

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 31906

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Bazyleja

Kl. 12 q, 24
MKP 607d 5136
7/34

Sposób wytwarzania dl-tokoferoli

Zgłoszono 11 marca 1939

Udzielono 10 czerwca 1943

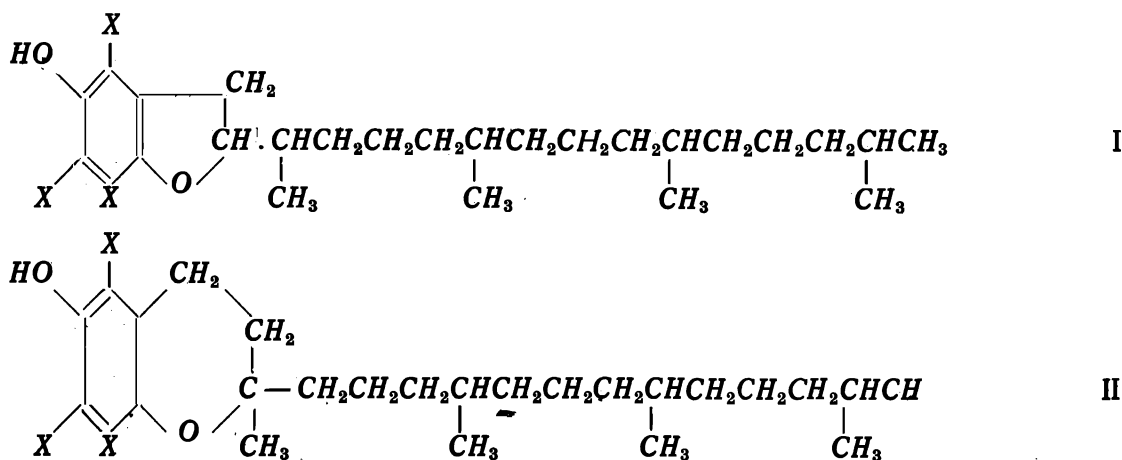
Pierwszeństwo: 31 marca 1938 dla zastrz. 1; 1 kwietnia 1938 dla zastrz. 2; 14 kwietnia 1938 dla zastrz. 3; 3 czerwca 1938 dla zastrz. 4 i 5; 23 czerwca 1938 dla zastrz. 6; 20 lipca 1938 dla zastrz. 7; 26 lipca 1938 dla zastrz. 9 (Szwajcaria)

Evans i współpracownicy (Mem. Univ. California tom 8 (1927) stwierdzili, że w oleju z kiełków pszenicy oraz w wielu środkach spożywczych znajduje się czynnik odżywczy, niezbędny do rozwoju woreczków nasiennych samców szczurów oraz do donoszenia rozpoczętej ciąży samic szczurów. Nazwali oni ten nowy czynnik biologiczny witaminą E i opisali biologiczną metodę jego oznaczania na szczurach żeńskich. Evansowi, Emersonowi i Emersonowi (J. biol. Chem. 113 (1936) str. 319 i 122 (1937) str. 99) udało się z oleju kiełków pszenicznych i różnych innych olejów roślinnych wyosobnić 3 różne związki chemiczne, warunkujące dział-

anie materiałów wyjściowych jako witaminy E. Te blisko spokrewnione ze sobą związki nazwano α -, β - i γ -tokoferolami. Badania Fernholza (J. amer. Chem. soc. 59 (1937) str. 1154; 60 (1938) str. 700), Karrera i współpracowników (Helv. Chim. Acta 20 (1937) str. 1422; 21 (1938) str. 309, Bergela, Todda i współpracowników (Biochem. J. 31 (1937) str. 2257; J. Chem. Soc. (1938) str. 253, a także Johna i współpracowników (Zeitschrift für physiologische Chemie 250 (1937) str. 11; 252 (1938) str. 201, 208, 222 potwierdzają i rozszerzają wiadomości o tokoferolach podane przez badaczy wspomnianych na wstępie.

