



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 01 672 T2** 2006.06.29

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 509 511 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 01 672.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/04907**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 752 729.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 03/097626**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.05.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **27.11.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.03.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **21.09.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.06.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 307/62** (2006.01)

C07B 41/12 (2006.01)

C07B 63/00 (2006.01)

C07B 63/02 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

02011149 **21.05.2002** **EP**

(73) Patentinhaber:

DSM IP Assets B.V., TE Heerlen, NL

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

STAMM, Thomas, 79639 Grenzach-Wyhlen, DE

(54) Bezeichnung: **HERSTELLUNG VON ASCORBINSÄUREESTERN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Ascorbinsäureestern von Fettsäuren, genauer gesagt ein Verfahren zur Herstellung von Ascorbinsäureestern von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren, wie Laurin-, Myristin-, Palmitin- und Stearinsäuren.

[0002] Bekanntermaßen können Fettsäureester von Ascorbinsäure durch die Umsetzung von Ascorbinsäure mit einer Fettsäure wie Palmitinsäure, oder dem Methyl- oder Ethylester hiervon, in der Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure, zum Beispiel etwa 95%iger Schwefelsäure oder einem Oleum (hoch konzentrierte Schwefelsäure) wie einem, das etwa bis zu 30% zugegebenes Schwefeltrioxid enthält, Gießen des Reaktionsproduktes auf Eis oder Zugabe von kaltem Wasser zu dem Reaktionsprodukt und Aufarbeitung des gewünschten Ascorbinsäurefettsäureesters (Ascorbylfettsäureester) als einen festen Niederschlag oder durch Kristallisation nach Extraktion hergestellt werden: siehe z. B. die US-Patente 4,151,178 und 4,705,869.

[0003] Wie durch diese Beschreibung hindurch verwendet, soll sich der Ausdruck „Ascorbinsäure“ oder „Ascorbyl“ auf irgendein Isomer von Ascorbinsäure beziehen, wie das natürliche Isomer, L-Ascorbinsäure, und D-Isoascorbinsäure, sofern nicht etwas anders angegeben ist.

[0004] Die Umsetzung von Ascorbinsäure oder einem Salz hiervon mit einer Fettsäure, oder einem Ester oder Salz hiervon, in der Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure, erzeugt außer dem gewünschten Ascorbinsäure-6-fettsäureester, z. B. L-Ascorbyl-6-palmitat, Nebenprodukte wie den Ascorbinsäure-5-fettsäureester, z. B. L-Ascorbyl-5-palmitat, und ebenso die Sulfate der 6- und 5-Ester, z. B. L-Ascorbyl-6-palmitat- oder L-Ascorbyl-5-palmitat-2- oder -3-sulfat. Bei den üblichen Aufbereitungsverfahren, das heißt, der Isolierung des 6-Esters durch Feststoffausfällung oder Extraktion mit einem Lösungsmittel wie Diethylether gefolgt von der Kristallisation, verbleiben die weiteren veresterten Nebenprodukte wie das L-Ascorbyl-5- oder 6-palmitat-2-sulfat und/oder -3-sulfat in dem Produkt und steigern die sekundäre Bildung von noch weiteren Nebenprodukten. Daher wird der reine 6-Ester, z. B. L-Ascorbyl-6-palmitat, nicht erhalten und die Ausgangs-Ascorbinsäure wird nicht in einem adäquaten Ausmaß zu dem gewünschten 6-Fettsäureester umgewandelt.

[0005] Nunmehr ist herausgefunden worden, das bei der Schwefelsäure-katalysierten Veresterung von Ascorbinsäure mit Fettsäuren die Ascorbinsäure effizienter zu einem im wesentlichen reinen Ascorbyl-6-fettsäureester umgewandelt werden kann,

wenn die Veresterungsprodukte mit Diethylketon extrahiert werden, gefolgt von der Hydrolyse von Sulfatgruppen, die in den Estersulfatnebenprodukten vorhanden sind, Entfernung von Schwefelsäure aus dem Produkt dieser Hydrolyse und schließlich Isomerisation der Ascorbinsäure-5-fettsäureester-Nebenprodukte zu dem gewünschten Ascorbinsäure-6-fettsäureester durch Säurekatalyse in einem nicht polaren aprotischen organischen Lösungsmittel. In der vorangegangenen Aussage und jedesmal, wenn sie nachstehend auftritt, beschreibt der Ausdruck „im wesentlichen rein“ bezogen auf den Ascorbyl-6-fettsäureester, eine Reinheit von zumindest 95%, insbesondere eine von zumindest 98,5%.

