



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202 615

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 20 06 79
(21) PV 4238-79

(51) Int. Cl.³ C 07 C 175/00

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 01 06 83

(75)

Autor vynálezu

KALINA KAREL ing.

ZOULA VÁCLAV, PRAHA

- (54) Způsob sledování selektivní hydrogenace trojné vazby C_{20} -acetylendiolu na C_{20} -tetraenglykol při výrobě syntetického vitaminu A

1

Vynález se týká způsobu sledování selektivní hydrogenace trojné vazby C_{20} -acetylendiolu na C_{20} -tetraenglykol při výrobě syntetického vitaminu A.

V závěrečné fázi výroby syntetického vitaminu A známým Islerovým postupem se selektivně hydrogenuje trojná vazba mezi dvěma uhlíky na dvojnou vazbu. Konkrétně jde o hydrogenaci 3,7-dimethyl-9-/2',6',6'-trimethylcyklohexen-(1')-yl/-nonadien-(2,7)-in-(4)-diolu-(1,6), nazývaného zkráceně C_{20} -acetylendiol, na 3,7-dimethyl-9-/2',6',6'-trimethylcyklohexen-(1')-yl/-nonatrien-(2,4,7)-diol-(1,6), nazývaný zkráceně C_{20} -tetraenglykol.

Selektivní hydrogenace trojné vazby C_{20} -acetylendiolu je operace velmi náročná jak z hlediska chemismu reakce, tak i z hlediska dodržení všech reakčních parametrů. Selektivnost hydrogenace trojné vazby C_{20} -diolu na dvojnou vazbu za přítomnosti dalších dvojných vazeb v molekule zajišťuje katalyzátor, vyvinutý pro tento případ Lindlarem. Lindlarův katalyzátor je paládium vyredukované na uhlíčitany vápenatém, katalytická účinnost je částečně otupena přítomností olova, selektivitu při hydrogenaci trojné vazby zvyšuje dále ještě přísada chinolinu.

Přes selektivní vlastnosti Lindlarova katalyzátoru je průběh hydrogenace nutno kontrolovat, například sledováním spotřeby vodíku. Řízení procesu podle spotřeby vodíku, obvyklé u většiny hydrogenací prováděných vsádkovým způsobem, je ztěžováno u hydrogenace

202 615

C_{20} -acetylendiolu okolnostmi, že podle praktických zkušeností teoretická spotřeba vodíku neodpovídá skutečnému stupni konverze a že po převedení trojné vazby na dvojnou se spotřeba vodíku pouze významně zpomaluje, ale úplně se nezastaví. První z uvedených okolností způsobuje, že při zastavení hydrogenace při teoretické spotřebě vodíku zůstává v reakční směsi nezreagovaná trojná vazba. Druhá okolnost způsobuje, že při pokračování v reakci po skončeném nasycení trojné vazby na dvojnou probíhá hydrogenace dále, ovšem nežádoucím směrem.

Oba extrémní stavy jsou pro optimální průběh hydrogenace nežádoucí, přičemž zbytek sloučeniny s trojnou vazbou je se zřetelem k dalšímu zpracování podstatně významnější než pokračování v hydrogenaci dvojných vazeb. Přítomnost sloučeniny s trojnou vazbou v C_{20} -tetraenglykolu má při dalším zpracování na acetát vitamínu A za následek vznik vedlejšího produktu, který ovlivňuje výrobní proces rozhodujícím způsobem, takže nelze vůbec vyrobit acetát vitamínu A ve vyhovující kvalitě. Z toho vyplývá klíčový význam kvality C_{20} -tetraenglykolu při výrobě vitamínu A a rozhodující vliv průběhu hydrogenace na ekonomiku výroby.

Pro získání C_{20} -tetraenglykolu odpovídající kvality je možno zařadit čisticí operaci, například krystalizaci z rozpouštědla, ve kterém se provádí hydrogenace. Touto krystalizací je sice možno získat produkt vyhovující kvality, ovšem za cenu značného zvýšení pracnosti výrobního postupu a hlavně za cenu podstatného snížení výtěžku C_{20} -tetraenglykolu, což by znamenalo rozhodující zhoršení ekonomiky výroby vitamínu A.

