

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  C07D 311/72	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/28151</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. August 1997 (07.08.97)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/00324</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Januar 1997 (24.01.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 03 142.7 29. Januar 1996 (29.01.96) DE 196 17 444.9 2. Mai 1996 (02.05.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JAEDICKE, Hagen [DE/DE]; Anglerstrasse 38, D-67069 Ludwigshafen (DE). GRAFEN, Paul [DE/DE]; Südtiroler Ring 20, D-67273 Weisenheim (DE). LAAS, Harald [DE/DE]; Sohlstrasse 105, D-67133 Maxdorf (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: CN, JP, RU, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
(54) Title: METHOD OF PRODUCING DL- $\alpha$ -TOCOPHEROL OR DL- $\alpha$ -TOCOPHERYL ACETATE		
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DL- $\alpha$ -TOCOPHEROL ODER DL- $\alpha$ -TOCOPHERYLACETAT		
(57) Abstract		
<p>A method is disclosed of producing dl-<math>\alpha</math>-tocopherol or dl-<math>\alpha</math>-tocopheryl acetate by acid catalysed reaction of 2,3,5-trimethyl hydroquinone (TMH) with phytol or isophytol (IP) in a solvent at raised temperature and, where appropriate, subsequent esterification of the tocopherol thus obtained with acetic anhydride. The method is characterised in that the reaction is carried out in an optionally substituted cyclic five-ring carbonate such as 1,2-propylene carbonate, or in an optionally substituted five-ring lactone such as <math>\gamma</math>-butyrolactone, as the solvent at temperatures of between 50 and 200 °C. The reaction works particularly well if, following the reaction of TMH and phytol or IP, the tocopherol which separates out as an upper phase as the reaction mixture cools and/or the reaction mixture is extracted using a suitable aliphatic hydrocarbon, the tocopherol is isolated by distillation from the extract, and the separated cyclic carbonate or <math>\gamma</math>-lactone which can contain excess TMH and acidic catalyst is reused as solvent. In many cases, it has been shown to be advantageous to carry out the reaction of TMH with phytol or IP with removal of the water as azeotrope, using a suitable hydrocarbon and/or in the presence of a mixture of ortho-boric acid with oxalic acid, tartaric acid or citric acid, or alternatively in the presence of BF<sub>3</sub> etherate as the acidic catalyst. Surprisingly, the five-ring carbonates and five-ring lactones prove to have sufficient stability under the reaction conditions and suitable solvent characteristics to permit the process to be carried out continuously.</p>		
(57) Zusammenfassung		
<p>Verfahren zur Herstellung von dl-<math>\alpha</math>-Tocopherol bzw. dl-<math>\alpha</math>-Tocopherylacetat durch säurekatalysierte Umsetzung von 2,3,5-Trimethylhydrochinon (TMH) mit Phytol oder Isophytol (IP) in einem Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur und ggf. anschließende Veresterung des erhaltenen Tocopherols mit Acetanhydrid, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Umsetzung in einem ggf. substituierten cyclischen 5-Ring-Carbonat, wie 1,2-Propylen-carbonat oder einem ggf. substituierten 5-Ring-Lacton, wie <math>\gamma</math>-Butyrolacton als Lösungsmittel bei Temperaturen von 50 bis 200 °C durchführt. Die Umsetzung gelingt besonders vorteilhaft, wenn man nach der Umsetzung von TMH und Phytol oder IP das sich beim Abkühlen des Reaktionsgemisches als Oberphase abscheidende Tocopherol abtrennt und/oder das Reaktionsgemisch mit einem geeigneten aliphatischen Kohlenwasserstoff extrahiert und aus dem Extrakt das Tocopherol destillativ isoliert und das abgetrennte, ggf. noch überschüssige TMH und sauren Katalysator enthaltende cyclische Carbonat bzw. <math>\gamma</math>-Lacton erneut als Lösungsmittel verwendet. In vielen Fällen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, wenn man die Umsetzung von TMH mit Phytol oder IP unter Abtrennen des bei der Reaktion gebildeten Wassers als Azeotrop mit einem geeigneten Kohlenwasserstoff und/oder in Gegenwart einer Mischung aus ortho-Borsäure einerseits und Oxalsäure, Weinsäure oder Citronensäure andererseits, oder aber in Gegenwart von BF<sub>3</sub>-Etherat als saurem Katalysator durchführt. Überraschenderweise erwiesen sich die 5-Ring-Carbonate und 5-Ring-Lactone bezüglich ihrer Stabilität unter den Reaktionsbedingungen wie auch hinsichtlich ihres Lösungsverhaltens für so gut geeignet, daß selbst eine kontinuierliche Durchführung des Verfahrens möglich ist.</p>		

### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LU	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	MC	Letland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MD	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MG	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	ML	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	MN	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MR	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MW	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon		Malawi		

Verfahren zur Herstellung von dl- $\alpha$ -Tocopherol oder dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat

## 5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von dl- $\alpha$ -Tocopherol (Vitamin E) bzw. dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat durch säurekatalysierte Umsetzung von 2,3,5-Trimethyl-hydrochinon (TMH) mit einem Phytol und ggf. anschließende Veresterung mit Acetanhydrid.

Es ist bereits bekannt Vitamin E durch Umsetzen von TMH und einem Phytol, beispielsweise Isophytol (IP) bei erhöhter Temperatur in einem wenig polaren Lösungsmittel in Gegenwart verschiedener saurer Katalysatoren herzustellen.

Nach Angaben in Chem. Abstracts. (C.A.), 84 (1976), 59792 und C.A., 85 (1976), 46898 kann die Umsetzung in Gegenwart von  $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$  mit Säuren durchgeführt werden.

Gemäß C.A., 73 (1970), 77483; C.A., 80 (1974) 3385; C.A., 80 (1974), 3386; C.A., 73 (1970), 98799 und DE-OS 22 08 795 kann die Umsetzung auch in Gegenwart von  $\text{ZnCl}_2$  in Kombination mit Säuren, wie Halogenwasserstoffsäuren, insbesondere HCl, Trichloressigsäure oder Essigsäure durchgeführt werden.

