



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLAS. <u>C07</u>
SUBCLASE <u>D</u>

P A T E N T E

377652

D E

I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE ALFA-TOCOFERIL-
QUINONA", a favor de la firma francesa SOCIETE D'ALIMENTA-
TION ET DE RECHERCHES BIOLOGIQUES S.A.R.B., residente en
28, rue Legendre - PARIS 17^e (Francia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La alfa-tocoferil-quinona es un producto de la oxida-
ción cuidadosa del alfa-tocoferol.

Para preparar estos derivados se conocen dos méto-
dos sencillos:

5. - El primero, publicado en la revista alemana
Zeitschrift für physiologische Chemie, 1939, 257, 173, con-
siste en utilizar como oxidante el nitrato de plata.
- El segundo, publicado en la revista Helvetica
Chemica Acta, 1940, 23, 455, preconiza el empleo del clo-
10. ruro de oro.

Estos dos reactivos son onerosos, lo que limita la
utilización de ambos métodos.



Otro método consiste en utilizar como oxidante el cloruro de hierro, que es un producto barato. Este método se ha publicado en la revista "Science", 1952, 116, 34. Oxidando el alfa-tocoferol por medio del cloruro de hierro, se obtiene la formación de varios compuestos de oxidación. Si se procede a esta operación de manera cuidadosa, utilizando dos disolventes no miscibles y una cantidad limitada de oxidante y repitiendo varias veces la operación, se puede lograr la formación de alfa-tocoferil-quinona pura, como ya se ha expuesto en la patente norteamericana Nº 2.856.414 del 19 de junio de 1956.

Esta técnica es muy laboriosa, exige varias decantaciones y varias operaciones de oxidación y, por su complejidad, resulta onerosa para la aplicación industrial.

El presente invento se refiere a un procedimiento para fabricar la alfa-tocoferil-quinona por oxidación cuidadosa del alfa-tocoferol. El procedimiento consiste en añadir a la solución de alfa-tocoferol, progresivamente, con agitación y en frío, un agente oxidante suave (como el nitrato férrico) en solución en un disolvente miscible con el disolvente de la solución de alfa-tocoferol o en un disolvente común para ambos productos (como el alcohol metílico), diluir, al final de la reacción suscitada por la puesta en contacto de ambas soluciones y que tiene por efecto la formación de alfa-tocoferil-quinona, la mezcla reaccional en un gran volumen de agua y, por último, extraer la alfa-tocoferil-quinona por medio de un disolvente de extracción no hidrosoluble y más ávido de este producto que los disolventes citados antes (por ejemplo, éter etílico o cloruro de metileno), el cual luego se decanta y evapora. La cinética de la reacción es



lo suficiente lenta a la temperatura ambiente para que se pueda regular con facilidad la reacción y evitar la formación de productos de oxidación extraños.

5. No obstante, se ha comprobado que este procedimiento puede dejar substanciales vestigios de sal férrica en el producto obtenido. Ahora bien, esta sal férrica podría crear, a la larga, productos de descomposición de la alfa-tocoferil-quinona. Se recomienda pues neutralizar esta sal férrica bloqueándola o convirtiéndola en sal ferrosa, sin propiedad oxidante.

10. De preferencia, para eliminar cualquier residuo eventual de sal férrica, la alfa-tocoferil-quinona que se ha extraído se trata por medio de un reductor (como el tiosulfato sódico) diluido en agua, el cual neutraliza la sal férrica transformándola en sal ferrosa.

15. El tiosulfato puede hallarse en el agua de lavado en proporción, por ejemplo, de 0,1% en peso.

20. Según una variante, la alfa-tocoferil-quinona extraída se trata por medio de un agente quelante (como el ácido oxálico), el cual tiene por efecto neutralizar la sal férrica bloqueándola.

El ácido oxálico puede hallarse en el agua de lavado en proporción, por ejemplo, de 0,1% en peso.

25. El producto así preparado presenta todas las características de la alfa-tocoferil-quinona prácticamente pura. En la cromatografía de capa delgada, el producto aparece homogéneo y, en solución en diversos disolventes, en R_f es idéntico al de la alfa-tocoferil-quinona.

30. En todo caso, el invento se comprenderá bien mediante la descripción siguiente de dos ejemplos de puesta en prác-



tica del procedimiento.

EJEMPLO I

Se preparan:

5. 12 kg de alfa-tocoferil base, disueltos en 50 litros de alcohol etílico de 95^o, desnaturalizado,

y

25 kg de nitrato férrico de 9H₂O, disueltos en 50 litros de alcohol etílico de 95^o, desnaturalizado.

10. Ambas soluciones se llevan por separado a 23^o centígrados.

15. Se deja caer lentamente la solución de nitrato férrico en la solución de alfa-tocoferol, agitada mecánicamente. El tiempo de introducción es de 20 minutos, y se prosigue la agitación por 10 minutos todavía. El tiempo total de reacción es pues de 30 minutos. Luego se vierten 15 litros de éter etílico codex en la solución y se pasa el conjunto a una decantadora. Se añaden 100 litros de agua y se decanta el éter, arrastrando la alfa-tocoferil-quinona formada, que queda en solución. Se lava por dos veces esta fase etérea con agua pura y una vez con agua que contiene 20. en disolución 0,1% de tiosulfato sódico como agente reductor. Luego se procede a dos últimos lavados con agua, se seca la solución etérea sobre sulfato sódico anhidro y se la filtra. A continuación se elimina el éter por evaporación 25. en vacío y a temperatura prudente.

