



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 552**

51 Int. Cl.:
C07D 311/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03815069 .4**

96 Fecha de presentación : **22.12.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1583753**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.10.2005**

54 Título: **Proceso para la fabricación de acetato de α -tocoferilo.**

30 Prioridad: **13.01.2003 EP 03000493**
23.10.2003 EP 03024288

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2010

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

72 Inventor/es: **Bonrath, Werner;**
Dittel, Claus;
Netscher, Thomas;
Pabst, Thomas y
Giraudi, Lisa

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

Proceso para la fabricación de acetato de α -tocoferilo.

La presente invención se refiere a un proceso nuevo para la fabricación de acetato de α -tocoferilo.

Las síntesis industriales de la vitamina E, α -tocoferol, están basadas en la reacción de 2,3,5-trimetildroquinona (TMHQ) con (iso)fitol o haluros de fitilo, véase, p. ej., Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry Vol. A27, VCH (1996), págs. 478-488. La TMHQ se puede obtener a partir de cetoisoforona vía el diacetato de 2,3,5-trimetilhidroquinona, p. ej., como se describe en EP-A 0 850 910, EP-A 0 916 642, EP-A 0 952 137 o EP-A 1 028 103, y la saponificación de este último.

EP-A 0 658 552 también presenta un proceso para la fabricación de α -tocoferol y derivados de este, donde se emplean fluorosulfonatos $[M(RSO_3)_3]$, nitratos $[M(NO_3)_3]$ y sulfatos $[M_2(SO_4)_3]$ como catalizadores, donde M representa un átomo de Sc, Y o lantánido, y R representa flúor, un grupo alquilo inferior fluorado o un grupo arilo que puede estar sustituido por uno o más átomos de flúor. La reacción se lleva a cabo en un disolvente que es inerte al catalizador y a los materiales de partida, a derivados de TMHQ y de alcohol alílico o alcoholes ceníficos, como fitol o isofitol, siendo ejemplos del disolvente los hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos y ésteres alifáticos. Preferentemente, se emplean derivados de alcohol alílico o alcoholes alquéníficos en un exceso molar de un 4% o un 10% en comparación con TMHQ.

Debido a que el α -tocoferol es lábil en condiciones oxidantes, se suele convertir en su acetato que es más estable y más fácil de manipular. Así pues, la fabricación de la forma comercial habitual de la vitamina E, es decir, acetato de α -tocoferilo, implica el paso adicional de esterificación del α -tocoferol (como se obtiene de la reacción de TMHQ con (iso)fitol o haluros de fitilo).

Un ejemplo de esto último es el proceso descrito en DE-OS 2 160 103, en el que se hace reaccionar (iso)fitol o un haluro de fitilo con TMHQ o 2,3,6-trimetilhidroquinona-1-acetato en presencia de hierro o cloruro ferroso y cloruro de hidrógeno. En todos los casos se obtiene α -tocoferol el cual se debe convertir en su acetato en otro paso. Lo mismo se aplica cuando se emplean catalizadores ácidos sólidos como los que se presentan en DE-OS 24 04 621. Incluso si se emplea 2,3,6-trimetilhidroquinon-1,4-diacetato como material de partida, como en el proceso conforme a DE-A 100 11 402, se obtiene α -tocoferol en una cantidad significativa, de forma que se requiere una acetilación parcial adicional, ya que el α -tocoferol y el acetato de α -tocoferol no se pueden separar fácilmente por destilación.

Schneider *et al.*, Applied Catalysis A: General, vol. 220, p.51-58 (2001) presenta un método para sintetizar α -tocoferol a partir de trimetilhidroquinon-diacetato, -1-monoacetato o trimetilhidroquinona con la adición de isofitol por catálisis con Nafion.

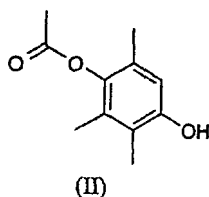
WO 96/19288 presenta un catalizador de Nafion alternativo retenido en un óxido metálico poroso y estos óxidos metálicos pueden comprender compuestos de óxidos metálicos o semimetálicos, tales como p. ej., óxidos de itrio o cobre. Sin embargo, no incluye la fabricación de acetato de α -tocoferol de la presente invención.

Inoue *et al.*, J. Organ. Chem., vol. 52, p. 5495-5497 (1987) presenta la producción de ésteres de α -tocoferol en la que el mono- o diéster de una hidroquinona se hace reaccionar con un derivado de alcohol alílico o un alcohol alílico, es decir, fitoles, en presencia de haluros de cinc y ácidos que liberan protones.

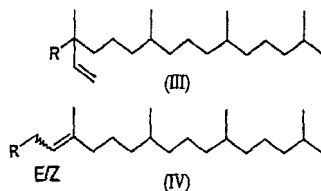
Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para la fabricación de acetato de α -tocoferol partiendo de 2,3,6-trimetilhidroquinon-1-acetato en presencia de un catalizador, en el que se evita un paso adicional de acetilación.

