo del derivado de 1,4-pentadieno 5-sustituido de la fórmula IIa) o



(partiendo del derivado de 1,4-pentadieno 5-sustituido de la fórmula IIb) o

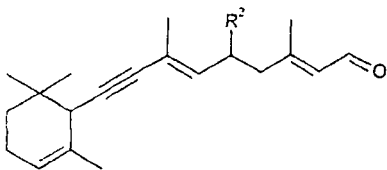


(partiendo del derivado de 1-penteno 5-sustituido de la fórmula IIc) o



(partiendo del derivado de penta-1-en-4-ina 5-sustituido de la fórmula IIId) o

5



IVe

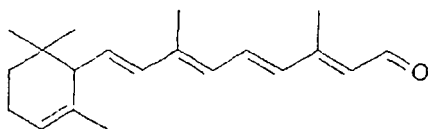
10

(partiendo del derivado de penta-1-en-4-ino 5-sustituido de la fórmula IIe)

15

en condiciones ácidas o básicas para eliminar de ahí la mitad R^2H y producir así, a partir del compuesto de la fórmula IVa, retinal de la fórmula I, o, a partir del compuesto de la fórmula IVb, el compuesto de la fórmula

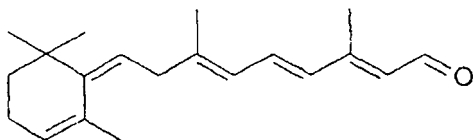
20



I'

o, a partir del compuesto de la fórmula IVc, el compuesto de la fórmula

25

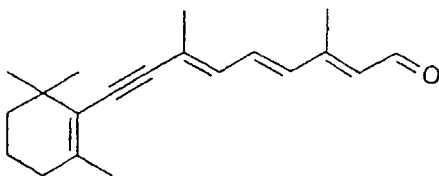


I''

30

o, a partir del compuesto de la fórmula IVd, el compuesto de la fórmula

35

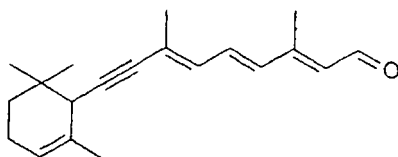


Va

40

o, a partir del compuesto de la fórmula IVe, el compuesto de la fórmula

45



Vb

50

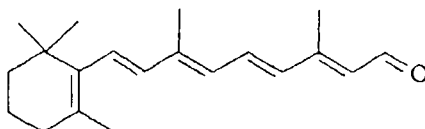
55

y, donde un compuesto de la fórmula Va o Vb ha sido producido, hidrogenando éste para producir retinal de la fórmula I o el compuesto de la fórmula I' respectivamente, y en cada caso donde un compuesto de la fórmula I' o I'' ha sido producido, isomerizando éste bajo condiciones ácidas o básicas o en presencia de un catalizador de metal al retinal deseado de la fórmula I.

60

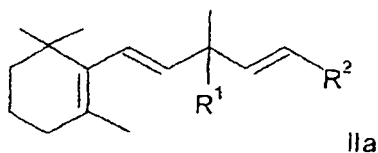
2. Un procedimiento para la preparación de retinal, de la fórmula

65

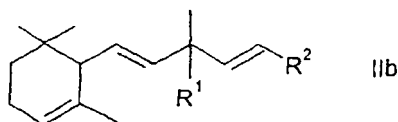


ES 2 282 480 T3

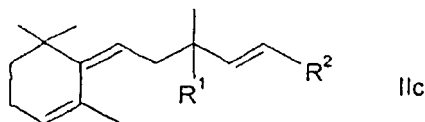
comprendiendo reaccionar un derivado de 5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-1,4-pentadieno de la fórmula general



o un derivado de 5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-1,4-pentadieno de la fórmula general



o a un derivado de 5-(2,6,6-trimetil-2-ciclohex-1-ilideno)-1-penteno de la fórmula general



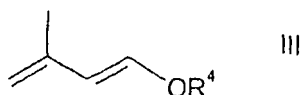
donde

R¹ significa hidroxil o un grupo OR³,

R² significa cloro, bromo, C₁-₆-alcoxi, C₁-₆-alquiltio, ariloxi, ariltio, (C₁-₆-alquil)-carboniloxi, aroiloxi, tri(C₁-₆-alquil)sililoxi, di(C₁-₆-alquil)fosfoniloxi, (C₁-₆ alquil)sulfoniloxi, arilsulfoniloxi, (C₁-₆-alquil)sulfonil, arilsulfonil, di(C₁-₆-alquil)amino, N-aril-(C₁-₆-alquil)amino o diarilamino, y

