

- Estudio Monográfico de la Síntesis de Vitamina A

T E S I S

Que para obtener el título de :

Q U I M I C O

p r e s e n t a :

RITA MUNGUA MIRANDA

236



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS Tesis
ABO 1974 225
FECHA
PROC M. t. 20380 228



PRESIDENTE:

DR. HELIO FLORES

VOCAL:

DRA. ELVIRA SANTOS DE FLORES

SECRETARIO:

ING. QUIM. CUAUHEMOC PEREDA CH.

PRIMER SUPLENTE:

QUIM. JORGE HARO

SEGUNDO SUPLENTE:

QUIM. MAURO VAZQUEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

*INSTITUTO MEXICANO DEL PETRÓLEO
DIVISION DE INFORMACION Y DIFUSION*

NOMBRE Y FIRMA DEL SUSTENTANTE:

RITA MUNGUIA MIRANDA

NOMBRE Y FIRMA DEL ASESOR DEL TEMA:

ING. QUIM. CUAUHEMOC PEREDA CH.

A MIS PADRES

POR TODO LO QUE REPRESENTAN PARA MI

AL ING. MIGUEL MARTINEZ RIOS

***CON MI MAS SINCERO
AGRADECIMIENTO***

C O N T E N I D O

	<i>Página</i>
C a p í t u l o I	
INTRODUCCION	1
C a p í t u l o II	
GENERALIDADES	4
C a p í t u l o III	
SINTESIS DE VITAMINA A VIA	12
A).- Las Reacciones de Reformatsky y Etoxiacetileno.	13
B).- Aldehído C ₁₄ .	17
C).- 2,6,6-Trimetilciclohexanona.	22
C a p í t u l o IV	
SINTESIS INDUSTRIAL DE VITAMINA A.	26
C a p í t u l o V	
CONCLUSIONES.	31
C a p í t u l o VI	
BIBLIOGRAFIA	33

C a p í t u l o I

I N T R O D U C C I O N

Desde que la estructura de la vitamina A fue descubierta por Karrer en 1931, la síntesis de este alcohol bastante inestable había sido un reto para los químicos.

Debido a la paciencia y esfuerzo continuo en muchos laboratorios, en la actualidad se tiene un panorama completo de las posibles rutas sintéticas de vitamina A.

La gran importancia y desarrollo que ha alcanzado este tema, se justifica por su utilidad en la preparación de compuestos de vitamina A selectivamente marcados. Estos compuestos son empleados para estudiar las funciones de la vitamina A en el cuerpo, utilizando métodos de rastreo radioactivo.

La síntesis de vitamina A, ha sido objeto de numerosas publicaciones y patentes.

Este campo ha sido revisado por Embree⁽¹⁾, Heilbron⁽²⁾, Isler^(3,4), Zeile⁽⁵⁾, Kodicek⁽⁶⁾ y otros.

Existe una gran cantidad de material bibliográfico, que sobre la vitamina A se ha escrito principalmente durante los años de 1945 a 1955, época de mayor producción científica en esta área.

El presente trabajo consiste de una revisión exhaustiva de la literatura existente, con objeto de proporcionar una explicación de los más

importantes descubrimientos que a partir del año de 1940 contribuyeron al presente conocimiento de la síntesis de vitamina A.

C a p í t u l o I I

GENERALIDADES

Las vitaminas (vi'tá-minz) son compuestos orgánicos requeridos en pequeñas cantidades en la dieta de los humanos y algunas especies de animales, para sus propias funciones biológicas y el mantenimiento de la salud⁽⁷⁾.

Las vitaminas han mostrado ser requeridas como metabólico esencial para todas las especies, aunque no son esenciales en la dieta de todas. Esto puede ser explicado por el hecho de que esos animales no requieren de una fuente de vitamina para su dieta, sino que puede ser sintetizada en su propio cuerpo o pueden obtenerla de su pared intestinal donde microorganismos las sintetizan.

La avitaminosis (enfermedad debida a la carencia o deficiencia de una vitamina en la comida) ocurre en un animal cuando cantidades inadecuadas de vitaminas llegan a los tejidos. Esta condición puede ser corregida si la enfermedad no ha progresado mucho por alimentación o inyección de la vitamina necesitada.

Las enfermedades por deficiencia de vitaminas en el hombre, como en los animales, pueden ser causadas por una carencia del factor en la dieta, o por otras condiciones que inducen a una deficiencia igual, aunque las cantidades de vitaminas en la dieta fueran las consideradas adecuadas.

Las deficiencias inducidas pueden ser causadas por una utilización pobre de la vitamina; decrecimiento en la absorción; incremento en la

eliminación; digestión pobre; decrecimiento de la síntesis intestinal; etc.

Las enfermedades por deficiencia de vitaminas en el hombre, son siempre múltiples deficiencias producidas por la falta de más de una vitamina.

McCollum clasificó las vitaminas en dos grupos: vitaminas solubles en agua (hidrosolubles) y vitaminas solubles en aceites (liposolubles). Esta no es una división absoluta, ya que existen vitaminas que se disuelven, tanto en agua, como en aceites.

Las vitaminas hidrosolubles son: vitamina C y vitaminas pertenecientes a los complejos de vitamina B.

Las vitaminas liposolubles son: vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K.

VITAMINA A

Es un alcohol amarillo pálido, soluble en aceite e insoluble en agua. Es fácilmente destruible por oxidación, lo cual causa considerables pérdidas durante su almacenamiento⁽⁸⁾.

La fórmula estructural de la vitamina A, fue descubierta por Karrer y sus colaboradores⁽⁹⁾.

La fórmula empírica de la vitamina A es $C_{20}H_{30}O$.

Se demostró que la vitamina A es un alcohol primario por la oxidación controlada de la vitamina, para dar un aldehído (axeroftal)⁽¹⁰⁾.