Gemäß den Angaben in DE-A-22 08 795 ist auch  $\text{ZnCl}_2$  im Gemisch mit  $\text{NaHSO}_4$ , Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure in einem Mol-verhältnis von 1:3 bis 1:1 verwendbar.

Nach den Angaben in C.A., 84 (1976), 74471 ist die Umsetzung in Gegenwart eines Gemisches aus  $\text{SiO}_2$  und  $\text{Al}_2\text{O}_3$  im Verhältnis 87:13 als Katalysator in Perchlorethylen durchführbar.

Gemäß US 3 459 773 erhält man Vitamin-E durch Umsetzen von Phytol oder Isophytol mit TMH in einem inerten Lösungsmittel unter Verwendung eines makroretikularen Kationenaustauscherharzes vom Sulfonsäuretyp.

Allen diesen bekannten Verfahren ist gemeinsam, daß das Vitamin E in großtechnischem Maßstab nicht in der erforderlichen Reinheit hergestellt werden kann.

Zur Überwindung dieses Problems wurde die Umsetzung gemäß DE 27 43 920 in Gegenwart von einem Gemisch aus Kieselsäure/Aluminiumoxid oder Kieselsäuregel und Zinkchlorid sowie einer

starken Säure, wie konzentrierter HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> oder p-Toluol-sulfonsäure durchgeführt.

Nachteilig an diesem Verfahren ist - wie bei zahlreichen der oben  
5 genannten Verfahren auch - daß Korrosionsprobleme auftreten und  
daß eine Belastung des Abwassers mit Zinkionen auftreten kann.

Zur Überwindung des Abwasserproblems wird gemäß DE-A 4208477 die  
Umsetzung in Gegenwart einer Mischung aus ortho-Borsäure einer-  
10 seits und Oxalsäure, Weinsäure oder Citronensäure andererseits  
durchgeführt. Für dieses an sich sehr vorteilhafte Verfahren  
werden als Lösemittel für die Umsetzung Alkylaromaten, wie Toluol  
und Xylol oder aber Ketone, wie Diethylketon oder Methyliso-  
propylketon vorgeschlagen.

15

Nachteilig an diesem Verfahren ist, daß unpolare aprotische  
Lösungsmittel, wie Benzine, Heptan, Toluol und Xylol nur ein  
geringes Lösevermögen für anorganische Säuren und TMH aufweisen.  
Zur Aufarbeitung muß dem Reaktionsgemisch deshalb beispielsweise  
20 Methanol zugesetzt werden, welches überschüssiges TMH sowie die  
Katalysatorsäure in einer polaren Unterphase aufnimmt bevor  
Vitamin E isoliert werden kann.

Bei Verwendung der gebräuchlichsten Ketone ist man beim Arbeiten  
25 im Normaldruckbereich auf Siedetemperaturen von etwa 100°C einge-  
schränkt. Bei diesen Temperaturen erfolgt die Umsetzung nicht  
schnell genug um das Verfahren vorteilhaft kontinuierlich durch-  
führen zu können.

30 Weiterhin ist aus der kürzlich erschienenen EP 694 541 A1 ein  
Verfahren zur Herstellung von  $\alpha$ -Tocopherol durch säurekataly-  
sierte Kondensation von TMH mit einem Phytol bekannt. Neben  
einer Vielzahl von Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen  
werden auch Carbonatester, wie Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat,  
35 Dipropylcarbonat, Ethylencarbonat und Propylencarbonat als  
geeignete Lösungsmittel beschrieben. Abgesehen davon daß in die-  
sem Verfahren technisch unwirtschaftlich große Mengen an Zink-  
chlorid als Katalysatoren verwendet werden, konnten die Ergeb-  
nisse bei Verwendung von 5-Ring-Carbonaten auf die dort beschrie-  
40 bene Weise (vgl. Beispiele 17 und 18) nicht reproduziert werden.  
Im Gegensatz zu den Dialkylcarbonaten lösen 5-Ring-Carbonate, wie  
1,2-Propylencarbonat, Vitamin E nicht, so daß beim Waschen des  
Reaktionsgemisches nach der Umsetzung mit Wasser das gebildete  
Vitamin E überraschenderweise nahezu vollständig in die wäßrige  
45 Oberphase gelangt und nicht in die das Propylencarbonat enthal-  
tende Unterphase. Die offenkettigen Carbonate und 5-Ring-Carbo-  
nate unterscheiden sich auch in ihren übrigen Löseeigenschaften

erheblich. So sind die Dialkylcarbonate gut mischbar mit Kohlenwasserstoffen, wie Hexan, während die 5-Ring-Carbonate praktisch nicht mit Kohlenwasserstoffen, wie Hexan, mischbar sind.

- 5 Es war die Aufgabe der Erfindung das Verfahren zur Herstellung von dl- $\alpha$ -Tocopherol durch säurekatalysierte Umsetzung von TMH mit Phytol oder Isophytol so zu verbessern, daß die Nachteile des Standes der Technik überwunden werden, d.h. insbesondere, daß man Lösungsmittel findet, in denen die Umsetzung mit guten Ausbeuten
- 10 und so schnell erfolgt, daß eine kontinuierliche Verfahrensführung möglich wird und die Aufarbeitung auf einfache Weise erfolgen kann. Eine leichte Aufarbeitung und kontinuierliche Verfahrensführung sind dann möglich, wenn die Umsetzung ausreichend schnell erfolgt, wenn das Reaktionsprodukt leicht vom Reak-
- 15 tionsgemisch abgetrennt werden kann und wenn das Lösungsmittel, das noch unumgesetzte Ausgangsprodukte sowie den Katalysator enthält, einfach in den Prozeß zurückgeführt werden kann.

- Es war weiterhin eine Aufgabe der Erfindung, ein Lösungsmittel zu
- 20 finden, welches neben der kontinuierlichen Durchführung des Verfahrens auch erlaubt, daß man mit sauren Katalysatoren arbeitet, die gute Ausbeuten liefern ohne korrosiv zu wirken oder das Abwasser stark zu belasten.

