

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D311/58

A61K 31/355



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92102095.3

[45]授权公告日 1998 年 2 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1037347C

[22]申请日 92.3.30 [24]颁证日 97.11.29

[21]申请号 92102095.3

[30]优先权

[32]91.3.29 [33]KR[31]91-4991

[32]92.3.2 [33]KR[31]92-3360

[73]专利权人 太平洋化学株式会社

地址 南朝鲜汉城

[72]发明人 金永大 河炳助

[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 刘国平

[56]参考文献

EP26546

EP82569

EP90445

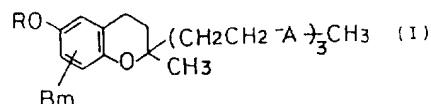
审查员 4305

权利要求书 2 页 说明书 25 页 附图页数 7 页

[54]发明名称 制备聚乙氧基维生素E的方法

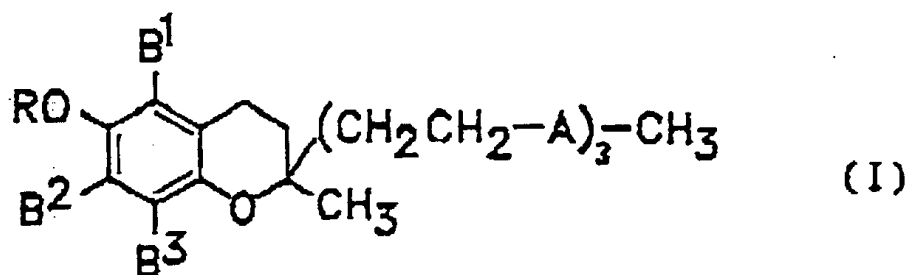
[57]摘要

本发明涉及一种以化学式 (I) 代表的聚乙氧基维生素 E, 式 (I) 中, R 代表 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, n 代表 2—100 之间的任一整数, A 代表 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, B 代表 5、7 或 8 位的 $-\text{CH}_3$ 以及 m 代表 1 至 3 之间的一个整数。本发明的化合物通过使维生素 E 或其酯与环氧乙烷在碱性催化剂存在下, 在压力和无水条件下反应制备。本发明化合物具有抗氧化性、氧化稳定性及优异的水分保留效果和表面活性, 在生物体中使用非常安全。



权 利 要 求 书

1. 一种制备以化学式 (I) 代表的聚乙氧基维生素E的方法:



其中:

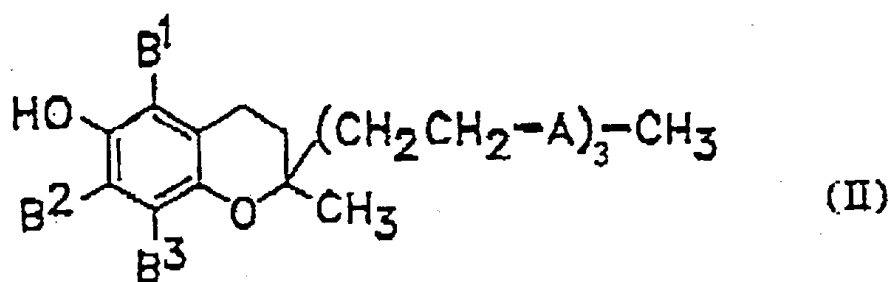
R 代表 $-(CH_2CH_2O)_nH$,

n 代表 2 - 100 之间的任一个整数,

A 代表 $-CH_2CH(CH_3)-$ 或 $-CH=C(CH_3)-$, 以及

B^1 、 B^2 和 B^3 为 $-H$ 或 $-CH_3$;

包括将以化学式 (II) 代表的维生素E



其中 A, B^1 、 B^2 和 B^3 的定义与上相同, 或其酯在催化剂存在下与环氧乙烷反应。

2. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于所述的维生素E 是从合成维生素E、天然维生素E 或其酯中选取的。

3. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于所述的合成

- 维生素E 是从d.l - α 生育酚、d.l - β 生育酚、d.l - γ 生育酚或d.l - δ 生育酚中选取的。
4. 如权利要求2 所述的方法，其特征在于所述的维生素E 的酯为维生素E 的乙酸酯。
5. 如权利要求1 所述的方法，其特征在于所述的催化剂是从Na OH 或K OH 中选取的，其使用量按照维生素E 的重量计，在0.14 - 0.5 %之间。
6. 如权利要求1 所述的方法，其特征在于所述的反应温度在140 - 160 °C之间。
7. 如权利要求1 所述的方法，其特征在于所述的反应压力在3.0 - 6.0 公斤/厘米² 之间。

说 明 书

制备聚乙氧基维生素E的方法

本发明涉及聚乙氧基维生素E及其制备方法，特别涉及一种具有保湿性、表面活性及抗氧化性能的聚乙氧基维生素E及其制备方法。

各种油原料，例如：甘油三酯、酯油或蜡油，都广泛地用作化妆品及软膏等的软化剂，以使其具有保湿作用。在化妆品及润肤膏中使用这类油原料时，还需要加入表面活性剂，因这些油原料与水或可与水混溶的组分不相溶混，而水或可与水溶混的组分被用作化妆品及润肤膏的基料。

应用在化妆品、食品及润肤膏的表面活性剂，根据其功能，可分为：乳化剂、溶解剂、分散剂及起泡剂。或者，根据其离子性质可将其分为离子型表面活性剂及非离子型表面活性剂。而非离子型表面活性剂可进一步地分成亲水性表面活性剂及亲油性表面活性剂。

非离子型表面活性剂通常可通过将脂肪族醇、烷基酚、羧酸酯、甘油脂肪酸酯、无水山梨醇酯、酰胺化合物、天然脂肪或油、或者石蜡与环氧乙烷在催化剂存在下，采用已知方法乙氧基化而制得。（可参考：ENCYCLOPEDIA OF CHEMICAL TECHNOLOGY 一书，第三版，22卷、SURFATANT AND DETERGENT SYSTEM 1978）。明显地，当聚乙氧基表面活性剂含有60—75%的环氧乙烷时，其具有最高表面活性。但这些非离子型表面活性剂只具有表面活性，却不具有生理活性。

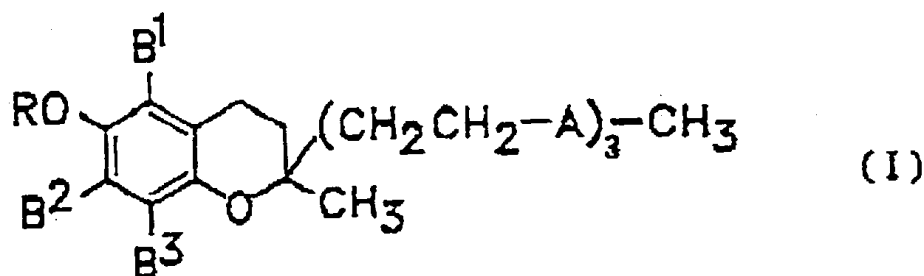
此外，有很多天然的两性生物化合物，诸如：乙交

酯、蛋白质、磷脂、皂草甘及胆汁酸，这些化合物被称作生物表面活性剂，因为它们来源于生物而且具有表面活性。就是因为具有这种表面活性，有增强的水溶解性，因此能在生物体中有效地起作用并且能很容易地吸收其他物质。

因此，当这些化合物具有表面活性时，其增强的铺展性及吸附性能，再加上其本身的生理活性，使其用作保护皮肤的生理性物质时具有有改进的生理效果。

基于上述考虑，本发明人进行了广泛的研究，以提供一种具有表面活性以及其自身特有的生理活性的新物质。结果我们发现，上述目的可以下述方法来实现：使具有优异的生理活性的维生素E与环氧乙烷反应得到聚乙氧基维生素E。