[0006] Demgemäß liefert die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Isolierung von im wesentlichen reinem Ascorbyl-6-fettsäureester aus den Produkten, die durch die Schwefelsäure-katalysierte Veresterung von Ascorbinsäure mit Fettsäuren erhalten wurden, das die Extraktion mit Diethylketon solcher Reaktionsprodukte aus dem Gemisch, das nach der Veresterungsreaktion verbleibt, die Hydrolyse der Sulfatesternebenprodukte in dem Diethylketonextrakt, die Entfernung der erzeugten Schwefelsäure aus dem Produkt dieser Hydrolyse, die Isomerisierung des Ascorbyl-5-fettsäureester-Nebenproduktes zu dem gewünschten Ascorbyl-6-fettsäureester durch Säurekatalyse in einem nicht polaren aprotischen organischen Lösungsmittel und die Gewinnung des angesammelten Ascorbyl-6-fettsäureesters umfaßt.

[0007] Als einen anderen Aspekt liefert die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Fettsäureestern von Ascorbinsäure, wobei das Verfahren die Schritte:

- Umsetzung von Ascorbinsäure oder einem Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz hiervon mit einer Fettsäure oder mit einem Niederalkylester oder einem Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz hiervon in konzentrierter Schwefelsäure;
- Extraktion der erhaltenen Veresterungsprodukte aus dem Gemisch, das nach der Umsetzung von Schritt a) verbleibt, gegebenenfalls nach der Zugabe von Wasser zu dem Gemisch, mit Diethylketon;
- Hydrolyse jeglicher Sulfatesternebenprodukte in der Diethylketonphase, die bei der Extraktion von Schritt b) erhalten wurde;
- Entfernung der Schwefelsäure aus dem hydrolysierten Reaktionsprodukt, das in Schritt c) erhalten wurde;
- Entfernung von so viel wie möglich an Diethylketonlösungsmittel aus der Diethylketonphase, die nach Schritt d) vorhanden ist;
- Zugabe eines nicht polaren aprotischen organischen Lösungsmittels und gegebenenfalls etwas zusätzlicher starker Säure zu dem Produkt aus Schritt e) und Isomerisierung des vorhandenen

Ascorbyl-5-fettsäureesters zu Ascorbyl-6-fettsäureester;

g) Neutralisierung der Säure in dem Gemisch, das nach der Beendigung von Schritt f) vorhanden ist und

h) Isolierung des Ascorbyl-6-fettsäureesters aus dem Gemisch, das nach der Neutralisierung von Schritt f) vorhanden ist,

umfaßt.

[0008] Die Umsetzung der Ascorbinsäure oder ihres Salzes mit der Fettsäure oder dem Ester oder Salz in der konzentrierten Schwefelsäure [Verfahrensschritt a)] kann auf bekannte Art und Weise, beispielsweise wie in den oben genannten Referenzen beschrieben, durchgeführt werden. An Stelle von Ascorbinsäure selbst (freie Ascorbinsäure) kann ein Alkalimetallsalz von Ascorbinsäure, wie das Natrium- oder Kaliumsalz, oder ein Erdalkalimetallsalz, wie das Calciumsalz, verwendet werden. Vorzugsweise wird jedoch freie Ascorbinsäure verwendet. Die Fettsäure ist geeigneterweise eine gesättigte C_{4-20} -Alkansäure, z. B. Laurin-, Myristin-, Palmitin- oder Stearinsäure, vorzugsweise Palmitinsäure, kann jedoch auch eine ungesättigte C_{4-20} -Fettsäure zusammen mit ein bis drei ethylenischen Doppelbindungen sein, wie eine mehrfach ungesättigte Fettsäure (PUFA). Anstelle der freien Fettsäure kann ein Ester, geeigneterweise ein Niederalkylester, z. B. der Methyl- oder Ethylester, oder ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz, vorzugsweise das Natrium- oder Calciumsalz, verwendet werden.

