

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

205884

(11)

(B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Prihlášené 09 04 79

(21) (PV 2384-79)

(40) Zverejnené 29 08 80

(45) Vydané 02 05 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 69/145//
A 61 K 31/07
(C 07 C 69/145,
33/02, 33/14)

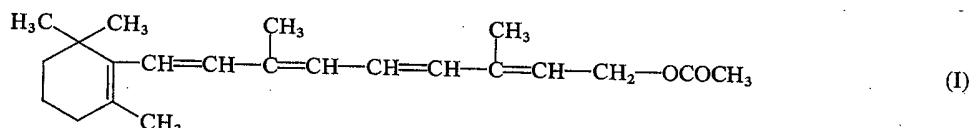
(75)

Autor vynálezu

LOMJANSKÝ JOZEF ing. a LOMJANSKÁ ELENA ing., Hlohovec

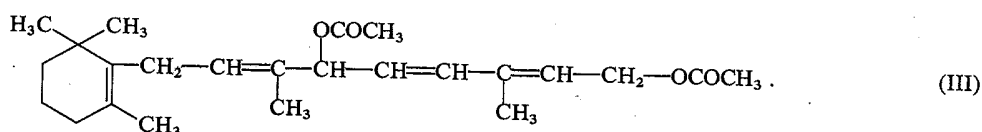
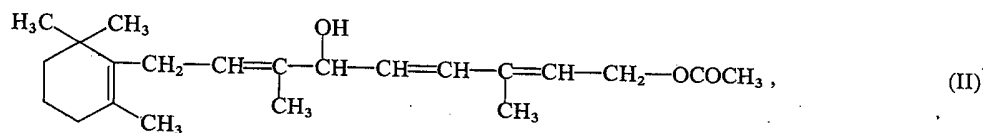
(54) Spôsob výroby vitamín A-acetátu

Vynález sa týka spôsobu výroby *all-trans* vitamín A-acetátu, tj. 1-acetoxy-3,7-dimetyl-9-(2',6',6'-trimetylcyklohexén-1'-yl)-2,4,6,8-nonatetraénu vzorca I



Vitamín A-acetát je nepostrádateľnou látkou vo viacerých odvetviach národného hospodárstva a v humánnej a veterinárnej medicíne.

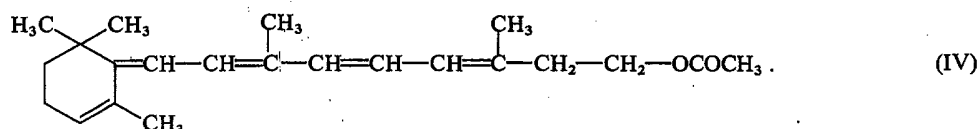
Podľa popísaných postupov sa syntéza esteru vitamínu A uskutočňuje cez medziprodukt 1-acetoxy-3,7-dimetyl-6-hydroxy-9-(2',6',6'-trimetylcyklohexén-1'-yl)-nona-2,4,7-trién, triviálneho názvu hydroxeniacetát vzorca II (Isler a spol.: Helv. Chim. Acta, 32, 1949, s. 489-505), alebo diacetát vzorca III alebo ich zmesi



Alylovým prešmykom za súčasnej dehydratácie medziproduktu vzorca II sa získava žiadaný vitamín A-acetát vzorca I. Alylový prešmyk a dehydratácia sa najčastejšie prevádza kyselinou brómovodíkovou (USA patent č. 2 610 207), dá sa previesť vodnou kyselinou jódivodíkovou (USA patent č. 2 451 739), fosforoxichloridom v prítomnosti pyridínu (Chem. Eng. News, 29, 1951, s. 3962), pyridinhydrobromidom alebo pyridin-*p*-toluénsulfonátom v pyridíne alebo v kyseline octovej (USA patent č. 2 577 558). V NSR patente č. 1 668 594 sa popisuje príprava vitamín A-acetátu s použitím HBr, HCl a HI. Vo všetkých prípadoch ako prostredie sa najčastejšie používajú chlórované uhľovodíky, napríklad dichlormetán, 1,2-dichlóretán, 1-chlórbután, trichlóretylén apod.