En la hidrogenación catalítica de vitamina A se obtuvo perhidrovitamina A con una fórmula empírica $C_{20}H_{40}O$. Esto indica la presencia en la vitamina A de cinco dobles enlaces y un núcleo de átomos de carbono.

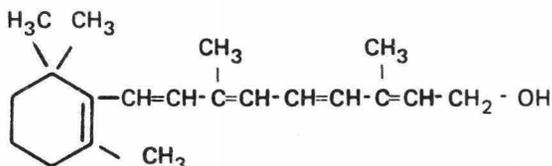
Fue demostrado por ozonólisis que este núcleo es de seis átomos y es idéntico al que se presenta en β -ionona o β -caroteno al obtener una mol de ácido gerónico por mol de vitamina.

La oxidación cuidadosa con permanganato de potasio en solución básica, dió dos moles de ácido acético por mol de vitamina A, mostrando la presencia de dos grupos metilo en la cadena lateral.

Similarmente la oxidación con ácido crómico caliente, dió tres moles de ácido acético por mol de vitamina A, indicando la presencia de tres grupos $\text{CH}_3\text{-C}=\text{}$ en la molécula.

Además, la deshidrogenación con selenio dió 2,6-dimetilnaftaleno, lo cual relaciona la estructura de la vitamina A a la del β -caroteno.

Finalmente, Karrer y Morf ⁽¹¹⁾ sintetizaron perhidrovitamina A y mostró ser idéntica a la obtenida por la hidrogenación completa de vitamina A. En base a estos resultados, Karrer propuso la estructura siguiente:



Esta estructura está de acuerdo con todas las propiedades físicas y químicas de la vitamina A y responde a su formación a partir de β -caroteno, además, puede existir en varias formas isoméricas. De los cinco dobles enlaces presentes, sólo cuatro en la cadena lateral pueden contribuir con estereoisomerismo y debido a la existencia de impedimento estérico sólo dos; 3 y 5; pueden asumir la configuración "cis".

Con estas bases existirán cuatro estereoisómeros de vitamina A como muestra la fig. 1. De éstos, sólo dos eran conocidos; la forma total "trans", comúnmente conocida como vitamina A₁ y la neovitamina A, la cual tiene la configuración 5 "cis".

Los otros dos isómeros posibles no habían sido reportados, hasta que en 1954 Robeson, Cawley y otros⁽¹²⁾ reportaron la síntesis de todos los isómeros de vitamina A.

La vitamina A₁ y la neovitamina A tienen la misma actividad biológica, pero diferentes características físicas como lo muestra la tabla 1⁽¹³⁾.

Es absolutamente posible que dentro de ciertas condiciones, todos los estereoisómeros puedan existir en la naturaleza al mismo tiempo, ya que sus precursores pueden interconvertirse por exposición a la luz y en presencia de trazas de yodo.

Existen tres fuentes de vitamina A activa⁽⁸⁾. Se encuentra en todos los tejidos animales. Está particularmente concentrada en el hígado y víceras, y la más importante fuente natural de la vitamina, son los aceites de hígado de pescado.

Las plantas contienen un número de pigmentos carotenoides, los cuales pueden ser convertidos a vitamina A en los tejidos de los animales, como por ejemplo la pared intestinal.

La actividad de vitamina A de estos carotenoides varía con su estructura química.

El β -caroteno tiene la mayor actividad.

La deficiencia de vitamina A afecta el tejido epitelial de muchos órganos. Ocurren cambios en la piel, boca, en el sistema urogenital y en algunas glándulas.

Los cambios en el tejido epitelial incrementan la susceptibilidad del organismo deficiente a las infecciones. La vitamina A no afecta a las bacterias. Protege la integridad de la membrana mucosa.

La deficiencia de vitamina A provoca también inflamación en los ojos o xeroftalmia; en los animales provoca la ceguera nocturna, conocida como nictolapia.

Estudios de algunas especies "mamalian" han proporcionado el requerimiento de vitamina A para el cuerpo.

Aproximadamente 40 UI de β -caroteno o 20 UI de vitamina A por kilogramo de peso, sería necesaria para prevenir síntomas de deficiencia. En investigaciones de los requerimientos humanos se ha supuesto que dos terceras partes de la vitamina A consumida, es en forma de pigmentos carotenoides.

Es de gran valor ingerir considerablemente más cantidad de vitamina A que la necesaria para prevenir señales de deficiencia.

La cantidad recomendada en la dieta por la National Research Council, es aproximadamente el doble del mínimo requerido. Esta ración diaria varía entre 1500 UI para infantes de uno a tres meses a 5000 UI para adultos normales.