[0009] Die verwendete Schwefelsäure kann 95%ige Schwefelsäure oder ein Oleum, das bis zu 30 Gew.-% zugegebenes Schwefeltrioxid enthält, sein, ist jedoch bevorzugt Schwefelsäure, die üblicherweise als „95%ige Schwefelsäure“ bezeichnet wird, oder eine höher konzentrierte Variante mit bis zu „100,5 Gew.-% Schwefelsäure“.

[0010] Geeigneterweise wird die Fettsäure oder ihr Niederalkylester oder Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz in einem Überschuß, zum Beispiel etwa 20% bis etwa 100% molarem Überschuß, bezogen auf die molare Menge der verwendeten Ascorbinsäure oder ihres Salzes, umgesetzt. Bevorzugt wird ein etwa 25%iger molarer Überschuß verwendet. Überdies wird die Veresterung geeigneterweise bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur, z. B. im allgemeinen im Bereich von etwa 20°C bis etwa 30°C, durchgeführt. In Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur wird die Veresterungsreaktion von Schritt a) üblicherweise innerhalb von 8 bis 12 Stunden beendet.

[0011] In dem nächsten Verfahrensschritt [b)] wird das Gemisch, das nach der Veresterungsreaktion verbleibt, mit Diethylketon extrahiert. Da das Ge-

misch im allgemeinen sehr viskos ist, wird es geeigneterweise vor der Extraktion mit Diethylketon mit Wasser verdünnt, vorzugsweise mit Wasser, das auf nur 0°C abgekühlt wurde, um unerwünschte weitere Reaktionen zu vermeiden, und geeigneterweise mit der etwa dreifachen bis etwa sechsfachen Menge bezogen auf sein Gewicht. Bei der Zugabe des kalten Wassers wird die Temperatur des Gemisches, das verdünnt wurde, geeigneterweise im Bereich von etwa 0°C bis etwa 5°C gehalten.

[0012] Das verdünnte, weniger viskose Gemisch wird dann mit Diethylketon extrahiert, geeigneterweise mit der etwa dreifachen bis etwa fünffachen Menge, bezogen auf das Volumen des Ketons. Die Diethylketonphase wird schließlich aus der wässrigen Phase abgetrennt, was auf herkömmliche Weise durchgeführt werden kann.

[0013] In dem folgenden Verfahrensschritt [c)] wird die abgetrennte Diethylketonphase geeigneterweise bei erhöhter Temperatur, z. B. einer Temperatur von etwa 30°C bis etwa 80°C, bevorzugt etwa 55°C bis etwa 70°C, für einen Zeitraum gehalten, der ausreicht, um die Sulfatestergruppen aus dem sulfatierten Ascorbyl-5- und/oder 6-fettsäureester, der in dem Produkt aus den Schritten a) und b) enthalten ist, abzuhydrolysieren. Der Verlauf der Hydrolyse in dem erhitzten Diethylketonextrakt kann durch herkömmliche analytische Mittel, zum Beispiel durch Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) oder durch Dünnschichtchromatographie (DC) aufgezeichnet werden. Die Hydrolyse wird typischerweise bei 60°C innerhalb von etwa 30 Minuten beendet.