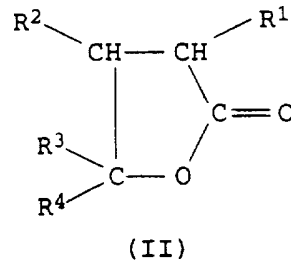
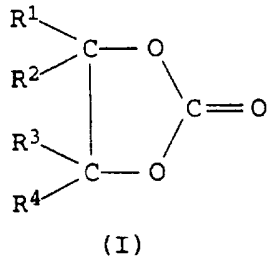
- 25 Es wurde nun überraschend gefunden, daß cyclische 5-Ring-Carbonate und 5-Ring-Lactone für die Umsetzung von TMH mit IP hervorragend als Lösemittel geeignet und überraschenderweise auch unter geeigneten Reaktionsbedingungen ausreichend stabil sind.

- 30 Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend ein Verfahren zur Herstellung von dl- $\alpha$ -Tocopherol bzw. dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat durch säurekatalysierte Umsetzung von 2,3,5-Trimethyl-hydrochinon (TMH) mit Phytol oder Isophytol (IP) in einem Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur und ggf. anschließende Veresterung des
- 35 erhaltenen Tocopherols mit Acetanhydrid, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Umsetzung von TMH mit Phytol oder IP in einem cyclischen Carbonat der allgemeinen Formel I oder einem  $\gamma$ -Lacton der allgemeinen Formel II

40

45

5



10 in denen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für H; Methyl oder Ethyl, vorzugsweise für H oder Methyl stehen

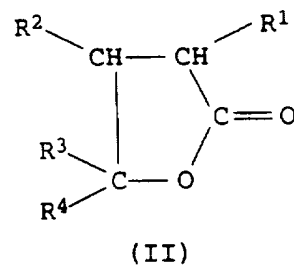
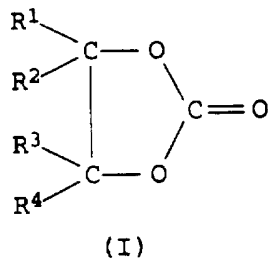
15 und R<sup>4</sup> für H, Phenyl oder ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff-enthaltende Gruppen substituiertes Alkyl mit insgesamt bis zu 20 C-Atomen, vorzugsweise für H, Methyl, Ethyl, Iso-  
propyl, Phenyl oder Methoxymethyl steht,

als Lösungsmittel bei Temperaturen von 50 bis 200°C durchführt.

20 Besonders vorteilhaft gestaltet sich das erfindungsgemäße Verfahren wenn man

25 a) die Umsetzung von TMH mit Phytol oder IP in einem cyclischen Carbonat der allgemeinen Formel I oder einem  $\gamma$ -Lacton der allgemeinen Formel II

30



35 in denen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für H; Methyl oder Ethyl, vorzugsweise für H oder Methyl stehen

40 und R<sup>4</sup> für H, Phenyl oder ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff-enthaltende Gruppen substituiertes Alkyl mit insgesamt bis zu 20 C-Atomen, vorzugsweise für H, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Phenyl oder Methoxymethyl steht,

45 als Lösungsmittel bei Temperaturen von 50 bis 200°C durchführt und

- b) das sich beim Abkühlen des Reaktionsgemisches als Oberphase abscheidende Tocopherol abtrennt und/oder das Reaktionsgemisch mit einem geeigneten aliphatischen Kohlenwasserstoff extrahiert und aus dem Extrakt das Tocopherol destillativ isoliert und das abgetrennte, ggf. noch überschüssiges TMH und sauren Katalysator enthaltende cyclische Carbonat bzw.  $\gamma$ -Lacton erneut als Lösungsmittel verwendet.

In vielen Fällen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, wenn man die Umsetzung unter Abtrennen des bei der Reaktion gebildeten Wassers als Azeotrop mit einem geeigneten Kohlenwasserstoff durchführt und/oder wenn man die Umsetzung in Gegenwart einer Mischung aus ortho-Borsäure einerseits und Oxalsäure, Weinsäure oder Citronensäure andererseits, oder aber in Gegenwart von  $\text{BF}_3$ -Etherat als saurem Katalysator durchführt.

Als besonders geeignete cyclische 5-Ring-Carbonate seien Ethylen-carbonat, Propylencarbonat, 1,2-Butylen-carbonat oder Isobutylen-carbonat, vorzugsweise Propylencarbonat, genannt.

20

Als besonders geeignete 5-Ring-Lactone der Formel II seien  $\gamma$ -Butyrolacton, 3-Methyl- $\gamma$ -butyrolacton, 3,4-Dimethyl- $\gamma$ -butyrolacton, 4,5-Dimethyl- $\gamma$ -butyrolacton und 5-Ethyl- $\gamma$ -butyrolacton, insbesondere  $\gamma$ -Butyrolacton genannt.

25

Die Herstellung von TMH und Phytol bzw. Isophytol ist bekannt und braucht daher nicht erörtert zu werden.

TMH und IP kann man in einem molaren Verhältnis von etwa 1:1 einsetzen, jedoch ist es auch möglich, einen der Reaktionspartner im Überschuß einzusetzen. Besonders gute Ausbeuten erzielt man, wenn man TMH und IP in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 zu 1 umsetzt. Hierbei bleibt unumgesetztes TMH im Lösungsmittel und kann mit diesem zusammen erneut zur Umsetzung gebracht werden.

35

Als saure Katalysatoren kommen prinzipiell alle aus dem Stand der Technik für die Umsetzung von TMH mit Phytol oder IP bekannten Katalysatoren in Betracht, soweit sie nicht eine Zersetzung der als Lösungsmittel eingesetzten cyclischen Carbonate oder  $\gamma$ -Lactone verursachen, wie das z.B. mit  $\text{ZnCl}_2$  bei den cyclischen Carbonaten der Fall ist. Bevorzugt verwendet man natürlich solche Katalysatoren, die keine Korrosionsprobleme und/oder keine starke Belastung des Abwassers mit Metallionen oder anorganischen Säuren mit sich bringen und ausreichend stark sind, um die Umsetzung ausreichend schnell durchzuführen.

45

Besonders vorteilhaft gestaltet sich das Verfahren, wenn man als sauren Katalysator ein Gemisch aus ortho-Borsäure einerseits mit Oxalsäure, Weinsäure oder Citronensäure andererseits verwendet. Die ortho-Borsäure bildet vermutlich mit den genannten Dicarbonsäuren Komplexe, die die vorteilhafte Wirkung aufweisen.

