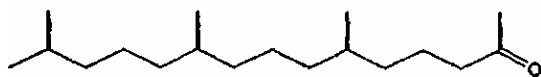


Даний винахід стосується способу одержання проміжних сполук, використовуваних при одержанні фітону та/або вітаміну Е.

Протягом тривалого періоду часу вітамін Е синтезують із використанням багатьох різних хімічних способів. Звичайно цей вітамін одержують із проміжної сполуки, відомого як фітон, що має таку хімічну структуру:

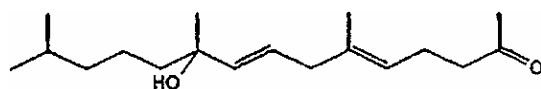


ФІТОН

У [Європейському патенті 0544588] розкритий спосіб одержання вітаміну Е шляхом конденсації похідного поліненасиченого алілового спирту. У [патенті США №3867408] описане одержання нових кеталевих сполук, що можуть бути використані при одержанні фітону, який, у свою чергу, є проміжною сполукою при одержанні вітаміну Е.

Заявники зараз синтезували нову сполуку, що може бути використана як проміжна сполука у синтезі фітону і, при бажанні, у синтезі вітаміну Е.

Відповідно, у даному винаході розроблений спосіб одержання сполуки формули (I)



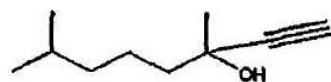
(I)

який включає взаємодію сполуки формули (II)



(II)

зі сполукою формули (III)



(III)

у присутності каталізатора та полярного розчинника.

Сполука (I) є новою сполукою і представляє інший аспект даного винаходу.

Спосіб одержання сполуки (I) здійснюють у присутності полярного розчинника. Придатні розчинники включають апротонні полярні розчинники, такі як диметилацетамід, диметилформамід, N-метилпіролідон і диметилсульфоксид. Кращим розчинником є диметилацетамід. Розчинник може бути присутнім у концентрації від 0,01 до 5 моль/л, краще, від 0,1 до 1 моль/л.

В розчинник може бути додана вода, хоча це не є істотним. При додаванні в розчинник води, її придатна концентрація складає від 10 до 50% в об'ємних частках.

Спосіб здійснюють у присутності каталізатора. Придатні каталізатори включають катіонні комплекси двовалентного рутенію. Кращим каталізатором є гексафторофосфат трис-ацетонітрилциклопентадієнілрутенію.

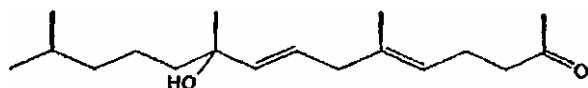
Кращий варіант втілення даного винаходу полягає в додаванні реагентів у розчин каталізатора. Такий спосіб є кращим з метою запобігання розкладання реагентів.

Крім того, цей спосіб може бути здійснений у присутності другого розчинника, який не змішується з полярним розчинником. Розчинники, що відповідають цій умові, включають неполярні розчинники. Придатні неполярні розчинники включають ароматичні вуглеводні, такі як толуол, бензол і ксилол; аліфатичні вуглеводні, такі як пентан, гептан, гексан і октан; та однофазові суміші вуглеводневого розчинника і простого ефіру. Другий розчинник може бути присутнім в об'ємному співвідношенні від 0,01 до 10, краще, від 0,5 до 2, у розрахунку на полярну фазу каталізатора.

Спосіб може бути здійснений при температурі від 20 до 100°C, краще, від 20 до 60°C, і при атмосферному або підвищеному тиску. Краще, процес здійснюють при атмосферному тиску.

Краще, сполуку (III) повільно додають у реакційну суміш, для того щоб уникнути утворення побічних продуктів реакції.

Сполуки формули (I), одержані у спосіб згідно з даним винаходом, є особливо придатними для використання як вихідний матеріал при синтезі фітону. Таким чином, відповідно до іншого аспекту даного винаходу, розроблений спосіб одержання фітону, який включає (а) першу стадію гідролізу такої сполуки (I)



з метою одержання продукту гідролізу; і (b) другу стадію гідрування зазначеного продукту гідролізу.

Першу стадію цього способу, а саме, стадію гідролізу, доцільно проводити з використанням кислотного каталізатора, такого як сульфенова кислота, сірчана кислота або хлористий водень. Каталізатор може бути присутнім у кількості від 0,001 до 0,5 молярного еквівалента, краще, від 0,05 до 0,1 молярного еквівалента, у розрахунку на сполуку формули (I).

Крім того, гідроліз доцільно здійснювати в присутності органічного розчинника, такого як толуол або простий ефір, наприклад, діетиловий ефір або тетрагідрофуран. Температура реакції може знаходитися між -50 і +150°C, краще, між 20 і 100°C.

Потім продукт стадії гідролізу гідрують. Гідрування доцільно здійснювати в присутності газоподібного водню та у присутності металу або солі металу. Придатні метали і солі металів включають нікель Ренея (сплав нікелю та алюмінію), необов'язково, у присутності заліза, марганцю, кобальту, міді, цинку або хрому; цинк у присутності оцтової кислоти; хлорид олова(II) і солі молібдену(III). Крім того, ця реакція може бути здійснена в присутності паладію або платини, які можуть бути нанесені на придатний інертний носій, такий як деревне вугілля. Гідрування, краще, здійснюють у присутності паладію на інертному носії, такому як деревне вугілля. Звичайно, кількість використовуваного металу або солі металу становить від 0,01 до 3 молярних еквівалентів, краще, від 0,05 до 2 молярних еквівалентів.