Postup popísaný v uvedenom NSR patente má iba laboratórny význam, pretože používa až 63%-nú HBr a prešmyk prevádza pri teplotách -35°C . Pri reakcii používa veľké množstvo rôznych prísad. V uvedenom patente je o použití kyseliny chlórrovodíkovej a jódivodíkovej iba zmienka bez uvádzania príkladu.

Kyselina chlórrovodíková sa používa aj podľa USA patentu č. 2 610 207. Alylový prešmyk sa podľa neho prevádza pri teplote -5°C počas 4 minút. Dehydratácia sa prevádza po pridaní vody počas 24 hodín pri teplote miestnosti. Nevýhodou postupu je zdĺhavá reakcia, no predovšetkým to, že pri popísaných reakčných podmienkach a používanom pomere surovín vzniká neúmerne množstvo vedľajších produktov vzorca IV



Technické použitie má postup využívajúci azeotropickú kyselinu brómovodíkovú. V tomto prípade sa prešmyk prevádza pri teplote -10°C počas 4 minút, po čom sa reakčná zmes vyleje do vody a mieša 3 hodiny pri 0°C (USA patent č. 2 610 207).

Nevýhody tohto postupu vystupujú pri veľkoobjemovej výrobe, kde je brzdou prísna závislosť doby prešmyku na teplote a úspech reakcie závisí od spôsobu a intenzity miešania a v značnej miere aj od času vypúšťania reakčnej zmesi do vody. Nepatrná odchýlka v technologickom režime vedie ku vzniku značného množstva nežiadúceho, biologicky neaktívneho retrovitamínu vzorca IV, ktorý v určitej miere vzniká pri všetkých spôsoboch prípravy.

Nevýhody doteraz známych postupov odstraňuje spôsob podľa vynálezu, podľa ktorého sa alylový prešmyk látok vzorcov II a III alebo ich zmesi prevádza pôsobením 20 až 36%-nej kyseliny chlórrovodíkovej v chlórovanom uhľovodíku, pričom sa na 1 mól hydroxeninacetátu používa 6 až 11,5 mólov HCl a reakcia sa prevádza počas 10 až 25 minút pri teplote 0 až 5°C . Podmienkou druhej fázy reakcie, dehydratácie, je vylatie reakčnej zmesi do takého množstva vody, aby koncentrácia HCl bola 1,5 až 3 % hmotnostných a miešanie reakčnej zmesi 2 až 5 hodín pri teplote 20 až 40°C . Výhodou postupu podľa vynálezu je fakt, že množstvo 1,5 až 3%-nej HCl nie je úzko ohraničené a môže sa v širokom rozmedzí zriedením alebo pridaním hydroxidu alkalického kovu upraviť tak, aby výsledná koncentrácia HCl bola 1,5 až 3 % hmotnostných. Pri týchto reakčných podmienkach vzniká produkt vo vysokom výťažku, s malým množstvom retroizoméru a reakcia je ľahko zvládnuteľná aj v technickom merítku.

V nasledujúcich príkladoch prevedenia je pre ilustráciu uvedených niekoľko možností realizácie spôsobu podľa vynálezu.

Príklad 1

Do reakčnej nádoby sa dá 22,75 g hydroxeninacetátu v 200 ml dichlórmétanu a zmes sa vychladí na -8°C . Za intenzívneho miešania sa k zmesi pridá 70 ml 35%-nej HCl vychladenej na -6°C . Teplota vystúpi na 0°C . Zmes sa mieša 15 minút, pričom sa teplota udržiava v rozmedzí 0 až $+5^{\circ}\text{C}$. Po 15-tich minútach miešania sa pridá 1 000 ml vody a zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote 36 až 37°C . Potom sa oddelí organická fáza, ktorá sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti s 250 ml 7%-ného vodného roztoku NaHCO_3 . Oddelí sa organická

fáza. Oddestilovaním rozpúšťadla za zníženého tlaku sa získa technický produkt, ktorý obsahuje 76,6 % *trans*-vitamín A-acetátu a 4,5 % retroizoméru. 205 884

Príklad 2

Postupuje sa podľa príkladu 1, s tým rozdielom, že sa na prešmyk použije 40 ml 35%-nej HCl a k zmesi po prešmyku sa pridá 580 ml H₂O. Získa sa produkt s obsahom 75,7 % *trans*-izoméru a 4,4 % retroizoméru.

