



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45483

Kl. 12 o, 25

Instytut Farmaceutyczny*)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania octanu dl- α - tokoferolu

Patent trwa od dnia 25 czerwca 1960 r.

Witamina E czyli α -tokoferol jest 5, 7, 8-trójmetylotokolem i należy do witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. W lecznictwie stosowany jest octan racemicznego tokoferolu czyli dl- α -tokoferolu, który ma taką samą czynność biologiczną jak naturalny d- α -tokoferol, a przewyższa go trwałością.

W znany sposób octan dl- α -tokoferolu otrzymuje się w dwóch stadiach. Pierwsze stadium polega na otrzymaniu tokoferolu przez kondensację trójmetylohydrochinonu z fitolem (L. S. Smith i współpracownicy, J. Am. Chem. Soc. 61.2615. 1939) lub z bromkiem fitylu w środowisku alkoholu, węglowodorów alifatycznych, aromatycznych lub kwasu octowego w obecności pięciotlenku fosforu lub chlorku, cynku według reakcji (1). Następnie wyodrębniony tokoferol poddaje się działaniu bezwodnika octo-

wego w celu otrzymania octanu tokoferolu według wzoru (2). Wytwarzanie prowadzone w dwóch etapach wymaga dwukrotnego wydzielania produktu i oczyszczania, przy czym stosuje się kosztowne i trudne metody, jak chromatografia i destylacja molekularna. Ponadto sposób ten wymaga stosowania dużej ilości palnych rozpuszczalników i nie zapewnia zadowalającej wydajności.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że w pewnych warunkach prędkości wyżej opisanych reakcji tak dalece różnią się od siebie, iż można reakcje połączyć w jednym środowisku. Można było przewidzieć, że bezwodnik octowy, działając na oba substraty pierwszej spośród wymienionych reakcji, uniemożliwia jej zajście, gdyż zarówno trójmetylohydrochinon zostanie utracony przez estryfikację obu grup wodorotlenowych, jak również zostanie zestryfikowana grupa alkoholowa w fitolu.

Sposób według wynalazku polega na mieszanii ze sobą substratów obu reakcji, to jest trój-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są mgr Ryszard Palanowski i mgr inż. Edward Walędziak.

metylhydrochinonu, fitolu i bezwodnika octowego. Jako środowisko reakcji służy mieszanina kwasu octowego lodowatego z nadmiarem bezwodnika octowego, a jako czynnik odwadniający chlorek cynku. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 70°C w ciągu 3 godzin, a następnie w ciągu jednej godziny podwyższa się temperaturę do 120—130°C. W tych warunkach reakcja zamykania pierścienia tokoferolu następuje w pierwszej kolejności z nim bezwodnik octowy zdoła zareagować z trójmetylohydrochinonem i fitolem. Dopiero po utworzeniu się tokoferolu bezwodnik octowy atakuje jedyną grupę wodorotlenową, wytwarzając octan.

Połączenie obu reakcji w jedno stadium przeprowadzone w tym samym środowisku i tym samym naczyniu reakcyjnym stanowi ogromne uproszczenie, przy którym staje się zbędne stosowanie różnych rozpuszczalników. Ponadto wyosobnienie ostatecznego produktu reakcji sprowadza się tylko do manipulacji końcowej. Wydajność przekracza 70%, co jest trudne do osiągnięcia w sposób znany.

Przykład. W kolbie zanurzonej w łaźni olejowej umieszczono 80 ml kwasu octowego lodowatego, 20 g trójmetylohydrochinonu, 10 g bezwodnego chlorku cynku. 40 g fitolu i 120 ml bezwodnika octowego. Otrzymaną mieszaninę ogrzewano w atmosferze azotu w ciągu

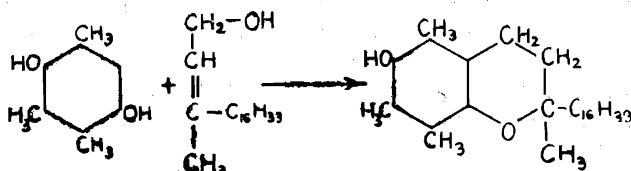
3 godzin do temperatury 70°C, następnie podwyższono temperaturę stopniowo do 120°C i utrzymywano ją w ciągu godziny. Po skończonym ogrzewaniu oddestylowano w próżni kwas octowy i nadmiar bezwodnika octowego. Pozostałość ekstrahowano eterem naftowym. Roztwór eterowy osuszono bezwodnym siarczanem sodowym, a następnie oczyszczono, przepuszczając przez kolumnę z tlenkiem glinowym. Z oczyszczonego roztworu oddestylowano rozpuszczalnik, po czym przeprowadzono destylację próżniową. Frakcja przechodząca w granicach 190—220°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg stanowiła czysty octan dl- α -tokoferolu w ilości przekraczającej 70% wydajności teoretycznej z fitolu.

Zastrzeżenia patentowe

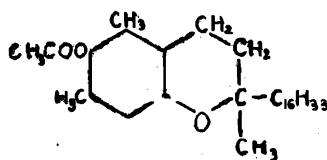
Sposób wytwarzania octanu dl- α -tokoferolu przez kondensację trójmetylohydrochinonu z fitolem w obecności chlorku cynku lub glinu i acetylowanie, znamienny tym, że proces obejmujący obie reakcje prowadzi się w środowisku kwasu octowego przez ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej do temperatury 70°C w ciągu 3 godzin, a następnie do temperatury 120—130°C w ciągu 1 godziny.

Instytut Farmaceutyczny

Zastępca: mgr inż. Witold Hennel
rzecznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2