El objeto es conseguir un nuevo enfoque para la fabricación de acetato de α -tocoferol (TCPA). De acuerdo con este enfoque, se hace reaccionar 2,3,6-trimetilhidroquinon-1-acetato (TMHQA) con fitol (PH), isofitol (IP) o un derivado de (iso)fitol para obtener TCPA o 3-fitol-2,5,6-trimetilhidroquinon-1-acetato (PTMHQA), momento en el que este último se somete al cierre del anillo para obtener TCPA.

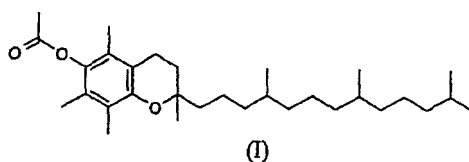
Así pues, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un proceso que comprende hacer reaccionar TMHQA representado por la fórmula II



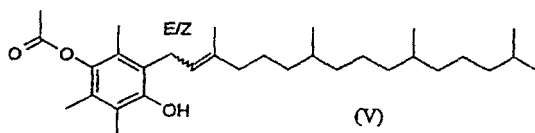
con un compuesto seleccionado del grupo conformado por fitol (fórmula IV, con R = OH), isofitol (fórmula III, con R = OH) y derivados de (iso)fitol representados por las siguientes fórmulas III y IV con R = C₂₋₅alcanoiloxi, benzoiloxi, metanosulfoniloxi (= mesiloxi), bencenosulfoniloxi o toluenosulfoniloxi (=tosiloxi), preferentemente seleccionados del grupo conformado por fitol, isofitol y derivados de (iso)fitol representados por las siguientes fórmulas III y IV con R = acetiloxi o benzoiloxi, más preferentemente seleccionados del grupo conformado por fitol e isofitol, más preferentemente con isofitol,



en presencia de un catalizador de fórmula $M^{n+}(R^1SO_3^-)_n$, donde M^{n+} es un catión metálico de plata, cobre, galio, hafnio o de tierras raras, n es la valencia del catión M^{n+} y R^1 es flúor, C₁₋₈alquilo perfluorado o arilo perfluorado, para obtener acetato de α -tocoferol representado mediante la siguiente fórmula I.



En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso que comprende hacer reaccionar TMHQA con un compuesto seleccionado del grupo conformado por fitol, isofitol y derivados de (iso)fitol representados por las fórmulas III y IV, como se definieron anteriormente con las mismas preferencias, en presencia de un catalizador de fórmula $M^{n+}(R^1SO_3^-)_n$, donde M^{n+} , n y R^1 son como los definidos anteriormente, para obtener 3-fitol-2,5,6-trimetilhidroquinon-1-acetato representado por la fórmula V



y/o un isómero de doble enlace de este y ciclar el 3-fitol-2,5,6-trimetilhidroquinon-1-acetato y/o un isómero de doble enlace de este (como se explica a continuación) obtenido para producir acetato de α -tocoferol.

En lo referente al sustituyente R: el término “C₂₋₅alcanoiloxi” contempla C₂₋₅alcanoiloxi lineal y C₄₋₅alcanoiloxi ramificado. Los ejemplos preferidos de “C₂₋₅alcanoiloxi” son acetiloxi, propioniloxi y pivaloiloxi.

En lo referente al catión metálico M^{n+} : los ejemplos de tierras raras que pueden estar presentes en el catalizador para emplear en la presente invención son Sc³⁺, Y³⁺, Lu³⁺, La³⁺, Ho³⁺, Tm³⁺, Gd³⁺ y Yb³⁺. Los cationes preferidos son Ag⁺, Cu⁺, Ga³⁺, Sc³⁺, Lu³⁺, Ho³⁺, Tm³⁺, Yb³⁺ y Hf⁴⁺, son especialmente preferidos Ag⁺, Ga³⁺, Sc³⁺ y Hf⁴⁺.

En lo referente al sustituyente R¹: el término “C₁₋₈perfluoroalquilo” incluye C₁₋₈perfluoroalquilo lineal y C₃₋₈perfluoroalquilo ramificado. Preferentemente, C₁₋₈perfluoroalquilo es trifluorometilo, pentafluoroetilo o nonafluoro-n-butilo, más preferentemente trifluorometilo o nonafluoro-n-butilo y más preferentemente trifluorometilo.

Un ejemplo preferido para “perfluoroarilo” es perfluorofenilo, que puede estar mono o multisustituido con trifluorometilo. Un perfluoroarilo más preferido es perfluorofenilo.

El catalizador de la fórmula $M^{n+}(R^1SO_3^-)_n$ se puede obtener p. ej. conforme a los procedimientos descritos en US 3.615.169 o en el Journal of Organometallic Chemistry 2001, 624, 392-394. El catalizador Gd(F₃CSO₃)₃ p. ej. se puede obtener conforme a un procedimiento descrito por Moulay El Mustapha Hamidi y Jean-Louis Pascal en Polyhedron 1994, 13(11), 1787-1792. Gd(F₃CSO₃)₃ también se puede adquirir de Aldrich (en Buchs, Suiza), así como también Sc(F₃CSO₃)₃, La(F₃CSO₃)₃, Ho(F₃CSO₃)₃, Tm(F₃CSO₃)₃, Yd(F₃CSO₃)₃, F₃CSO₃Ag, complejo de benceno y F₃CSO₃Cu, y Hf(F₃CSO₃)₄·H₂O. Y(F₃CSO₃)₃ y Lu(F₃CSO₃)₃ se puede adquirir de Fluka (en Buchs, Suiza). Ga(F₃CSO₃)₃ se puede adquirir de Acros Organics (en Geel, Bélgica).