因此，本发明的一个目的，就是提供一种新型的聚乙氧基维生素E，以下列化学式(I)来代表：



其中：

R代表 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$

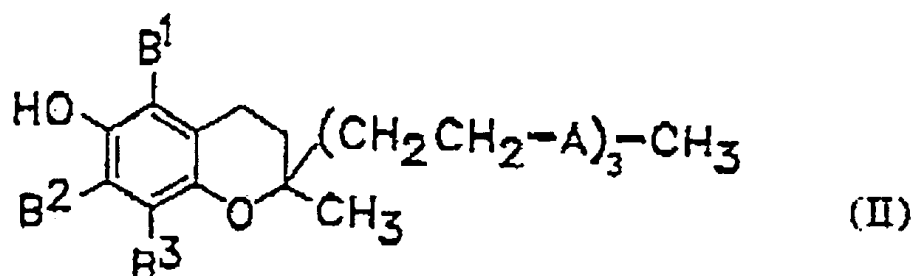
n代表2~100中的任意一个整数，

A代表 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 以及

B^1 、 B^2 和 B^3 为 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$ 。

本发明另一个目的是提供一种制备以化学式(I)所代表的聚乙氧基维生素E的方法，包括使以下列化学式(II)代表维生

素E



其中:

A, B¹、B² 和B³ 的定义与上相同,或其酯与环氧乙烷在催化剂存在下反应。

本发明的再一个目的是提供一种表面活性剂, 它包含一种以化学式 (I) 所代表的聚乙氧基维生素E作为活性组分。

本发明还有一个目的是提供一种抗氧化剂, 它包含一种以化学式 (I) 所代表的聚乙氧基维生素E作为活性组分。

本发明还有一个目的是提供一种湿润剂, 它包含一种以化学式 (I) 所代表的聚乙氧基维生素E作为活性组分。

结合下面的详细描述, 可以很容易使人们对本发明的整体概念以及许多其他优点有更清楚的理解。通过下面的描述, 本发明的其他目的、优点以及特征对本领域中熟练技术人员来说是显而易见的。

附图简要说明:

图1: 合成维生素E (d1-α维生素E) 的NMR谱。

图2: 本发明实施例1制得的聚乙氧基维生素E (E.O.=8.07) 的NMR谱;

图3: 本发明实施例3制得的聚乙氧基维生素E (E.O.=15.02) 的NMR谱;

图4: 本发明实施例4制得的聚乙氧基维生素E (E.O.=29.93) 的NMR谱;

图5: 本发明实施例5制得的聚乙氧基维生素E (E.O.=51.20) 的NMR谱;

图6: 本发明的聚合乙氧基维生素E保湿性效能的棒状图;

图7: 本发明的聚乙氧基维生素E的眼睛刺激实验的响应图。

维生素E是脂溶性酚、生育酚及生育二烯酚类等混合物的生物学统称。它们都同样具有以下结构特性: 一个芳香族头及16碳的碳氢化合物尾, 而甲基取代基在色原烷醇位置的不同, 而可得到 α , β , γ 及 δ 异构体, 碳氢链的饱和则形成带饱和链的生育酚, 或生育三烯酚与不饱和的链形成维生素E。

本发明的聚乙氧基维生素E保留了维生素E的性质, 例如抗氧化及细胞保护活性, 因为它们具有维生素E的骨架。因此当其用在化妆品中时, 它们与化妆品基料内的水溶性活性组分有很好的溶混性, 并且由于亲水性及表面活性而使其与皮肤的亲合性增加, 因而改善了其中各种组分的活性, 而亲水性及表面活性是非亲水性维生素E所没有的, 此外, 聚乙氧基维生素E的水分保持性及氧化稳定性使其可用于生物体内而且非常安全。

