



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl. 3: C 07 D 311/72

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

626 082

<p>⑳① Gesuchsnummer: 1905/77</p> <p>㉒② Anmeldungsdatum: 16.02.1977</p> <p>⑳③ Priorität(en): 20.02.1976 DE 2606830</p> <p>㉔④ Patent erteilt: 30.10.1981</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 30.10.1981</p>	<p>⑦③ Inhaber: BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen a.Rh. (DE)</p> <p>⑦② Erfinder: Dr. Paul Grafen, Weisenheim (DE) Dr. Henning Kroesche, Frankenthal (DE) Dr. Bernhard Schulz, Schwetzingen (DE) Dr. Joachim Paust, Neuhofen (DE) Dr. Sigberg Pfohl, Speyer (DE)</p> <p>⑦④ Vertreter: Brühwiler & Co., Zürich</p>
---	---

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Tocopherol.**

⑤⑦ Tocopherol wird durch Umsetzung von 2,3,5-Trime-thyl-hydrochinon mit Isophytol oder Phytol herge-stellt. Man arbeitet in Gegenwart von Zinkchlorid und Protonendonatoren in einem Kohlenwasserstoff als Lö-sungsmittel. Das Isophytol bzw. Phytol wird vor der Um-setzung mit geringen Mengen Ammoniak oder einem pri-mären oder sekundären aliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Amin bei normaler oder erhöhter Temperatur behandelt.

Man kann das einzusetzende Isophytol durch kataly-tische Hydrierung von Dehydroisophytol in Gegenwart eines Amins herstellen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Tocopherol durch Umsetzung von 2,3,5-Trimethylhydrochinon mit Isophytol oder Phytol in Gegenwart von Zinkchlorid und Protonendonatoren in einem Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung mit einem Isophytol bzw. Phytol ausführt, das mit geringen Mengen Ammoniak oder einem primären oder sekundären aliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Amin bei normaler oder erhöhter Temperatur behandelt worden ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung mit einem Isophytol bzw. Phytol durchführt, das bei Temperaturen von 20 bis 200°C behandelt worden ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Amin ein niedermolekulares aliphatisches primäres Monoamin verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Monomethylamin verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Amin ein primäres höheres Fettamin verwendet.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Stearylamin verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Tridecylamin verwendet.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 0,05 bis 5 Gewichtsprozent eines Amins, bezogen auf das Gewicht des Isophytols, anwendet.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Protonendonator Salzsäure verwendet.

10. Anwendung des Verfahrens nach Anspruch 1 auf ein Isophytol, das durch katalytische Hydrierung von Dehydroisophytol in Gegenwart eines Amins erhalten wird.

11. Anwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass als Protonendonator Salzsäure eingesetzt wird.

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Tocopherol durch Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Isophytol oder Phytol mit Zinkchlorid und Protonendonatoren, wobei Isophytol bzw. Phytol vor der Kondensation einer Behandlung mit Ammoniak oder einem Amin unterworfen wurde.

Es ist bekannt, Trimethylhydrochinon mit Isophytol in Heptan als Lösungsmittel in Gegenwart von Zinkchlorid oder anderen Lewissäuren und Salzsäuregas oder anderen Protonendonatoren bei 100°C unter Normaldruck zu d,1- α -Tocopherol (Vitamin-E) umzusetzen. Dieses Verfahren lässt sich zwar relativ einfach durchführen, doch war sowohl die Ausbeute als auch die Reinheit des Endproduktes verbesserungsbedürftig.

Man hat daher schon versucht, die Umsetzung gemäss der DE-OS 1 909 164 mit einem Bortrifluorid- oder Aluminiumtrichlorid-Komplex des Trimethylhydrochinons bei niedrigerer Temperatur durchzuführen.

Auch Eisenpulver oder Eisen(II)-chlorid und Chlorwasserstoff sind gemäss der DE-OS 2 160 103 schon vorgeschlagen worden.

Bei diesen Verfahren konnte jedoch nur entweder die Reinheit oder die Ausbeute verbessert werden.

Es bestand daher die Aufgabe, das technisch am einfachsten durchzuführende Verfahren der Kondensation mit Zinkchlorid und Chlorwasserstoff in der Ausbeute und gleichzeitig in der Reinheit der Endprodukte zu verbessern.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die Umsetzung von 2,3,5-Trimethylhydrochinon mit Isophytol oder Phytol in Gegenwart von Zinkchlorid und Protonendonatoren in einem Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel mit besserer Ausbeute und mit der Bildung von weniger Nebenprodukten verläuft, wenn das Isophytol oder Phytol vor der Umsetzung mit geringen Mengen Ammoniak oder eines primären oder sekundären aliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Amins bei normaler oder erhöhter Temperatur, insbesondere bei 20 bis 200°C, behandelt worden ist.

Die Behandlung erfolgt in der Regel mit Mengen des Amins von mehr als 100 ppm, z.B. von 0,05 bis 5, bevorzugt 0,1 bis 2, Gewichtsprozent, bezogen auf das Isophytol bzw. Phytol. Man kann auch noch höhere Aminmengen anwenden, doch wird damit kein weiterer Vorteil erzielt. Werden Mengen von mehr als 0,5 Gewichtsprozent angewendet, empfiehlt es sich, das überschüssige Amin vor der weiteren Umsetzung durch Abddestillieren bei Normaldruck oder unter vermindertem Druck abzutrennen.

Die Behandlung mit dem Amin erfolgt zweckmässig durch Mischen mit Isophytol oder Phytol und Erwärmen der Mischung z.B. auf Temperaturen zwischen 20 und 200°C, vorzugsweise 50 bis 120°C. Die Behandlung kann auch bei Temperaturen unter 20°C ausgeführt werden, doch verlängert sich die Behandlungsdauer beträchtlich und es empfiehlt sich, die Verwendung von Lösungsmitteln wegen der Viskosität des Phytols bzw. Isophytols bei niedrigen Temperaturen, weshalb das Verfahren unwirtschaftlich ist. Deshalb ist die Arbeitsweise bei leicht erhöhter Temperatur technisch vorteilhaft. Die Behandlung kann auch bei Temperaturen über 200°C – z.B. bis 220°C – ausgeführt werden, sofern die Erhitzung so kurzzeitig geschieht, dass eine Zersetzung des Phytols bzw. Isophytols vermieden wird. Somit ist die Grenze der Behandlungstemperatur im wesentlichen durch die Temperatur gegeben, bei der sich das Phytol bzw. Isophytol merklich zu zersetzen beginnt. Das Amin kann unverdünnt oder in einem Lösungsmittel, wie Heptan, gelöst zudosiert werden.

Je nach Wahl der Temperatur kann die Wahl der Behandlungsdauer einige Sekunden bis zu 100 Stunden betragen. Bevorzugt wählt man eine Behandlungsdauer von einer Stunde bis 15 Stunden bei Temperaturen von 50 bis 100°C, sofern die Behandlung ansatzweise durchgeführt wird. Man kann auch das mit dem Amin versetzte Isophytol oder Phytol in einer Heizstrecke mit einer Verweilzeit von 30 min bis herunter auf 0,3 min auf Temperaturen von 60 bis 180°C, vorzugsweise auf 90 bis 130°C erwärmen und das heisse Isophytol oder Phytol direkt der Reaktion zuführen.

Die Behandlung mit Ammoniak geschieht in gleicher Weise wie für die Amine beschrieben, doch ist die Anwendung der Amine wegen ihrer grösseren Wirkung bevorzugt.

Als erfindungsgemäss einzusetzendes mit Ammoniak oder einem Amin vorbehandeltes Isophytol kann auch ein Ausgangsmaterial dienen, das durch katalytische Hydrierung von Dehydroisophytol in Gegenwart eines Amins oder Ammoniak hergestellt worden ist.

Als Amine kommen aliphatische, cycloaliphatische und araliphatische Amine im allgemeinen mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen in der Kette in Betracht. Davon sind die aliphatischen primären Monoamine bevorzugt, die geradkettig oder verzweigt sein können. Als aliphatische Amine sind im einzelnen Isopropylamin, n-Butylamin, iso-Butylamin, Diäthylamin und insbesondere Monomethylamin, Stearylamin und Tridecylamin (Isomergemisch aus Tetramerpropylen über C₁₃-Alkoholgemisch erhalten) zu nennen. Als cycloaliphatisches Amin kommt z.B. Cyclohexylamin und als araliphatisches Amin Benzylamin in Betracht.

Die zu verwendenden Amine können noch weitere Substituenten enthalten wie Hydroxyl-, Alkoxy- oder Alkylaminogruppen.

pen. Als geeignete Verbindungen seien im einzelnen Mono-
 äthanolamin und 3-Dimethylamino-1-propylamin genannt.

Die Umsetzung des erfindungsgemäss einzusetzenden vor-
 behandelten Isophytols oder Phytols mit Trimethylhydrochi-
 non erfolgt z.B. in an sich bekannter Weise bei Temperaturen
 zwischen 60 und 200°C, insbesondere 80 bis 140°C und vor-
 zugsweise bei 90 bis 110°C, und in Kohlenwasserstoffen als
 Lösungsmittel, z.B. in Toluol, Xylol, Octan, Hexan, Dekan
 und insbesondere N-Heptan. Die Lösungsmittelmenge kann in
 grossen Grenzen variiert werden, sie kann den einfachen bis
 zum zehnfachen Gewichtsteil des Isophytols betragen. Die
 Zinkchloridmenge kann 0,04 Gewichtsteile vom Isophytol
 betragen bis zu sehr hohen Mengen von 0,5 Gewichtsteilen
 und höher, die aber keinen Vorteil bringen. Als Protonendo-
 natoren können wässrige Säuren, wie konz. Salzsäure und
 konz. Bromwasserstoffsäure oder starke Mineralsäuren, wie
 Schwefelsäure oder Natriumhydrogensulfat gemäss den Anga-
 ben der deutschen Offenlegungsschrift 2 208 795 verwendet
 werden. Davon ist Salzsäure bevorzugt.

Ferner kann Toluolsulfonsäure verwendet werden, wie auch
 Mischungen der genannten Säuren.

Das bei der Reaktion entstehende Wasser kann ausgekreist
 werden, doch ist die Reaktion zu d,1- α -Tocopherol auch ohne
 Wasserauskreisung durchführbar.

Statt wässriger Salzsäure kann gleichermassen Salzsäuregas
 verwendet werden, das während der Reaktion in die Reak-
 tionsmischung eingeleitet wird. Dies hat den Vorteil, dass die
 Säurekonzentration nicht auf einen zu hohen Wert anwachsen
 kann, da überschüssiges Salzsäuregas sich aus der Reaktions-
 Mischung verflüchtigt. Eine hochsiedende Säure wie Schwefel-
 säure kann dagegen in zu hoher Konzentration die Bildung
 von Nebenprodukten begünstigen.

Der Mechanismus der Wirkung der Aminbehandlung ist
 unbekannt und konnte bisher noch nicht aufgeklärt werden. In
 besonderem Masse wird die Bildung höhersiedender Verunrei-
 nigungen bei der Tocopherolsynthese durch die Behandlung
 des Isophytols oder Phytols mit Amin verhindert. Aber auch
 die Anteile der Verunreinigungen, die wenig tiefer siedeln als
 Tocopherolacetat werden vermindert. Man erhält daher durch
 die Aminbehandlung des Isophytols ein reineres Vitamin-E in
 höherer Ausbeute.

In den folgenden Beispielen sind Teile Gewichtsteile. Sie
 verhalten sich zu Raumteilen wie Liter zu Kilogramm.

Beispiel 1

1 Teil Roh-Isophytol mit 95% Reingehalt entsprechend
 0,95 Teilen Isophytol werden unter Rühren mit 0,002 Teilen
 Methylamin gemischt und die Mischung 3 Stunden auf 90°C
 erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das Isophytol unmittelbar
 zur Kondensation mit Trimethylhydrochinon verwendet.

Das mit Amin behandelte Isophytol wird unter Rühren
 während einer Stunde zu einem siedenden Gemisch von 2,4
 Raumteilen n-Heptan und 0,08 Teilen Zinkchlorid und 0,49
 Teilen Trimethylhydrochinon getropft. Dabei wird Salzsäure-
 gas in dem Masse hindurchgeleitet, dass das Gemisch gerade
 eben gesättigt bleibt. Dies erreicht man dadurch, dass man
 darauf achtet, dass etwas Chlorwasserstoff entweicht, der
 tensionsmässig zum Teil das entstehende Wasser mitnimmt.
 Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird mit 10 Teilen
 einer 50%igen Methanol/Wasser-Mischung extrahiert, um
 überschüssiges Trimethylhydrochinon und Zinkchlorid zu
 entfernen.

Die verbleibende Heptanlösung wird zur Trockene ein-

geengt, der Rückstand – Roh-Tocopherol – mit 0,48 Teilen
 Acetanhydrid versetzt und 4 Stunden am Rückfluss gekocht
 und das nicht umgesetzte Essigsäureanhydrid und die entstan-
 dene Essigsäure werden abdestilliert. Das zurückbleibende
 Tocopherolacetat wird unter vermindertem Druck destilliert.
 Die bei 0,001 Torr bei 180 bis 215°C siedende Fraktion ist
 d,1- α -Tocopherolacetat und wird abgetrennt. Man erhält 1,45
 Teile Vitamin-E-Acetat mit einem Reingehalt von 93%, ent-
 sprechend einem Gehalt an Verunreinigungen von 7%, gemes-
 sen mittels Gaschromatographie mit innerem Standard.

Die Ausbeute an reinem Vitamin-E-Acetat beträgt somit
 88,5% der Theorie, bezogen auf eingesetztes Trimethylhydro-
 chinon.

Beispiel 2

Man mischt ein Teil Rohisophytol mit 95% Reingehalt,
 entsprechend 0,95 Teilen Isophytol, mit 0,002 Teilen Mono-
 methylamin und erhitzt das Gemisch während einer Minute
 auf 150°C. Die weitere Umsetzung zu Vitamin-E erfolgt wie in
 Beispiel 1 beschrieben. Man erhält 1,42 Teile Vitamin-E, mit
 einem Reingehalt von 93,5%. Die Ausbeute an reinem Vita-
 min-E-Acetat beträgt 87,2% der Theorie, bezogen auf einge-
 setztes Trimethylhydrochinon.

Beispiel 3

Man mischt ein Teil Rohisophytol mit 95% Reingehalt,
 entsprechend 0,95 Teilen Isophytol, mit 0,002 Teilen Mono-
 methylamin und hält dieses Gemisch 3 Tage auf einer Tempe-
 ratur von 30°C. Die weitere Umsetzung zu Vitamin-E erfolgt
 analog Beispiel 1. Man erhält 1,46 Teile Vitamin-E mit einem
 Reingehalt von 92%. Die Ausbeute beträgt 88,7% der Theo-
 rie.

Beispiel 4

Man mischt ein Teil Dehydroisophytol mit 0,0029
 Gewichtsteilen Monomethylamin. Nach Zugabe von 0,02
 Gewichtsteilen Katalysator, der 0,7% Palladium und 3% Zink
 auf Calciumcarbonat als Träger enthält, hydriert man während
 12 bis 16 Stunden bei 60°C und 1 atü Wasserstoffdruck. Nach
 Aufnahme von einem Mol Wasserstoff pro Mol Dehydroiso-
 phytol wird die Hydrierung abgebrochen, der Katalysator
 abfiltriert und das Isophytol gemäss den Angaben von Beispiel
 1 zu d,1- α -Tocopherolacetat umgesetzt.

Man erhält in einer Ausbeute von 89% der Theorie, d,1- α -
 Tocopherolacetat mit einer Reinheit von 93,5%, gemessen
 mittels Gaschromatographie mit innerem Standard.

Beispiele 5 bis 18

Man mischt ein Teil Roh-Isophytol mit 95% Reinheit,
 entsprechend 0,95 Teilen Isophytol, mit der in Spalte 3 ange-
 gebenen Menge eines Amins aus der folgenden Tabelle und
 hält dieses Gemisch während der in Spalte 4 angegebenen Zeit
 bei der in Spalte 5 angegebenen Temperatur. Die weitere
 Aufarbeitung zu Vitamin-E erfolgt gemäss Beispiel 1, jedoch
 wird auf die Destillation des d,1- α -Tocopherolacetats verzich-
 tet und der Gehalt an d,1- α -Tocopherolacetat gaschromatogra-
 phisch bestimmt. Man erhält rohes d,1- α -Tocopherolacetat mit
 der in Spalte 6 angegebenen Ausbeute und der in Spalte 7
 angegebenen Reinheit. Die Ausbeute ist berechnet auf reines
 d,1- α -Tocopherolacetat bezogen auf eingesetztes Trimethylhy-
 drochinon.

Tabelle

1	2	3	4	5	6	7
Beispiel	Amin	Menge Amin Teile pro Teil Roh-Isophytol	Einwirkungszeit des Amins Stunden	Einwirkungs- temperatur °C	Ausbeute % der Theorie	Reinheit %
5	Blindversuch – ohne Amin –	–	–	–	80,6	80,4
6	n-Butylamin	0,002	5	100	86,8	87,0
7	2-Butylamin	0,0045	5	100	82,4	83,4
8	iso-Butylamin	0,0045	5	100	86,3	86,3
9	n-Propylamin	0,0033	5	100	86,7	85,7
10	iso-Propylamin	0,0033	5	100	84,1	83,3
11	Cyclohexylamin	0,006	5	100	85,7	84,9
12	Stearylamin	0,017	5	100	91,5	89,5
13	Benzylamin	0,007	5	100	85,9	86,2
14	Mono-2-Äthylhexylamin	0,0083	5	100	85,8	86,1
15	3-Dimethylamino-1-propylamin	0,0065	5	100	80,0	82,0
16	Monoäthanolamin	0,004	5	100	83,8	84,4
17	Diäthylamin	0,0047	5	100	83,0	82,5
18	Tridecylamin	0,013	5	100	91,2	88,7

Beispiel 19

Man mischt ein Teil Phytol mit 0,002 Teilen Monomethylamin und hält dieses Gemisch 5 Stunden auf 100°C. Die weitere Umsetzung zu Vitamin-E erfolgt wie in Beispiel 1, jedoch wird auf die Destillation des rohen d,1- α -Tocopherolacetats verzichtet und die Menge und der Gehalt an reinem d,1- α -Tocopherolacetat wird gaschromatographisch bestimmt. Man

erhält in 80%iger Ausbeute d,1- α -Tocopherolacetat, das zu 81% (bestimmt durch Gaschromatographie) im undestillierten Produkt enthalten ist.

Wird das Phytol ohne Vorbehandlung eingesetzt, so erhält man 77% Ausbeute an d,1- α -Tocopherolacetat und die Reinheit des undestillierten Produktes beträgt 76%.