[0014] Anschließend wird in dem Verfahrensschritt d) die Diethylketonphase im wesentlichen von der Schwefelsäure, die darin teilweise als ein Ergebnis ihrer Erzeugung in dem vorhergehenden Wärmebehandlungsschritt enthalten ist, befreit. Die Entfernung dieser Schwefelsäure wird herkömmlicherweise durch das Waschen des Diethylketons mit Wasser und/oder durch die Behandlung mit einer festen, schwachen, im wesentlichen unlöslichen Base, wie festem Calcium- oder Magnesiumcarbonat oder einem festen schwach basischen Ionenaustauschharz, zum Beispiel XE 654 (Rohm and Haas) herbeigeführt. Wenn das Waschen mit Wasser, gefolgt von der Behandlung mit einer festen Base eingesetzt wird, muß die wässrige Phase aus der Wäsche abgetrennt werden, bevor die Base zugegeben wird. Nach der Behandlung mit einer festen Base verbleiben die festen Komponenten in der organischen Phase und diese müssen entfernt werden, geeigneterweise durch Filtration. Wenn als eine Alternative der Durchlauf des Diethylketonextrakts über die Base bewirkt wird, kann, insbesondere da, wo ein festes schwach basisches Ionenaustauschharz eingesetzt wird, die Gegenwart der festen Komponenten im wesentlichen vermieden werden, und demzufolge die anschließenden

de Filtration unnötig werden. Wenn gewünscht kann der Behandlung mit einer festen Base die Wäsche mit Wasser folgen, wobei in diesem Fall die Diethylketonphase schließlich von der wässrigen Phase getrennt wird; dies kann herkömmlich durchgeführt werden. Die isolierte Diethylketonphase, die von den festen Komponenten befreit und/oder von der wässrigen Phase getrennt wurde, verleiht im allgemeinen einem Drittel ihres Volumens eines Wasserextrakts, der herkömmlicherweise dazu verwendet wird, um das Ausmaß der Säureentfernung anzuzeigen, einen pH von 3,0 bis 4,5 und enthält den gewünschten Ascorbyl-6-fettsäureester sowie etwas Ascorbyl-5-fettsäureester, der später [(in Verfahrensschritt f)] zu dem 6-Fettsäureester isomerisiert wird.

[0015] In dem nächsten Schritt [e)] wird das Diethylketonlösungsmittel dann entfernt, geeigneterweise auf herkömmliche Art und Weise, durch Verdampfung unter vermindertem Druck und bei erhöhter Temperatur.

[0016] Auf diese Weise können in der Regel 98 bis 100% des Lösungsmittels entfernt werden.

[0017] Die Isomerisierung, die in der nächsten Stufe, Schritt f) herbeigeführt wird, kann durch die Wirkung von Spuren einer starken Säure, die aus den vorhergehenden Schritten d) und e) verbleiben, in der Gegenwart eines nicht polaren aprotischen organischen Lösungsmittels bewirkt werden. Geeigneterweise wird ein nicht polares aprotisches organisches Lösungsmittel zu dem Gemisch, das aus der Entfernung des Diethylketonlösungsmittels, die in Schritt e) herbeigeführt wurde, resultiert, zugegeben. Das Lösungsmittelmedium für das Isomerisierungsverfahren sollte im wesentlichen nicht polar sein, da dies die Bildung des Ascorbyl-6-fettsäureesters, der in nicht polaren Lösungsmitteln im allgemeinen weniger löslich ist als der 5-Ester, vorteilhaft beeinflusst; überdies unterdrückt ein im wesentlichen nicht polares Lösungsmittelsystem jegliche Isomerisierung des 6-Fettsäureesters zu dem 5-Fettsäureester, was andernfalls auftreten könnte. Geeigneterweise sind nicht polare aprotische organische Lösungsmittel für die Verwendung in diesem Schritt f) Niederalkane, insbesondere Hexan, und aromatische Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel Benzol und Toluol. Vorzugsweise umfaßt das Lösungsmittelsystem zumindest etwa 9 Vol.-% des zugegebenen Lösungsmittels, wobei das Lösungsmittel vorzugsweise Hexan ist und der Rest verbleibendes Diethylketon ist. Während Spuren von Schwefelsäure, die noch immer in dem Diethylketonextrakt vorhanden sind, als die Säure ausreichen, um die Isomerisierung zu katalysieren, kann es erforderlich sein, die Menge an Säure durch die Zugabe einer kleinen Menge einer starken Säure wie einer Mineralsäure, z. B. (zusätzliche) Schwefelsäure, Salzsäure, ein Hydrogensulfat, z. B. Natriumhydrogensulfat, oder eines stark sauren Ionenaus-