El material de partida TMHQA se puede obtener p. ej. por hidrólisis selectiva de 2,3,5-trimetilhidroquinona-diacetato como se describe en EP 1 239 045. Los compuestos de (iso)fitol se pueden obtener por procesos convencionales con los que estará familiarizado el experto en la materia. El fitol y sus derivados representados en la fórmula IV se pueden emplear como una mezcla de E/Z así como también la forma E pura o Z pura. Se prefiere el uso de fitol y sus derivados representados por la fórmula IV como mezclas E/Z.

Aunque se prefiera la fabricación de acetato de (holo-*rac*)- α -tocoferilo, la invención no se limita a la fabricación de esta forma estérica particular y se pueden obtener otras formas estéricas empleando fitol, isofitol o un derivado de estos como material de partida en la forma isomérica apropiada. Así pues, se obtendrá acetato de (*RS*, *R*, *R*)- α -tocoferilo cuando se emplee (*R,R*)-fitol, (*R,R,R*)-isofitol o (*S,R,R*)-isofitol, (*RS,R,R*)-isofitol o un derivado de (iso)fitol apropiado.

En una realización especialmente preferida de la invención, TMHQA se hace reaccionar con fitol y/o isofitol, más preferentemente con isofitol, y si se requiere, el producto intermedio PTMHQA y/o un isómero de doble enlace de este se cicla para obtener acetato de α -tocoferilo.

El catalizador de fórmula $M^{n+}(R^1SO_3^-)_n$, que es estable frente a disolventes próticos tales como metanol, etanol y agua, se puede emplear en forma sólida, así como también en solución o en suspensión, por lo cual se puede emplear agua o un disolvente orgánico polar, como un carbonato cíclico, como disolvente o medio de dispersión. La concentración de catalizador en la solución no es crítica. Si la reacción se lleva a cabo en un sistema bifásico de disolventes (véase a continuación), el catalizador se puede recuperar de la fase polar después de la reacción. Preferentemente, el catalizador se emplea en forma sólida.

Los ejemplos de disolventes adecuados para la reacción de TMHQA con compuestos representados por las fórmulas III y/o IV para obtener PTMHQA (e isómeros de doble enlace de estos)/TCPA de acuerdo con la presente invención son disolventes apróticos apolares tales como hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos y mezclas de estos, preferentemente hidrocarburos alifáticos, así como también disolventes apróticos polares como carbonatos alifáticos y cíclicos, ésteres alifáticos y ésteres cíclicos (lactonas), cetonas alifáticas y cíclicas, y mezclas de estos.

Los ejemplos preferidos de hidrocarburos alifáticos son alcanos de C_5 a C_{15} cíclicos, ramificados o lineales. Se prefieren particularmente alcanos de C_6 a C_{10} cíclicos, ramificados o lineales, se prefieren especialmente el hexano, heptano, octano, ciclohexano y metilciclohexano o mezclas de estos. Los ejemplos preferidos de hidrocarburos aromáticos son benceno, tolueno, o-, m- y p-xileno y mezclas de estos. El disolvente apolar más preferido es el heptano.

Los ejemplos preferidos de carbonatos alifáticos y cíclicos son carbonato de etileno, carbonato de propileno y carbonato de 1,2-butileno. Los ejemplos preferidos de ésteres alifáticos y ésteres cíclicos (lactonas) son acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y γ -butirolactona. Los ejemplos preferidos de cetonas alifáticas y cíclicas son cetona dietílica, cetona isobutil metílica, ciclopentanona e isoforona. Se prefieren especialmente los carbonatos cíclicos y las lactonas, especialmente carbonato de etileno, carbonato de propileno y γ -butirolactona. Los carbonatos más preferidos son los carbonatos cíclicos, especialmente carbonato de etileno y carbonato de propileno, y mezclas de estos.

Se prefieren los sistemas de disolventes bifásicos que comprenden disolventes polares y apolares.

Los ejemplos de disolventes apolares en dichos sistemas de disolventes bifásicos son los disolventes apolares mencionados anteriormente.

Los ejemplos de disolventes polares en dichos sistemas de disolventes bifásicos son los disolventes polares mencionados anteriormente.

Los sistemas de disolventes bifásicos más preferidos son mezclas de carbonato de etileno y/o carbonato de propileno, y hexano, heptano u octano, especialmente mezclas de carbonato de etileno y heptano, mezclas de carbonato de propileno y octano, y mezclas de carbonato de etileno, carbonato de propileno y heptano.