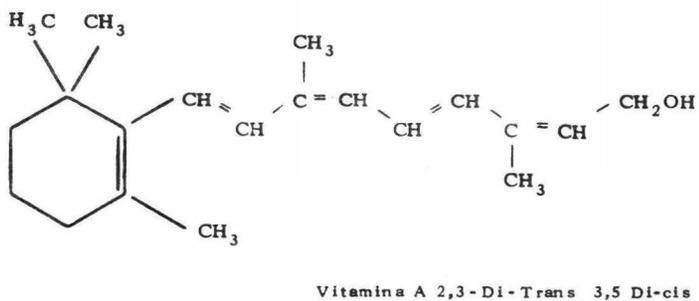
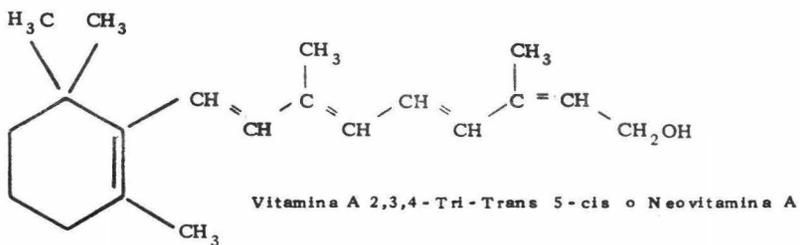
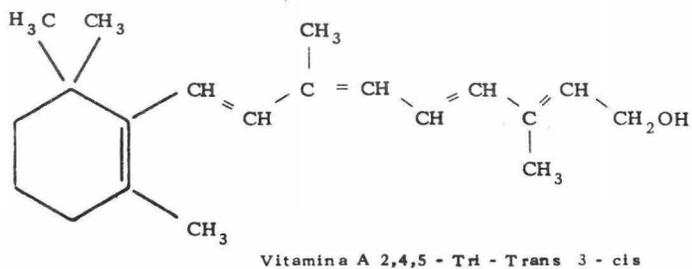
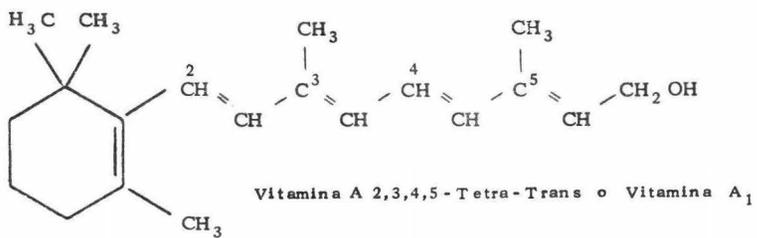


Fig. 1

T A B L A 1

ROBESON AND BAXTER (1947)

	VITAMINA A	NEOVITAMINA A
Forma cristalina	Prismas amarillos	Agujas amarillas
Punto de fusión (P.f.)	62 - 64 deg. C	58 - 60 deg. C
P.f. del carboxilato de antraqui- nona	121 - 122 deg. C	134 - 136 deg. C
máxima	324 - 325 m μ	328 m μ
E 1 ^o /o	1740 (325 m μ)	1642 (328 m μ)
Resistencia a la oxidación atmos- férica	poco resistente	más resistente
Grado de adición de anhídrido maléico	rápido	lento
Grado de deshidratación con ácido clorhídrico alc.	rápido	lento

C a p í t u l o

III

SINTESIS DE VITAMINA A VIA

Existen tres rutas importantes para la síntesis de vitamina A, cada una de las cuales está basada en la aplicación de algunas reacciones bien conocidas, o en intermediarios clave o en ambos.

Estas rutas se basan en:

- A).- La reacción de Reformatsky o la adición de etoxi acetileno a β -ionona.
- B).- La reacción de Darzen para la síntesis del intermediario clave, aldehído C₁₄.
- C).- Uso de 2,6,6-trimetil ciclohexanona, como el intermediario clave.

A).- SINTESIS VIA LAS REACCIONES DE REFORMATSKY Y ETOXIACETILENO.

El primer intento para sintetizar vitamina A por medio de la reacción de Reformatsky fue hecho por Kuhn y Morris^(14,15), quienes reportaron la obtención de un aceite sintético que tenía un contenido de 7.5% de vitamina A.

Como primer paso de esta síntesis condensaron β -ionona con bromoacetato de etilo en presencia de zinc (reacción de Reformatsky), el

éster resultante fue reducido a β -ionilidenacetaldehído y este último condensado con β -metil crotonaldehído, usando acetato de piperidina como catalizador, para obtener aldehído de vitamina A. Este aldehído produjo fácilmente vitamina A por reducción con isopropóxido de aluminio.

Debido al fracaso en la separación de un intermediario inconveniente, el rendimiento de vitamina A en el producto final fue muy bajo, y por la misma razón investigadores posteriores se vieron imposibilitados para repetir la síntesis⁽⁴⁹⁾.

A medida que el conocimiento de la estructura de los intermediarios, llegó a ser esclarecida^(16,17), se encontró que en la deshidratación del hidroxíéster (XLVIII) (ver Fig. 2)⁽¹⁸⁾, eran producidas grandes cantidades del isómero β , γ éster, en el cual el sistema conjugado completo había desviado a la izquierda del grupo terminal de modo que el doble enlace del núcleo quedaba en la misma posición como la que se presenta en el núcleo de α -ionona. Este intermediario inconveniente llevó a la obtención de un producto, el cual tuvo una pequeña o nula actividad biológica.

Posteriormente otros investigadores^(19,20,21), repitieron la síntesis de Kuhn y Morris, introduciendo algunas modificaciones, con el objeto de aumentar el rendimiento final.

M.V. Krauze⁽²⁰⁾ reportó un método para la preparación de β -ionilidenacetaldehído, por medio del cual era obtenido un rendimiento casi 2.5 veces más alto que el de métodos previos.

N.S. Vul'fson⁽²¹⁾ encontró que en la condensación por el método de Reformatsky la substitución de zinc por magnesio bajaba el rendimiento del β -ionilidenacetato de etilo y la presencia de tiofeno en benceno incrementaba dicho rendimiento.

El descubrimiento de las propiedades de reducción selectiva del

hidruro de litio y aluminio^(22,23) y su aplicación inmediata a las síntesis de cetonas C₁₈^(24,25,26) (LIV a través de XLVIII), llevó a un renovado interés en la síntesis de vitamina A por medio de esta ruta.

La síntesis fue completada por Schwarzkopf⁽²⁷⁾, por Wendler⁽²⁸⁾, a través del aldehído C₁₅ (LIII), por Starke⁽²⁹⁾ y por Cawley⁽³⁰⁾.

Algunos grupos de investigadores^(31,32), reportaron la separación de isómeros inconvenientes a partir de sus productos de deshidratación (XLVIII y LV) y su conversión catalítica, en presencia de catalizadores, como por ejemplo oxiclورو de fósforo, a los isómeros deseados, los cuales fueron separados por absorción (cromatográfica), por destilación o por extracción con disolvente.