Príklad 3

Postupuje sa podľa príkladu 1, s tým rozdielom, že sa druhá fáza reakcie prevedie pri 20 až 24 °C počas 3 až 4 hodín. Produkt obsahuje 78,5 % *trans*-izoméru a 13 % retroizoméru.

Príklad 4

Postupuje sa podľa príkladu 1, no dehydratácia sa prevádza pri teplote 37 °C počas 3 hodín. Obsah *trans*-vitamínu 72,2 %, retroizoméru 7,1 %.

Príklad 5

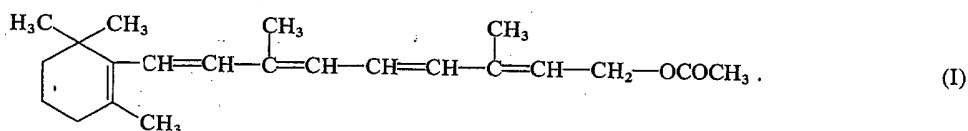
Postupuje sa podľa príkladu 2, s tým rozdielom, že sa pri dehydratácii použije 335 ml vodného roztoku Na OH s koncentráciou 2,75 %. Získa sa produkt s obsahom 73,9 % *trans*-vitamínu a 3,7 % vedľajšieho produktu.

Príklad 6

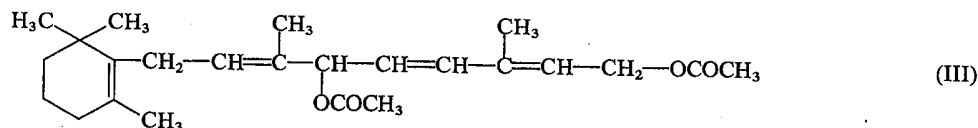
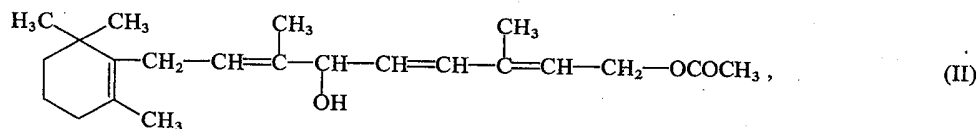
Postupuje sa podľa príkladu 1 až 5, ale pri reakcii sa použije technický hydroxeninacetát. Získa sa produkt s obsahom 59 až 65 % *trans*-vitamín A-acetátu a 2 až 4 % vedľajšieho produktu.

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob výroby vitamín A-acetátu vzorca I



alylovým prešmykom hydroxeninacetátu vzorca II, alebo diacetátu vzorca III alebo ich zmesi



a následnou dehydratáciou vzniklej reakčnej zmesi pôsobením kyseliny chlór vodíkovej v chlórovanom uhľovodíku, vyznačujúci sa tým, že sa alylový prešmyk prevádza pri teplote 0 až +5 °C za účinku 6 až 11,5 mólov chlór vodíka vo forme 20 až 36%-nej kyseliny chlór vodíkovej na 1 mól hydroxeninacetátu vzorca II alebo III alebo ich zmesi, počas 10 až 25 minút, s výhodou 15 minút, a dehydratácia alylovým prešmykom vzniknutého produktu sa prevádza v kyseline chlór vodíkovej a koncentrácii 1,5 až 3 % hmotnostných, s výhodou o koncentrácii 2 až 2,5 % hmotnostných pri teplotách 20 až 40 °C počas 2 až 5 hodín.