tauschharzes zu ergänzen. Das Gemisch wird dann geeigneterweise bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur, z. B. bei einer Temperatur von bis zu 60°C, gehalten, bis die Isomerisierung beendet ist. Die für die Isomerisierung erforderliche Zeit hängt unter anderem von der Temperatur des Reaktionsgemisches ab und kann von etwa 6 Stunden bei Raumtemperatur bis etwa 3 Stunden bei 60°C variieren. In jedem Fall kann der Verlauf der Isomerisierung des Ascorbyl-5-fettsäureesters zu dem gewünschten Ascorbyl-6-fettsäureester durch herkömmliche analytische Techniken, z. B. HPLC oder DC, aufgezeichnet werden.

[0018] Wenn die Isomerisierung des Ascorbyl-5-fettsäureesters zu dem gewünschten Ascorbyl-6-fettsäureester beendet ist, wird das Reaktionsgemisch in dem folgenden Schritt, g) isoliert, zum Beispiel durch die Zugabe eines Erdalkalimetallcarbonats, vorzugsweise Calciumcarbonat. Das Mittel, das zur Neutralisation zugegeben wird, z. B. Calciumcarbonat, wird herkömmlicherweise in Suspension in einem nicht polaren organischen Lösungsmittel, z. B. Hexan, zugegeben. Es wird eine Suspension erhalten, die den gewünschten Ascorbyl-6-fettsäureester und das geeignete Erdalkalimetallsulfat enthält.

[0019] Um anschließend den Ascorbyl-6-fettsäureester in dem letzten Schritt, h) zu isolieren, wird das Diethylketon geeigneterweise zu der neutralisierten Suspension, die in Schritt g) erhalten wurde, in einer Menge zugegeben, mit der der Ascorbyl-6-fettsäureester aufgelöst wird. Holzkohle kann ebenso geeigneterweise für Reinigungszwecke zugegeben werden. Der reine Ascorbyl-6-fettsäureester wird geeigneterweise durch Filtration des warmen Gemisches und Abkühlen des Filtrats erhalten, wobei der resultierende Niederschlag des Ascorbyl-6-fettsäureesters, der im allgemeinen in kristalliner Form vorliegt, dann isoliert wird, herkömmlicherweise durch Filtration. Wenn gewünscht und wenn eine höhere Fettsäure, zum Beispiel Palmitinsäure, als die Fettsäure verwendet wird, kann die Stammlösung dann konzentriert werden, um den Überschuss der entsprechenden Fettsäure, die als ein Nebenprodukt vorhanden ist, z. B. Palmitinsäure, als einen Niederschlag umzuwandeln, der dann, sofern gewünscht, aufgearbeitet werden kann.

[0020] Um in allen Stufen des Verfahrens der vorliegenden Erfindung eine optimale Ausbeute zu erreichen, sollten alle Operationen in einer inerten Atmosphäre, z. B. unter Stickstoff, durchgeführt werden, und die Lösungsmittel, die verwendet werden, sollten vor der Verwendung mit Inertgas, zum Beispiel Stickstoff, entgast werden. Ferner ist zu diesem Zweck eine schnelle Verfahrensweise der Reaktionsschritte b), c) und d) bevorzugt.

[0021] Das folgende Beispiel veranschaulicht die

Erfindung:

F. Isomerisierung [Verfahrensschritt f)]

Beispiel

A. Veresterung [Verfahrensschritt a)]

[0022] 1,02 kg Ascorbinsäure und 1,85 kg Palmitinsäure wurden zu 4,7 l Oleum (100,5% Schwefeltrioxid) unter Rühren und Kühlung zugegeben. Die Reaktion konnte 12 Stunden bei 30°C (Manteltemperatur) fortlaufen.

