



5. SEPTEMBER 1961

266986

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

por "UN PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA LA PREPARACION DE DELTA-TOCOFEROL", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de delta-tocoferol. Más particularmente, el procedimiento de este invento se refiere a la preparación de delta-tocoferol por 1) diazoación de 4-hidroxi-3-metil-anilina en un medio ácido, 2) conversión de la sal diazónica así preparada en su correspondiente derivado monoacilado, por reacción con un ácido alcanóico inferior, 3) reacción del derivado monoacilado, en presencia de un agente de condensación ácido, con isofitol o fitol, y 4) saponificación consecutiva del producto de condensación resultante.



260000

5. El material de partida necesario, la 4-hidroxi-3-metil-anilina, puede prepararse a base de p-nitroso-o-cresol por hidrogenación en presencia de níquel Raney. La reacción se lleva a cabo apropiadamente en una solución alcohólica, y la solución resultante, después de eliminar por filtración el catalizador, puede emplearse directamente en el procedimiento de este invento.

10. La diazoación de la 4-hidroxi-3-metil-anilina, que se desarrolla en la primera etapa del procedimiento de este invento, se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un diluyente inerte, por ejemplo un alcohol o ácido acético glacial, a temperatura de 0° aproximadamente a 5° C aproximadamente. El medio ácido necesario se obtiene apropiadamente por adición al diluyente inerte de uno o más ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc. Sin embargo, cuando se emplea como diluyente ácido acético glacial, no hay necesidad de añadir un ácido mineral. A la solución ácida de 4-hidroxi-3-metil-anilina se añade en pequeña cantidad un nitrito, por ejemplo nitrito de isoamilo o nitrito sódico. Efectuando diazoación en solución alcohólica, la solución diazónica que entonces se forma puede precipitarse por dilución con éter.

25. En la segunda etapa de la reacción del procedimiento de este invento, la sal diazónica obtenida se calienta en presencia de un ácido alcanólico inferior, en atmósfera de nitrógeno, para formar el correspondiente 4-alcanoiloxi inferior-o-cresol. El ácido alcanólico inferior empleado es de preferencia el ácido acético y/o propiónico. Esta etapa de la reacción es deseable efectuar.

30.



256886

tuarla a temperaturas superiores a unos 50°C, de preferencia de 70° aproximadamente a 80° aproximadamente. El 4-alcanoiloxi inferior-o-cresol puede aislarse de la mezcla reaccional según métodos conocidos; por ejemplo, por extracción de la mezcla reaccional con éter, lavado de la solución etérea y eliminación del éter por evaporación.

5.

En la tercera etapa de la reacción, el 4-alcanoiloxi inferior-o-cresol se condensa, en presencia de un agente de condensación ácido, con isofitol o fitol, Esta reacción se lleva a cabo de preferencia a temperatura inferior a 80°C. Los ejemplos de agentes condensantes ácido incluyen haluros metálicos, tales como el cloruro de zinc, el eterato de trifluoruro bórico, en especial

10.

el eterato dietílico de trifluoruro bórico, y mezclas de dichos componentes con la mezcla que es particularmente apropiada. Cuando esta reacción se lleva a cabo en condiciones más enérgicas, por ejemplo a mayor temperatura, durante tiempo más prolongado o en presencia de un eterato de trifluoruro bórico, la condensación y la ciclización se desarrollan en una sola etapa reaccional.

15.

Cuando la condensación se lleva a cabo en condiciones más moderadas, por ejemplo a temperatura inferior, en presencia de cloruro de zinc, es necesario someter el producto de condensación a un tratamiento más eficaz, por ejemplo con eterato de trifluoruro bórico. En un procedimiento preferido la condensación se lleva a cabo en presencia de uno de los agentes condensantes ácidos antes mencionados, con adición de ácido acético. Para reducir al mínimo las

20.

reacciones secundarias, se evita calentar la mezcla reac-

25.

30.



cional por encima de los 40°C. 266986

28A

- La cuarta etapa, o sea la saponificación del producto de condensación obtenido antes, se lleva a cabo por tratamiento con un ácido, de preferencia un ácido mineral, por ejemplo el ácido sulfúrico, y de preferencia se efectúa también en presencia de un disolvente orgánico, por ejemplo el dioxano. Según un procedimiento alternativo, la saponificación se efectúa por reacción con un hidruro metálico, por ejemplo hidruro de litio y aluminio o un compuesto Grignard.