El cociente molar de TMHQA respecto a un compuesto representado por la fórmula III y/o IV en la mezcla de reacción varía convenientemente de aproximadamente 3 : 1 a aproximadamente 0.8 : 1, preferentemente de aproximadamente 2 : 1 a aproximadamente 1 : 1, más preferentemente de aproximadamente 1.75 : 1 a aproximadamente 1 : 1.

La cantidad del catalizador $M^{n+}(R^1SO_3^-)_n$ empleada en función de la cantidad de TMHQA o del compuesto representado por la fórmula III o IV, dependiendo de cuál se emplee en cantidad molar menor. Normalmente, la cantidad relativa del catalizador de la fórmula $M^{n+}(R^1SO_3^-)_n$ respecto a la cantidad de TMHQA o el compuesto representado por la fórmula III o IV es de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 1% mol, preferentemente de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.1% mol, más preferentemente de aproximadamente 0.003 a aproximadamente 0.1% mol. Dichas cantidades catalíticas de $M^{n+}(R^1SO_3^-)_n$ son suficientes para obtener rendimientos elevados del producto deseado. En este contexto, se debe interpretar que la expresión "cantidad de $M^{n+}(R^1SO_3^-)_n$ " se refiere al peso de $M^{n+}(R^1SO_3^-)_n$ puro presente, aunque el catalizador puede ser impuro y/o estar en forma de aducto con un disolvente.

La cantidad de disolvente orgánico empleada es convenientemente de aproximadamente 0.25 ml a aproximadamente 6 ml, preferentemente de aproximadamente 0.5 ml a aproximadamente 3 ml, basada en 1 mmol del compuesto representado por la fórmula III o IV, dependiendo de cuál se emplee, representando estas cantidades la cantidad total de disolvente, es decir, independientemente de que la reacción se lleve a cabo en una única fase (un único disolvente o una mezcla de disolventes) o en un sistema de disolventes bifásico.

Si el proceso se lleva a cabo en un sistema de disolventes bifásico, el cociente de volumen del disolvente apolar respecto al disolvente polar entra convenientemente dentro del rango de aproximadamente 1 : 5 a aproximadamente 30 : 1, preferentemente de aproximadamente 1 : 3 a aproximadamente 20 : 1, más preferentemente de aproximadamente 10 : 1 a aproximadamente 15 : 1.

Se descubrió que el carbonato cíclico empleado en los sistemas de disolventes bifásicos se podía reciclar varias veces.

La reacción de alquilación se lleva a cabo de forma conveniente a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 160°C, preferentemente de aproximadamente 80°C a aproximadamente 150°C, más preferentemente de aproximadamente 105 a aproximadamente 150°C y aún más preferentemente de aproximadamente 125 a aproximadamente 145°C.

La reacción se lleva a cabo de forma conveniente a presión atmosférica.

Es más, el proceso se lleva a cabo de forma conveniente en una atmósfera de un gas inerte, preferentemente nitrógeno o argón gaseoso.

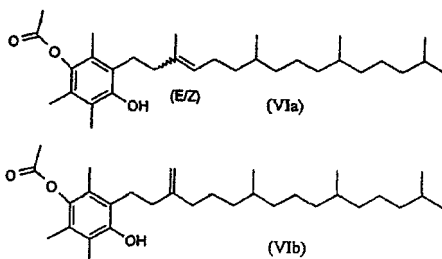
El proceso de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo de forma discontinua o continua y, en general, de una forma muy simple desde un punto de vista operacional, por ejemplo, (1) agregando el compuesto representado por la fórmula III o IV, como tal o disuelto en un disolvente apolar (si la reacción se lleva a cabo en un disolvente apolar o en un sistema bifásico de disolventes) como se mencionó anteriormente, preferentemente como tal, de forma continua o en porciones a una mezcla del catalizador de fórmula $M^{n+}(R^1SO_3^-)_n$, TMHQA y el disolvente/sistema bifásico de disolventes.

También es posible (2) agregar posteriormente el catalizador, preferentemente como tal, y el compuesto representado por la fórmula III o IV, como tal o disuelto en el disolvente apolar (si la reacción se lleva a cabo en un disolvente apolar o un sistema bifásico de disolventes) como se mencionó anteriormente, preferentemente como tal, a TMHQA y el disolvente/sistema bifásico de disolventes.

La velocidad de adición de un componente respecto a los otros no es un factor crítico. De forma conveniente, el compuesto representado por la fórmula III o IV se agrega de forma continua con una velocidad de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 1 ml por minuto, preferentemente de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 0.8 ml por minuto. El catalizador se agrega preferentemente de una vez a la mezcla de TMHQA una vez que el disolvente/sistema bifásico de disolventes haya alcanzado la temperatura de reacción.

Tras finalizar la adición del compuesto representado por la fórmula III o IV (en el disolvente apolar), la mezcla de reacción se calienta de forma conveniente a la temperatura de reacción durante aproximadamente 10 a aproximadamente 60 minutos más, preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 minutos. El procesamiento se puede realizar mediante procedimientos de uso común en química orgánica.

La conversión de TMHQA en TCPA mediante el proceso de esta invención puede llevarse a cabo en un paso o puede llevarse a cabo aislando un intermedio, PTMHQA. Además, se pueden formar los isómeros de este último, es decir, isómeros E o Z del éster 4-hidroxi-2,5,6-trimetil-3-(3,7,11,15-tetrametilhexadec-3-enil)fenílico del ácido acético (fórmula VIa) y/o del éster 4-hidroxi-2,5,6-trimetil-3-[3-(4,8,12-trimetiltridecil)but-3-enil]fenílico del ácido acético (fórmula VIb), en cantidades minoritarias en la mezcla de reacción.



Todos estos intermedios se pueden ciclar calentando para obtener el producto deseado, TCPA. La ciclación se puede llevar a cabo empleando los mismos catalizadores y las mismas condiciones de reacción que se emplearon en la alquilación.

La presente invención proporciona una fabricación de TCPA de alto rendimiento y alta selectividad.

Otra ventaja del uso de $M^{n+}(R^1SO_3^-)_n$ definido anteriormente como el catalizador en el proceso de acuerdo con la invención es, aparte de los altos rendimientos de (holo-*rac*)-TCPA y las altas selectividades así como también la posibilidad de aislar el (holo-*rac*)-TCPA obtenido de la mezcla después de la reacción, que se evita esencialmente la formación de α -tocoferol. “Evitar esencialmente” en el contexto de la presente invención quiere decir que la formación de α -tocoferol es $\leq 3\%$, preferentemente $\leq 2.5\%$, más preferentemente $\leq 1.5\%$, en función de TMHQA o del compuesto representado por la fórmula III o IV, dependiendo de cuál se emplee en menor cantidad.

Los siguientes ejemplos ilustran más detalladamente la invención.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos “OTf” quiere decir “triflato”, es decir “F₂CSO₃”.

Ejemplo 1

En un matraz de cuatro bocas equipado con un imán, un separador de agua y un condensador de reflujo, se calentaron 19.7 g (100 mmol) de TMHQA y 25 ml del disolvente (remítase a la tabla 1) con agitación en atmósfera de argón a la temperatura de reflujo (baño de aceite 140-145°C). Después de agregar el catalizador (para comprobar la cantidad relativa de catalizador, en función de IP, remítase a la siguiente tabla 1), se agregaron 36.18 ml (100 mmol) de IP con una velocidad de 0.8 ml por minuto. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos tras finalizar la adición de IP. La mezcla de reacción se enfrió y evaporó a presión reducida. Se obtuvo un aceite viscoso. Para comprobar el rendimiento de (holo-*rac*)-TCPA, en función de IP, remítase a la tabla 1. El PTMHQA que también se formó se puede ciclar para obtener TCPA en condiciones de reacción controladas aumentando el tiempo de reacción lo cual da lugar a un mejor rendimiento total de TCPA.

TABLA 1

Resultados de la reacción en disolventes apolares o polares

Catalizador	Cantidad relativa de catalizador [% mol]	Disolvente	Rendimiento de TCPA [%]	Rendimiento de TCP [%]	Rendimiento de PTMHQA [%]*	Rendimiento de “fitadienos” [%]◊
AgOTf	0.01	tolueno	55.4	0	11.1	24.1
Sc(OTf) ₃	0.05	tolueno	64.6	0.2	6.2	22.9
Hf(OTf) ₃	0.005	tolueno	47.8	0.2	19.4	26.1
Ga(OTf) ₃	0.01	tolueno	71.6	0.8	0.1	20.8
Hf(OTf) ₄	0.005	heptano	54.1	0	19.6	20.1
AgOTf	0.01	acetato de <i>n</i> -butilo	62.4	0.4	0.3	27.4
Sc(OTf) ₃	0.05	acetato de <i>n</i> -butilo	53.8	0.3	7.7	30.2
Hf(OTf) ₄	0.005	acetato de <i>n</i> -butilo	60.7	0.6	1.6	29.3
Ga(OTf) ₃	0.01	acetato de <i>n</i> -butilo	59.2	1.2	0.8	31.0

* Incluye cantidades minoritarias de isómeros de doble enlace.

◊ “Fitadienos” son una mezcla de varios isómeros C-20 formados por reacciones de deshidratación del material de partida, el compuesto representado por la fórmula III o IV, y se pueden separar de forma sencilla del producto, p. ej., por destilación.

Ejemplo 2

En un matraz de cuatro bocas equipado con un imán, un separador de agua y un condensador de reflujo, se calentaron 19.7 g (100 mmol) de TMHQA y 25 ml de γ -butirolactona con agitación en atmósfera de argón hasta aproximadamente 110°C (baño de aceite a 115°C). Tras agregar el catalizador (para comprobar la cantidad relativa de catalizador, en función de IP, remítase a la tabla 2), se agregaron 36.18 ml (100 mmol) de IP a una velocidad de 0.8 ml por minuto.

ES 2 347 552 T3

La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos una vez finalizada la adición de IP. La mezcla de reacción se enfrió hasta 80°C y se extrajo tres veces con 50 ml de heptano. Las fases que contenían heptano combinadas se evaporaron a presión reducida. Se obtuvo un aceite viscoso. Para comprobar el rendimiento de (holo-*rac*)-TCPA, en función de IP, remítase a la tabla 2.

TABLA 2

Resultados de la reacción en γ -butirolactona

Catalizador	Cantidad relativa de catalizador [% mol]	Rendimiento de PTMHQA [%]*	Rendimiento de TCPA [%]	Rendimiento de TCP [%]	Rendimiento de "fitadienos" [%]
AgOTf	0.01	50.6	2.0	0	23.6
Sc(OTf) ₃	0.05	37.4	18.5	0.2	24.9
Hf(OTf) ₄	0.005	46.0	6.5	0	22.4
Ga(OTf) ₃	0.01	41.3	9.4	0	24.6

* incluye cantidades minoritarias de isómeros.

Ejemplo 3

En un matraz de cuatro bocas equipado con un imán, un separador de agua y un condensador de reflujo se calientan a reflujo 39.24 g (200 mmol) de TMHQA, 30 g de carbonato de etileno y 450 ml de heptano con agitación en atmósfera de argón (baño de aceite a 140°C). Tras agregar el catalizador (para comprobar la cantidad relativa del catalizador, en función de IP, remítase a la tabla 3), se agregaron 36.18 ml (100 mmol) de IP a una velocidad de 0.8 ml por minuto. La mezcla de reacción se calentó 10 minutos más, luego se eliminó el heptano por destilación en aproximadamente 20 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó durante el tiempo indicado en la tabla 3 a 80-90°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 80°C. Se agregaron 150 ml de heptano a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más a 80-90°C. Se retiró el agitador mecánico y la mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C. La capa que contenía heptano se separó y se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un aceite viscoso. Para comprobar el rendimiento de (halo-*rac*)-TCPA, en función de IP, remítase a la tabla 3.

TABLA 3

Resultados de la reacción en un sistema de disolventes bifásico conformado por carbonato de etileno y heptano

catalizador	Cantidad de catalizador [% mol]	Tiempo de reacción [minutos] después de destilar el heptano	Rendimiento de TCPA [%]	Rendimiento de PTMHQA [%]*	Rendimiento de TCP [%]	Rendimiento de "filadienos" [%]
Sc(OTf) ₃	0.0125	60	90.7	1.6	0.5	3.5
Sc(OTf) ₃	0.0125	75	92.1	0.6	0.6	3.3
Sc(OTf) ₃	0.05	25	92.3	0	2.5	3.2
AgOTf	0.01	25	87.0	6.1	0.3	3.9
AgOTf	0.01	60	93.0	0	2.1	2.5
Hf(OTf) ₄	0.005	60	93.3	0.2	1.4	3.0
Ga(OTf) ₃	0.01	25	92.2	0	2.1	3.2

* incluye cantidades minoritarias de isómeros de doble enlace.

Ejemplo 4

En un matraz de cuatro bocas equipado con un agitador, un separador de agua y un condensador de reflujo, se calentaron a reflujo 39.24 g (200 mmol) de TMHQA, 30 g de carbonato de etileno y 450 ml de heptano en una atmósfera de argón (baño de aceite a 140°C). Tras la adición del catalizador (para comprobar la cantidad relativa de catalizador, en función de IP, remítase a la siguiente tabla 4), se agregaron 36.18 ml (100 mmol) de IP a una velocidad como la que se indica en la tabla 4. Se separaron aproximadamente 1.8 ml de agua una vez finalizada la adición de IP. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó durante 10 minutos a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C con agitación. La capa que contenía heptano se separó y se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un aceite viscoso. Para comprobar el rendimiento de (*E,Z*)-(holo-*rac*)-PTMHQA (*E:Z* = 2.2-2.4 : 1), en función de IP, remítase a la tabla 4.

TABLA 4

Resultados de la reacción en un sistema de disolventes bifásico conformado por carbonato de etileno y heptano

Catalizador	Cantidad de catalizador [%mol]	Velocidad de adición de IP [ml/minuto]	Rendimiento de PTMHQA [%]*	Rendimiento de TCPA [%]	Rendimiento de TCP [%]	Rendimiento de "fotadienos" [%]	Rendimiento de IP [%]
Sc(OTf) ₃	0.05	0.8	55.6	33.4	1.3	6.4	0
Sc(OTf) ₃	0.01	0.8	72.5	1.9	0	4.8	12.1
Sc(OTf) ₃	0.01	0.4	85.9	2.6	0	5.7	0
Ga(OTf) ₃	0.0075	0.8	69.0	20.2	0.4	5.9	0

*incluye cantidades minoritarias de isómeros de doble enlace.

Ejemplo 5

En un matraz de cuatro bocas de 200 ml equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un separador de agua y un condensador de reflujo, se introdujeron 9.7 g (49.5 mmol) de TMHQA, 40 g de carbonato de etileno, el catalizador Gd(F₃CSO₃)₃ (para comprobar la cantidad relativa de catalizador, en función de IP, remítase a la tabla 5) y 50 ml de heptano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de argón (baño de aceite a 140-145°C). Se agregaron 11.9 ml (33 mmol) de IP a una velocidad de 0.6 ml por minuto. Se recogieron aproximadamente 0.2 ml de agua una vez finalizada la adición de IP. El heptano se eliminó por destilación en aproximadamente 20 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó durante 22 horas a 125-130°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 80°C. Se agregaron 50 ml de heptano a la fase carbonada. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más a 50°C. La capa que contenía heptano se separó y se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un aceite viscoso y se analizó por cromatografía de gases (CG) (empleando el patrón interno conformado por 1.0 g de escualeno, 100 ml de piridina y 100 ml de N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA) + 1% de trimetilclorosilano (TMCS)). Para comprobar el rendimiento de acetato de (holo-*rac*)- α -tocoferilo, en función de IP, remítase a la tabla 5.

TABLA 5

Resultados de la reacción en presencia de Gd(OTf)₃ como catalizador

Cantidad relativa de Gd(OTf) ₃ [%mol]	Tiempo de reacción [horas]	Rendimiento de TCPA [%]	Rendimiento de PTMHQA [%]*	Rendimiento de TCP [%]	Rendimiento de "fitadienos" [%]
2	22	61.4	11.7	0.4	6.4
1	22	62.4	12.9	0.4	6.0
0.5	17	64.3	11.1	0.5	7.4
0.2	20	35.2	40.2	0.0	7.0

*incluye cantidades minoritarias de isómeros de doble enlace.

Ejemplo 6

Se transfirió 1.00 mmol de (*E/Z*)-(holo-*rac*)-PTMHQA a un tubo Schlenk en atmósfera de argón y se disolvió en 3 ml de acetato de *n*-butilo o 3 ml de γ -butirolactona o 3 ml de tolueno o 1.2 g de carbonato de etileno. La solución se calentó hasta 130-140°C (temperatura del baño de aceite) y se agregaron 25 μ l (0.05% mol, en función de PTMHQA) o 12.5 μ l (0.025% mol, en función de PTMHQA) de una solución patrón del catalizador en agua (para Sc(OTf)₃ 0.2 molar; Ga(OTf)₃ 0.2 molar; AgOTf 0.2 molar; Hf(OTf)₄ 0.2 molar). La mezcla de reacción se calentó durante una hora. Posteriormente, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida (si se empleó tolueno o acetato de *n*-butilo como disolvente). Si se empleó γ -butirolactona como disolvente, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con aproximadamente 5 ml de heptano. Si se empleó carbonato de etileno como disolvente, se agregaron 5 ml de heptano a la mezcla de reacción; la mezcla se enfrió hasta 5°C, las capas se separaron y la fase que contenía heptano se concentró al vacío. Los aceites obtenidos se examinaron por análisis de cromatografía de gases (CG). Para comprobar los rendimientos, en función de PTMHQA, remítase a la tabla 6.

TABLA 6

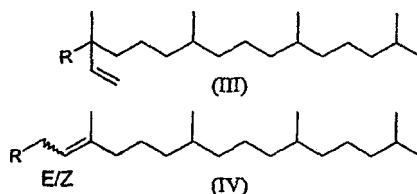
Resultados de la ciclación de PTMHQA a TCPA

Catalizador	Cantidad de catalizador [% mol]	Temperatura del baño de aceite [°C]	Disolvente	Rendimiento de TCPA [%]	Rendimiento de TCP [%]	Rendimiento de PTMHQA [%]*	Rendimiento de "fitadienos" [%]
Sc(OTf) ₃	0.05	130	Carbonato de etileno	94.9	0.1	6.0	0.9
Sc(OTf) ₃	0.05	140	Carbonato de etileno	99.4	1.3	0.1	0.9
Sc(OTf) ₃	0.05	130	γ -butirolactona	100.7	1.0	0.1	1.2
Sc(OTf) ₃	0.05	130	Acetato de <i>n</i> -butilo	5.7	0	85.8	4.7
Sc(OTf) ₃	0.05	130	tolueno	39.0	0	63.5	1.0
AgOTf	0.05	140	Carbonato de etileno	94.8	0.3	6.0	0.9
Ga(OTf) ₃	0.025	140	γ -butirolactona	98.9	3	0	0.9
Hf(OTf) ₄	0.025	140	γ -butirolactona	97.6	0.7	0.7	1.6

* incluye cantidades minoritarias de isómeros de doble enlace.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la fabricación de acetato de α -tocoferilo o que comprende hacer reaccionar 2,3,6-trimetilhidroquinona-1-acetato con un compuesto seleccionado del grupo conformado por fitol (fórmula IV con $R = OH$), isofitol (fórmula III con $R = OH$) y derivados de isofitol representados por las siguientes fórmulas III y IV con $R = C_{2-5}$ -alcanoiloxi, benzoiloxi, mesiloxi bencenosulfoniloxi o tosiloxi,



- en presencia de un catalizador de fórmula $M^{n+}(R^1SO_3^-)_n$, donde M^{n+} es un catión metálico de plata, cobre, galio, hafnio o de tierras raras, n es la valencia del catión M^{n+} y R^1 es flúor, C_{1-8} alquilo perfluorado o arilo perfluorado, y, si se requiere, ciclar 3-fitol-2,5,6-trimetilhidroquinona-1-acetato o un isómero de doble enlace obtenido a partir de este como producto intermedio de la reacción para obtener acetato de α -tocoferilo.

2. El proceso según la reivindicación 1, en el que el M^{n+} del catalizador es Ag^+ , Cu^+ , Ga^{3+} , Sc^{3+} , Lu^{3+} , Ho^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} o Hf^{4+} .

3. El proceso según la reivindicación 1, en el que el M^{n+} del catalizador es Ag^+ , Ga^{3+} , Sc^{3+} o Hf^{4+} .

4. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el R^1 del catalizador es trifluorometilo.

5. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el catalizador se emplea en una cantidad relativa de aproximadamente 0.001% mol a aproximadamente 1% mol, en función de 2,3,6-trimetilhidroquinona-1-acetato o un compuesto representado por la fórmula III o IV, dependiendo de cuál se emplee en menor cantidad molar.

6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se hace reaccionar 2,3,6-trimetilhidroquinona-1-acetato con fitol y/o isofitol, preferentemente con fitol, y, si se requiere, se cicla 3-fitol-2,5,6-trimetilhidroquinona-1-acetato o un isómero de doble enlace de este obtenido como producto intermedio de la reacción para obtener acetato de α -tocoferilo.

7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el proceso se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico apolar o polar.

8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el proceso se lleva a cabo en un sistema de disolventes bifásico que consta de un disolvente polar y un disolvente apolar.

9. El proceso según la reivindicación 8, en el que el disolvente polar se selecciona del grupo conformado por carbonatos alifáticos y cíclicos, ésteres alifáticos y ésteres cíclicos, cetonas cíclicas y alifáticas, y mezclas de estos, y el disolvente apolar se selecciona del grupo conformado por hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos aromáticos.

10. El proceso según la reivindicación 9, en el que el disolvente polar es al menos un carbonato cíclico y el disolvente apolar es al menos un alcano de C_5 a C_{15} lineal, ramificado o cíclico.

11. El proceso según la reivindicación 10, en el que el disolvente polar es carbonato de etileno o carbonato de propileno o una mezcla de estos, preferentemente carbonato de etileno, y el disolvente apolar es hexano, heptano, octano, ciclohexano o metilciclohexano o una mezcla de estos, preferentemente heptano.

12. El proceso según las reivindicaciones 7 a 11, en el que se emplean de aproximadamente 0.25 ml a aproximadamente 6 ml, preferentemente de aproximadamente 0.5 ml a aproximadamente 3 ml, de un disolvente orgánico por mmol del compuesto representado por la fórmula III o IV, dependiendo de cuál se emplee, representado estas cantidades la cantidad total de disolvente, es decir, independientemente de que la reacción se lleve a cabo en una única fase (un disolvente orgánico apolar o un disolvente orgánico polar) o en un sistema de disolventes bifásico (un disolvente orgánico apolar o un disolvente orgánico polar).

13. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que el cociente de volumen del disolvente apolar respecto al disolvente polar en el sistema de disolventes bifásico entra en el rango de aproximadamente 1 : 5 a aproximadamente 30 : 1, preferentemente de aproximadamente 1 : 3 a aproximadamente 20 : 1, especialmente de aproximadamente 10 : 1 a aproximadamente 15 : 1.

ES 2 347 552 T3

14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el cociente molar de 2,3,6-trimetilhidroquinona-1-acetato respecto al compuesto representado por la fórmula III o IV presente en la mezcla de reacción es de aproximadamente 3 : 1 a aproximadamente 0.8 : 1, preferentemente de aproximadamente 2 : 1 a aproximadamente 1 : 1, más preferentemente de aproximadamente 1.75 : 1 a aproximadamente 1 : 1.

15. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la reacción se lleva a cabo a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 160°C, preferentemente de aproximadamente 80°C a aproximadamente 150°C, especialmente de aproximadamente 105°C a aproximadamente 150°C, más preferentemente de aproximadamente 125°C a aproximadamente 145°C.

16. El proceso según la reivindicación 1, en el que se hace reaccionar 2,3,6-trimetilhidroquinona-1-acetato con isofitol o fitol en presencia de un catalizador de fórmula $M^{n+}(R^1SO_3^-)_n$, donde M^{n+} es un catión metálico de plata, cobre, galio, hafnio o de tierras raras, n es la valencia del catión M^{n+} y R^1 es flúor, C_{1-8} alquilo perfluorado o arilo perfluorado, en un disolvente orgánico aprótico, y, si se requiere, se cicla 3-fitol-2,5,6-trimetilhidroquinona-1-acetato o un isómero de doble enlace de este obtenido como producto intermedio de la reacción para obtener acetato de α -tocoferilo.