La cetona C₁₈ fue primero preparada^(33,34), por la reacción de Reformatsky sobre β-ionona usando γ-bromocrotonato de etilo para formar el β-ionilidencrotonato de etilo, el cual fue hidrolizado al ácido correspondiente. Cuando este ácido fue tratado con metil litio, se obtuvo un alto rendimiento de la cetona C₁₈.

La cetona C₁₈ se obtuvo también haciendo reaccionar β-ionona con bromoacetato de etilo para producir β-ionilidenacetato de etilo (LXIX), el cual por reducción con hidruro de litio y aluminio produjo el alcohol β-ionilidenetílico (L).

Alcohol β-ionilidenetílico fue condensado con acetona en presencia de terbutóxido de aluminio para obtener finalmente la cetona C₁₈. Algunos investigadores^(28,37,39) obtuvieron esta cetona a través del aldehído C₁₅, producto de la oxidación del alcohol β-ionilidenetílico con bióxido de manganeso^(35,36,37,38).

La cetona C₁₈ fue condensada con bromoacetato de etilo en presencia de zinc (reacción de Reformatsky) y convertida al éster (LVI), el cual fue hidrolizado al ácido de vitamina A^(40,41,42).

Estas síntesis sufren las mismas limitaciones que las anteriores en las que la producción de isómeros inconvenientes reducen considerablemente el rendimiento total de la vitamina.

En vista de la naturaleza cristalina y la actividad biológica del ácido de vitamina A, varios investigadores, además de los anteriormente mencionados, estudiaron su preparación⁽⁴³⁾.

El uso del Grignard del etoxiacetileno; preparado, añadiendo gota a gota y con agitación, etoxiacetileno en éter absoluto a una solución etérea de bromuro de etil magnesio; para preparar (LI) y, a partir de él, el aldehído C₁₅ (LIII), también fue estudiado por varios investigadores⁽⁴⁴⁾.

Una condensación similar fue hecha con la cetona C₁₈ para dar (LVII), a partir de la cual fue obtenido el aldehído de vitamina A, como muestra la Fig. 2.

En estas reacciones algunos de los intermediarios formados, contienen grupos hidroxilo en directa relación alílica al doble enlace en el núcleo y son por esto objeto de las limitaciones antes mencionadas.

J.W. Copenhaver⁽⁴⁵⁾ y Zh. A. Krasnaya^(46,47), reportaron una síntesis de vitamina A, que difiere de las anteriores en la formación de dietilacetales de β -ionilidenacetaldehído.

B).- SINTESIS VIA ALDEHIDO C₁₄.

Las síntesis de vitamina A, vía el aldehído C₁₄ (Fig. 4), no están sujetas a las limitaciones impuestas en las síntesis descritas en la sección anterior, en las que la producción de isómeros inconvenientes reducen considerablemente el rendimiento total de la vitamina, y por esta razón son las más empleadas.

El aldehído C₁₄ fue sintetizado primero por Ishikawa y

Matsuura⁽⁴⁸⁾ por la aplicación de la reacción de Darzens a β -ionona. Esta reacción consiste en tratar β -ionona con cloroacetato de etilo en presencia de etóxido de sodio para obtener el éster correspondiente, que por saponificación produce el ácido respectivo, el cual es descarboxilado y el producto resultante sometido a oxidación para obtener finalmente el aldehído C_{14} (Fig. 3).

La aplicación de este aldehído a la síntesis de vitamina A fue reconocida por Heilbron⁽⁴⁹⁾, Milas⁽⁵⁰⁾, Isler⁽⁵¹⁾ y otros.

Como el aldehído C_{14} puede existir en más de una forma, su estructura ha sido objeto de varias investigaciones^(52,53,54,55). Si el aldehído es purificado por cromatografía con alúmina activada, el producto obtenido es el mismo independientemente de las variaciones en el método de preparación. La evidencia química acumulada durante varios años atrás en los laboratorios de los investigadores, es aún fuertemente en favor de la estructura (LXV) (Fig. 3), la cual será usada en el presente trabajo.

Otro método para la preparación del aldehído C_{14} fue patentado por Lindlar⁽⁵⁶⁾.

Todos los intermediarios envueltos en esta preparación son expresados en las ecuaciones de la Fig. 3, las cuales están basadas en el más amplio estudio de esta reacción.

El aldehído C_{14} también se obtuvo⁽⁶¹⁾ haciendo reaccionar β -ionona con dicloroacetato de etilo en presencia de MgHg para obtener la clorhidrina correspondiente, la cual por saponificación produjo el ácido respectivo que por descarboxilación y sometiendo a oxidación el compuesto resultante dió como producto final el aldehído C_{14} .

Refiriéndonos a la Fig. 4, el primer método práctico⁽⁵⁰⁾ para la síntesis de vitamina A envuelve la condensación vía la reacción de Grignard del aldehído C_{14} con el carbinolacetilénico (LXIX) para formar el glicol (LXX). Este es hidrogenado selectivamente en una mezcla 50-50

acetato de etilo-piridina, usando paladio soportado en carbón, para dar el glicol (LXXI) el cual es sometido a deshidratación acompañada por arreglo alílico y acetilación en ácido acético glacial en presencia de hidrobromuro de piridina.

El rendimiento del acetato de vitamina A es tan alto como el obtenido por la secuencia de reacciones, usando el Grignard del carbinol acetilénico (LXVI)^(49,51,52,57,58); el cual fue preparado a partir de l-hidroxi-3-metil-2-penten-4-ino y bromuro de etil magnesio; y el aldehído C₁₄ para obtener un compuesto, el cual después de ser hidrolizado, fue parcialmente hidrogenado y acetilado. El producto resultante se sometió a un rearrreglo alílico y a deshidratación para obtener finalmente el acetato de vitamina A. Este acetato produjo por saponificación vitamina A con un rendimiento de 40^o/o a 50^o/o.