B. Verdünnung und Extraktion [Verfahrensschritt b)]

[0023] In diesem und in den folgenden Schritten wurden alle Lösungsmittel mit Stickstoff vor der Verwendung entgast, und alle Operationen wurden unter Stickstoff durchgeführt. Das viskose Gemisch, das nach der Beendigung des vorhergehenden Reaktionsschrittes (Veresterung) erhalten wurde, und die dreifache Menge an deionisiertem Eiswasser wurden gleichzeitig unter kräftigem Rühren in ein Gefäß gegeben, während die Temperatur zwischen 0 und 2°C gehalten wurde. Das resultierende verdünnte, weniger viskose Gemisch wurde dann mit 100 l Diethylketon bei einer Temperatur, die 20 bis 25°C nicht übersteigt, extrahiert.

C. Hydrolyse der Sulfatester [Verfahrensschritt c)]

[0024] Der abgetrennte Diethylketonextrakt aus dem vorhergehenden Schritt wurde auf 65°C erwärmt, bis die Menge des Produktes, das die Sulfatestergruppen enthält, weniger als 0,5% betrug, wie durch HPLC/DC angezeigt.

D. Entfernung von Schwefelsäure [Verfahrensschritt d)]

[0025] Der abgetrennte wärmebehandelte Diethylketonextrakt, der aus dem vorhergehenden Schritt resultiert, wurde auf 20 bis 22°C gekühlt und mit deionisiertem Wasser gewaschen. Dann, nach der Entfernung der wässrigen Phase, wurde die abgetrennte Diethylketonphase durch ein Bett aus schwach basischem Ionenaustauschharz XE 654 (Rohm and Haas) geführt, bis der pH eines wässrigen Extraktes (erhalten mit 50 ml Wasser aus einem 150 ml Aliquot der Diethylketonphase) etwa 3,7 bis 3,8 betrug.

E. Verdampfung des Lösungsmittels [Verfahrensschritt e)]

[0026] Die Diethylketonphase wurde bei 60 mbar (6 kPa) und 45°C zu einem festen Rückstand verdampft und dieser wurde bei 10 mbar (1 kPa) und 60°C (Manteltemperatur) getrocknet.

[0027] 30 l Hexan und 5 g konzentrierte Schwefelsäure wurden zu dem Rückstand, der nach der Beendigung des vorhergehenden Schrittes erhalten wurde, zugegeben, und die Suspension wurde bei 60°C 3 Stunden erwärmt.

G. Neutralisation [Verfahrensschritt g)]

[0028] Eine Suspension aus 5,2 g Calciumcarbonat in 200 ml Hexan wurde zu dem Gemisch, das aus dem vorhergehenden Schritt resultiert, zugegeben, und das vermehrte Gemisch wurde 30 Minuten gerührt.

H. Isolierung [Verfahrensschritt h)]

[0029] 12 l Diethylketon bei 60°C wurden zu dem Gemisch, das aus dem vorhergehenden Schritt resultiert, zugegeben, gefolgt von einer Aufschlämmung aus 144 g Holzkohle in 1 l Diethylketon zu der resultierenden Lösung bei 60°C. Nach der Filtration der heißen Lösung und Waschen des Filterkuchens mit 5 l Diethylketon wurden 6 l Hexan zugegeben. Die Lösung wurde dann schrittweise auf 15°C, dann auf 3 bis 4°C gekühlt. Der resultierende Niederschlag wurde durch Zentrifugation getrennt, mit 20 l eines Gemisches mit gleichem Volumens aus Diethylketon und Hexan bei 3 bis 4°C gewaschen, und bei 50°C unter vermindertem Druck getrocknet. Das kristalline Produkt bestand aus im wesentlichen reinem Ascorbyl-6-palmitat. Die Stammlösung wurde zur Trockne bei 60°C/100 mbar (10 kPa) verdampft und der Rückstand wurde aus Diethylketon umkristallisiert.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Isolierung eines reinen Ascorbyl-6-fettsäureesters aus den Produkten, die durch die Schwefelsäure-katalysierte Veresterung von Ascorbinsäure mit Fettsäure erhalten wurden, umfassend die Extraktion mit Diethylketon solcher Reaktionsprodukte aus dem Gemisch, das nach der Reaktion verbleibt, die Hydrolyse der Sulfatesternebenprodukte, die sulfatierte Ascorbyl-5- und/oder 6-Fettsäureester sind, in dem Diethylketonextrakt, indem der Extrakt bei einer Temperatur von etwa 30 bis etwa 80°C für einen Zeitraum gehalten wird, der ausreicht, die Sulfat estergruppen aus den Sulfatesternebenprodukten abzuhydrolysieren, die Entfernung der erzeugten Schwefelsäure aus dem Produkt dieser Hydrolyse durch Waschen der Diethylketonphase mit Wasser und/oder durch Behandlung mit einer festen schwachen, im wesentlichen unlöslichen Base, die Isomerisierung der Ascorbyl-5-fettsäureester-Nebenprodukte zu dem gewünschten Ascorbyl-6-fettsäureester durch Säurekatalyse in einem nicht polaren aprotischen organischen Lösungsmittel und die Gewinnung des angesammelten Ascorbyl-6-fettsäure-