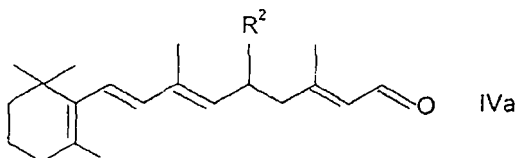
R³ significa hidrógeno, C₁-₆-alquil, (C₁-₆-alquil)carbonil, aroil, (C₁-₆-alcoxi)carbonil, tri-(C₁-₆-alquil)silil, di(C₁-₆-alquil)fosfonil, diarilfosfonil, (C₁-₆-alquil)sulfonil o arilsulfonil,

con un derivado de 1,3-butadieno de la fórmula general

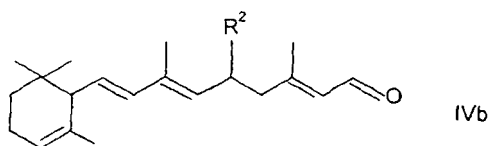


donde R⁴ significa C₁-₆-alquil, (C₁-₆-alquil)carbonil o tri(C₁-₆-alquil)silil,

en presencia de un ácido de Lewis o de Brönsted y someter el compuesto así obtenido de la fórmula general

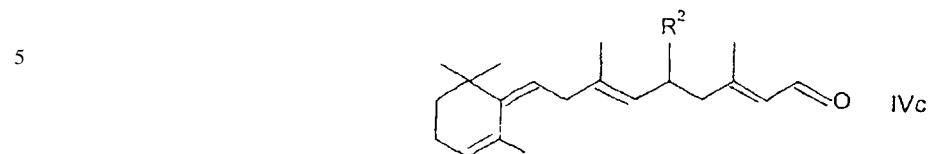


(partiendo del derivado de 1,4-pentadieno 5-sustituido de fórmula IIa) o



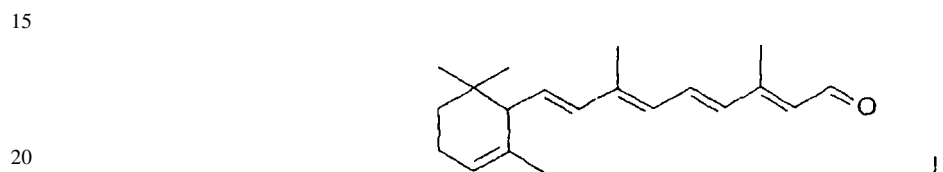
ES 2 282 480 T3

(partiendo del derivado de 1,4-pentadieno 5-sustituido de fórmula IIb) o

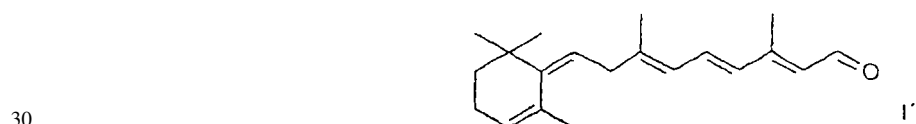


10 (partiendo del derivado de 1-penteno 5-sustituido de fórmula IIc)

en condiciones ácidas o básicas para eliminar de ahí la mitad R^2H y producir así retinal de la fórmula I, o, a partir del compuesto de la fórmula IVb, el compuesto de la fórmula



25 o, a partir del compuesto de la fórmula IVc, el compuesto de la fórmula



y, donde un compuesto de la fórmula I' o I'' ha sido producido, isomerizando éste bajo condiciones ácidas o básicas o en presencia de un catalizador de metal al retinal deseado de la fórmula I.

35 3. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el cloruro de zinc, diéterato de zinc, bromuro de zinc, di(trifluorometanosulfonato) de zinc, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, eterato de trifluoruro de boro, cloruro de hierro(III), triflato de trimetilsilil o perclorato de litio es usado como el ácido de Lewis y el ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético es usado como el ácido de Brönsted.

40 4. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 3, donde un ácido de Lewis es usado el cual es una de las llamadas sales de zinc, eterato de trifluoruro de boro o cloruro de hierro(III).

45 5. Un procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el ácido de Lewis o de Brönsted es usado en una cantidad catalítica la cual es 0.5 a 30 por ciento en mol, preferiblemente 1 a 15 por ciento en mol, basado en la cantidad del derivado de pent(adi)en(in)o 5-sustituido de la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe usado.

50 6. Un procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde 1.1 a 2.5 equivalentes, preferiblemente 1.1 a 1.8 equivalentes, del derivado de 1,3-butadieno de la fórmula III son usados por equivalente del derivado de pent(adi)en(in)o 5-sustituido de la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe.

