

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

205952

(11) (B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 25 10 78

(21) (PV 6913-78)

(40) Zveřejněno 30 06 80

(45) Vydáno 02 05 84

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/355
C 07 D 311 /72

(75)
Autor vynálezu

GABLECH MILOSLAV ing., Hlohovec (ČSSR),
LETUNOVA AGATA BORISOVNA ing.,
JERMOLAJEV ANATOLIJ VITALIEVIČ ing., Bolochovo,
JEVSTIGNEEVA RIMA PORFYRJEVNA prof., Moskva (SSSR),
PUTEK JOZEF dr. ing., Hlohovec (ČSSR) a
RYBAKOVA JULIA NIKOLAJEVNA ing., Bolochovo (SSSR)

(54) Způsob přípravy d,1-alfa-tokoferolu

Vynález se týká způsobu přípravy d,1-alfa-tokoferolu kondenzací trimethylhydrochinonu s isofytolem. Vzniklý d,1-alfa-tokoferol se dále převádí acetylací anhydridem kyseliny octové na d,1-alfa-tokoferolacetát (vitamin E).

Tato základní metoda je již dlouho známa z mnoha publikací v odborné a patentové literatuře, které se týkají především modifikací provedení reakce a použití různých přísad a katalyzátorů.

Vitamin E byl poprvé syntetizován v r. 1938 z fytolu a trimethylhydrochinonu (Bergel se sp., J. Chem. Soc. 1382, 1938; Nature 142, 36, 1938), fytylbromidu a trimethylhydrochinonu (Karrer, Helv. Chim. Acta 21, 520, 1938), a fytadienu a trimethylhydrochinonu (Smith se sp., Science 88, 37, 1938). Jako reakční prostředí sloužil ether, petrolether, kyselina octová, ethanol, dekalin nebo benzen, jako kyselá kondenzační činidla chlorid zinečnatý, kysličník fosforečný nebo kyselina mravenčí.

Všechny tyto postupy se vyznačovaly nízkými výtěžky, nejvýše 60 % teorie. Některých z nich, zejména po úpravách vedoucích ke zvýšení výtěžků, se používá dosud v průmyslové výrobě (Karrer se sp., Helv. Chim. Acta 28, 438, 1945; japonský patent č. 11993 (1963); polský patent č. 45 483; švýcarský patent č. 205 896 a 206 037; USA patenty č. 2 311 967, 2 311 968, 2 311 969 a 2 311 970).

Maximální výtěžky dosažitelné při práci v atmosféře dusíku nebo kysličníku uhličitého jsou 80 % teorie. Zavedením bortrifluoridetherátu se podařilo zvýšit výtěžky na 90 % teorie při provedení kondenzace isofytolu, fytolu nebo ftylchloridu s trimethylhydrochinonem v bezvodém petroletheru. Nutnou podmínkou pro úspěšný průběh je absolutně bezvodé prostředí (USA patent č. 2 723 278; britský patent č. 867 166).

Při další obměně se k syntéze d,1-alfa-tokoferolu používá benzenový roztok ftylchloridu a isofytolu, který obsahuje volný chlorovodík, v přítomnosti bezvodého chloridu zinečnatého a ledové kyseliny octové (čs. patent č. 122 932).

K syntéze d,1-alfa-tokoferolu se dále používá fytylhalogenidu, získaného intenzivním mícháním isofytolu s velkým nadbytkem koncentrované vodné halogenvodíkové kyseliny v přítomnosti nascentního vodíku, který vzniká reakcí halogenvodíkové kyseliny s kovovým zinkem. Získaného fytylhalogenidu se používá při kondenzační reakci s trimethylhydrochinonem (japonský patent č. 31 662).

Byla též popsána kondenzace trimethylhydrochinonu s fytolem, resp. isofytolem působením velkého přebytku chloridu zinečnatého a plynného halogenvodíku, kterého je zapotřebí požívat v poměru 0,5 až 0,7 mol na 1 mol isofytolu (japonský patent č. 21 835).

Kromě popsaných postupů byly zkoušeny syntézy vitamínu E, vycházející z fytole nebo isofytolu, popřípadě jejich halogenidů a trimethylhydrochinonu, v různých prostředích, s nej-různějšími kyselými kondenzačními činidly nebo jejich kombinacemi, jako je chlorid zinečnatý, chlorid hlinitý, fluorid boritý, kysličník fosforečný, chlorovodík, kyselina sírová, toluen-sulfokyselina, zeolity, ionexy, kysličník křemičitý a hlinitý atd. Jako katalyzátorů se též používá práškovitého hliníku, železa a cínu. Výtěžky kondenzací se pohybují okolo 90 % velmi čistého produktu.

Nověji se dosáhlo významného zlepšení syntézy d,1-alfa-tokoferolu například kondenzací trimethylhydrochinonu s isofytolem v prostředí nepolárních organických rozpouštědel s přísadou i bez přísady kyseliny octové, při čistotě varu reakční směsi, v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové a/nebo bromovodíkové a práškovitého kovového zinku jako katalyzátoru (čs. autorské osvědčení č. 161397). V surové reakční směsi přítomný d,1-alfa-tokoferol se potom podrobí čistícím operacím a nakonec se acetyluje acetanhydridem na d,1-alfa-tokoferolacetát.

Dosavadní způsoby provedení kondenzace trimethylhydrochinonu s isofytolem, způsob čištění a acetylace získaného d,1-alfa-tokoferolu na d,1-alfa-tokoferolacetát, i když umožňují dosažení uspokojivých výtěžků čistého produktu, jsou nevýhodné velmi dlouhými reakčními dobami, které jsou náročné na obsazení zařízení a na obsluhu a jen velmi obtížné dovolují ekonomizaci a zvýšení výroby d,1-alfa-tokoferolacetátu.

