



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

205951

(11)

(B1)

Int. Cl.³

A 61 K 31/355

C 07 D 311/72

(22) Přihlášeno 25 10 78

(21) (PV 6912-78)

(40) Zveřejněno 30 06 80

(45) Vydáno 02 05 84

(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 kontinuální výroby d,1-alfa-tokoferolacetátu

Vynález se týká způsobu kontinuální výroby d,1-alfa-tokoferolacetátu kondenzací trimethylhydrochinonu s izofytolem v prostředí nepolárních organických rozpouštědel, zejména aromatických uhlovodíků nebo esterů karboxylových kyselin, v přítomnosti katalytického množství halového prvku nebo směsi těchto prvků, s přísadou silných protolytických kyselin a práškovitého kovového zinku a/nebo bezvodého chloridu zinečnatého jako katalyzátoru za zvýšené teploty a následující acetylaci surového d,1-alfa-tokoferolu acetanhydridem. Tento schematicky uvedený reakční sled tvoří princip většiny způsobů výroby d,1-alfa-tokoferolacetátu, realizovaných diskontinuálně, velmi dobře známých z odborné a patentové literatury.

Surová reakční směs, obsahující vzniklý d,1-alfa-tokoferol, se řadou diskontinuálních čistících operací, například extrakcí a promýváním, zpracuje na d,1-alfa-tokoferol, který acetylací acetanhydridem nakonec poskytne žádaný d,1-alfa-tokoferolacetát.

Dosavadní způsoby provedení kondenzace trimethylhydrochinonu s izofytolem a způsoby čištění a acetylace získaného d,1-alfa-tokoferolu na d,1-alfa-tokoferolacetát, ačkoli poskytují uspokojivé výtěžky, se vyznačují velmi dlouhými reakčními dobami, značným vázáním kapacity zařízení a následkem toho i značnými nároky na obsluhu.

Uvedené nedostatky odstraňuje způsob kontinuální výroby d,1-alfa-tokoferolacetátu kondenzací trimethylhydrochinonu s izofytolem v prostředí nepolárních organických rozpouštědel, zejména aromatických uhlovodíků nebo esterů karboxylových kyselin, v přítomnosti katalytického množství halového prvku nebo směsi těchto prvků, s přísadou silných protolytických kyselin a práškovitého kovového zinku a/nebo bezvodého chloridu zinečnatého jako katalyzátorů, za zvýšené teploty a následující acetylaci získaného surového d,1-alfa-tokoferolu acetanhydridem, podle vynálezu.

Podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se proces kondenzace trimethylhydrochinonu s izofytolem uskutečňuje ve dvou stupních, přičemž se v prvním stupni nejprve připraví

směs výchozích látek s příslušnými katalyzátory, při teplotě od 30 do 180 °C s dobou zdržení od 5 do 60 minut a v druhém stupni se kontinuálně v destilační zóně s počtem teoretických etáží od 2 do 50 odebírá azeotrop rozpouštědlo—voda z vrchní části destilační zóny a ze spodu destilační zóny se odebírá destilační zbytek roztoku technického d,1-alfa-tokoferolu a proces acetylace probíhá v reakčně-rektifikační zóně s počtem teoretických etáží od 10 do 30, s oddělováním kyseliny octové jako destilátu.

Při provedení způsobu podle vynálezu se nejprve připraví směs reagujících látek, například v poměru 0,7 až 1,1 mol trimethylhydrochinonu, 0,0001 až 0,5 mol halového prvku, 0,0001 až 0,5 mol silné protolytické kyseliny, 0,0001 až 1 mol práškovitého kovového zinku a/nebo bezvodého chloridu zinečného, 0,1 až 100 mol nepolárního organického rozpouštědla, vztaženo na 1 mol izofytolu, a to ve směšovací zařízení, kde se zdrží 5 až 60 minut. Odtud se směs uvádí do reaktoru, reprezentovaného například systémem kaskády kondenzačních reaktorů, destilační kolonou kloboučkovou, náplňovou nebo síťovou, s počtem teoretických etáží 2 až 50, vyhřívaného na teplotu varu reakční směsi. Získaný surový d,1-alfa-tokoferol se potom v dalším stupni, například v reakčně-destilačním zařízení s počtem teoretických etáží 10 až 30, acetyluje protiproudým stykem s anhydridem kyseliny octové na d,1-alfa-tokoferolacetát, přičemž na 1 hmotnostní díl d,1-alfa-tokoferolu se použije 0,5 až 10 hmotnostních dílů anhydridu kyseliny octové.