55 7. Un procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el derivado de pent(adi)en(in)o 5-sustituido de la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe es reaccionado con el derivado de 1,3-butadieno de la fórmula III en un solvente orgánico a temperaturas en el rango de alrededor de -70°C a alrededor de $+60^{\circ}\text{C}$, preferiblemente en el rango de temperatura de alrededor de -30°C a temperatura ambiente, un hidrocarburo alifático halogenado inferior, por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo; un éter cíclico o alifático inferior, por ejemplo dietil éter, tert. butil metil éter o tetrahidrofurano; un nitrilo alifático inferior, por ejemplo acetonitrilo; un éster alifático inferior, por ejemplo etil acetato; un hidrocarburo alifático inferior, por ejemplo pentano o hexano; o un hidrocarburo aromático, por ejemplo tolueno, siendo usado como el solvente orgánico.

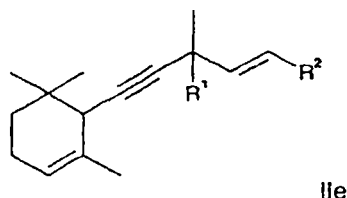
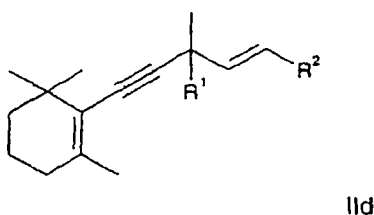
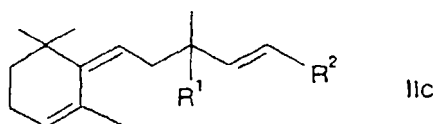
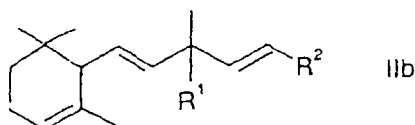
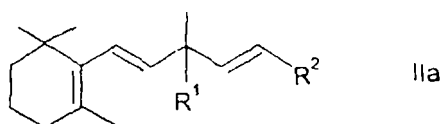
60 8. Un procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde en la eliminación del compuesto R^2H del compuesto de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd o IVe es usado como la base un alcoholato de metal alcali, por ejemplo etilato de sodio, o una base que contiene nitrógeno tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, una trialkilamina, por ejemplo trimetilamina, o piridina, o como el ácido un ácido mineral fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico o ácido perclórico, o un ácido sulfónico, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

9. Un procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el retinal así producido como una mezcla isomérica, normalmente retinal (9 E/Z, 13 E/Z), es isomerizada a retinal (todo E) por la formación catalizada con ácido de un aducto de retinal (todo E) con hidroquinona, dicha formación siendo efectuada bajo catálisis ácida y en un solvente orgánico en el cual el aducto por sí mismo es escasamente soluble, proporcionando así el aducto de hidroquinona-retinal (todo E) deseado en forma cristalina.

10. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 9, donde en el caso donde la eliminación de R^2H (segundo paso del procedimiento) a partir del compuesto de la fórmula IVa, IVb o IVc es inducida con ácido y la formación del aducto de hidroquinona - retinal catalizado con ácido es pretendida, dicho segundo paso del procedimiento y el paso de formación del aducto hidroquinona - retinal son combinados, evitando así el aislamiento intermedio y la purificación opcional del retinal antes de la formación del aducto, donde el solvente usado para la reacción de eliminación de R^2H inducida con ácido, si no es uno en el cual el aducto pudiera disolverse fácilmente, es reemplazado, en el completamiento de la reacción de eliminación por uno en el cual el aducto es insoluble o escasamente soluble, la hidroquinona es entonces adicionada y el procedimiento para la formación y cristalización del aducto hidroquinona - retinal (todo E) es efectuado.

11. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 9 o 10, donde el aducto de hidroquinona-retinal (todo E) así obtenido es convertido en alcohol de vitamina A predominantemente en la forma isomérica (todo E) por un método conocido *per se*.

12. Un derivado de pent(adi)en(in)o 5-sustituido de la formula general



donde

R^1 significa hidroxil o un grupo OR^3 ,

R^2 significa cloro, bromo, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquiltio, ariloxi, ariltio, (C_{1-6} -alquil)carboniloxi, aroiloxi, tri(C_{1-6} -alquil)sililoxi, di(C_{1-6} -alquil) fosfoniloxi, (C_{1-6} -alquil)sulfoniloxi, arilsulfoniloxi, (C_{1-6} -alquil)sulfonil, arilsulfonil, di(C_{1-6} -alquil)amino, N-aril-(C_{1-6} -alquil) amino o diarilamino, y

ES 2 282 480 T3

R^3 significa C_{1-6} -alquil, (C_{1-6} -alquil)carbonil, aroil, (C_{1-6} -alcoxi)carbonil, tri-(C_{1-6} -alquil)silil, di(C_{1-6} -alquil)fosfonil, diarilfosfonil, (C_{1-6} -alquil)sulfonil o arilsulfonil,

5 con la condición de que en el caso de los derivados de pentadieno de la formula IIa, cuando R^1 significa hidroxil, R^2 no puede significar arilsulfonil.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65