En esta secuencia de reacciones el planteo importante es aquél, el cual hace uso del catalizador de paladio envenedado.

La hidrogenación parcial del enlace acetilénico parece ser totalmente selectiva, obteniéndose así el glicol deseado.

Aunque en el proceso original la acetilación selectiva del grupo hidroxilo primario es una reacción anterior al planteo final, puede ser omitida si la hidrogenación es efectuada en ácido acético glacial usando hidrobromuro de piridina como agente deshidratante.

Acetato de vitamina A fue también preparado^(50,59,63) por una ruta ligeramente diferente, consistente en hacer reaccionar el aldehído C₁₄ con acetiluro de sodio o litio en amoníaco líquido para obtener el carbinol acetilénico (LXXXII), que condensado por medio de la reacción de Grignard con 4-acetoxi-2-butanona dio el acetato 5 dihidroglicol (LXXIII), el cual fue selectivamente hidrogenado al glicol (LXXIV).

En la deshidratación de este glicol fue obtenido, con buen rendimiento, el acetato de vitamina A.

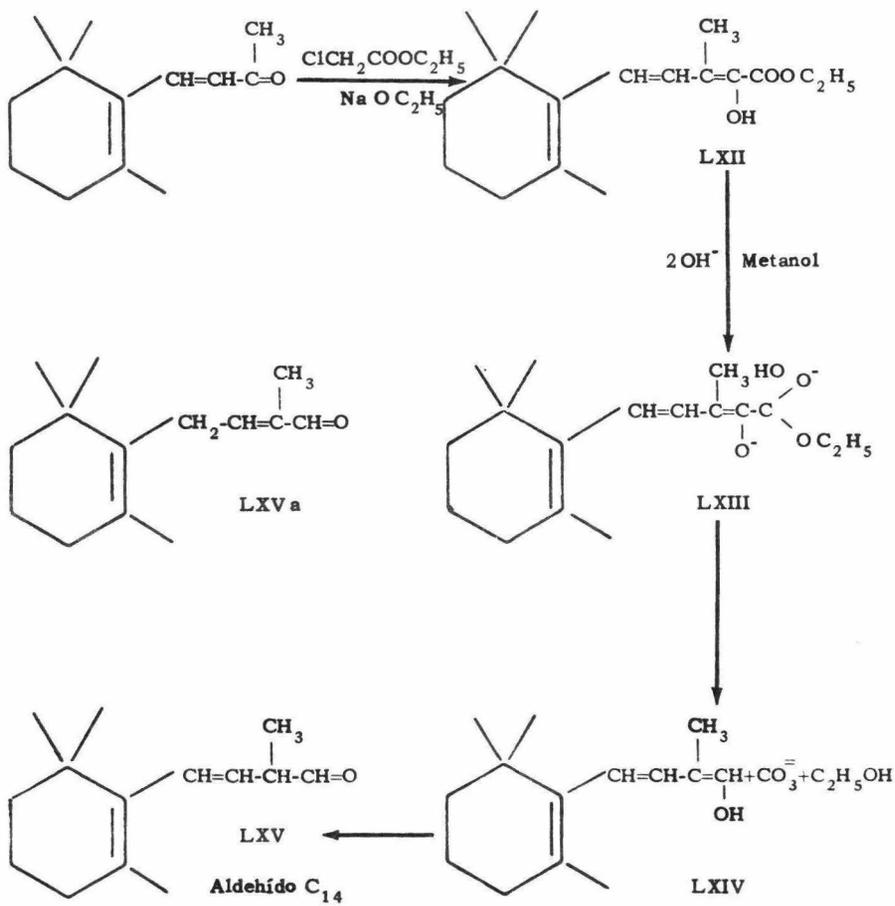
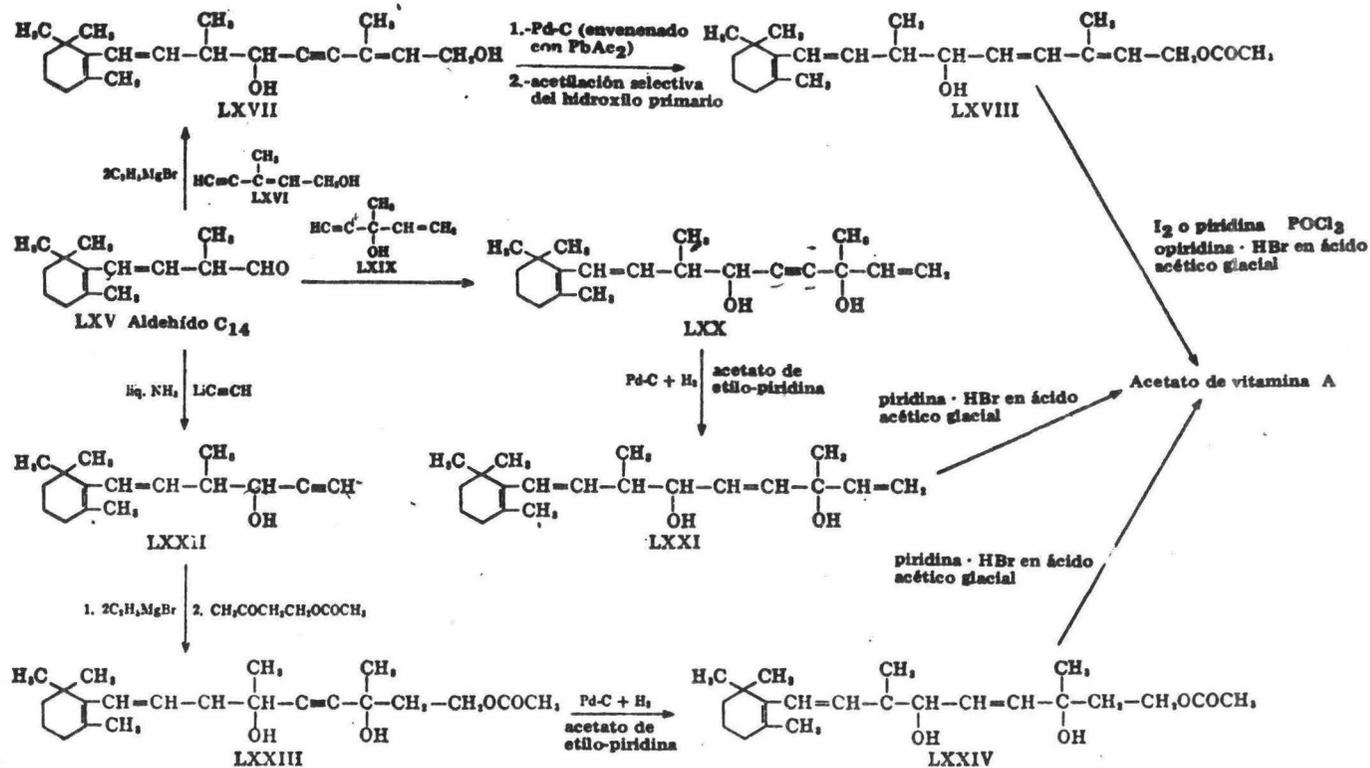