α -tokoferol posiada wzór sumaryczny $C_{29}H_{60}O_2$, jego allofanian wskazuje punkt topnienia 158°C , *p*-nitrofenylouretan ma punkt topnienia 131°C , a produktem sublimacji podczas termicznego rozkładu jest durochinon. β -tokoferol ma wzór sumaryczny $C_{28}H_{48}O_2$, daje allofanian o punkcie topnienia $143\text{--}144^\circ\text{C}$, a przy termicznym rozkładzie produktem sublimacji jest trójmetylohydrochinon. Z γ -tokoferolu o wzorze sumarycznym $C_{28}H_{48}O_2$ otrzymano allofanian o punkcie topnienia 135°C .

Obecnie wykryto, że podczas działania trójmetylohydrochinonu albo dwumetylohydrochinonów na fitol, izofitol albo chlorowcowe związki fitylu, w obecności kwaśnych środków kondensujących najkorzystniej w obecności rozpuszczalnika obojętnego, otrzymuje się związki, zawierające pierścień heterocykliczny, które należy uważać za pochodne kumaranu albo chromanu o wzorze ogólnym I albo II, w którym litera X oznacza grupę metylową albo wodor:



jako środki lecznicze, a także jako związki wyjściowe do wytwarzania środków leczniczych.

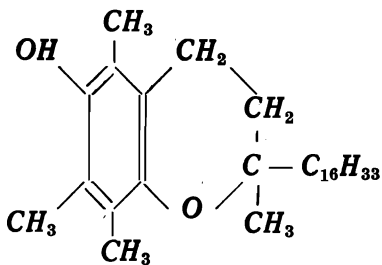
Przykład I. 1,7 części wagowych trójmetylohydrochinonu zalewa się 10 częściami wagowymi suchej benzyny (punkt wrzenia $80\text{--}100^\circ\text{C}$). Do tego dodaje się 1,0 części wagowych bezwodnego chlorku

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku niniejszego są związkami racemicznymi tokoferoli, otrzymanych z surowców naturalnych. Są one jasno żółtymi nieco lepкими olejami, które na zimno redukują alkoholowy roztwór azotanu srebra powoli, a na gorąco — szybko. Rozpuszczają się one w stężonym kwasie siarkowym z zabarwieniem żółtym i te roztwory w świetle pozafioletkowym po kilku godzinach intensywnie fluoryzują. Roztwór tych związków w chloroformie po dodaniu czteronitrometanu przybiera barwę ciemno brunatną, która stopniowo jaśnieje. Podczas termicznego rozkładu związki te dają jako produkt sublimacji durochinon, względnie trójmetylohydrochinon. Podawanie tych syntetycznych związków szczurom żywionym bez witaminy E wykazało, że związki te zupełnie tak samo jak tokoferole wyosobnione z produktów naturalnych powodują miot zdrowych młodych szczurów.

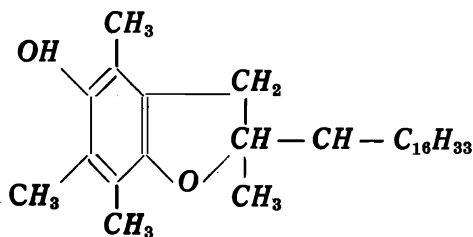
Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą znaleźć zastosowanie

cynku oraz 4,8 części wagowych bromku fitylu, wytworzonego przez działanie trójbromku fosforu na fitol, i ogrzewa masę reakcyjną w strumieniu azotu w ciągu 2 godzin do temperatury 80°C . Następnie masę reakcyjną rozkłada się wodą, warstwę benzynową przemywa się rozcieńczonym ługiem i wodą, suszy, a następnie

chromatografuje na tlenku glinowym. Chromatogram wykazuje dwie warstwy: górną szarą i dolną o zabarwieniu jasno żółtawym. Górną warstwę główną wymywa się mieszaniną metanolu i eteru i oczyszcza ją przez powtórne chromatografowanie. Otrzymuje się przy tym w stanie czystym następujący produkt kondensacji:



albo



Związek ten zawiera 80,9% węgla oraz 11,8% wodoru. Oznaczenie metodą Zerevitinoffa dowodzi obecności jednego aktywnego atomu wodoru, tj. jednej fenolowej grupy wodorotlenowej. Związek ten posiada charakterystyczne widmo absorpcyjne z maksimum absorpcji przy 294 μ oraz minimum absorpcji przy 256 μ .