因此, 聚乙氧基维生素E用于化妆品, 食品或药物中作为湿润剂、抗氧化剂、表面活性剂等是非常有利的。

至于聚乙氧基维生素E的使用量, 依加入的目的以及聚

乙氧基维生素E所要加入的物质的类型而定。但一般来说，其范围在0.1—50%（重量）之间。

本发明的聚乙氧基维生素E可通过以环氧乙烷与维生素E在碱催化剂 / 或路易士酸存在下反应而制备，反应更加有利的是在潮湿环境中和压力下进行。

维生素E乙氧基化时，小心地控制反应条件，诸如：压力、温度、催化剂的用量等均是非常重要的。因为初始反应速率受维生素的立体障碍的影响。反应刚开始时，与直链脂醇和烷基酸的聚乙氧基化相比，维生素E的乙氧基化聚合过程是非常缓慢的。

用于本发明方法的维生素E，可以是合成的或天然 dl-维生素E或其酯。维生素E的酯可包括维生素E的乙酸酯、棕榈酸酯、琥珀酸酯及亚油酸酯。

本发明可使用的碱性催化剂包括氢氧化钠 (NaOH)，氢氧化钾 (KOH) 或甲醇钠 (NaOCH₃)；可使用的路易士斯酸催化剂则包括SF₆、SnCl₄或SbCl₅。

催化剂的使用量按照反应条件而定，以维生素E的重量计，在0.05~0.5%之间。

反应温度一般120℃至180℃之间，优选在140℃至160℃之间。

反应压力一般在1.0~8.0千克/厘米²之间，优选在3.0~6.0公斤/厘米²之间。

以上是关于本发明的一般描述，参照下面的实施例可对本发明有完整的理解。但要理解的是下述实施例只是进一步说明、而不是限制本发明。

实施例1

在一个1升的双层不锈钢高压釜中加入144克的合成维生素E (dl- α -生育酚) 及0.2克氢氧化钾(KOH) (纯度为99.9%), 并在700mmHg真空下在80°C加热30分钟, 以除去此反应器内的水分。然后用氮气把压力调整至0.1公斤/厘米², 随后加热至150°C。

125克的环氧乙烷在氮气氛下慢慢加入到反应器内。反应器内的混合物搅拌下反应5小时。反应开始时调节反应器内的压力为5公斤/厘米²。反应进行时压力会降低, 直至压力稳定时, 结束反应。

当反应完全后, 反应器必需以氮气去气三次以除去那些未反应的环氧乙烷及副产物1, 4-二噁烷。反应器内之混合物被冷却至20°C使其为液态, 并加入少量乙酸以中和其内之催化剂。反应混合物用苯洗涤以去除未反应的生育酚, 并用1:1的氯仿: 甲醇、利用交联葡聚糖 (SEPHADEX) LH-20柱色谱来纯化此反应物, 得到258克的液体聚乙氧基维生素E。

(1) 外观: 在室温下为液体

(2) 元素分析: 以C₄₅H₈₄O₁₀的相对分子量计

	C	H	N
计算值	69.02	10.55	0.00
实测值	69.68	10.02	0.04

(3) 收率: 98.3%

(4) 环氧乙烷加入量: 8.07摩尔。

(5) NMR谱

合成维生素E (dl- α 生育酚) 及聚合乙基氧化维生素E的NMR谱分别见图1及图2。

图1是合成维生素E的NMR谱；其 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_3$ 的吸收峰出现在 $1.17 \sim 1.3 \delta$ ，苯基上的甲基($-\text{CH}_3$)出现三个吸收峰在 2.8δ ，三甲基酚的 $-\text{OH}$ 吸收峰出现在 4.18δ 。

图2是聚乙氧基维生素E的NMR谱：其 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 的H吸收峰出现在 3.7δ 及环氧乙烷的 $-\text{OH}$ 出现在 4.8δ ，而 4.1δ 处的吸收峰消失。

实施例2:

在一个1升的双层不锈钢高压釜中加入144克的合成维生素E (dl- α 生育酚) 及0.2克的氢氧化钾(KOH) (其纯度为99.9%)，并在700mmHg真空下 85°C 加热30分钟，以除去此反应器内的水分。然后用氮气把压力调至0.1公斤/厘米²，随后加热至 140°C 。

45克的环氧乙烷在氮气氛下慢慢加入到反应器内，得到的混合物搅拌后继续反应4.5小时，反应之初，以氮气将反应压力调节至4.8公斤/厘米²。反应进行时，压力会变低，直至压力恒定时，结束反应。