Optimální řešení této otázky představuje vedení hydrogenačního procesu tak, aby se za kontrolovatelných podmínek kvantitativně odstranil výchozí C_{20} -acetylendiol s trojnou vazbou a aby rezultující produkt hydrogenace byl vhodný k dalšímu zpracování bez ztrátové čisticí operace.

Byly tedy hledány způsoby, které by umožnily sledovat průběh hydrogenace C_{20} -acetylendiolu a umožnily rozlišit vzájemný poměr obou látek, tj. výchozího C_{20} -acetylendiolu a vznikajícího C_{20} -tetraenglykolu. V souvislosti s tím byly prověřeny všechny současně dostupné analytické metody vhodné pro běžnou analytickou kontrolu, a to plynová chromatografie, kapalinová chromatografie a chromatografie na tenké vrstvě a na papíře. Ukázalo se, že pro kontrolu je možno použít plynovou i kapalinovou chromatografii, naopak současné nejběžnější a nejrychlejší způsoby chromatografie na tenké vrstvě se jeví jako nepoužitelné. Sledování průběhu hydrogenace plynovou chromatografií je možné až po předcházející silanizaci a stejně jako kapalinová chromatografie je časově náročné, s vyloučením možnosti průběžného sledování procesu, a kromě toho vyžaduje nákladné přístrojové vybavení. Při aplikaci běžných způsobů chromatografie na tenké vrstvě se nedařilo rozdělit výchozí sloučeninu s trojnou vazbou od vznikajícího C_{20} -tetraenglykolu tak, aby bylo možno odpovědně posoudit poměr obou sloučenin v reakční směsi. Pozitivní výsledky nebyly získány ani při použití vrstev speciálně pro tento případ preparovaných. Nevhodnost papírové chromatografie je dána stejně jako u plynové a kapalinové chromatografie velkou časovou

náročností.

Nyní bylo zjištěno, že při aplikaci principů rozdělovací chromatografie na podmínky chromatografie na tenké vrstvě se dosáhne zcela jednoznačných pozitivních výsledků a zřetelného rozdělení výchozí látky od reakčního produktu, takže je možno bez obtíží posoudit, v jakém množství jsou obě látky ve směsi přítomny.

Předmětem vynálezu je tedy způsob sledování selektivní hydrogenace trojné vazby C_{20} -acetylendiolu na C_{20} -tetraenglykol při výrobě syntetického vitamínu A rozdělovací chromatografií na tenké vrstvě. Podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se v závěrečné fázi hydrogenace odebírají vzorky reakční směsi, které se po odstranění katalyzátoru nanášejí ve známé koncentraci současně s roztokem standardního C_{20} -acetylendiolu, rovněž ve známé koncentraci, na tenkou vrstvu neutrální celulózy, preparovanou dimethylformamidem jako zakotvenou polární fázi, po osušení se chromatogram vyvíjí v nasycené komoře s vhodnou rozpouštědlovou soustavou, s výhodou se soustavou cyklohexan-benzen v objemovém poměru 9 : 1, po osušení a detekci postřikem nasyceným roztokem chloridu antimonitého v chloroformu a zahřátí se vzniklý chromatografický obraz kvantitativně vyhodnotí, načež se při poklesu koncentrace C_{20} -acetylendiolu v kontrolním vzorku pod stanovenou limitní hodnotu hydrogenace ukončí.

Podle obrazu získaného uvedenou metodou je možno bez obtíží posuzovat stupeň konverze v průběhu hydrogenace včetně semikvantitativního vyhodnocení. R_F sledovaných látek se významně liší a rozdíl v hodnotách R_F C_{20} -acetylendiolu a C_{20} -tetraenglykolu představuje v průměru 25 % celkové vyvíjecí dráhy.

R_F C_{20} -acetylendiolu má nižší hodnotu než R_F C_{20} -tetraenglykolu a absolutní hodnoty obou R_F jsou závislé na způsobu nanesení zakotvené fáze. Sledování průběhu hydrogenace chromatografií na tenké vrstvě umožňuje nenáročným způsobem kontrolovat výrobní proces až do stadia, kdy z reakční směsi vymizí sloučenina s trojnou vazbou a na kontrolní desce není postřehnutelná skvrna s R_F odpovídajícím C_{20} -acetylendiolu.