reesters.

2. Verfahren zur Herstellung von Fettsäureestern

von Ascorbinsäure, wobei das Verfahren die Schritte:

a) Umsetzung von Ascorbinsäure oder einem Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz hiervon mit einer Fettsäure oder mit einem Niederalkylester oder einem Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz hiervon in konzentrierter Schwefelsäure;

b) Extraktion der erhaltenen Veresterungsprodukte aus dem Gemisch, das nach der Umsetzung von Schritt a) verbleibt, gegebenenfalls nach der Zugabe von Wasser zu dem Gemisch, mit Diethylketon;

c) Hydrolyse jeglicher Sulfatesternebenprodukte, die sulfatierte Ascorbyl-5- und/oder 6-Fettsäureester sind, in der Diethylketonphase, die in dem Extraktionsschritt b) erhalten wurde, indem der Extrakt bei einer Temperatur von etwa 30 bis etwa 80°C für einen Zeitraum gehalten wird, der ausreicht, die Sulfatestergruppen aus den Sulfatesternebenprodukten abzuhydrolysieren;

d) Entfernung der Schwefelsäure aus dem hydrolysierten Reaktionsprodukt, das in Schritt c) erhalten wurde, durch Waschen der Diethylketonphase mit Wasser und/oder Behandlung mit einer festen, schwachen, im wesentlichen unlöslichen Base;

e) Entfernung von so viel wie möglich an Diethylketonlösungsmittel aus der Diethylketonphase, die nach Schritt d) vorhanden ist;

f) Zugabe eines nicht polaren aprotischen organischen Lösungsmittels und gegebenenfalls etwas zusätzlicher starker Säure zu dem Produkt aus Schritt e) und Isomerisierung des vorhandenen Ascorbyl-5-fettsäureesters zu Ascorbyl-6-fettsäureester;

g) Neutralisierung der Säure in dem Gemisch, das nach der Beendigung von Schritt f) vorhanden ist, und

h) Isolierung des Ascorbyl-6-fettsäureesters aus dem Gemisch, das nach der Neutralisierung von Schritt f) vorhanden ist, umfaßt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei in Schritt a) als das Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz von Ascorbinsäure das Natrium- oder Kaliumsalz bzw. das Calciumsalz und als der Niederalkylester oder das Alkalimetallsalz der Fettsäure der Methyl- oder Ethylester bzw. das Natriumsalz verwendet wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Fettsäure eine gesättigte C₄₋₂₀-Alkansäure, bevorzugt Palmitinsäure, oder eine ungesättigte C₄₋₂₀-Fettsäure zusammen mit ein bis drei ethylenischen Doppelbindungen, bevorzugt eine mehrfach ungesättigte Fettsäure ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 4, wobei in Schritt a) die Fettsäure oder ihr Niederalkylester oder Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz in Überschuß, bevorzugt in einem etwa 20%igen bis