EJEMPLO

- Se disuelven en 200 cc de alcohol 6,1 g de 4-hidroxi-3-metil-anilina, y la solución resultante se trata con 5,4 g de ácido sulfúrico concentrado. Luego se enfría esta mezcla hasta 0°C y se le añaden gota a gota y con agitación 5,9 g de nitrito de isoamilo. Al final de la adición, se agita la mezcla durante una hora más a temperatura de 0° a 5°C, luego se la diluye con 1,2 litros de éter y se separa por filtración el cloruro de diazónio, que precipita en agujas finas. El precipitado se lava con éter y luego se añaden 200 cc de ácido acético glacial. Se calienta la mezcla lentamente hasta 70°C, con lo que se produce la solución completa y empieza el desprendimiento de nitrógeno. Al cabo de 12 horas aproximadamente el desprendimiento de nitrógeno está terminado, y entonces se diluye la mezcla reaccional con 2 litros de agua y se extracta con éter. La solución etérea se lava con agua, con solución diluída de bicarbonato sódico y otra vez con agua. Después de secar y de eliminar el éter por destilación, se obtiene 4-acetoxi-o-cresol rojo, que se

266986 38



recristaliza en benceno/éter de petróleo para obtener laminillas o agujitas incoloras, de punto de fusión 97-98°C, máximo de absorción ultravioleta a 278 m μ , $E_1^1 = 139$ (en alcohol).

5. Se mezclan entre sí 1,66 g de 4-acetoxi-o-cresol, 3 g de isofitol, 0,8 g de cloruro de zinc, 16 cc de éter, 0,15 cc de ácido acético glacial y 0,15 cc de eterato de trifluoruro bórico. La solución límpida resultante se evapora en un baño de calentamiento a 80°, bajo vacío de bomba de agua, y el residuo se calienta a 80° durante 1,5 horas aproximadamente. Luego se diluye el residuo con agua y éter de petróleo (punto de ebullición 60-90°C) y se lava la solución de éter de petróleo con agua, con solución diluída de bicarbonato sódico y otra vez con agua. Luego se seca la solución etérea y se evapora el disolvente para obtener 4,1 g del producto de condensación, que entonces se hierve en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas con 40 cc de dioxano, 5 cc de agua y 5 cc de ácido sulfúrico concentrado para efectuar la saponificación. Después del enfriamiento, el producto de condensación saponificado se diluye con 600 cc de agua, se extracta con éter de petróleo (60-90°C) y la solución de éter de petróleo se lava con agua y luego con solución saturada de cloruro sódico.
- 10.
15. Después de evaporar el éter de petróleo, se obtienen 3,85 g de dl-delta-tocoferol rojo, con máximo de absorción ultravioleta a 294-296 m μ , $E_1^1 = 61$ (en éter de petróleo). Se purifica este producto por cromatografía sobre óxido de aluminio (actividad I con 7% de agua) y destilación en alto vacío, con lo que se obtiene un aceite viscoso incoloro, de máximo de absorción ultravioleta a 294-296 m μ , $E_1^1 = 89$ (en éter de petróleo).
- 20.
- 25.
- 30.



N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza Nº 4963/60 del 29 de abril de 1.960.

5. 1. Un procedimiento mejorado para la preparación de delta-tocoferol, que comprende las etapas de diazoar 4-hidroxi-3-metil-anilina en un medio ácido, tratar la sal diazónica resultante con un ácido alcanólico inferior, para formar el correspondiente 4-alcanoiloxi inferior-o-cresol, hacer reaccionar el o-cresol, en presencia de un agente condensate ácido, con un compuesto elegido en el grupo constituido por el isofitol y el fitol, y saponificar el producto de condensación resultante.
10. 2. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el ácido alcanólico inferior es el ácido acético.
15. 3. Un procedimiento en conformidad con lo definido en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que la reacción de la sal diazónica con un ácido alcanólico inferior se lleva a cabo a temperatura de 70° aproximadamente a 80°C aproximadamente.
20. 4. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el agente condensate ácido es cloruro de zinc en ácido acético glacial.
25. 5. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el agente condensate ácido es eterato de trifluoruro bórico.



200985

6. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el agente condensante ácido es una mezcla de cloruro de zinc en ácido acético glacial y eterato de trifluoruro bórico.

5. 7. Un procedimiento mejorado para la preparación de delta-tocoferol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria de consta de siete páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10. Madrid, a 28 de abril de 1.961.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.

p. a.

J. JOSE IGERN MONTALLES
P.P.