Звичайно, стадію гідрування проводять у розчиннику, який може бути вибраний зі спиртів, таких як метанол або етанол; лінійні або циклічні прості ефіри, наприклад, тетрагідрофуран; і ароматичні вуглеводні. Кращим розчинником є простий ефір, особливо, тетрагідрофуран.

Звичайно, температура на стадії гідрування становить від 20°C до 150°C, краще, від 20°C до 90°C, а тиск газу становить від 1 до 50бар (0,1-5МПа), звичайно, краще використають тиск від 5 до 10бар (0,5-1,0МПа).

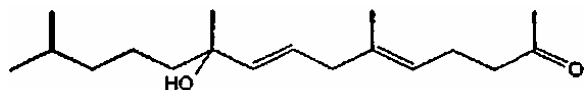
Процеси гідролізу та гідрування можуть бути здійснені як дві окремі стадії або об'єднані у вигляді однієї стадії в реакційній системі.

Доцільно, спосіб одержання фітону здійснюють протягом періоду часу від 30 хвилин до 24 годин, краще, від 30 хвилин до 6 годин, при зазначених вище умовах реакції, для того, щоб забезпечити повне перетворення реагуючих сполук.

Вітамін Е може бути синтезований з фітону, який одержують у спосіб за даним винаходом.

Далі даний винахід ілюструється з посиланням на наведені нижче приклади.

Приклад 1. Одержання сполуки (I)



(I)

В атмосфері аргону розчиняють каталізатор (22мг) у суміші 750 мікролітрів диметилацетаміду та 250 мікролітрів води (так званий розчин додаткової полярної фази). Розчин, що утворюється, нагрівають при температурі 60°C. Потім повільно додають розчин 1мл гептану (містить 63мг сполуки (II) та 77мг сполуки (III)) протягом 90 хвилин. Розчин перемішують протягом ще 3 годин при 60°C і охолоджують до 20°C. Гептанову фазу відокремлюють від полярної фази і додають 1мл чистого гептану до полярної фази. Суміш, що утворюється, перемішують протягом 15 хвилин при 20°C і гептанову фазу відокремлюють. Цю операцію повторюють 4 рази, потім об'єднують чотири гептанові фази; гептан відганяють і маслянистий осад, що залишився, очищають з використанням хроматографії на силікагелі (елюент: суміш пентан/діетиловий ефір = 2/1, за об'ємом). Одержують чисту сполуку (I) у вигляді жовтого масла, з виходом 84мг (60%).

Приклад 2. Одержання фітону

Зі сполуки, одержаної у Прикладі 1, синтезують фітон у дві стадії з використанням таких кількостей реагентів:

Сполука	Кількість	Молярна маса	Мілімолі
Сполука I	0,689г	280	2,46
Толуол	30мл	92	-
ПТСК-Н ₂ O ¹⁾	0,01г	190,22	0,053 (0,02екв.)
Етанол	15мл	46	-
5% Pd на вугіллі (мас/мас.)	0,117г	106,42	0,055 (0,02екв.)

¹⁾ ПТСК-Н₂O - це пара-толуолсульфокислота, моногідрат

Сполуку (I), толуол і моногідрат ПТСК поміщають у круглодонну колбу ємністю 25мл і витримують протягом 3 годин при слабкому кипінні толуолу (зі зворотним холодильником) для проведення реакції. Потім додають 10мл насиченого водного розчину карбонату натрію і продукт, що утворюється, екстрагують 3 рази простим ефіром. Після відгону простого ефіру одержують залишок, який відразу поміщають у скляну ампулу, що містить паладієву чернь та етанол в атмосфері аргону. Ампулу поміщають в автоклав з нержавіючої сталі. Автоклав герметично закривають і продувають воднем. Тиск водню підтримують рівним 5±0,2бар (0,5±0,02МПа) при перемішуванні вмісту автоклава. Процес гідрування триває протягом 6 годин при температурі навколишнього середовища. Потім автоклав дегазують і виливають його вміст у невелику колонку, що містить фільтруючий агент - целіт. Колонку промивають етанолом і фільтрат концентрують. Одержують 0,587г фітону; вихід продукту, що має чистоту 95%, становить 89%.

Приклад 3. Одержання фітону

Фітон синтезують в одну стадію зі сполуки, одержаної в Прикладі 1, з використанням таких кількостей реагентів:

Сполука	Кількість	Молярна маса	Мілімолі
Сполука 1	138мг	280	0,493
Тетрагідрофуран	2мл	72	-
Сірчана кислота (96% у воді)	7мг	98	0,07 (0,14екв.)
5% Pd на вугіллі (мас/мас.)	105мг	106,42	0,049 (0,1екв. Pd)

Процес проводять у скляній колбі ємністю 5мл, яку поміщено в автоклав з нержавіючої сталі, при тиску водню 5бар (0,5МПа), протягом 1,5 годин при температурі 65°C (зовнішній обігрів автоклава). Автоклав дегазують, продувають аргоном і потім відкривають. Після фільтрації та обробки простим ефіром і водою проводять аналіз сирового зразка. Вихід фітону перевищує 95%.