etwa 100%igen molaren Überschuß, stärker bevorzugt in einem etwa 25%igen molaren Überschuß, bezogen auf die verwendete molare Menge an Ascorbinsäure oder ihres Salzes, umgesetzt wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 5, wobei in Schritt a) die verwendete Schwefelsäure 95%ige Schwefelsäure oder eine höher konzentrierte Variante mit bis zu 100,5% Schwefelsäure ist.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei vor der Extraktion mit Diethylketon [Schritt b)] eine etwa drei- bis etwa sechsfache Menge Wasser, bezogen auf das Gewicht, zu dem Gemisch vor der Extraktion mit Diethylketon zugegeben wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei vor der Extraktion mit Diethylketon [Schritt b)] kaltes Wasser zugegeben wird, während die Temperatur des Gemisches, das verdünnt wird, im Bereich von etwa 0 bis etwa 5°C gehalten wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei vor der Extraktion mit Diethylketon [Schritt b)] kaltes Wasser zugegeben wird, und das verdünnte, weniger viskose Gemisch dann mit einer etwa dreifachen bis etwa fünffachen Menge Diethylketon, bezogen auf das Volumen, extrahiert wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei bei der Hydrolyse der Sulfatester-Nebenprodukte in dem Diethylketonextrakt [Schritt c)] der abgetrennte Diethylketonextrakt bei einer Temperatur von etwa 55°C bis etwa 70°C gehalten wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei nach der Wäsche der Diethylketonphase [Schritt d)] mit Wasser und/oder der Behandlung mit einer festen, schwachen, im wesentlichen unlöslichen Base jegliche wässrige Phase aus der Wäsche und/oder jegliche festen Komponenten, die aus der Behandlung mit der Base zurückbleiben, entfernt werden.

12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Base festes Calcium- oder Magnesiumcarbonat oder XE 654 (Rohm and Haas) ist.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 12, wobei in Schritt e) das Diethylketonlösungsmittel durch die Verdampfung unter vermindertem Druck und bei erhöhter Temperatur entfernt wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei bei der Isomerisierung der Ascorbyl-5-fettsäureester-Nebenprodukte zu dem gewünschten Ascorbyl-6-fettsäureester durch Säurekatalyse in einem nicht polaren aprotischen organischen Lösungsmittel [Schritt f)] das nicht polare aprotische organische Lösungsmittel ein Niederalkan, bevorzugt Hexan, oder

ein aromatischer Kohlenwasserstoff, bevorzugt Benzol oder Toluol, ist.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei für die Isomerisierung der Ascorbyl-5-fettsäureester-Nebenprodukte zu dem gewünschten Ascorbyl-6-fettsäureester durch Säurekatalyse in einem nicht polaren aprotischen organischen Lösungsmittel [Schritt f)] zusätzliche starke Säure zugegeben wird, und diese eine Mineralsäure, bevorzugt (zusätzliche Schwefelsäure), Salzsäure, oder Hydrogensulfat oder ein stark saures Ionenaustauschharz ist.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 15, wobei in Schritt g) die Neutralisation durch die Zugabe eines Erdalkalimetallcarbonats, bevorzugt Calciumcarbonat, herbeigeführt wird.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 16, wobei in Schritt h) die Isolierung des Ascorbyl-6-fettsäureesters aus dem Gemisch, das nach der Neutralisation vorhanden ist, durch die Zugabe von Diethylketon zu der neutralisierten Suspension in einer Menge, mit der der Ascorbyl-6-fettsäureester aufgelöst wird, gegebenenfalls auch durch Zugabe von Holzkohle, Filtration des erwärmten Gemisches, Abkühlen des Filtrats und Isolierung des resultierenden Niederschlags des Ascorbyl-6-fettsäureesters, bevorzugt durch Filtration, herbeigeführt wird.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 17, wobei L-Ascorbylpalmitat hergestellt und durch Ausfällung isoliert wird, und das Nebenprodukt Palmitinsäure aus der Stammlösung des L-Ascorbylpalmitatniederschlags durch Konzentrieren der Stammlösung gewonnen wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen