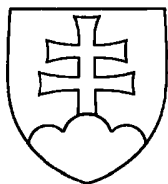


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania prihlášky: 13. 10. 2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 199 51 006.7
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 22. 10. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DE
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 11. 9. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 09/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT:
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT:

(11), (21) Číslo dokumentu:

1531-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷ .

**C07D311/72,
C07C 67/52**

(71) Prihlasovateľ: **Degussa-Hüls Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, DE;**

(72) Pôvodca: **Weigel Horst, Rodenbach, DE;
Krill Steffen, Dr., Speyer, DE;
Hasselbach Hans Joachim, Dr., Gelnhausen, DE;
Huthmacher Klaus, Dr., Gelnhausen, DE;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob výroby esterifikovaných chrómanových zlúčenín**

(57) Anotácia:
Je opísaný spôsob výroby esterifikovaných chrómanových zlúčenín z 2,6,6-trimetyl-2-cyklohe-xén-1,4-diónu, pričom tieto esterifikované medzi-produkty sa premieňajú priamo bez dodatočného kroku čistenia na žiadané chrómanové zlúčeniny.

SK 1531-2000 A3

01-2048-00-Če

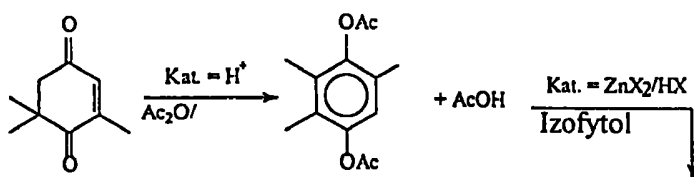
Spôsob výroby esterifikovaných chrománových zlúčenín

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu výroby esterifikovaných chrománových zlúčenín z technického 2,6,6-trimetyl-2-cyklohexén-1,4-diónu (4-oxoizoforón, KIP), pričom tieto esterifikované medziprodukty sa priamo premieňajú bez dodatočného kroku čistenia na žiadané chrománové zlúčeniny.

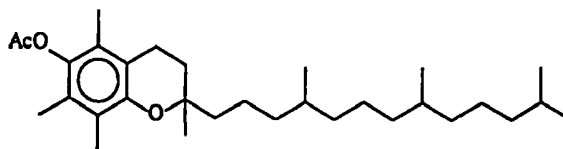
Najdôležitejšou zlúčeninou z tejto skupiny látok je vitamín E, ktorý je na trhu prevažne vo forme esteru. Chrománové zlúčeniny majú napokon význam ako farmaká, prísady do krmív a ako antioxidanty.

Reakcia na prípravu acetátu vitamínu E prebieha podľa nasledovnej schémy:



Ketoizoforón
(KIP)

TMHQ-
diacetát

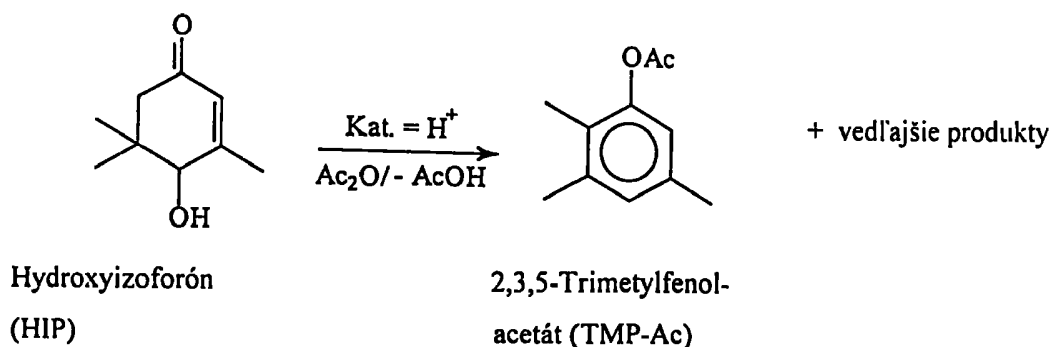


Acetát vitamínu E
(α -Tokoferolacetát)

To ukazuje, že diestery 2,3,5-trimetylhydrochinónu sú cennými meziproduktmi na výrobu chrománových zlúčenín.

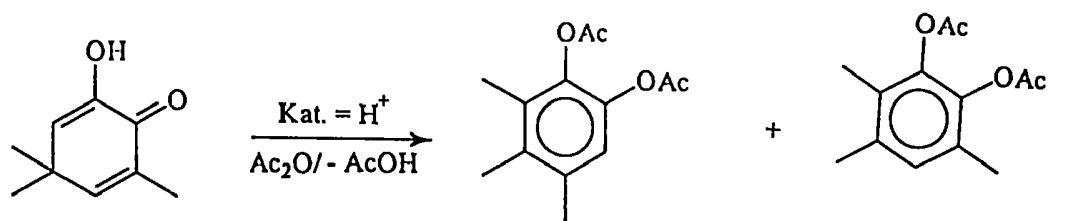
Doterajší stav techniky

Výroba KIP, východiskovej látky na syntézu diesterov trimetylhydrochinónu sa uskutočňuje známymi spôsobmi, napríklad oxidáciou β -izoforónu kyslíkom s následným destilačným spracovaním (US-A 5 874 632). V technickom produkte sa podľa nákladov na izoláciu nachádzajú v rozličnom rozsahu vedľajšie produkty. Pri tom sa okrem malých množstiev α -izoforónu jedná hlavne o 4-hydroxyizoforón (HIP) a lanieron. HIP a lanieron sa pri acylačnej aromatizácii nesprávajú inertne, ale vytvárajú následné produkty. Takto za podmienok syntézy TMHQ-DA vznikajú z HIP rozličné acylované aromatické zlúčeniny. Hlavný produkt z produktov zistených za reakčných podmienok sa identifikoval ako ester 2,3,5-trimetylphenolu. V nasledovnej schéme je znázornená tvorba vedľajšieho produktu:



Lanieron, ďalší vedľajší produkt oxidácie β -IP, ktorý možno oddeliť len pomocou značných nákladov na destiláciu alebo zásaditou reakčnou extrakciou KIP, reaguje za podmienok

aromatizácie na zmes skladajúcu sa z diesteru 3,4,5-trimetylpyrokatecholu (diesteru 3,4,5-TMBC) a 3,4,6-trimetylpyrokatecholu (diesteru 3,4,6-TMBC), pričom 3,4,5-izomér predstavuje hlavný produkt reakcie. V nasledovnej schéme je táto aromatizácia lanieronu acylačným činidlom v prítomnosti kyslého katalyzátora (homogénneho alebo heterogénneho) znázornená na príklade reakcie s acetanhydridom:



1-Hydroxy-3,5,5-
-trimetyl-3,5-cyklo-
-hexadién-2-ón
(lanieron)

Diacetát
3,4,5-trimetyl-
pyrokatecholu

Diacetát
3,4,6-trimetyl-
pyrokatecholu

Pri aromatizácii KIP, ktorý neobsahuje žiadny lanieron, vzniká pomocou vhodných katalyzátorov okrem diesteru TMHQ len diester 3,4,5-TMBC ako vedľajší produkt.

Celkom teda pri použití technického KIP vzniká (buď z β -izoforónu alebo priamou oxidáciou z α -izoforónu) ako východiskovej látky na syntézu esterov trimetylhydrochinónu reakčný produkt, ktorý okrem žiadaného produktu obsahuje rozličné, vyššie uvedené fenoly a pyrokatecholy vo forme ich esterov. Použitie tejto surovej reakčnej zmesi v nasledovnom kondenzačnom stupni s izofytolom s cieľom syntetizovať čisté estery vitamínu E nie je možné. Opísané vedľajšie produkty nie sú inertné za reakčných podmienok zvyčajných pri

kondenzácii, ale taktiež reagujú s izofytolom za vylúčenia vody. Takto vytvorený ester vitamínu E je potom znečistený rozličnými vedľajšími produktmi, ktoré sa dajú oddeliť len nákladným spôsobom. Na tomto pozadí sa zdá výhodné oddeľovať vedľajšie produkty už v stupni diesterov trimetylhydrochinónu. Doteraz sa toto oddeľovanie vedľajších produktov (diesterov TMBC a esterov TMP) darilo len pomocou nákladných technologických operácií, ktorých nevýhody podrobne uvedieme v nasledovnom texte.

Výroba diesterov 2,3,5-trimetylhydrochinónu (diesterov TMHQ) z ketoizoforónu (4-oxoizoforón = KIP) v prítomnosti kyslého katalyzátora a acylačného činidla, ako napríklad anhydridov karboxylových kyselín, acylhalogenidov, je známa zo stavu techniky (napríklad DE-A 2 149 159, EP 808 815 A2, EP 0 850 910 A1, EP 0 916 642 A1). Tvorba diesterov TMHQ z KIP a acylačného činidla sa vo všetkých prípadoch uskutočňuje v prítomnosti kyslého katalyzátora alebo zmesi niekoľkých silných kyselín za vhodných podmienok. Reakcia samotná sa výhodne uskutočňuje tak, že sa predloží katalyzátor a acylačné činidlo a potom sa pridá KIP za miernej teploty. Po ukončení reakcie sa obvykle získa zmes príslušných diesterov trimetylhydrochinónu, vyššie uvedených vedľajších produktov, v podstate aromatických zlúčenín, nadbytočného acylačného činidla, katalyzátora a karboxylovej kyseliny, ktorá sa musí príslušne spracovať na izoláciu diesteru TMHQ.

Reakcia sa zvyčajne neuskutočňuje v prídavnom rozpúšťadle, ale pracuje sa v zmesi acetanhydridu a kyseliny octovej (v prípade použitia acetanhydridu ako acylačného činidla). Acetanhydrid, ktorý sa používa zvyčajne v nadbytku, predstavuje v tomto prípade reaktívne rozpúšťadlo.

Izolácia z reakčného roztoku a čistenie vedľajších produktov sa uskutočňuje rozličnými spôsobmi.

Z DE-A-2 149 159 je známy spôsob, pri ktorom sa reakčný roztok extrahuje benzénom a po zriedení éterom sa dá vykryštalizovať z hexánu za veľkých strát. To znamená tiež, že sa dodatočne privádzajú aspoň 3 rozpúšťadlá, ktoré sa musia v dodatočných krokoch znovu získať späť.

Taktiež je známe, že po neutralizácii silno kyslého katalyzátora žiadaný diester TMHQ vykryštalizuje z reakčného roztoku pomocou pridania vody alebo zmesi vody a rozpúšťadla, predovšetkým karboxylovej kyseliny (EP-A 808 815). Podľa tohto spôsobu nie je možné opätovné získanie katalyzátora alebo je nákladné. Ani opätovné získanie alebo recyklizácia nespotrebovaného acylačného činidla, ktoré sa podľa stavu techniky používa vždy v nadbytku, nie je možná, pretože za týchto podmienok hydrolyzuje. Pri poprípade sa vyskytujúcej hydrolyze diesteru vzniká TMHQ, ktorý sa síce taktiež môže použiť ako ekvivalent diacetátu 2,3,5-trimetylhydrochinónu (TMHQ-DA) pri výrobe acetátu vitamínu E kondenzáciou s izofytolom. Acylová jednotka v acetáte vitamínu E (podstatná pre stabilitu pri skladovaní tejto obchodne využiteľnej formy vitamínu E) sa musí pri použití TMHQ namiesto TMHQ-DA potom dodatočne zaviesť. Izolácia TMHQ-DA vo vodných prostrediach preto nie je žiaduca a napokon je nehospodárna.

Úlohou predloženého vynálezu je podstatne zjednodušiť vyššie načrtnuté nákladné spôsoby, a tým najstť hospodárny spôsob.

Úlohou je najmä najstť spôsob, pomocou ktorého sa z KIP, ktorý je k dispozícii ako technický tovar, môžu vyrobiť

diestery TMHQ a tak izolovať, aby boli bez ďalších krokov postupu, ako je čistenie a sušenie, vhodné na použitie pri syntéze chrománových zlúčenín.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka spôsobu výroby esterifikovaných chrománových zlúčenín, pri ktorom

1.1 technický ketoizoforón (KIP) reaguje s acylačným činidlom v prítomnosti protónovej kyseliny za vzniku esteru trimetylhydrochinónu (ester TMHQ) a

1.2 tento ester sa potom privedie k reakcii s derivátom alylalkoholu alebo alylalkoholom v prítomnosti zinočnatých halogenidov a kyselín odštepujúcich protóny,

vyznačujúceho sa tým, že

1.1.1. roztok získaný v reakčnom stupni 1.1 sa ochladí na teplotu 5 až 40 °C,

1.1.2. vykryštalizovaný produkt sa oddelí a premyje,

1.1.3. filtrát získaný pri oddeľovaní a poprípade pri premývaní sa použije ako rozpúšťadlo pre následnú dávku podľa reakčného stupňa 1.1,

1.2.1 poprípade premytý produkt sa bez sušenia vedie do reakcie podľa 1.2 a

1.2.2 žiadaný produkt sa poprípade po ďalšej acylácii izoluje.

Z reakčného roztoku KIP a acylačného činidla vykryštalizuje po uskutočnenej reakcii časť vytvoreného diesteru TMHQ pri ochladení reakčného roztoku s vysokou čistotou bez toho, aby bolo potrebné prídanie nejakej pomocnej látky.

Vhodnými acylačnými činidlami sú anhydridy karboxylových kyselín, pričom prednostné sú anhydridy karboxylových kyselín s 2 až 5 atómami uhlíka, najmä anhydrid kyseliny octovej.

Vhodnými katalyzátormi sú silné anorganické alebo organické kyseliny, ale aj ich zmesi. Tieto môžu byť účinné v heterogénnej forme (napríklad zeolity, nafiony alebo silno kyslé ionexy) alebo v homogénnej forme (napríklad sulfónové kyseliny, kyselina boritá/kyselina oxálová alebo óleum). Voľba katalyzátora nie je pre spôsob sám o sebe podstatným kritériom, avšak hospodárnosť je veľmi závislá od dosiahnutej selektivity. Nerozpustené katalyzátory majú byť ľahko oddeľiteľné a rozpustené katalyzátory majú byť takého druhu a v takom množstve, aby boli v reakčnom roztoku úplne rozpustené aj pri teplotách, pri ktorých sa uskutočňuje oddeľovanie produktov.

Pre spôsob podľa vynálezu je ako vsádzkový materiál vhodný KIP s technickou kvalitou s lanieronom a HIP ako nečistotami. Ich koncentrácia nie je pre uskutočnenie spôsobu kritická, ale z ekonomických dôvodov by sa nemala prekročiť horná hranica 5 až 10 % hmotn., pretože vedľajšie produkty v KIP spotrebúvajú acylačné činidlo a celkovo zhoršujú výťažok.

Prednostná reakčná teplota veľmi závisí od zvoleného katalyzátora a môže byť v širokom rozsahu medzi 25 a 150 °C

alebo vyššia. Acylačné činidlo sa používa prednostne v stechiometrickom množstve, teda 2 mol na 1 mol KIP, ale môže sa pridať aj v menšom množstve alebo v nadbytku. Tento nadbytok alebo nedostatok nie je pre spôsob podľa vynálezu kritický, pretože nezreagovaný podiel východiskových látok sa nemení a takmer úplne sa vedie späť do procesu.

Po uskutočnenej reakcii sa pri použití heterogénnych katalyzátorov tieto oddeľujú. Ďalšie kroky spôsobu sa nelíšia od krokov, ktoré sa uskutočňujú pri homogénnej katalýze.

Získané reakčné roztoky, ktoré sa skladajú z diesteru TMHQ, karboxylovej kyseliny, nezreagovaných východiskových látok, vyššie uvedených vedľajších produktov a poprípadе katalyzátora, sa ochladia na teplotu 5 až 40 °C, najmä 10 až 30 °C. Diestery TMHQ sú v tomto teplotnom rozsahu veľmi dobre rozpustné v reakčnom roztoku, takže len malá časť produktu kryštalizuje. Po oddelení tuhej látky sa ako filtrát získa pri teplote filtrácie nasýtený roztok diesteru TMHQ v karboxylovej kyseline vytvorenej pri reakcii. Tento prídavne obsahuje nezreagované východiskové látky, vedľajšie produkty a poprípadе katalyzátor. Tento filtrát sa použije v následnej várke prednostne ako rozpúšťadlo alebo ako jeho časť. KIP a acylačné činidlo sa teraz môžu použiť prednostne v molovom pomere 1 : 2.

Po uskutočnenej reakcii sa novovytvorená karboxylová kyselina alebo jej časť oddestiluje. Destilačné množstvo sa určí prednostne tak, aby objem filtrátu zostal konštantný. Ochladením reakčného roztoku vykryštalizuje diester TMHQ, ktorý sa oddelí a premyje časťou oddestilovanej karboxylovej kyseliny alebo nasýteným roztokom diesteru TMHQ v tejto karboxylovej kyseline.

Množstvo premývacej kvapaliny sa má stanoviť tak, aby sa vytesnil celý prilipnutý reakčný roztok, a je závislé od účinnosti filtračného systému. Pri tom získaný filtrát sa vedie späť do okruhu.

Destilácia karboxylovej kyseliny sa môže voliteľne uskutočniť aj po kryštalizácii a oddelení diesteru TMHQ z filtrátov.

Tento proces sa prednostne viackrát opakuje. Pri každom cykle sa zvyšuje koncentrácia vedľajších produktov v roztoku vedenom v okruhu. Aby sa zabránilo tomu, aby sa tieto vedľajšie produkty veľmi nekoncentrovali a aby nekryštalizovali s diestermi TMHQ alebo nezabudovali sa do kryštálov, musí koncentrácia vedľajších produktov v roztoku vedenom v okruhu zostať pod určitou maximálnou hranicou. Táto je približne 20 % hmotn. vzhľadom na obidva diestery pyrokatecholu vo filtráte. To sa dosiahne tak, že časť filtrátu sa odoberie z okruhu. Táto časť sa má určiť tak, aby v nej bolo rozpustené také množstvo vedľajších produktov, ktoré sa znova vytvorí pri jednom obehu. Len čo sa časť filtrátu už viac nevracia späť, musí sa podiel acylačného činidla nachádzajúceho sa v tejto časti a poprípade aj podiel katalyzátora doplniť. Destilačné množstvo karboxylovej kyseliny sa znižuje, takže množstvo filtrátu ďalej vedeného v okruhu zostáva konštantné.

Tento spôsob sa môže prevádzkovať kontinuálne aj diskontinuálne alebo v kombinácii týchto postupov.

Získa sa filtračný koláč, ktorý sa môže výhodne bez ďalších krokov postupu, ako napríklad prekryštalizovania,

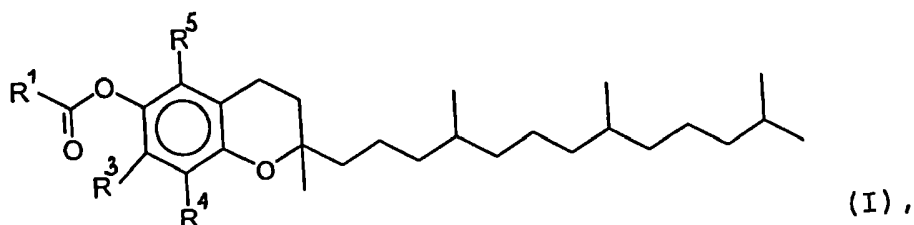
hydrolýzy alebo sušenia, použiť pri syntéze chrománových derivátov, najmä pri syntéze acetátu vitamínu E.

Filtračný koláč obsahuje, poprípade pozostáva prednostne z 10 až 50 % hmotn. karboxylovej kyseliny zodpovedajúcej acylačnému činidlu, 50 až 90 % hmotn. diesteru TMHQ a tejto kyseliny, 0,001 až 2 % hmotn. zmesi izomérnych diesterov pyrokatecholu a 0,001 až 2 % hmotn. zmesi esteru trimetyl-fenolu, katalyzátora a použitého acylačného činidla. Podiel karboxylovej kyseliny môže byť bez nevýhody vyšší ako vyššie uvedená hodnota, pretože sa podarilo karboxylovú kyselinu vytvorenú ako vedľajší produkt v stupni 1.1 použiť ako korozpúšťadlo pri syntéze chrománových derivátov, najmä esterov α -tokoferolu. Možno tu poprípade použiť aj karboxylovú kyselinu získanú pri skoncentrovaní filtrátu destiláciou.

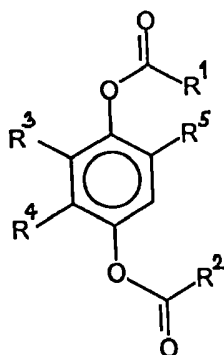
Na následnú kondenzáciu sa filtračný koláč získaný vyššie opísaným spôsobom, ktorý pri použití acetanhydridu obsahuje okrem kyseliny octovej hlavne TMHQ-DA, môže použiť bez ďalšej predúpravy. Zvyčajne sa predloží TMHQ-DA okyslený kyselinou octovou a tuhá látka sa suspenduje alebo rozpustí vo vhodnom rozpúšťadle. Potom sa postupne pridá zinočnatý halogenid a príslušná, prednostne vodu obsahujúca protónová kyselina ako katalyzátorová zložka.

Ak Brönstedtova kyselina nemá byť vo vodnej forme, musí sa ešte k predloženej zmesi dodatočne dávkovať voda. Poradie pridávania zložiek na tomto mieste nie je kritické a môže sa meniť.

Podľa vynálezu sa vyrábajú najmä estery α -tokoferolu, jeho deriváty alebo homológy všeobecného vzorca



Pri tomto spôsobe sa pri teplote 25 až 100 °C privádza do reakcie mono- alebo diester hydrochinónu, najmä diester všeobecného vzorca



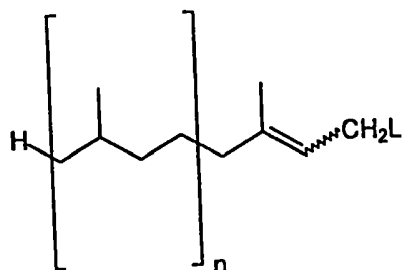
(II),

v ktorom

R^1 , R^2 znamená alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka, rozvetvený alebo nerozvetvený, nasýtený alebo nenasýtený najmä etyl,

R^3 , R^4 , R^5 znamenajú H, rovnaký alebo odlišný alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka, najmä metyl,

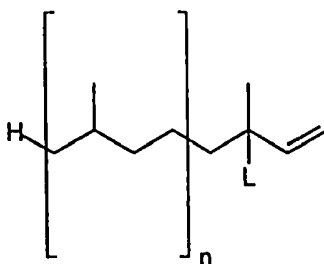
s derivátom alylalkoholu všeobecného vzorca



(III),

v ktorom n je číslo 0 až 5 a L predstavuje hydroxyskupinu, halogén, acetoxyskupinu, metánsulfonyloxyskupinu, etánsulfonyloxyskupinu, benzénsulfonyloxyskupinu alebo toluénsulfonylskupinu,

alebo s alylalkoholom všeobecného vzorca



(IV),

v ktorom n predstavuje tie isté čísla ako vyššie a L predstavuje hydroxyskupinu, halogén alebo acetoxyskupinu,

v prítomnosti zinočnatých halogenidov a kyselín odštepujúcich protóny.

K tejto zmesi sa pridá prednostne izofytol pomocou vhodného dávkovacieho zariadenia. Voda v reakčnej zmesi a kyselina octová vyskytujúca sa v reakčnej sústave z východiskových látok a vznikajúca pri kondenzácii diacetátu zostáva v reakčnej zmesi a neodvádza sa. Po prebehnutí reakcie sa dosiahne takmer dokonalá premena východiskových

látok TMHQ-DA a izofytolu, zatiaľ čo katalyzátorový systém sa nespotrebuje alebo len nepatrne spotrebuje. Takto vyrobené chrománové deriváty, najmä neesterifikovaný vitamín E, sa popri prípade v nadväznosti na reakciu premieňajú známymi spôsobmi na estery žiadané ako produkty, najmä na acetát vitamínu E. Pri tom sa esterifikácia môže uskutočniť napríklad po kondenzačnej reakcii priamo acetanhydridom a vhodným katalyzátorom alebo sa najskôr extrakciou oddelí kyselý katalyzátor a potom sa uskutoční esterifikácia.

Napriek prítomnosti vody a kyslého prostredia, ktoré by vlastne malo podporovať zmydelnenie, sa však okrem neesterifikovaného vitamínu E už priamo pri kondenzácii získajú žiadané estery (acetát vitamínu E) s vysokým výťažkom. Osvedčil sa najmä postup, pri ktorom sa nastaví koncentrácia vody na 10^{-2} a 200 % mol. vzhľadom na TMHQ-DA v reakčnej zmesi. To sa môže uskutočňovať dávkovaním vodného roztoku protónovej kyseliny alebo priamym pridávaním vody k reakčnej zmesi. Pri použití zinočnatých halogenidov sa ponúka použitie príslušnej halogenovodíkovej kyseliny. Reakcia sa výhodne katalyzuje zmesou chloridu zinočnatého a kyseliny chlorovodíkovej alebo bromidu zinočnatého a kyseliny bromovodíkovej; je však vhodná aj katalýza zmiešanými katalyzátorovými systémami, napríklad ZnBr_2/HCl . Ako protónové kyseliny (Brönstedtove kyseliny) sú však vhodné aj kyselina sírová, zmesi kyseliny sírovej a SO_3 s rozličnými obsahmi SO_3 , príslušné superkyseliny s hodnotou $H_0 \leq -11,9$, ako napríklad kyselina trifluórmétánsulfónová, halogénsulfónová kyselina, perhalogénsulfónové kyseliny, zmesi kyseliny boritej a kyseliny sírovej a katalyzátory, ktoré ako zložku obsahujú bis(trifluórmétánsulfonyl)amín alebo príslušné kovové soli tohto amínu všeobecného vzorca $\text{Me}[\text{N}[\text{SO}_3\text{CF}_3]_2]_n$, pričom Me

predstavuje kov a n mocenstvo tohto kovu. Ako protónové kyseliny sú vhodné najmä tiež zmesi kyseliny boritej a kyseliny oxálovej v molovom pomere 1 : 1 až 1 : 5, najmä 1 : 2. Použitie protónových kyselín sa uskutočňuje v koncentračnom rozmedzí 10^{-2} % mol. až 100 % mol. vzhľadom na použitý TMHQ-DA, zatiaľ čo Lewisove kyseliny sa môžu použiť v koncentračnom rozmedzí 10 % mol. až 100 % mol. vzhľadom na TMHQ-DA. Na uskutočnenie sú vhodné aj väčšie množstvá katalyzátora, zvýšenie množstiev katalyzátora však neprináša žiadnu ďalšiu ekonomickú výhodu.

Aj keď neexistujú žiadne osobitné obmedzenia vzhľadom na množstvo použitého rozpúšťadla, prednostne sa pracuje s množstvom rozpúšťadla 0,05 až 100 g na g použitého TMHQ-DA, pričom obzvlášť prednostné je použitie 0,1 až 10 g na g TMHQ-DA. Vhodnými organickými rozpúšťadlami na reakciu sú estery karboxylových kyselín známe z EP-A-0 924 208, vrátane karbonátov, ku ktorým patrí

dimetylkarbonát,
dietylkarbonát,
dipropylkarbonát,
metyletylkarbonát,
etylénkarbonát a
propylénkarbonát,

alebo estery karboxylových kyselín, ako napríklad

propylacetát,
izopropylacetát,
butylacetát,
izobutylacetát,
terc-butylacetát,

pentylacetát,
izopentylacetát $[\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$,
1-metylbutylacetát $[\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]$,
terc-pentylacetát $[\text{CH}_3\text{COOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3]$,
2,2-dimetylpropylacetát $[\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3]$,
2-metylbutylacetát $[\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]$,
metylpropionát,
butylpropionát,
etylbutyrát,
izopropylbutyrát,
metylizobutyrát,
etylizobutyrát,
izobutyilizobutyrát,
metylvalerát,
etylvalerát,
metylizovalerát,
etylizovalerát.

Osobitne prednostný je propylacetát, izopropylacetát,
butylacetát, izobutylacetát, butylpropionát, etylbutyrát,
izopropylbutyrát, metyilizobutyrát, etyilizobutyrát a
metylvalerát,

alebo nepochopiteľne rozpúšťadlá, ako napríklad

pentán, hexán, heptán, oktán,
ligroín, petroléter, cyklohexán,
benzén, toluén a xylén,

alebo alifatické alkoholy, ako napríklad

metanol,
etanol,

1-propanol,
2-propanol,
1-butanol,
2-metyl-1-propanol,
2-metyl-2-propanol,
1-pentanol,
2-pentanol,
3-pentanol,
3-metyl-1-butanol
2-metyl-2-butanol,
2,2-dimetyl-1-propanol,
1,2-dimetyl-1-propanol,
2-metyl-1-butanol a
3-metyl-2-butanol.

Obzvlášť prednostný je 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metyl-1-propanol, 2-metyl-2-propanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 3-metyl-1-butanol a 2-metyl-2-butanol, ako aj zmesi uvedených skupín rozpúšťadiel. V zmesiach pôsobí jedno z rozpúšťadiel ako korozpúšťadlo.

Osobitný vplyv na selektivitu sa pozoruje pri použití cyklických karbonátov, ako napríklad medzi iným etylénkarbonátu a propylénkarbonátu, esterov kyseliny octovej s otvoreným reťazcom, ako napríklad etylacetátu, propylacetátu, butylacetátu a izobutylacetátu.

Ako korozpúšťadlá sa podľa predloženého vynálezu môžu použiť organické karboxylové kyseliny, ktoré sa používajú pri výrobe TMHQ-DA a ktoré korešpondujú s acylačným činidlom, v najjednoduchšom prípade kyselina octová (pri použití acetanhydridu pri reakcii KIP).

Reakcia sa môže uskutočňovať kontinuálne aj diskontinuálne.

Použitím TMHQ kysleného kyselinou octovou a obsahujúceho vedľajšie zložky sa zvyčajný postup značne zjednodušil. Kyselina octová obsiahnutá vo východiskovej látke vzniká aj pri acetylácii na acetát vitamínu E, a musí sa preto len na tomto mieste odstraňovať z produktu. Tým sa podarilo najmä podstatne zjednodušiť syntézu tokoferolacetátu vrátane výroby TMHQ-DA ako technického medziproduktu z KIP znížením počtu technologických operácií pri výrobe východiskových látok.

Pomocou nasledovných príkladov sa má spôsob podľa vynálezu objasniť bez toho, aby tieto príklady pôsobili obmedzujúco.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Do dvojlitrovej banky s miešadlom sa naplní 1 l filtrátu z predtým uskutočneného pokusu. Tento filtrát obsahuje:

diacetát TMHQ	32,6 %
diacetát 3,4,5-TMBC	16,9 %
diacetát 3,4,6-TMBC	1,9 %
2,3,5-trimetylfenolacetát	1,3 %
kyselina trifluórmétánsulfónová	0,9 %
kyselina octová	37,7 %
anhydrid kyseliny octovej	8,4 %.

Pridá 215 g anhydridu kyseliny octovej a 450 mg kyseliny trifluórmétánsulfónovej. V priebehu 20 minút pri teplote 50 až 55 °C sa privedie 156,2 g KIP s čistotou 97,3 %. Ďalšie 2

hodiny sa udržiava teplota v tomto rozsahu. Hnedo zafarbený reakčný roztok sa vedie do destilačnej aparatury a pri 3,5 MPa sa oddestiluje 110 g kyseliny octovej. Zvyšný reakčný roztok sa ochladí na 20 °C, pričom sa vykryštalizuje produkt. Nastáva kryštalizácia. Suspenzia sa mieša 1 hodinu, potom sa kryštály oddelia pomocou nuče. Kryštály sa stlačia a premyjú 90 g nasýteného roztoku diacetátu TMHQ v kyseline octovej. 55 g filtrátu sa odoberie, zvyšné množstvo sa znovu použije v ďalšej vsádzke.

Filtračný koláč má hmotnosť 301 g a má nasledovné zloženie:

diacetát TMHQ	77,2 %
kyselina octová	22,4 %
anhydrid kyseliny octovej	0,07 %
diacetát 3,4,5-TMBC	0,18 %
diacetát 3,4,6-TMBC	0,02 %
2,3,5-trimetylfenolacetát	0,01 %
kyselina trifluórmétánsulfónová	0,01 %.

Po odvedení množstva diacetátu TMHQ pridaného pri premývaní je izolovaný výťažok 87 %. Tento filtračný koláč sa môže bez ďalšej úpravy použiť pri premene na acetát vitamínu E.

Príklad 2

TMHQ-DA okyslený kyselinou octovou, pochádzajúci z príkladu 1, ktorý obsahuje uvedené diestery pyrokatecholu a ester fenolu, reaguje s izofytolom na prípravu acetátu vitamínu E:

77,6 g filtračného koláča TMHQ-DA z príkladu 1 (obsahuje 59,9 g = 250 mmol TMHQ-DA, 17,7 g kyseliny octovej +

vedľajšie produkty) sa suspenduje v 90 ml toluénu. K tejto suspenzii sa pridá 40 % mol. ZnBr_2 a 18 % mol. koncentrovaného vodného roztoku HBr . Reakčná zmes sa zohreje na $60\text{ }^\circ\text{C}$ a v priebehu 4 hodín sa pomocou vhodného čerpadla pridá 105 % mol. izofytolu. Po ukončení pridávania sa ešte 2 hodiny uskutočňuje dodatočné miešanie. Po ukončení reakcie sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti, pričom sa vytvoria dve fázy. Dolná fáza skladajúca sa v podstate z katalyzátora, vody a kyseliny octovej sa oddelí. Horná fáza obsahuje zmes vitamínu E a acetátu vitamínu E v pomere 34 : 66 (kvantifikácia pomocou HPLC). Organická fáza sa zohreje na $40\text{ }^\circ\text{C}$ a k tomuto roztoku sa dávkuje 130 % mol. acetanhydridu (vzhľadom na koncentráciu vitamínu E), aby sa voľný vitamín E premenil na acetát vitamínu E. Po reakčnom čase 2 hodín sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti. K získanému reakčnému roztoku sa pridá 200 ml toluénu a roztok sa premyje 2 x 30 ml vody a potom 30 ml nasýteného roztoku NaHCO_3 . Organická fáza sa oddelí, vysuší síranom horečnatým a po odfiltrovaní soli sa rozpúšťadlo odsaje v rotačnej odparke. Podľa kvantifikácie získaného surového oleja pomocou HPLC sa získa acetát vitamínu E s výťažkom 95,6 % vzhľadom na TMHQ-DA (t. j. 91,0 % vzhľadom na izofytol).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

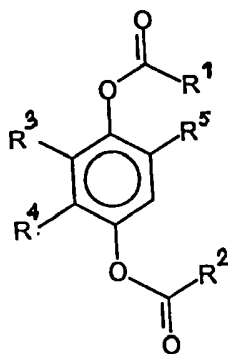
1. Spôsob výroby esterifikovaných chrománových zlúčenín, pri ktorom

- 1.1 technický ketoizoforón (KIP) reaguje s acylačným činidlom v prítomnosti protónovej kyseliny za vzniku esteru trimetylhydrochinónu (ester TMHQ) a
- 1.2 tento ester sa potom privedie k reakcii s derivátom alylalkoholu alebo alylalkoholom v prítomnosti zinočnatých halogenidov a kyselín odštepujúcich protóny a
- 1.3 popřípade pracuje sa v prítomnosti organického rozpúšťadla

v y z n a č u j ú c i s a t ý m , ž e

- 1.1.1 roztok získaný v reakčnom stupni 1.1 sa ochladí na teplotu 5 až 40 °C,
- 1.1.2 vykryštalizovaný produkt sa oddelí a premyje,
- 1.1.3 filtrát získaný pri oddeľovaní a popřípade pri premývaní sa použije ako rozpúšťadlo pre následnú dávku podľa reakčného stupňa 1.1,
- 1.2.1 popřípade premytý produkt sa bez sušenia vedie do reakcie podľa 1.2 a
- 1.2.2 žiadaný produkt sa popřípade po ďalšej acylácii izoluje.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že v stupni 1.2 sa pri teplote 25 až 150 °C privádza do reakcie mono- alebo diester hydrochinónu všeobecného vzorca

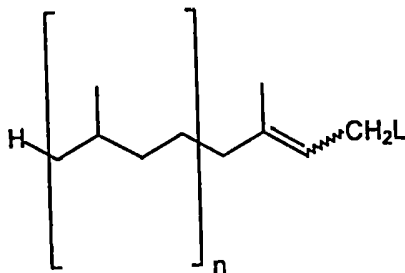


(II),

v ktorom

R^1, R^2 znamená alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka, rozvetvený alebo nerozvetvený, nasýtený alebo nenasýtený,
 R^3, R^4, R^5 znamenajú H, rovnaký alebo odlišný alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka,

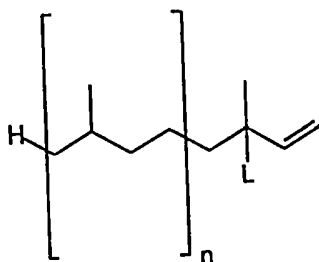
s derivátom alylalkoholu všeobecného vzorca



(III),

v ktorom n je číslo 0 až 5 a L predstavuje hydroxyskupinu, halogén, acetoxyskupinu, metánsulfonyloxyskupinu, etánsulfonyloxyskupinu, benzénsulfonyloxyskupinu alebo toluénsulfonylskupinu,

alebo s alylalkoholom všeobecného vzorca



(IV),

v ktorom n predstavuje tie isté čísla ako vyššie a L predstavuje hydroxyskupinu, halogén alebo acetoxyskupinu.

3. Spôsob podľa nárokov 1 a 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že v stupni 1.2.1 sa používa diacetát TMHQ a izofytol.

4. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že v stupni 1.2.1 sa používa filtračný koláč obsahujúci vzhľadom na celkové množstvo 10 až 50 % hmotn. karboxylovej kyseliny zodpovedajúcej acylačnému činidlu, najmä kyseliny octovej, 50 až 90 % hmotn. diesteru TMHQ, 0,001 až 2 % hmotn. zmesi izomérnych diesterov pyrokatecholu a 0,001 až 2 % hmotn. zmesi esteru trimetylfenolu, katalyzátora a nezreagovaného acylačného činidla.

5. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že karboxylová kyselina vznikajúca v priebehu reakcie podľa stupňa 1.1 sa aspoň čiastočne oddestiluje a poprípade sa vedie späť do stupňa 1.1 alebo 1.2.

6. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že karboxylová kyselina vznikajúca v priebehu reakcie sa oddestiluje pred alebo po vykryštalizovaní diesteru TMHQ a poprípade sa vedie späť do stupňa 1.1 alebo 1.2.

7. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že spôsob sa uskutočňuje kontinuálne.