



1 47196

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de la razón social suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& Co., S.A., residente en BASILEA (Suiza), por "PROCE-
DIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE HOMÓLOGOS INFERIORES
DE ÉSTERES CARBONÍlicos DE d,l-TOCOFEROLES".-

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se pueden preparar los d,l-tocoferoles (vitami-
na sintética E) por condensación de la trimetilhidroqui-
nona o de dimetilhidroquinonas con fitol o halogenuros
de fitol. Estos tocoferoles son gradualmente destrui-
5 dos bajo la influencia del oxígeno de la humedad y de
la luz. Se les pueden estabilizar por eterificación.

Ahora bien, se ha encontrado que se pueden ob-
tener ésteres del ácido carbonílico inferiores de los
d,l-tocoferoles por eterificación con homólogos infe-
10 riores carbonílicos de productos de condensación de la



trimetilhidroquinona o dimetilhidroquinona con fitol o halogenuros de fitol sin purificación previa. Los ésteres así obtenidos son luego previamente purificados, según los métodos usuales. De preferencia se recurre a una destilación en el vacío elevado. Con este procedimiento se obtienen de una manera rápida y fácil muy buenos rendimientos.

Los homólogos inferiores de ésteres carbonílicos de los tocoferoles representan líquidos aceitosos viscosos de color amarillo claro. Son estables y no se reducen por el nitrato de plata en solución en alcohol metílico y sí tan solo progresivamente por el reactivo Tollens. Por saponificación, por ejemplo con una lejía de sosa cáustica en solución de alcohol metílico bajo exclusión de aire, se pueden recuperar fácilmente los tocoferoles libres.

Los ésteres del ácido carbonílico se emplean como medicamentos.

EJEMPLO 1.-

2,3 partes de trimetilhidroquinona se suspenden en 12 partes de éter de petróleo (punto de ebullición 45-80°). Se añade una parte de cloruro de zinc en polvo anhidro, y 6,0 partes de bromuro de fitol, calentando la mezcla bajo removido intenso en el reflujo. Luego se añade agua y éter libre de peróxido. Se lava la solución etérea con lejía de sosa cáustica, ácido clorhídrico y agua, se seca con sulfato sódico y se elimina el disolvente por destilación.

Se disuelve el producto de condensación bruto en 25 partes de anhídrido acético. Agitando la solución se



introduce hidrógeno y se añade una muy pequeña cantidad de ácido sulfúrico concentrado. Se mantiene la temperatura a 40° durante dos horas, se neutraliza el ácido sulfúrico por adición de un poco de acetato sódico y se vaporiza en el vacío por completo el anhídrido acético. Se destila el radical en el vacío elevado. El éster acetilado del d,l- α -tocoferol destila a 0,3 mm a 224°. $n_D^{20} = 1,4967$.

EJEMPLO 2.-

10 partes del producto de condensación bruto, preparadas según el ejemplo 1, a partir de 8,5 partes de bromuro de fitol y 3,6 partes de trimetilhidroquinona se calientan a 45° con 40 partes de anhídrido propiónico y 0,1 partes de ácido sulfúrico durante 2 horas en una atmósfera de ácido carbónico. Después se añaden 0,2 partes de carbonato de potasa anhidro y se evapora en el vacío. El residuo es recogido en éter de petróleo, se le separa por filtración del carbonato respectivamente del sulfato de potasa y a continuación se le destila en el vacío elevado después de haber eliminado el disolvente.

Al principio una pequeña cantidad hierve debajo de 200° y luego se obtiene el propionil-d,l- α -tocoferol en forma de un líquido aceitoso, espeso de color amarillo pálido, cuyo punto de ebullición es de 228° a 0,5 mm., siendo el rendimiento de 9,4 partes. $n_D^{20} = 1,4940$.

EJEMPLO 3.-

Se condensan como en el ejemplo 1 trimetilhidroquinona y bromuro de fitol en solución en éter de petróleo por medio de cloruro de zinc. El producto de condensación bruto es calentado durante dos horas en el reflujo con 2 partes de anhídrido butírico y 4 partes de piridina



- seca. Después se añaden 4 partes de alcohol metílico y se deja reposar durante la noche. A continuación se disuelve con 10 partes de agua y se extrae repetidas veces con éter de petróleo. Se unen estos extractos, se les lava con sosa normal, ácido clorhídrico normal y agua, se elimina el disolvente por evaporación y se destila el residuo en el vacío elevado. Se separa una primera parte de éster metílico del ácido butírico. El éster de ácido butírico del d,l- α -tocoferol destila a 0,25 mm a 230°.
75. $n_D^{20} = 1,494.$
- 80.

EJEMPLO 4.-

- Se calienta una mezcla de 7,5 partes del producto de condensación obtenido a partir del bromuro de fitol y de trimetilhidroquinona según el ejemplo 1 con 6 partes de anhídrido benzóico y 20 partes de piridina durante 2 horas en un baño de aceite. Después de haber eliminado la piridina se destila el residuo en el vacío muy elevado. El éster benzoílico del d,l- α -tocoferol hierve a 255° a 0,1 mm. $n_D^{20} = 1,5243.$
- 85.

EJEMPLO 5.-

- Una mezcla de 10 partes de fitol, 5 partes de 2,6-dimetilhidroquinona y 30 partes de ácido fórmico se calienta hasta ebullición durante 3 horas en el reflujo. Después de haber eliminado el ácido fórmico por destilación el producto es recogido en el vacío con 150 partes de éter sin peróxido, siendo extraído tres veces con lejía de potasa normal, y dos veces con ácido clorhídrico normal. La solución es secada con sulfato sódico y el disolvente es eliminado por el vacío. Para completar la eterificación por medio del ácido fórmico, se calienta el residuo durante
- 90.
- 95.
- 100.



2 horas con ácido fórmico, luego se elimina este ácido por destilación en el vacío y se destila el éster remanente en el vacío muy elevado. El formil-5,7-dimetiltocol hierve a 223° a 0,1 mm.

105.

EJEMPLO 6.-

La solución del producto de condensación obtenido a partir de 200 partes de fitol, 100 partes de trimetilhidroquinona en 500 partes de éter y 1000 partes de bencena en presencia de 50 partes de cloruro de zinc y una

110.

corriente rápida de ácido clorhídrico gaseoso seco a 50°, se seca después de haber extraído el cloruro de zinc por lavado con agua, secando después. El residuo es calentado en un baño de aceite durante 2 horas a 150° en una atmósfera de ácido carbónico con 300 partes de anhídrido

115.

acético y luego se destila en el vacío. Después de haber eliminado el anhídrido acético, se destila en el vacío muy elevado y se obtienen 215 partes de acetato de d,l- α -tocoferol puro.

N O T A

120.

Es objeto de esta patente de invención que se solicita "Procedimiento para la preparación de homólogos inferiores de ésteres carbonílicos de d,l-tocoferoles", que se caracteriza y define por las reivindicaciones siguientes que constituyen su novedad y sobre las cuales ha de

125.

recaer la propiedad y explotación exclusiva:

1. Procedimiento para la preparación de homólogos inferiores de ésteres carbonílicos de d,l-tocoferoles, que consiste en eterificar los homólogos inferiores con los productos de condensación brutos de trimetil - o dimetil-



130 hidroquinona con el fitol o halogenuros de fitil y a purificar los ésteres así obtenidos por los métodos conocidos.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en destilar los ésteres en el vacío muy pronunciado.

135 3.- Procedimiento para la preparación de homólogos inferiores de ésteres carbonílicos de d,l-tocoferoles.

La presente memoria consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 28 Octubre 1939.- Año de la Victoria.-