Fig. 3

Fig. 4.- Síntesis de vitamina A vía aldehído C₁₄

El rendimiento total de acetato de vitamina A obtenido por esta ruta, resultó un poco menor que el obtenido en los otros dos métodos mostrados en la Fig. 4.

Acetato sintético de vitamina A puro y vitamina A obtenida a partir de éste por hidrólisis, mostraron ser idénticos en muchos aspectos a la vitamina A natural y su acetato.

Eteres de vitamina A han sido también sintetizados con buenos rendimientos por métodos análogos a los mostrados en la Fig. 4⁽⁶⁴⁾.

Otros métodos⁽⁶⁵⁾, los cuales están sujetos a las limitaciones mencionadas en la página 14 produjeron éteres con muy baja o nula actividad biológica.

C).- SINTESIS VIA 2,6,6-TRIMETIL CICLOHEXANONA.

La síntesis de vitamina A vía 2,6,6-trimetil ciclohexanona, está descrita en la Fig. 5⁽⁶⁶⁾.

El 2,6,6-trimetil-1-etinil-1-ciclohexanol (LXXVI) fue preparado^(67,68) con buen rendimiento por la adición de acetiluro de sodio en amoníaco líquido a trimetil ciclohexanona (LXXV), la cual fue condensada vía la reacción de Grignard con la cetona (LXXVII) para obtener el glicol correspondiente (LXXVIII)⁽⁶⁹⁾, el cual fue puesto en un medio ácido homogéneo para efectuar un rearrreglo aniónico y dar el glicol (LXXIX). Se encontró imposible reducir selectivamente este glicol o el glicol (LXXXIII) por alguna forma común de reducción, excepto por el uso de hidruro de litio y aluminio previamente aplicado a este tipo de compuestos por Sobotka y Chanley⁽⁷⁰⁾.

El glicol ya reducido fue selectivamente acetilado y el monoacetato (LXXX) fue deshidratado con ácido p-toluen sulfónico en benceno o tolueno en ebullición. Fue obtenida una mezcla de aproximadamente

50% de acetato de vitamina A, vitamina A anhidra y materias primas que no reaccionaron.

Posteriormente se efectuó la purificación por cromatografía y por conversión del producto final en 2-antraquinona carboxilato de vitamina A cristalina, la identidad de la cual fue confirmada por comparación con una muestra auténtica, espectro de absorción ultravioleta y métodos biológicos⁽⁷¹⁾.

Los métodos biológicos sirven para determinar la clase y concentración de una sustancia por su efecto en el crecimiento de un animal, planta, o microorganismo dentro de condiciones controladas. La aplicación de estos métodos a la estimación de vitaminas, es el resultado de estudios sobre los requerimientos nutricionales de animales y microorganismos.

Cualquier organismo es empleado, el principio envuelto es el mismo. Se suministra una dieta base o medio adecuado en todos los requerimientos para el crecimiento del organismo ensayado, excepto el que va a ser estimado.

La respuesta de desarrollo del organismo, dentro de condiciones controladas, es una función, en ciertos límites, de la cantidad del factor de crecimiento añadido.

Una muestra desconocida puede ser evaluada por interpolación de la respuesta de crecimiento a cantidades conocidas de ésta, contra una curva estándar establecida por determinación en paralelo de la respuesta a cantidades graduadas de la sustancia pura.

Los métodos de medición de respuesta de crecimiento varía con el tipo de ensayo.

En el caso de ensayos con animales, el incremento en peso es el criterio usado.

Las respuestas de crecimiento en ensayos microbiológicos pueden ser determinadas directamente por medición de la turbiedad, cantidad de nitrógeno celular, o número de células, o indirectamente por medición de algunos productos metabólicos de los microorganismos como por ejemplo el bióxido de carbono.

Aunque la síntesis de vitamina A a través de este proceso es de interés teórico, no proporciona ninguna ventaja sobre los procesos descritos en la Fig. 4.

La preparación de los intermediarios clave (LXXVI) y (LXXVII) envuelve varios inconvenientes, como el dar bajos rendimientos de los productos deseados y que el rendimiento total de la vitamina, es también bajo. Además, el uso de hidruro doble de litio y aluminio que era un reactivo caro, hacía que esta síntesis fuera considerada no económica en el año de 1950.

La ruta alternativa por medio del compuesto (LXXXII) y la cetona C_{18} (LXXXVI) es menos satisfactoria, puesto que está sujeta a las mismas limitaciones inherentes en el método descrito en la Fig. 2.

C a p í t u l o I V

SINTESIS INDUSTRIAL DE VITAMINA A

Durante un largo tiempo la vitamina A y sus productos han sido de considerable importancia comercial.

Uno de los métodos más viejos para obtener vitaminas consistía en hacer concentrados de éstas a partir de aceite de hígado de pescado.

Con el advenimiento de métodos comerciales de destilación al alto vacío, aceites de baja potencia (de bajo poder nutricional) fueron concentrados sucesivamente por este método, sin pérdida de su potencia.

Anteriormente al desarrollo de métodos sintéticos económicos, la mayoría de los concentrados de alta potencia (de alto poder nutricional), en forma de ésteres, o mezclas de ésteres o bien la vitamina fueron producidos industrialmente por métodos de destilación al alto vacío.

De todos los procesos sintéticos, uno de los más económicos, el preferido y extensamente usado en los Estados Unidos por Hoffmann-La Roche, Pfizer y Merck, y en Europa por Hoffmann-La Roche, es aquél el cual hace uso del aldehído C_{14} como intermediario clave.

Los dos primeros métodos descritos en la Fig. 4, dan aproximadamente el mismo rendimiento total de vitamina A, sin embargo, el primer proceso fue originalmente adoptado industrialmente por Hoffmann-La Roche^(72,73) y es esencialmente el usado por los demás.

En algunas de las formulaciones de este proceso es usada la

estructura (LXV a) (Fig. 3) para el aldehído C_{14} , sin embargo, desde el punto de vista práctico esto no tiene importancia, puesto que el aldehído usado por todos los investigadores en este campo fue esencialmente el mismo.

Las materias primas para este proceso incluyen citral, el principal constituyente del aceite de limón grass, acetona y formaldehído.

El citral es primero condensado con acetona por medio de un viejo proceso bien conocido para formar pseudoionona, la cual es ciclizada, en presencia de un ácido mineral, a β -ionona que ha sido por varias décadas una sustancia comercial.

La β -ionona es convertida después, por medio de la reacción de Darzens, al aldehído C_{14} con un rendimiento mayor al 80%.

Para preparar el otro intermediario clave (LXVI) la acetona es primero condensada con formaldehído en solución débilmente básica y el producto formado es deshidratado para obtener metil vinil cetona. Esta cetona también ha sido producida industrialmente por alcoholisis de vinil acetileno.

Metil vinil cetona es después puesta a reaccionar con acetiluro de litio en amoníaco líquido en una ligera e incrementada presión de acetileno para producir el carbinol acetilénico (LXIX) con buen rendimiento.

La naturaleza peligrosa del acetileno sometido a presión, requiere construcciones cóncavas del equipo para resistir ráfagas fuertes de aire en caso de una explosión.

Se hace extenso uso de equipo de acero inoxidable y de fibra de vidrio⁽⁷⁴⁾.

El carbinol acetilénico es sometido después a un rearreglo

aniónico, en presencia de ácidos minerales diluïdos, para formar el carbinol acetilénico (LXVI). Cuando este carbinol es puesto a reaccionar por medio de la reacción de Grignard con el aldehído C_{14} , es producido el glicol acetilénico sólido C_{20} (LXVII) (P.f.59°C) con un rendimiento del 90% o más. Este glicol es selectivamente hidrogenado, usando el catalizador de paladio envenedado mencionado anteriormente, para dar un rendimiento casi cuantitativo del glicol olefínico, el cual es acetilado a 0°C con un equivalente de anhídrido acético en presencia de piridina para obtener el monoacetato del glicol C_{20} (LXVIII) (P.f.74°C).

Varios métodos han sido empleados para llevar a cabo la reacción final de deshidratación.

En el reporte original⁽⁷²⁾ fue usado yodo para efectuar la deshidratación del monoacetato del glicol C_{20} para obtener acetato de vitamina A, pero más tarde⁽⁷³⁾ se cambió por oxiclورو de fósforo en piridina y dió mejores resultados.

Rendimientos arriba del 45% fueron reportados en este paso. El rendimiento fue incrementado por recuperación del acetato del glicol C_{20} no reaccionado y retratamiento del mismo en igual forma.

Para proteger el acetato de vitamina A durante su formación, es necesario usar pequeñas cantidades de α -tocoferol, junto con el monoacetato del glicol C_{20} .

Con hidrobromuro de piridina o p-toluensulfonato de piridina en piridina o en ácido acético glacial, rendimientos altos como el 70% de acetato de vitamina A, han sido reportados⁽⁷⁵⁾.

Los rendimientos totales de vitamina A a partir de β -ionona son de 25% a 45%.

La vitamina A es comerciada en forma de acetato o de palmitato.

Pfizer ha desarrollado una preparación cristalina del acetato o del palmitato revestida con gelatina. Esta preparación es insípida e inodora y mantiene su potencia expuesta al aire a una temperatura de 45°C por un tiempo de 1000 horas⁽⁷⁶⁾. También se dice que esta preparación es más fácilmente utilizada por los seres humanos que otras preparaciones, y cuando se les da a pollos o puercos, junto con terramicina y penicilina es más fácilmente absorbida que cuando se suministra sola.

Las preparaciones sintéticas industriales de vitamina A generalmente tienen un rango de potencia de 500,000 a 1,600,000 unidades U.S.P. por gramo.

C a p í t u l o

V

CONCLUSIONES

Después de haber revisado cuidadosamente la literatura indicada, se observa que en realidad existen tres caminos posibles para la preparación de vitamina A, uno de los cuales es llevado a cabo en el campo de la industria.

La mayoría de las publicaciones coinciden esencialmente en el contenido del trabajo, presentando únicamente ligeras modificaciones en el procedimiento o en la purificación.

De superarse los inconvenientes presentados en las síntesis A y C, se podría intentar un estudio económico, que de ser favorable dejaría abierto otro camino para la producción industrial de vitamina A.

C a p í t u l o V I

B I B L I O G R A F I A

- 1.- N.D. Embree, *Ann. Rev. Biochem.*, XVI, 323 (1947).
- 2.- I. Heilbron, *J. Chem. Soc.*, 1948, 346.
- 3.- O. Isler, "**Vitamins and Hormones**", 18, 295-313 (1960).
- 4.- O. Isler, *Angew. Chem.*, 72, 948-55 (1960).
- 5.- *C.A.* 44:2484e.
- 6.- E. Kodicek, *Ann. Rev. Biochem.*, 25, 497 (1956).
- 7.- American Corporation "**The Encyclopedia Americana**", vol. 28 (1961).
- 8.- McGraw Hill "**Encyclopedia of Science and Technology**". vol. 14 (1966).
- 9.- P. Karrer, R. Morf and K. Schopp, *Helv. Chim. Acta*, 14, 1036, 1431 (1931).
- 10.- R.F. Hunter and E.G.E. Hawkins, *J. Chem. Soc.*, 1944, 411.
- 11.- P. Karrer and R. Morf, *Helv. Chim. Acta*, 16, 557, 625 (1933).
- 12.- P.D. Boyer, *Ann. Rev. Biochem.*, 24, 465 (1955).

- 13.- C.C. Kuchel, *Australasian Journal of Pharmacy*, 52, 779 (1951).
- 14.- R. Kuhn and C.J.O.R. Morris, *Ber.*, 70, 853 (1937).
- 15.- C.A. 35:3774⁶.
- 16.- H. Sobotka, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 1961 (1943).
- 17.- W.G. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 520 (1944).
- 18.- P. Karrer, *Helv. Chim. Acta*, 15, 878 (1932).
- 19.- C.A. 34:5416⁵.
- 20.- C.A. 35:3237⁸.
- 21.- C.A. 37:6657⁴.
- 22.- A.E. Finholt, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1199 (1947).
- 23.- C.A. 48:5222a.
- 24.- N.A. Milas, "Vitamins and Hormones", 5, 1 (1947).
- 25.- N.A. Milas, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2247 (1947).
- 26.- N.A. Milas, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 4275 (1948).
- 27.- C.A. 43:5374b.
- 28.- C.A. 44:1070b.
- 29.- C.A. 48:7638b.
- 30.- J.D. Cawley, *U.S. Pat.* 2, 576, 103 (Nov. 27, 1951).

- 31.- E.M. Shautz, U.S. Pat. 2, 576, 104 (Nov. 27, 1951).
- 32.- C.A. 45:10261d.
- 33.- J.F. Arens, Nature, 157, 190 (1926).
- 34.- D.A. van Dorp, Nature, 160, 189 (1947).
- 35.- C.A. 45:1546c.
- 36.- C.A. 47:2212c.
- 37.- C.A. 52:2918i.
- 38.- C.A. 52:14673d.
- 39.- C.A. 53:22068g.
- 40.- C.A. 41:7383b.
- 41.- C.A. 44:1070e.
- 42.- C.A. 49:377g.
- 43.- C.A. 44:8443a.
- 44.- I. Heilbron, J. Chem. Soc., 1949, 1823.
- 45.- C.A. 47:2212a.
- 46.- C.A. 55:27403g.
- 47.- C.A. 60:8069a.
- 48.- S. Ishikawa and Matsuura, Sci. Repts. Tokyo Burika Daigaka, 3A,

- 173 (1937).
- 49.- C.A. 37:1392³.
 - 50.- N.A. Milas U.S. Pat. 2, 369, 156 (Feb. 13, 1945).
 - 51.- C.A. 40:1216h.
 - 52.- C.A. 44:2483d.
 - 53.- J. Cymerman, J. Chem. Soc., 1942, 727.
 - 54.- N.A. Milas, J. Am. Chem. Soc., 70, 1584 (1948).
 - 55.- G.W.H. Cheeseman, J. Chem. Soc., 1949, 1516.
 - 56.- H. Lindlar, U.S. Pat. 2, 451, 740 (Oct. 19, 1948).
 - 57.- C.A. 50:15467h.
 - 58.- C.A. 51:12977c.
 - 59.- C.A. 39:5046¹.
 - 60.- C.A. 39:5043⁷.
 - 61.- C.A. 40:6126⁹.
 - 62.- C.A. 59:478g.
 - 63.- C.A. 40:681⁷.
 - 64.- C.A. 40:4032¹.
 - 65.- C.A. 47:8043e.

- 66.- J. Attenburrow, J. Chem. Soc., 1952, 1094.
- 67.- N.A. Milas, J. Am. Chem. Soc., 70, 1829 (1948).
- 68.- H. Sobotka and J. Chanley, J. Am. Chem. Soc., 71, 4136 (1949).
- 69.- C.A. 47:9362f.
- 70.- J.D. Chanley and H. Sobotka, J. Am. Chem. Soc., 71, 4140 (1949).
- 71.- Kirk-Othmer, "Encyclopedia of Chemical Technology", vol. 3 (1964).
- 72.- O. Isler, U.S. Pat. 2, 451, 739 (Oct. 19, 1948).
- 73.- O. Isler, Chem. Eng. News, 29,3962 (1951).
- 74.- C.A. 51:9083c.
- 75.- N.A. Milas, U.S. Pat. 2, 577, 538 (Dec. 4, 1951).
- 76.- Staff Report, Ind. Eng. News, 29, 1316 (1951).