Die ortho-Borsäure und die genannten Di-carbonsäuren verwendet man mit Vorteil in einem molaren Verhältnis von etwa 1:1 bis 1:5, vorzugsweise etwa 1:2. Man verwendet dieses Gemisch in Mengen von etwa 0,1 % bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 4 Gew.-%, bezogen auf eingesetztes TMH.

Bei Verwendung von  $\text{BF}_3$ -Etherat gelingt die Umsetzung gut mit Mengen von 0,5 bis 3, vorzugsweise 1 bis 1,5 Gew.-%  $\text{BF}_3 \times \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$ , bezogen auf TMH. Bei Verwendung von 10 Gew.-%  $\text{BF}_3$ -Etherat senkt eine starke Phytadienbildung die erzielbare Ausbeute; bei Verwendung von nur 0,1 Gew.-% wird kein Vitamin E mehr gebildet.

Aber auch unter den Reaktionsbedingungen stabile saure Ionenaustauscher, wie Amberlyte<sup>®</sup> 15 können als Katalysator verwendet werden.

Als cyclische 5-Ring-Carbonate kommen neben den gebräuchlichen Alkylencarbonaten, wie Ethylencarbonat, Propylencarbonat, Isobutylencarbonat und 1,2-Butylen-carbonat, d.h. Carbonaten der allgemeinen Formel I, in der  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^4$  für H oder Methyl stehen, bzw.  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^3$  für H oder Methyl und  $\text{R}^4$  Ethyl bedeutet, auch solche in Betracht, in denen  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^3$  zusätzlich für Ethyl stehen kann und  $\text{R}^4$  zusätzlich für Phenyl oder eine ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff-enthaltenden Gruppen, wie die Phenoxygruppe, eine oder mehrere Alkoxygruppen, eine Carboxylgruppe oder eine Alkoxy-carbonylgruppe, substituierte Alkylgruppe mit insgesamt maximal 20 C-Atomen, stehen kann. Vorzugsweise bedeutet  $\text{R}^4$  H, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Phenyl oder Methoxymethyl.

Die erfindungsgemäß verwendeten cyclischen Carbonate sind durch Umsetzen der entsprechenden Alkylenoxide mit  $\text{CO}_2$  und die  $\gamma$ -Lactone der Formel II durch katalytische Dehydrierung der entsprechenden Butandiole auch großtechnisch äußerst preiswert herstellbar. Sie weisen im allgemeinen so hohe Siedepunkte auf, daß man unter Normaldruck problemlos Temperaturen von 170°C erreichen kann. Sie sind nicht toxisch (Die  $\text{LD}_{50}$  für Ratten liegt z.B. für 1,2-Propylencarbonat oral bei 29000 mg/kg und für Ethylencarbonat bei 10000 mg/kg.), was für die Herstellung von Vitaminen sehr wesentlich ist, und sind gut biologisch abbaubar (vgl. Firmenschrift "Alkylencarbonate" der Firma Hüls AG, Juli 1991).



Die Kondensation von TMH und IP wird in ihnen auch für eine kontinuierliche Verfahrensführung ausreichend beschleunigt. Nebenreaktionen, wie die Phytadienbildung, werden in ihnen unterdrückt. Für die Aufarbeitung ist es wichtig, daß sich das relativ unpolare Vitamin E beim Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Temperaturen unter 50°C bereits weitgehend aus dem stark polaren cyclischen Carbonat bzw. den  $\gamma$ -Lactonen abscheidet. Da sich die cyclischen Carbonate der Formel I - im Gegensatz zu Dialkylcarbonaten, wie Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat und Methyläthylcarbonat, - und die  $\gamma$ -Lactone der Formel II nicht mit reinen aliphatischen Kohlenwasserstoffen, wie Heptan, Hexan oder Benzinen mischen, kann das Vitamin E - falls erforderlich - mit diesen aliphatischen Kohlenwasserstoffen vollständig aus dem Reaktionsgemisch extrahiert werden. Das bei der Reaktion gebildete Wasser greift die cyclischen Carbonate und  $\gamma$ -Lactone in Gegenwart geeigneter saurer Katalysatoren unter den Reaktionsbedingungen überraschenderweise so wenig an, daß beispielsweise bei der Verwendung von Propylencarbonat als Lösungsmittel und einem Gemisch aus ortho-Borsäure und Oxalsäure als saurem Katalysator nach der Reaktion nur weniger als 0,1 % eines durch Hydrolyse entstandenen Propylenglykols nachweisbar sind. Daher kann man die Lösungsmittel hierbei für bis zu 10 Reaktionszyklen ohne jegliche Aufreinigung wieder verwenden (vgl. Beispiele 2 und 10). Das nach der Isolierung von Vitamin E abgetrennte cyclische Carbonat bzw.  $\gamma$ -Lacton wird mit neuem TMH ohne Ergänzung des sauren Katalysators in neue Reaktionszyklen eingespeist. Reste von nicht umgesetztem TMH bleiben dabei im Lösungsmittel und gehen nicht verloren.

Die Alkylencarbonate und die  $\gamma$ -Lactone verwendet man im allgemeinen in Mengen von 0,2 bis 2 Litern, vorzugsweise 0,5 bis 1 Liter pro Mol TMH.

Die Reaktionstemperaturen betragen bei Verwendung von 5-Ring-Carbonaten als Lösungsmittel im allgemeinen je nach verwendetem Carbonat, nach Säurestärke und Säuremenge 100 bis 200°C, vorzugsweise 120 bis 160°C, insbesondere 145 bis 155°C.

Bei Verwendung von  $\gamma$ -Lactonen betragen die Reaktionstemperaturen je nach verwendetem  $\gamma$ -Lacton, je nach Säurestärke und Säuremenge im allgemeinen 50 bis 200°C, vorzugsweise 80 bis 180°C, insbesondere 120 bis 155°C.

Zur Durchführung des Verfahrens geht man mit Vorteil so vor, daß man TMH und den sauren Katalysator in dem cyclischen Carbonat oder dem  $\gamma$ -Lacton auf ca. 140 bis 160°C erhitzt und bei dieser Temperatur eine Lösung von IP in einem cyclischen Carbonat, einem  $\gamma$ -Lacton oder aber in einem Kohlenwasserstoff, wie Heptan, Toluol

oder Xylol hinzutropft, wobei man mit Vorteil das bei der Reaktion gebildete Wasser azeotrop mit dem Kohlenwasserstoff abdestillieren läßt. Nach Beendigung der IP-Zugabe wird zur Vervollständigung noch einige Zeit bei der Reaktionstemperatur nachgerührt. Die leicht gefärbte Reaktionslösung wird abgekühlt und mit einem aliphatischen Kohlenwasserstoff, wie Heptan, Hexan oder einem Benzin extrahiert und aus dem Extrakt das Vitamin E isoliert. Das abgetrennte cyclische Carbonat bzw.  $\gamma$ -Lacton kann erneut verwendet werden. Bei Verwendung von reinen Ausgangsstoffen und Heptan als Extraktionsmittel fällt das dl- $\alpha$ -Tocopherol im allgemeinen in sehr reiner Form an. Es enthält allenfalls noch etwas Lösungsmittel, welches am einfachsten nach der Acetylierung destillativ mit entfernt wird.

Sollte ein Waschen des Roh-Tocopherols notwendig werden, so kann dieses beispielsweise mit verdünnter wäßriger NaOH-Lösung, mit einer Mischung aus Methanol und verdünnter wäßriger HCl und anschließend einer Mischung aus Methanol und einer verdünnten wäßrigen Natriumbicarbonatlösung erfolgen. Das so erhaltene Tocopherol kann entweder als solches isoliert oder aber mit überschüssigem Acetanhydrid säurekatalysiert in Tocopherylacetat überführt werden und dann - gewünschtenfalls - durch fraktionierende Destillation unter stark vermindertem Druck gereinigt werden.

25

Das Verfahren kann diskontinuierlich, aber auch kontinuierlich durchgeführt werden.

Die kontinuierliche Ausführung der Reaktion erfolgt im allgemeinen in einer Reaktionskolonne, in die man beispielsweise eine Mischung aus dem cyclischen Carbonat odem dem  $\gamma$ -Lacton, dem Katalysator, TMH und IP und ggf. einem Kohlenwasserstoff seitlich einspeist, den Kohlenwasserstoff und das gebildete Wasser am Kopf der Kolonne abtrennt und aus dem Sumpf heißes cyclisches Carbonat und Vitamin E abzieht.

Zur Aufarbeitung wird das sich beim Abkühlen ausscheidende Tocopherol abgetrennt und/oder mit einem aliphatischen Kohlenwasserstoff extrahiert.

40

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens kann dl- $\alpha$ -Tocopherol bzw. sein Acetat auf sehr einfache und umweltfreundliche Weise in sehr guter Ausbeute und Reinheit auf kontinuierliche Weise hergestellt werden.

45

## Beispiel 1

- 5 A) 15,2 g (0,1 mol) Trimethylhydrochinon (TMH) wurden mit 0,8 g einer Mischung aus ortho-Borsäure/Oxalsäure im Molverhältnis 1:2 in 150 ml Propylencarbonat auf 150°C (Innentemperatur) erhitzt und hierzu bei 150°C innerhalb von 10 Minuten (min) eine Lösung von 30,8 g (0,1 mol) Isophytol in 100 ml Heptan zugetropft. Das Heptan destillierte zusammen mit 1,8 ml bei der Reaktion gebildeten Wassers spontan azeotrop ab. Nach 10 Zulaufende wurde noch 10 min gerührt. Die leicht gefärbte Lösung wurde abgekühlt und mit Heptan extrahiert. Durch Abdestillieren von Heptan wurden 41 g reines Tocopherol isoliert. Dies entspricht einer Ausbeute von 95 % der Theorie, bezogen auf eingesetztes Isophytol. Bei dieser Extraktion 15 wurden 162 g Propylencarbonat als Unterphase abgetrennt. Es enthielt noch den sauren Katalysator sowie Restmengen an Heptan und kann so erneut als Lösungsmittel verwendet werden.
- 20 B) In die gemäß A als Unterphase abgetrennten 162 g Propylencarbonat wurden 15,2 g TMH eingetragen und die Lösung auf 150°C (Innentemperatur) erhitzt. Zu dieser Lösung wurde innerhalb von 10 min eine Lösung von 30,8 g Isophytol in 100 ml Heptan eingetragen und gleichzeitig Heptan und Wasser azeotrop abdestilliert. Anschließend wurde noch 10 min gerührt, dann abgekühlt und das gebildete Tocopherol analog A 25 isoliert. Man erhielt 41,5 g reines Tocopherol entsprechend einer Ausbeute von 95 % der Theorie.

## Beispiel 2

30

- 22,5 g (0,15 mol) TMH und 0,5g einer Mischung aus ortho-Borsäure und Oxalsäure (Molverhältnis 1:2) wurden zusammen in 100 ml Propylencarbonat gelöst und die Lösung auf 150°C erhitzt. Anschließend pumpte man innerhalb von 30 min gleichmäßig eine 35 Lösung von 30 g (0,1 mol) IP in 100 ml Heptan zu. Das gebildete Wasser destillierte spontan azeotrop mit dem Heptan ab. Man rührte noch 30 min bei 150°C, kühlte dann auf 20°C ab und extrahierte dann mit 100 ml Heptan. Durch Einengen der unpolaren Oberphase (Heptan/Tocopherol) erhielt man daß Tocopherol als Rück- 40 stand. Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf eingesetztes IP.

- Das nicht umgesetzte TMH blieb im Propylencarbonat gelöst und konnte nach Ergänzen mit 15,2 g frischem TMH und 0,1 g frischer Säuremischung (20 % der ursprünglichen Menge) erneut auf die oben 45 beschriebene Weise umgesetzt werden.

Auf diese Weise wurde das Propylencarbonat neunmal ohne Zwischenreinigung als Lösungsmittel eingesetzt. Das zum Schluß noch vorhandene restliche TMH wurde zum Abschluß ohne weitere Zusätze mit 10,5 g IP zu dl- $\alpha$ -Tocopherol umgesetzt und mit 100 ml Heptan  
5 extrahiert.

Die Gesamtausbeute über alle 11 Umsetzungen betrug 94 % der Theorie, bezogen auf eingesetztes IP.

- 10 Dieses Beispiel zeigt, daß die Umsetzung sehr vorteilhaft auch kontinuierlich durchgeführt werden kann, wobei man kontinuierlich 10 % der Unterphase in eine Reinigungsstufe führen würde.

#### Beispiel 3

15

22,5 g TMH und 0,5 g einer Mischung aus 0,125 g ortho-Borsäure und 0,375 g Oxalsäure wurden zusammen in 50 ml 1,2-Butylencarbonat gelöst, die Lösung auf 150°C erhitzt und dann innerhalb von 30 min gleichmäßig mit einer Lösung von 30 g IP in 50 ml

- 20 Heptan versetzt. Das gebildete Wasser destillierte spontan azeotrop mit Heptan ab. Anschließend erhitzte man noch 15 min auf 150°C und ließ dann auf 20°C abkühlen. Durch Extrahieren mit 100 ml Heptan und Einengen der Heptanphase wurden 45 g Rückstand erhalten, die 40,42 g dl- $\alpha$ -Tocopherol neben Lösungsmittelresten  
25 enthielten.

Die Ausbeute betrug somit 94 %, bezogen auf eingesetztes IP.

#### Beispiel 4

30

45 g TMH und 1 g der in Beispiel 3 beschriebenen Säuremischung wurden zusammen in 200 ml Isobutylencarbonat (4,4-Dimethyl-2-oxo-1,3-di-oxolan) gelöst und die Lösung auf 140°C erhitzt. Innerhalb von 30 min wurde eine Lösung von 60 g IP in 200 ml Heptan

- 35 unter Abdestillieren eines Wasser-Heptan-Azeotrop zugepumpt. Anschließend rührte man noch 30 min bei 140°C, kühlte dann auf 20°C ab und extrahierte mit 200 ml Heptan. Nach Abtrennen und Einengen der Heptanphase verblieben 92 g Rückstand mit einem Gehalt von 81,7 g Tocopherol (Rest: Lösungsmittel), entsprechend  
40 einer Ausbeute von 95 % der Theorie, bezogen auf eingesetztes IP.

#### Beispiel 5

- 45 22,5 g TMH wurde zusammen mit 0,3 g de in Beispiel 2 beschriebenen Säuremischung in 80 ml Ethylencarbonat auf 140°C erhitzt. Innerhalb von 20 min wurde eine Lösung von 30 g IP in 100 ml Heptan unter Abdestillieren eines Wasser-Heptan-Azeotrops zuge-

fügt. Anschließend wurde noch 30 min bei 140°C gerührt, dann abgekühlt und mit 50 ml Heptan extrahiert. Durch Abtrennen und Einengen der Oberphase erhielt man 46 g Rückstand enthaltend 40 g Tocopherol neben Lösungsmittelresten, entsprechend einer Ausbeute 5 von 93 % der Theorie, bezogen auf eingesetztes IP.

#### Beispiel 6

Man suspendierte 22,5 g Trimethylhydrochinon in 100 ml Propylen-  
10 carbonat und gab 0,5 g eine Mischung aus 414 mg L(+)-Weinsäure und 86 mg ortho-Borsäure zu. Dann erhitzte man auf 150°C Innentemperatur und pumpte in 20 min eine Lösung von 30 g Isophytol in 100 ml Heptan zu. Dabei destillierte alles Heptan spontan ab. Man rührte noch 10 min, kühlte und gab dann 100 ml Heptan zu. Nach  
15 Phasentrennung isolierte man aus der Oberphase 41 g reines Tocopherol, das anschließend mit Acetanhydrid verestert wurde.

#### Beispiel 7

20 Man arbeitete wie in Beispiel 6 beschrieben, ersetzte aber die 500 mg Bor-/Weinsäure durch 500 mg einer Mischung von 70 mg ortho-Borsäure und 430 mg Citronensäure. Man isolierte aus der Heptanphase 41,5 g reines Tocopherol.

#### 25 Beispiel 8

Man suspendierte 22 g TMH in 100 ml Propylencarbonat und gab 300 mg BF<sub>3</sub>-Etherat zu. Dann erhitzte man auf 150°C und pumpte in 30 min 30 g Isophytol gelöst in 100 ml Heptan zu. Dabei destil-  
30 lierte alles Heptan spontan ab. Man rührte dann noch 30 min und kühlte. Dann versetzte man die Lösung mit 100 ml Heptan, trennte die Phasen und engte die obere Phase unter vermindertem Druck ein. Man isolierte 40,4 g reines Tocopherol.

#### 35 Beispiel 9

A) 22,8 g (0,15 mol) Trimethylhydrochinon (TMH) wurden mit 0,5 g einer Mischung aus 0,125 g ortho-Borsäure und 0,375 g Oxal-  
40 säure (Molverhältnis 1/2) in 100 ml  $\gamma$ -Butyrolacton auf 150°C (Innentemperatur) erhitzt und hierzu bei 150°C innerhalb von 30 Minuten (min) eine Lösung von 30,0 g (0,1 mol) Isophytol (IP) in 100 ml Heptan zugetropft. Das Heptan destillierte zusammen mit dem bei der Reaktion gebildeten Wassers spontan azeotrop ab. Nach Zulaufende wurde noch 30 min bei 150°C ge-  
45 rührt. Die leicht gefärbte Lösung wurde auf 30°C abgekühlt und 2 x mit je 100 ml Heptan extrahiert. Durch Abdestillieren von Heptan wurden 41,6 g reines Tocopherol isoliert. Dies

entspricht einer Ausbeute von 96 % der Theorie, bezogen auf eingesetztes Isophytol. Die bei dieser Extraktion abgetrennte Unterphase enthielt neben  $\gamma$ -Butyrolacton noch den sauren Katalysator sowie Restmengen an Heptan und wurde so erneut als Lösungsmittel verwendet.