Předností sledování selektivní hydrogenace způsobem podle vynálezu, tj. metodou chromatografie na tenké vrstvě, je nenáročnost z hlediska vybavení, pohotovost a možnost provádět kontrolu za improvizovaných podmínek, například přímo ve výrobě. Pořizovací náklady na vybavení potřebné pro chromatografickou kontrolu na tenké vrstvě jsou ve srovnání s náklady na přístroje pro plynovou nebo kapalinovou chromatografii zcela zanedbatelné.

Rovněž nenáročnost provedení způsobu je při srovnání s požadavky na provozní prostor, obsluhu, údržbu a poruchovost přístrojů na plynovou a kapalinovou chromatografii zcela prokazatelná. Pomůcky, potřebné pro realizaci způsobu podle vynálezu, jsou běžně dostupné.

Ekonomický přínos, který dovoluje možnost kontrolovaného průběhu hydrogenace, spočívá ve významném zjednodušení výrobního procesu a zvýšení výtěžnosti produktu hydrogenace. Kontrolovaný průběh hydrogenačního procesu, vedený až do stupně vymizení trojné vazby

202 615

z produktů reakční směsi, umožňuje vypuštění ztrátové čistící krystalizace a zpracování reakční směsi z hydrogenace po odpaření rozpouštědla v kvantitativním výtěžku v dalším reakčním stupni. Zvýšení výtěžku o 35 % teorie v tomto výrobním stupni představuje zvýšení výtěžku o 25 % teorie u konečného produktu, tj. acetátu vitamínu A, a tím i rozhodující snížení celkových výrobních nákladů.

Způsob podle vynálezu je blíže ilustrován, ale nijak omezen, v následujícím příkladu provedení.

Příklad provedení

Na neutrální celulóзовý mikrokrytalický sorbent na chromatografické destičce se vzlínáním svého 50 % ního etanolického roztoku zakotví jako polární fáze dimethylformamid. Po 10 minutách odpařování rozpouštědla volně na vzduchu je deska připravena k nanášení vzorku. Vzorek hydrogenační směsi se po odfiltrování katalyzátoru zředí chloroformem na 1 % ní roztok a 1 μ l tohoto roztoku, obsahující 10 μ g účinné látky, se nanese na start vedle srovnávací nanášky 1 μ g, 0,5 μ g a 0,1 μ g C₂₀-acetylendiolu.

Po nanesení vzorku, což nesmí trvat déle než 5 minut, a po 2 minutách sušení se chromatogram vyvíjí v nasycené komoře v soustavě cyklohexan-benzen (9 : 1).

Detekce se provede zahřátím na 80 až 90 °C a postřikem nasyceným roztokem chloridu antimonitého v chloroformu. Přítomnost C₂₀-acetylenglykolu se hodnotí vizuálním porovnáním se srovnávacími standardy C₂₀-acetylendiolu.

Hydrogenace je skončena, když skvrna C₂₀-acetylendiolu v kontrolním vzorku vykazuje menší intenzitu zbarvení než skvrna standardního C₂₀-acetylendiolu v nanášce 0,1 μ g.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob sledování selektivní hydrogenace trojné vazby C₂₀-acetylendiolu na C₂₀-tetraenglykol při výrobě syntetického vitamínu A rozdělovací chromatografií na tenké vrstvě, vyznačující se tím, že se v závěrečné fázi hydrogenace odebírají vzorky reakční směsi, které se po odstranění katalyzátoru nanášejí ve známé koncentraci současně s roztokem standardního C₂₀-acetylendiolu, rovněž ve známé koncentraci, na tenkou vrstvu neutrální celulózy, preparovanou dimethylformamidem jako zakotvenou polární fázi, po osušení se chromatogram vyvíjí v nasycené komoře s rozpouštědlovou soustavou, s výhodou se soustavou cyklohexan-benzen v objemovém poměru 9 : 1, po osušení a po detekci postřikem nasyceným roztokem chloridu antimonitého v chloroformu a zahřátí se vzniklý chromatografický obraz kvantitativně vyhodnotí, načež se při poklesu koncentrace C₂₀-acetylendiolu v kontrolním vzorku pod stanovenou limitní hodnotu hydrogenace ukončí.