Úkolem vynálezu bylo vytvořit podmínky pro maximální zkrácení prvního stupně, tj. kondenzační reakce, především sestavením takové reakční směsi, která by při optimálním zastoupení jednotlivých složek umožňovala snadný přechod na kontinuální provoz. Uvedený úkol řeší způsob přípravy d,1-alfa-tokoferolu kondenzací trimethylhydrochinonu s isofytolem, v prostředí nepolárních organických rozpouštědel nebo jejich směsi, zejména aromatických uhlovodíků a esterů alifatických karboxylových kyselin, například butylacetátu, za přítomnosti halového prvku, práškového zinku a/nebo bezvodého chloridu zinečnatého nebo silné protolytické kyseliny jako katalyzátorů, podle vynálezu.

Podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se kondenzace provádí s reakční směsí obsahující na 1 mol isofytolu 0,7 až 1,1 mol trimethylhydrochinonu, 0,0001 až 0,5 mol bromu nebo jodu, 0,0001 až 0,5 mol silné protolytické kyseliny, 0,0001 až 1 mol práškového zinku a/nebo bezvodého chloridu zinečnatého, 0,1 až 100 mol butylacetátu, při teplotě 30 až 180 °C, s výhodou 80 až 115 °C, a kondenzací vzniklá voda se odděluje.

Popsaný způsob přípravy je založen na principu homogenního reakčního prostředí, charakterizovaného rovnoměrným rozdělením všech potřebných katalyzátorů v objemové jednotce reakční směsi; reakce je realizovatelná v jednoduchém zařízení, ve velmi krátké době s minimálními nároky na čištění vzniklé reakční směsi; je vhodným východiskem pro kontinuální provoz. Způsobem podle vynálezu se získá surový d,1-alfa-tokoferolacetát již značně čistý, asi 94,5% (stanoveno plynovou chromatografií), takže ztráty při jeho čištění destilací, zejména v předních podílech, jsou mimořádně nízké. Destilací se získá produkt v čistotě nejméně 98 % (stanoveno plynovou chromatografií), v konstantních výtěžcích okolo 95 % teorie. Dosavadním způsobem se získává produkt v čistotě 90 až 92 %, ve výtěžku 87 až 88 % teorie, vztaženo na isofytol.

Bližší podrobnosti vyplývají z příkladu provedení.

Příklad provedení

Homogenní směs 6 240 g 95%ního isofytolu (20 mol) a 62,8 g (asi 20 ml) bromu (0,8 mol) se za míchání přidá ke směsi 3 140 g 97%ního trimethylhydrochinonu (20 mol), 600 g bezvodého chloridu zinečnatého (asi 4,55 mol) a 8 000 ml butylacetátu (asi 56 mol) s teplotou 80 až 115 °C, umístěné ve 20litrovém kotlíku s míchadlem, zpětným chladičem a topným hadem. Reakční směs se při uvedené teplotě udržuje za míchání po dobu 1,5 až 2 hodiny. Oddělí se kondenzací vzniklá voda a vzniklý d,1-alfa-tokoferol se po vyprání do neutrality a oddestilování butylacetátu v surovém stavu známým způsobem působením acethydridu převede na d,1-alfa-tokoferolacetát, který se čistí destilací. Výtěžek čistého produktu je okolo 95 % teorie, vztaženo na výchozí isofytol. Produkt je podle plynové chromatografie 98%ní, vyhovuje lékopisným požadavkům.

Příklad 2

Homogenní směs 6 180 g (20 mol) 96%ního isofytolu a 25,2 g (asi 0,2 mol) kyseliny ethylsírové se za míchání přidá ke směsi 3 100 g (20 mol) 98%ního trimethylhydrochinonu, 600 g (asi 4,55 mol) chloridu zinečnatého a 8 000 ml (asi 56 mol) butylacetátu s teplotou 80 až 115 °C, umístěné ve 20litrovém kotlíku s míchadlem, zpětným chladičem a vyhřívacím hadem. Reakční směs se při uvedené teplotě udržuje za míchání po dobu 30 až 45 minut. Další zpracování je shodné s postupem podle příkladu 1.

Příklad 3

Postupuje se jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se místo bromu použije 20 g (asi 0,2 mol) kyseliny sírové na 20 mol isofytolu.

Příklad 4

Postupuje se jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se místo bromu použije jodu v množství 40 g (0,315 mol) na 20 ml isofytolu.

Příklad 5

Postupuje se jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se na 20 mol isofytolu použije 350 g (2,78 mol) kyseliny ethylsírové a 100 g (0,735 mol) chloridu zinečnatého. Reakční doba je 20 až 40 minut.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy d,1-alfa-tokoferolu kondenzací trimethylhydrochinonu s isofytem, v prostředí nepolárních organických rozpouštědel nebo jejich směsi, zejména aromatických uhlovodíků a esterů alifatických karboxylových kyselin, například butylacetátu, za přítomnosti halového prvku, práškového zinku a/nebo bezvodého chloridu zinečnatého nebo silné protolytické kyseliny jako katalyzátorů, vyznačující se tím, že se kondenzace provádí s reakční směsí obsahující na 1 mol isofytolu 0,7 až 1,1 mol trimethylhydrochinonu, 0,0001 až 0,5 mol bromu nebo jodu, 0,0001 až 0,5 mol silné protolytické kyseliny, 0,0001 až 1 mol práškového zinku a/nebo bezvodého chloridu zinečnatého, 0,1 až 100 mol butylacetátu, při teplotě 30 až 180 °C, s výhodou 80 až 115 °C, a kondenzací vzniklá voda se odděluje.