Výhody způsobu kontinuální výroby d,1-alfa-tokoferol-acetátu způsobem podle vynálezu spočívají především v tom, že poměrně malé zařízení s poměrně malými násadami má velkou kapacitu; získává se produkt velmi čistý, který obsahuje jen málo předních podílů, pocházejících z nečistot obsažených v izofytolu, takže ztráty při destilaci jsou omezeny na minimum. Složení výchozí směsi reakčních složek, ověřené systematickými pokusy, dovoluje optimální průběh kondenzační reakce, v krátké době, s minimální tvorbou vedlejších reakčních produktů z neidentifikovatelných nečistot ve výchozím izofytolu. Kontinuální provedení kondenzační a acetylační reakce přispívá rovněž k podstatné úspoře energií ve srovnání s postupem diskontinuálním, a to až a 1/3 až 1/2, dále ke snížení pracnosti odstraněním manipulace s produkty; zařízení je stále v provozu, čímž se zrychluje a z hospodárňuje výroba d,1-alfa-tokoferolacetátu.

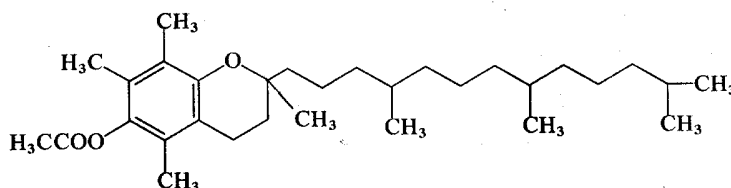
Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu jsou uvedeny v příkladu provedení.

Příklad 1

Homogenní směs 6 240 g (20 mol) 95%ního izofytolu, 62,8 g (asi 20 ml) techn. bromu (0,8 mol), 3 140 g (20 mol) 97%ního trimethylhydrochinonu, 600 g (asi 4,55 mol) bezvodého chloridu zinečnatého a 8 000 ml (asi 56 mol) butylacetátu, připravená v duplikátorovém kotlíku za míchání při teplotě okolo 80 °C, se naplní do spodní části válcového reaktoru (o průměru 100 mm, s počtem teoretických etáží 6), opatřeného topným zařízením, kde se směs uvede do varu. V horní části reaktoru je zpětný chladič, jemuž je předřazen oddělovač vody, kde se zachycuje reakcí vzniklý zbytek vody. Další připravená směs reakčních složek se v množství 4 litry/h kontinuálně přivádí na hladinu vroucí směsi v hlavě reaktoru. Z paty reaktoru se současně odvádí zreagovaná směs do souboru protiproudých praček, kde se zbaví již nepotřebných složek reakční a katalyzátorové soustavy a promyje se do neutrality. V dalším zařízení, průtokové odparce, se oddestiluje butylacetát a koncentrát surového d,1-alfa-tokoferolu se vede do válcového reaktoru (o průměru 100 mm, s počtem teoretických etáží 10), kde se provádí jeho acetylace acetanhydridem při molárním poměru d,1-alfa-tokoferolu k acetanhydridu 1:2,5. V další průtokové odparce se vzniklý d,1-alfa-tokoferolacetát zbaví zbytků kyseliny octové, acetanhydridu a předních podílů a v dalším stupni se podrobí molekulární destilaci.