5  
10  
15  
B) In die gemäß Beispiel 9A als Unterphase abgetrennte  $\gamma$ -Butyrolacton-Lösung wurden 15,2 g TMH eingetragen und die Lösung auf 150°C (Innentemperatur) erhitzt. Zu dieser Lösung wurde innerhalb von 30 min eine Lösung von 29,9 g IP in 100 ml Heptan eingetragen und gleichzeitig Heptan und Wasser azeotrop abdestilliert. Anschließend wurde noch 30 min bei 150°C gerührt, dann auf 30°C abgekühlt und das gebildete Tocopherol analog A isoliert. Man erhielt 41,0 g reines Tocopherol entsprechend einer Ausbeute von 95 % der Theorie, bezogen auf eingesetztes IP.

20  
C) Das erhaltene Tocopherol wurde anschließend mit Acetanhydrid verestert.

#### Beispiel 10

25  
30  
22,8 g (0,15 mol) TMH und 0,5 g einer Mischung aus 0,125 g ortho-Borsäure und 0,375 g Oxalsäure (Molverhältnis 1:2) wurden zusammen in 100 ml  $\gamma$ -Butyrolacton gelöst und die Lösung auf 150°C erhitzt. Anschließend pumpte man innerhalb von 30 min gleichmäßig eine Lösung von 30 g (0,1 mol) IP in 100 ml Heptan zu. Das gebildete Wasser destillierte spontan azeotrop mit dem Heptan ab. Man rührte noch 30 min bei 150°C, kühlte dann auf 20°C ab und extrahierte dann mit 100 ml Heptan. Durch Einengen der unpolaren Oberphase (Heptan/Tocopherol) erhielt man das Tocopherol als Rückstand. Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf eingesetztes IP.

35  
Das nicht umgesetzte TMH blieb im  $\gamma$ -Butyrolacton gelöst und konnte nach Ergänzen mit 15,2 g frischem TMH und 0,1 g frischer Säuremischung (20 % der ursprünglichen Menge) erneut auf die oben beschriebene Weise umgesetzt werden.

40  
Auf diese Weise wurde das  $\gamma$ -Butyrolacton neunmal ohne Zwischenreinigung als Lösungsmittel eingesetzt. Das zum Schluß noch vorhandene restliche TMH wurde zum Abschluß ohne weitere Zusätze mit 10,5 g IP zu dl- $\alpha$ -Tocopherol umgesetzt und mit 100 ml Heptan extrahiert.

Die Gesamtausbeute über alle 11 Umsetzungen betrug 95 % der Theorie, bezogen auf eingesetztes IP.

Dieses Beispiel zeigt, daß die Umsetzung sehr vorteilhaft auch  
5 kontinuierlich durchgeführt werden kann, wobei man kontinuierlich  
10 % der Unterphase in eine Reinigungsstufe führen würde.

#### Beispiel 11

10 152 g (1 mol) TMH und 100 g  $ZnCl_2$  wurden in 500 ml  $\gamma$ -Butyrolacton  
suspendiert, die Lösung auf 80°C erhitzt und mit 15 ml konzen-  
trierter HCl versetzt. Dann pumpte man innerhalb von 30 min 304 g  
IP zu. Anschließend erhitzte man noch 30 min auf 90°C unter Rühren  
und ließ dann auf 20°C abkühlen. Durch zweimaliges Extrahieren mit  
15 je 500 ml Heptan und Einengen der gereinigten Heptanphasen wurden  
414 g reines dl- $\alpha$ -Tocopherol erhalten.

Die Ausbeute betrug somit 96 %, bezogen auf eingesetztes IP.

#### 20 Beispiel 12

22,8 g TMH wurden zusammen mit 0,3 g der in Beispiel 1 beschrie-  
benen Säuremischung in 80 ml 3-Methyl- $\gamma$ -butyrolacton auf 140°C er-  
hitzt. Innerhalb von 60 min wurde eine Lösung von 30 g IP in  
25 100 ml Heptan unter Abdestillieren eines Wasser-Heptan-Azeotrops  
zugefügt. Anschließend wurde noch 10 min bei 140°C gerührt, dann  
abgekühlt und mit 50 ml Heptan extrahiert. Durch Abtrennen und  
Einengen der Oberphase erhielt man 44 g Rückstand enthaltend  
41,5 g Tocopherol neben Lösungsmittelresten, entsprechend einer  
30 Ausbeute von 96 % der Theorie, bezogen auf eingesetztes IP.

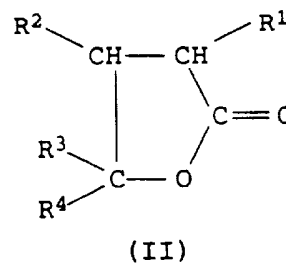
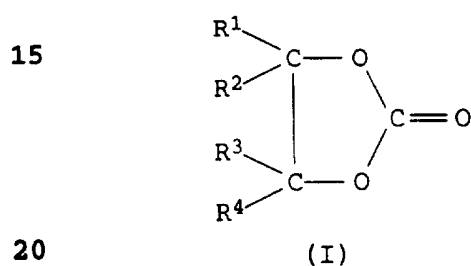
35

40

45

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von dl- $\alpha$ -Tocopherol bzw. dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat durch säurekatalysierte Umsetzung von 2,3,5-Trimethylhydrochinon mit Phytol oder Isophytol in einem Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur und ggf. anschließende Veresterung des erhaltenen Tocopherols mit Acetanhydrid, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung von 2,3,5-Trimethylhydrochinon mit Phytol oder Isophytol in einem cyclischen Carbonat der allgemeinen Formel I oder einem  $\gamma$ -Lacton der allgemeinen Formel II



in denen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für H; Methyl oder Ethyl, vorzugsweise für H oder Methyl stehen

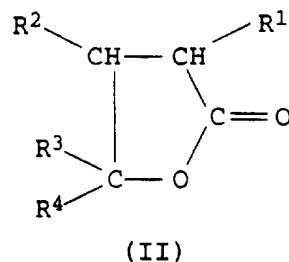
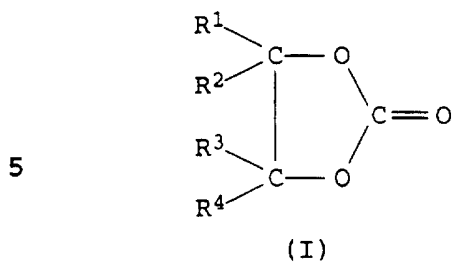
- 25 und R<sup>4</sup> für H, Phenyl oder ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff-enthaltende Gruppen substituiertes Alkyl mit insgesamt bis zu 20 C-Atomen, vorzugsweise für H, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Phenyl oder Methoxymethyl steht,
- 30

als Lösungsmittel bei Temperaturen von 50 bis 200°C durchführt.

- 35 2. Verfahren zur Herstellung von dl- $\alpha$ -Tocopherol bzw. dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat durch säurekatalysierte Umsetzung von 2,3,5-Trimethylhydrochinon mit Phytol oder Isophytol in einem Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur und ggf. anschließende Veresterung des erhaltenen Tocopherols mit Acetanhydrid, dadurch gekennzeichnet, daß man
- 40

- a) die Umsetzung von 2,3,5-Trimethylhydrochinon mit Phytol oder Isophytol in einem cyclischen Carbonat der allgemeinen Formel I oder einem  $\gamma$ -Lacton der allgemeinen Formel II
- 45





10 in denen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für H; Methyl oder Ethyl, vorzugsweise für H oder Methyl stehen

15 und R<sup>4</sup> für H, Phenyl oder ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff-enthaltende Gruppen substituiertes Alkyl mit insgesamt bis zu 20 C-Atomen, vorzugsweise für H, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Phenyl oder Methoxymethyl steht,

20 als Lösungsmittel bei Temperaturen von 50 bis 200°C durchführt und

25 b) das sich bei Abkühlen des Reaktionsgemisches als Oberphase abscheidende Tocopherol abtrennt und/oder das Reaktionsgemisch mit einem geeigneten aliphatischen Kohlenwasserstoff extrahiert und aus dem Extrakt das Tocopherol destillativ isoliert und das abgetrennte, ggf. noch überschüssiges Trimethylhydrochinon und sauren Katalysator

30 enthaltende cyclische Carbonat bzw.  $\gamma$ -Lacton erneut als Lösungsmittel verwendet.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung unter Abtrennen des bei der Reaktion gebildeten

35 Wassers als Azeotrop mit einem geeigneten Kohlenwasserstoff durchführt.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart einer Mischung aus ortho-Borsäure

40 einerseits und Oxalsäure, Weinsäure oder Citronensäure andererseits, oder aber in Gegenwart von BF<sub>3</sub>-Etherat als saurem Katalysator durchführt.

45

5. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Ethylencarbonat, Propylencarbonat, 1,2-Butylen-carbonat oder Isobutylen-carbonat als Lösungsmittel durchführt.
- 5
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in  $\gamma$ -Butyrolacton, 3-Methyl- $\gamma$ -butyrolacton, 3,4-Dimethyl- $\gamma$ -butyrolacton, 4,5-Dimethyl- $\gamma$ -butyrolacton oder 5-Ethyl- $\gamma$ -butyrolacton als Lösungsmittel durchführt.
- 10
7. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in einem cyclischen Carbonat der allgemeinen Formel II bei Temperaturen von 145 bis 155°C durchführt.
- 15
8. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in einem  $\gamma$ -Lacton der allgemeinen Formel II bei Temperaturen von 80 bis 180°C durchführt.
- 20
9. Verfahren gemäß Anspruch 4 dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart von 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf eingesetztes Trimethylhydrochinon, eines Gemisches aus ortho-Borsäure einerseits und Oxalsäure, Weinsäure oder Citronensäure andererseits in einem Molverhältnis von etwa 1:1 bis 1:5, vorzugsweise etwa 1:2 durchführt.
- 25
10. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart von 0,5 bis 3 Gew.-%  $\text{BF}_3$ -Etherat, bezogen auf eingesetztes Trimethylhydrochinon als saurem Katalysator durchführt.
- 30
11. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2,3,5-Trimethyl-hydrochinon und Isophytol in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 zu 1 umsetzt.
- 35
12. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung kontinuierlich durchführt.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 97/00324

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 C07D311/72

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP 0 694 541 A (EISAI CO., LTD.) 31 January 1996 cited in the application see page 5, line 15 - page 5, line 25; claims 1-5	1-12
A	---	
A	US 4 639 533 A (J. L. FINNIGAN) 27 January 1987 see claims 1-19	1-12
A	---	
A	DATABASE WPI Week 7813 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 78-24010A XP002029524 & JP 53 015 381 A (EISAI CO., LTD.) , 13 February 1978 see abstract	1-12
	-----	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 1997

Date of mailing of the international search report

3 0. 05. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/00324

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 694541 A	31-01-96	CA 2154605 A	28-01-96
		CN 1123278 A	29-05-96
		JP 8193079 A	30-07-96
-----			
US 4639533 A	27-01-87	CA 1177089 A	30-10-84
		EP 0100471 A	15-02-84
		JP 1747088 C	25-03-93
		JP 4035473 B	11-06-92
		JP 59062582 A	10-04-84
-----			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00324

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D311/72

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	EP 0 694 541 A (EISAI CO., LTD.) 31.Januar 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 5, Zeile 15 - Seite 5, Zeile 25; Ansprüche 1-5	1-12
A	---	
A	US 4 639 533 A (J. L. FINNIGAN) 27.Januar 1987 siehe Ansprüche 1-19	1-12
A	---	
A	DATABASE WPI Week 7813 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 78-24010A XP002029524 & JP 53 015 381 A (EISAI CO., LTD.) , 13.Februar 1978 siehe Zusammenfassung	1-12
	-----	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. April 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30. 05. 97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herz, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00324

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 694541 A	31-01-96	CA 2154605 A	28-01-96
		CN 1123278 A	29-05-96
		JP 8193079 A	30-07-96
-----			
US 4639533 A	27-01-87	CA 1177089 A	30-10-84
		EP 0100471 A	15-02-84
		JP 1747088 C	25-03-93
		JP 4035473 B	11-06-92
		JP 59062582 A	10-04-84
-----			