Tworzy on różne pochodne krystaliczne, a więc z *p*-nitrobenzenouretanem tworzy związek o punkcie topnienia 131°C, z kwasem cyjanowym — związek o punkcie topnienia 172°C oraz z kwasem 3,5-dwunitrobenzoesowym — ester o punkcie topnienia 63°C. Na szczurze żywionym bez witaminy E dawka 2 mg wykazała pełną skuteczność.

Przykład II. 4 części wagowych trójmetylohydrochinonu zalewa się 50 częściami eteru naftowego (punkt wrzenia 80—105°C). Do tego dodaje się 3 części wa-

gowych bezwodnego chlorku cynku i 10 części wagowych dwubromku fitylu wytworzonego przez przyłączenie bromowodoru do bromku fitylu, i ogrzewa masę reakcyjną w strumieniu azotu w ciągu 4 godzin do temperatury kąpieli 140°C. Masa reakcyjna brunatnieje przy silnym wywiązywaniu bromowodoru. Wreszcie masę reakcyjną zadaje się wodą, dodaje dużo eteru naftowego, przemywa warstwą benzynową wyczerpująco ługiem Claisena i wodą, suszy, pochłania na tlenku glinu i wywołuje eterem naftowym. Chromatogram wykazuje górną szarą i dolną jasno-żółtą strefę. Wymywa się mieszaniną alkoholu metylowego i eteru, wyciąg, w celu usunięcia porwanego bromu, gotuje się w 4%-owym metylolowym roztworze ługu potasowego w atmosferze azotu. W celu odzyskania czystego związku produkt, otrzymany przez wstrząsanie z eterem alkalicznego wodno-metanolowego roztworu, poddaje się ponownemu chromatografowaniu.

Nowy związek jest żółtawym olejem. Daje on biały krystaliczny *p*-nitrobenzenouretan o punkcie topnienia 131°C (znaleziono N 4,69%, obliczono 4,71%). Mieszanina z *p*-nitrobenzenouretanem α -tokoferolu o punkcie topnienia 131°C topi się, nie wykazując obniżenia się punktu topnienia. Podczas rozkładu termicznego sublimuje się dwuhydrochinon.

Przykład III. 4 części wagowych fitolu, 2,5 części wagowych trójmetylohydrochinonu oraz 1 część wagową bezwodnego chlorku cynkowego ogrzewa się w strumieniu azotu w ciągu pół godziny do temperatury 180°C. Zawiesina staje się stopniowo jednolitym brunatnym stopem, przy czym uchodzi nieco chlorowodoru i sublimuje się trochę trójmetylohydrochinonu. Następnie pozwala się masie ostygnąć, rozkłada stop wodą, dodaje dużo eteru, roztwór eterowy przemywa się wodą, ługiem sodowym i wodą, suszy go i odpa-

rowuje rozpuszczalnik. Wyciąg rozpuszcza się w eterze naftowym i adsorbuje w kolumnie z tlenku glinowego. Chromatogram wywołuje się dużą ilością eteru naftowego. Górna szara masa jednolita zawiera produkt kondensacji o takich samych właściwościach, jak produkt według przykładu I i II.

Przykład IV. 4 części wagowe fitolu, 2,2 części wagowe trójmetylohydrochinonu oraz 1 część bezwodnego chlorku cynku zawieszają się w 10 częściach dekaliny, następnie podczas mieszania i wprowadzania dwutlenku węgla ogrzewa się w ciągu godziny do temperatury 150—160°C. Trójmetylohydrochinon rozpuszcza się całkowicie, przy tym ciecz barwi się na kolor żółto-brunatny. Masie reakcyjnej pozwala się ostygnąć, mieszając dodaje się wody i eteru, przemywa roztwór eterowy wodą, ługiem sodowym, kwasem solnym i wodą, suszy ją siarczanem sodu i odparowuje eter. Pozostałość adsorbuje się na kolumnie z tlenku glinowego. Po wywołaniu chromatogramu dużą ilością eteru naftowego kolumna wygląda jednolicie szaro. Najniżej znajduje się często strefa fioletowa. Główną strefę szarą wymywa się mieszaniną alkoholu metylowego i eteru (3:1), odparowuje rozpuszczalnik i oczyszcza wyciąg dalej przez powtórne chromatografowanie. Następnie destyluje się w aparacie do destylacji cząsteczkowej (molekularnej) i otrzymuje związek opisany w poprzednich przykładach. Ten związek podawano czterem szczurom żywionym bez witaminy E w dawkach 3 i 10 mg. Wszystkie zwierzęta zaszły w ciążę i miały zdrowe potomstwo.