30. La alfa-tocoferil-quinona obtenida en forma de aceite de color amarillo anaranjado da un título de 98% de pureza. La cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice y utilizando una solución de benceno-cloroformo 50/50 resulta prácticamente homogéneo; solo subsiste un vestigio de alfa-

377652¹⁶



-tocoferol.

EJEMPLO 2

Se preparan:

12 kg de alfa-tocoferol base disueltos en 50 cc de metanol

5.

y

25 kg de nitrato férrico de $9H_2O$ disueltos en 50 litros de metanol.

10.

Se llevan ambas soluciones por separado a 23^o centígrados y se deja caer despacio la solución de nitrato férrico en la solución de alfa-tocoferol, agitada mecánicamente. Esta introducción se efectúa en 20 minutos y se prosigue la agitación por 10 minutos todavía. El tiempo total de reacción es pues de 30 minutos.

15.

Luego se vierten 15 litros de cloruro de metileno en la solución y se pasa todo ello a una máquina decantadora.

Se añaden 100 litros de agua y se decanta el cloruro de metileno, arrastrando la alfa-tocoferil-quinona formada, que queda en solución.

20.

Esta solución de alfa-tocoferil-quinona en cloruro de metileno se lava dos veces con agua pura y una vez con agua que contiene, en disolución, 0,1% de ácido oxálico como agente quelante. Luego se procede otra vez a dos últimos lavados con agua.

25.

La solución lavada de alfa-tocoferil-quinona en cloruro de metileno se seca a continuación sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra por evaporación en vacío a temperatura prudente.

30.

Los disolventes que pueden utilizarse para el alfa-tocoferol son todos alcoholes solubles en agua al propio nitrato férrico puede ser disuelto en agua y en todos los alco-



holes solubles en agua.

Los disolventes para la extracción pueden ser todos los disolventes no miscibles con el agua y de punto de ebullición bajo, como, por ejemplo, el éter isopropílico, el éter etílico, el cloruro de metileno, el cloroformo, el éter de petróleo, el benceno y el pentano.

5.

Para los lavados, pueden utilizarse el agua pura y soluciones que contengan un quelante del hierro, como el EDTA y el ácido oxálico, o un reductor orgánico o inorgánico, como la hidroquinona, el pirogalol, los tiosulfatos, los hidrosulfitos y los hiposulfitos, que facilitan la eliminación de los vestigios de hierro férrico de la solución orgánica que contiene la alfa-tocoferil-quinona.

10.

Como es lógico, el invento no se limita a las solas modalidades de puesta en práctica de este procedimiento que han sido descritas aquí a título de ejemplo no limitativo, sino que, por el contrario, abarca todas las variantes de realización.

15.

= . =

20.

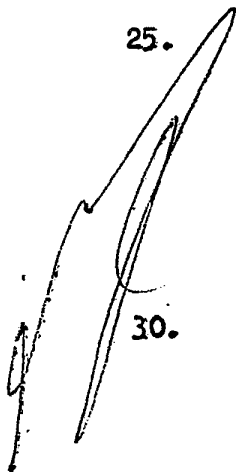
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente francesa nº 69 11.683 del 24 de abril de 1.969.

25.

1.- Procedimiento para la fabricación de alfa-tocoferil-quinona por oxidación cuidadosa de alfa-tocoferol, caracterizado por añadirse a la solución de alfa-tocoferol, progresivamente, con agitación y en frío, un agente oxidante suave (como el nitrato férrico) disuelto en un disolvente

30.





- miscible con el disolvente de la solución de alfa-tocoferol o en un disolvente común a ambos productos (como el alcohol metílico), diluirse, al final de la reacción suscitada por la puesta en contacto de ambas soluciones y que tiene por
5. efecto la formación de alfa-tocoferil-quinona, la mezcla reaccional en un gran volumen de agua y, por último, extraerse la alfa-tocoferil-quinona por medio de un disolvente de extracción no hidrosoluble y más ávido de este producto que los disolventes citados antes (por ejemplo, éter etílico o
10. cloruro de metileno), que luego se decanta y se evapora.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el disolvente del alfa-tocoferol es un alcohol soluble en agua.

15. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que el disolvente extracción de la alfa-tocoferil-quinona es un disolvente no miscible con el agua y de punto de ebullición bajo (como el éter isopropílico, el éter etílico, el cloruro de metileno, el cloroformo, el éter de petróleo, el benceno y el pentano).

20. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el agente reductor utilizado para neutralizar la sal férrica es un reductor orgánico e inorgánico (como la hidroquinona, el pirogalol, los tiosulfatos, los hidrosulfitos y los hiposulfitos) en solución al 0,1% aproximadamente en el agua de lavado.

25. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el agente quelante utilizado para neutralizar la sal férrica es un quelador del hierro (como el SDTA y el ácido oxálico) en disolución al 0,1% aproximadamente en el agua de lavado.
- 30.

9:37:33

- 8 -

377652



18 MAR 1970

6.- Procedimiento para la fabricación de alfa-tocoferil-quinona.

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

5.

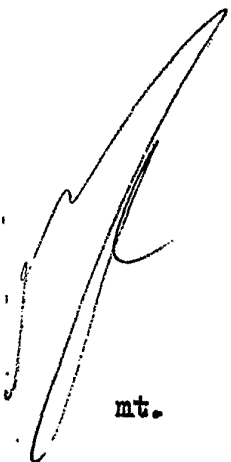
Madrid, a

18 MAR. 1970

p. a.

JAIME ISEEN


~~Firmado por JOSE F. NIETO~~


mt.