V popsané aparatuře se s uvedenou směsí reakčních složek při kontinuálním provozu získají za 1 hodinu průměrně 2 kg surového d,1-tokoferolacetátu. Molekulární destilací se získá produkt nejméně 98%ní (stanoveno plynovou chromatografií), vyhovující lékopisným požadavkům.

Získaný d,1-alfa-tokoferolacetát (octan vitaminu E), tj. D,L-6-acetoxy-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-tridecyl)chroman (mol. hmotnosti 472,76, sumárního vzorce $C_{31}H_{52}O_3$), strukturního vzorce



je olejovitá viskózní kapalina, čirá, světležluté barvy. Rozpouští se velmi lehce v etheru a chloroformu, lehce v 95%ním ethanolu, ve vodě je prakticky nerozpustná.

Index lomu: $n_D^{20} = 1,495$ až $1,498$,

Světelná absorpce: $a = 43$ až 48 při 285 nm (bezvodý ethanol).

Příklad 2

Homogenní směs $6\,180$ g (20 mol) 96%ního izofytolu, $25,2$ g (asi $0,2$ mol) kyseliny ethylsírové, $3\,100$ g (20 mol) 98%ního trimethylhydrochinonu, 600 g (asi $4,55$ mol) chloridu zinečnatého a $8\,000$ ml (asi 56 mol) butylacetátu, připravená v duplikátorovém kotlíku za míchání při teplotě okolo 80°C , se naplní do spodní části prvního a druhého válcového reaktoru, vzájemně propojených, opatřených vyhřívacím zařízením, kde se reakční směs uvede do varu. Další připravená směs reakčních složek se v množství 4 litry/h kontinuálně přivádí na hladinu vroucí směsi v prvním reaktoru. Z dolní části druhého reaktoru po naplnění a uvedení do varu se současně odvádí zreagovaná směs k dalšímu zpracování v zařízení a dalším postupem jako v příkladu 1, s analogickým výsledkem.

Příklad 3

Postupuje se jako v příkladu 1 nebo 2 s tím rozdílem, že se místo bromu nebo kyseliny ethylsírové použije kyselina sírová v množství 20 g ($0,2$ mol) na 20 mol izofytolu. Výsledek jako v příkladu 1.

Příklad 4

Postupuje se jako v příkladu 1 nebo 2 s tím rozdílem, že se místo uvedených činidel použije jod v množství 40 g na 20 ml izofytolu. Výsledek jako v příkladu 1.

Příklad 5

Postupuje se jako v příkladu 1 nebo 2 s tím rozdílem, že se místo uvedených činidel použije 350 g ($2,78$ mol) kyseliny ethylsírové a 100 g ($0,735$ mol) chloridu zinečnatého. Výsledek jako v příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob kontinuální výroby d,1-alfa-tokoferolacetátu kondenzací trimethylhydrochinonu s izofytolem v prostředí nepolárních organických rozpouštědel, zejména aromatických uhlovodíků nebo esterů karboxylových kyselin, v přítomnosti katalytického množství halového prvku nebo směsi těchto prvků, s přísadou silných protolytických kyselin a práškovitého kovového zinku a/nebo bezvodého chloridu zinečnatého jako katalyzátorů, za zvýšené teploty

a následující acetylací vzniklého surového d,1-alfa-tokoferolu acetanhydridem, vyznačující se tím, že se proces kondenzace trimethylhydrochinonu s izofytolem uskutečňuje ve dvou stupních, přičemž se v prvním stupni nejprve připraví směs výchozích látek s příslušnými katalyzátory, při teplotě od 30 do 180 °C, s dobou zdržení od 5 do 50 minut a v druhém stupni se kontinuálně v destilační zóně s počtem teoretických etáží od 2 do 50 odebírá azeotrop rozpouštědlo—voda z vrchní části destilační zóny a ze spodu destilační zóny se odebírá destilační zbytek roztoku technického d,1-alfa-tokoferolu, a proces acetylace probíhá v reakčně-rektifikační zóně s počtem teoretických etáží od 10 do 30, s oddělováním kyseliny octové jako destilátu.