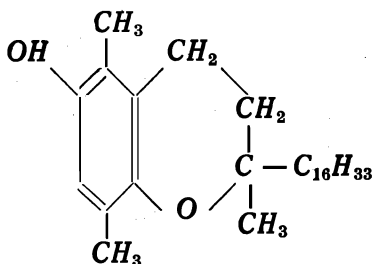
Przykład V. 11 części wagowych fitolu, 5 części wagowych trójmetylohydrochinonu i 60 części wagowych bezwodnego kwasu mrówkowego gotowano w ciągu 4—5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie masę reakcyjną rozcieńczono wodą, wyciągnięto eterem, eter odparowa-

no, a pozostałość zmydlno alkoholowym roztworem etylanu sodowego albo alkoholowym ługiem potasowym. Z alkalicznej cieczy po oddestylowaniu alkoholu wyciąga się eterem surowy dl- α -tokoferol. Roztwór eterowy przemywa się i suszy. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość frakcjonuje się w wysokiej próżni 10^{-3} — 10^{-4} mm. Niewielki przedgon przechodzący w temperaturze 80—90°C oddziela się, główną ilość związku oddestylowuje się w temperaturze 110—120°C. Jest on identyczny ze związkiem otrzymanym według przykładów I—IV.

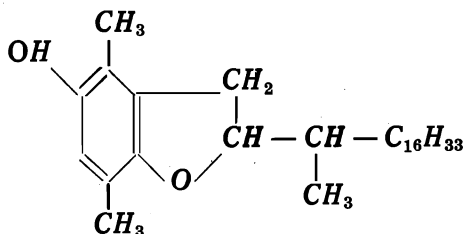
Przykład VI. 1 część wagową 2,5-dwumetylohydrochinonu ogrzewa się w ciągu 3 godzin na wrzącej kąpeli wodnej z 3 częściami wagowymi bromku fitylu, 1 częścią wagową bezwodnego chlorku cynku i 10 częściami wagowymi benzyny o punkcie wrzenia 80—100°C. Następnie mieszaninę reakcyjną rozkłada się przez dodanie wody, oddziela warstwę benzynową, przemywa ją ługiem sodowym, a następnie wodą i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości niskowrzącego eteru naftowego, odsącza od małej ilości składników stałych i chromatografuje roztwór na tlenku glinowym. Produkt reakcji związany jest dość mocno z adsorbentem. Kolumnę adsorpcyjną rozdziela się następnie na 3 części i poszczególne części wymywa mieszaniną eteru z metanolem. Z drugiej i trzeciej warstwy po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się oleje ciagliwe.

Przykład VII. 1,5 części wagowych 2,5-dwumetylohydrochinonu, 5,5 części wagowych bromku fitylu, 1,2 części wagowych chlorku cynku oraz 35 części objętościowych ligroiny gotuje się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną rozkłada się wodą, oddziela warstwę ligroiny, przemywa ją ługiem sodowym, następnie wodą i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość roz-

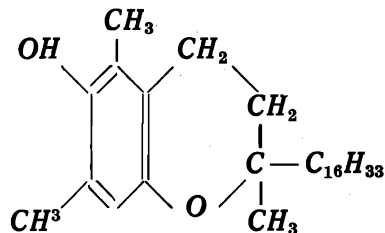
puszcza się w małej ilości niskowrzącego eteru naftowego i chromatografuje na kolumnie z tlenku glinowego. Najwyższa brunatnawo żółta strefa podczas wymywania mieszaniną eteru i metanolu daje olej, który podczas gotowania redukuje obojętny metanолоwый roztwór azotanu srebra, a podczas oznaczenia czynnego wodoru metodą Zerewitinoffa wykazuje 0,2% czynnego wodoru. Powyższe właściwości wskazują na to, że olej, wyisobniony z najwyższej brunatnawo-żółtej strefy, jest związkiem o wzorze:



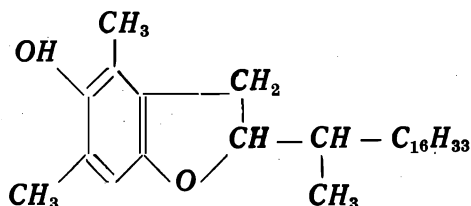
albo



Przykład VIII. 1,5 g 3,5-dwumetylohydrochinonu, 5 g bromku fitylu, 1,2 g chlorku cynku oraz 30 cm³ ligroiny ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Obróbka masy reakcyjnej odbywa się jak w przykładzie VII. Chromatografowanie produktu na tlenku glinowym dało w najwyższej warstwie chromatogramu wąską strefę ciemnobrunatną, podczas gdy pozostała część rury była zabarwiona jasno brunatnawo. Z górnej połowy tej części rury udało się wymyć olej, który już podczas stania w temperaturze pokojowej, a jeszcze szybciej podczas ogrzewania redukuje obojętny roztwór azotanu srebra. Analiza dała liczby wykazujące, że ma się do czynienia ze związkiem o wzorze:



albo



Przykład IX. 4 części wagowe fitolu, 2,5 części wagowe 3,5-dwumetylohydrochinonu i 1 część wagową bezwodnego chlorku cynku podczas mieszania i wprowadzania kwasu węglowego ogrzewa się w ciągu pół godziny do temperatury 180°C. Zawiesina staje się jednolitym brunatnym stopem. Po ostygnięciu stop zadaje się eterem i wodą, przemywa roztwór eterowy ługiem sodowym i wodą, a następnie pozostałość po odpędzeniu eteru chromatografuje się na kolumnie z tlenku glinowego. Wywołuje się dużą ilością eteru naftowego. Kolumna aż do najniższych części jest białoszara. Niewielką ilość zabarwionego tlenku glinowego z powierzchni kolumny oddziela się, a szarobiałą strefę główną wymywa się mieszaniną alkoholu metylowego z eterem (3:1). Rozpuszczalnik odpędza się w próżni, a pozostałość destyluje się w aparacie do destylacji cząsteczkowej. Otrzymany związek jest żółtym nieco lepkiem olejem o $n_D^{25} = 1,501$. Podczas termicznego rozpadu sublimuje się trójmetylohydrochinon. Z kwasem cyjanowym w roztworze benzenowym powstaje allofanian o punkcie topnienia 143°C. Związek ten spożyty w ilości 10 mg wykazał pełną skuteczność.

Przykład X. 4 części wagowe fitolu, 2,5 części wagowe 3,5-dwumetylohydrochi-

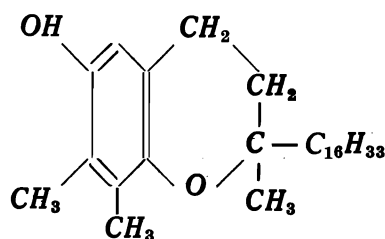
nonu oraz 1 część wagową bezwodnego chlorku cynku zawiesza się w 10 częściach wagowych dekaliny, a następnie, mieszając i wprowadzając kwas węglowy, ogrzewa się w ciągu godziny do temperatury 150°C. 3,5-dwumetylohydrochinonu rozpuszcza się całkowicie. Ciecz barwi się żółto-brunatnawo. Pozwala się jej ostygnąć, mieszając dodaje się wody i eteru, przemywa roztwór eterowy wodą, ługiem sodowym, kwasem solnym i wodą, suszy go ponad siarczanem sodu i odparowuje eter. Pozostałość adsorbuje się na kolumnie z tlenku glinowego. Po wywołaniu chromatogramu dużą ilością eteru naftowego kolumna wygląda prawie jednorodnie szaro-żółto. Najniżej znajduje się mała strefa żółta. Wymywa się żółto-szarą strefę główną alkoholem metylowym i eterem odparowuje rozpuszczalnik i oczyszcza pozostałość przez powtórne chromatografowanie. Następnie destyluje się produkt w aparacie do destylacji cząsteczkowej i otrzymuje związek opisany w przykładzie IX.

Przykład XI. 2,5 części wagowe 3,5-dwumetylohydrochinonu, 4 części wagowe dwubromku fitylu i 1,5 części wagowe bezwodnego chlorku cynku rozpuszcza się w 20 częściach wagowych eteru naftowego (punkt wrzenia 80—105°C), a następnie mieszając ogrzewa się w ciągu 2 godzin do temperatury 100°C. Roztwór reakcyjny odszczepia dużą ilość bromowodoru i brunatnieje. W końcu dodaje się wody i eteru, następnie przemywa roztwór eterowy ługiem i wodą, suszy go i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w eterze naftowym i adsorbuje na kolumnie z tlenku glinowego. Po wywołaniu eterem naftowym chromatogram wykazuje prawie bezbarwną strefę główną, a na dole pierścień żółty. Strefę główną wymywa się mieszaniną alkoholu metylowego i eteru w celu usunięcia przylegającego bromu, wygotowuje wyciąg w atmosferze azotu

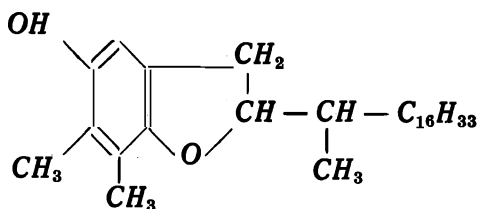
z metanolem ługiem potasowym. W celu odzyskania czystego związku produkt otrzymany przez wyługowanie eterem alkalicznego wodno-metanolowego roztworu poddaje się ponownemu chromatografowaniu.

Przykład XII. 2 części wagowe 2,3-dwumetylohydrochinonu, 6,5 części wagowe bromku fitylu, 1,5 części wagowe chlorku cynku i 20 części wagowe benzenu gotuje się w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Przeróbkę masy reakcyjnej przeprowadza się, jak w przykładzie VII.

Chromatografowanie produktu daje w górnej części kolumny adsorpcyjnej wąską warstwę brunatną, następnie pierścień żółty, a najniżej strefę prawie bezbarwną. Wyciąg warstwy brunatnawej zawiera żądany produkt kondensacji o wzorze:

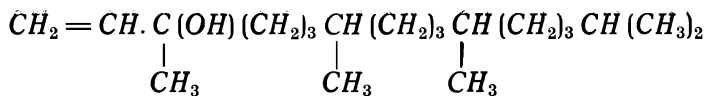


albo



Jest on żółtawym olejem o dużej zdolności redukcji. Jego analiza odpowiada wzorowi $C_{28}H_{48}O_2$. Związek ten posiada czynny atom wodoru (obliczono 0,24%, znaleziono 0,24% czynnego wodoru). Podczas badania na szczurach żywionych bez witaminy E dawka 20 mg okazała się całkowicie skuteczna.

Przykład XIII. 1,5 części wagowe trójmetylohydrochinonu oraz 3,0 części wagowe izofitolu.



ogrzewa się z 10 częściami wagowymi bezwodnego kwasu mrówkowego w ciągu 6 godzin. Następnie produkt reakcji rozcieńcza się wodą, wytrząsa się z eterem, przemywa warstwę eterową ługiem sodowym i wodą i odparowuje rozpuszczalnik. Produkt kondensacji pozostaje w postaci lepkiego oleju, który mocno redukuje roztwór azotanu srebrowego. Jego widmo absorpcyjne posiada maksimum przy 294 μ . Związek ten tworzy krystaliczny allofanian o punkcie topnienia 172—173°C. Jest on identyczny z dl- α -tokoferolem.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania dl-tokoferoli, znamienny tym, że trójmetrylohydrochinonem działa się na chlorowce fitylu w rozpuszczalniku obojętnym w obecności kwaśnego środka kondensującego.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że trójmetrylohydrochinonem działa się na dwuchlorowce fitylu.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1,

znamienna tym, że na chlorowce fitylu działa się dwumetrylohydrochinonem.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że trójmetrylohydrochinonem działa się na fitol.

5. Odmiana sposobu według zastrz. 4, znamienna tym, że pracę prowadzi się bez rozpuszczalnika.

6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że na fitol działa się dwumetrylohydrochinonem.

7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że dwu- lub trójmetrylohydrochinonem działa się na izofitol.

8. Odmiana sposobu według zastrz. 7, znamienna tym, że pracę prowadzi się bez rozpuszczalnika.

9. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że dwumetrylohydrochinonem działa się na dwuchlorowiec fitylu.

F. Hoffmann - La Roche & Co.

Aktiengesellschaft

Zastępca: inż. W. Zakrzewski

rzecznik patentowy