当反应完全后，反应器以氮气去气三次以除去那些未反应的环氧乙烷及副产物1, 4-二噁烷。反应混合物冷却至 12°C ，此时混合物为液体，加入少量柠檬酸中和其内之催化剂。反应混合物以1: 1的氯仿: 甲醇、利用交联葡聚糖

(SEPHADEX) LH-20柱色谱纯化。得到181g的液体聚乙氧基维生素E。

(1) 外观： 室温下为液体。

(2) 元素分析： 以 $C_{35}H_{61}O_5$ 的相对分子量计

	C	H	N
计算值:	83.83	15.97	0.00
实测值:	84.65	15.20	0.05

(3) 收率: 96.1%

(4) 环氧乙烷的加入量: 平均为3.0摩尔

实施例3

在一个1升的双层不锈钢高压釜内加入215克合成维生素E (dl- α 生育酚) 及0.8克氢氧化钾(KOH), 其纯度为99.9%), 并在710mmHg真空下85°C加热40分钟以除去器内的水分。然后用氮气将相对压力调至0.1公斤/厘米², 随后加热至60°C。

340克的环氧乙烷在氮气氛下慢慢加入到反应器中, 得到的混合物搅拌下加成聚合6小时。反应之初, 将压力调节至5.2公斤/厘米²。反应进行时, 压力会逐渐降低, 当压力保持恒定时, 结束反应。

当反应完全后, 反应器以氮气去气四次以把未反应的环氧乙烷及副产物1, 4-二噁烷去掉。反应混合物冷却至25°C, 此时混合物为液体, 加入少量柠檬酸以中和其中的催化剂。反应混合物以1: 1的氯仿: 甲醇、利用交联葡聚糖(SEPHADEX) LH-20柱色谱纯化, 即得538g的液体聚

乙氧基维生素E。

(1) 外观： 室温下为半固体。

(2) 元素分析： 以 $C_{54}H_{110}O_{17}$ 的相对分子量计

	C	H	N
计算值：	64.92	10.16	0.00
实测值：	65.38	10.42	0.04

(3) 收率： 98.74%

(4) 环氧乙烷的加入量： 15.02摩尔

(5) NMR谱

聚乙氧基维生素E的NMR谱如图3所示。 图内显示：
—OH的尖峰在 4.1δ 处消失， 而环氧乙烷的H吸收峰则出现在 3.7δ ， 而且比图2中的环氧乙烷的H吸收峰的更强。 因为实施例3中环氧乙烷的加入量比实施例1中的环氧乙烷的加入量要高。

实施例4

在2升的双层不锈钢高压釜内加入150克天然维生素E，并在 $0.1\text{公斤}/\text{厘米}^2$ 真空下 90°C 加热40分钟以除去反应器内的水分。 然后将2.4克的氢氧化钠（纯度99.9%）及470克的环氧乙烷依序加入到反应器内。 反应混合物用氮气调节压力为 $5.2\text{Kg}/\text{cm}^2$ ， 并加热至 160°C 搅拌下反应7小时。

反应完全后， 反应器以氮气去气三次， 藉此除去未反应的环氧乙烷及副产物1, 4-二噁烷。 反应混合物冷却至 45°C ， 此时反应混合物为液体状， 加入少量醋酸以中和碱催化剂。 然后将反应混合物冷却， 得到601克的固体混合

物，该固体混合物用甲苯处理以去除未反应的维生素E，然后，用甲醇在交联葡聚糖 (SEPHADEX) LH-20柱色谱纯化。得到596g固体状聚乙氧化维生素E。

(1) 熔化范围：40~50°C

(2) 元素分析：以 $C_{89}H_{170}O_{32}$ 的相对分子量计

	C	H	N
计算值：	61.00	9.78	0.00
实测值：	60.58	10.13	0.04

(3) 收率：98.7%

(4) 环氧乙烷的加入量：29.93摩尔。

(5) NMR谱

图4为实施例4制备的聚乙氧基维生素E的NMR谱图。在图4中，除了3.7 δ 处的吸收峰较强外（因为环氧乙烷摩尔加入量增加），其他与图3的情况非常相似。

实施例5

在2升的双层不锈钢高压釜内加入200克的合成维生素E (dl- α 生育酚) 的乙酸酯及1.5克的氢氧化钠（纯度为99.9%），并在0.05公斤/厘米²真空下100°C加热50分钟以除去反应器内之水分。

1100克环氧乙烷在氮气氛下注入反应器内并用氮气将压力调整至5.5公斤/厘米²，同时加热至150°C，搅拌下反应8小时，反应完成后，反应器以氮气去气两次，以除去未反应的环氧乙烷及副产物1,4-二噁烷。反应混合物冷却

至60℃。此时反应混合物为液体，加入少量的柠檬酸以中和其中的碱催化剂，以苯洗涤该反应混合物以除去未反应的维生素E的乙酸酯，然后以甲醇、在交联葡聚糖 (SEPHADEX) LH-20柱色谱纯化，得到365g固体聚乙氧基维生素E。

(1) 熔化范围：56℃~63℃

(2) 元素分析：以 $C_{129}H_{250}O_{52}$ 的相对分子量计

	C	H	N
计算值：	58.84	9.57	0.00
测实值：	58.49	9.81	0.05

(3) 收率：96.15%

(4) 环氧乙烷的加入量：51.2摩尔

(5) NMR谱

图5为实施例5制备的聚乙氧基维生素E的NMR谱图。除了在3.7δ处的吸收峰较强外，因为环氧乙烷的摩尔加入量增加，其他与图3的完全相同。

实施例6

在10升的双层不锈钢高压釜内加入200克天然维生素E，1.5克纯度为99.9%的氢氧化钾，并在0.05公斤/厘米²真空下加110℃加热60分钟以除去反应器内的水分。

在氮气氛下，加入2100克环氧乙烷，并用氮气调整压力至5.6公斤/厘米²，同时加热至150℃，搅拌下反应10小时。反应完成后，反应器以氮气去气一次以除去未反应的环氧乙烷及副产物1,4-二噁烷。反应混合物冷却至70℃，

此时其为液体， 并加入少量柠檬酸中和其中的碱催化剂。
冷却后得到2135g固态状聚乙氧基维生素E。

优选是使用过量的环氧乙烷以提高反应速率， 但之后的纯化过程则因环氧乙烷的摩尔量太高而变得困难。

(1) 熔化范围: 70~78°C

(2) 元素分析: 以 $C_{222}H_{447}O_{102}$ 的相对分子量计

	C	H	N
计算值:	56.82	9.28	0.00
实测值:	55.90	8.52	0.06

(3) 收率: 95.70%

(4) 环氧乙烷的加入量: 99.5摩尔

实施例7

在一个1升的双层不锈钢高压釜中加入138克 β -生育酚及0.2克氢氧化钾(KOH) (纯度为99.9%)， 并在700mmHg真空度下80°C加热30分钟， 以除去此反应器内的水分。 然后用氮气把压力调整至0.1公斤/厘米²， 随后加热至150°C。

125克的环氧乙烷在氮气氛下慢慢加入到反应器内。 反应器内之混合物搅拌下反应5小时。 反应开始时调节反应器内的压力为5公斤/厘米²。 反应进行时压力会降低， 直至压力稳定时， 结束反应。

当反应完全后， 反应器必需以氮气去气三次以除去那些未反应的环氧乙烷及副产物1, 4-二恶烷。 反应器内之混

合物被冷却至20℃使其为液态， 并加入少量乙酸以中和其内之催化剂。 反应混合物用苯洗涤以去除未反应的生育酚， 并用1: 1的氯仿: 甲醇、 利用交联葡聚糖 (SEPHADEX) LH-20柱色来纯化此反应物， 得到252克的液体聚乙氧基维生素E (E.O.=8.07)。

实施例8

在一个1升的双层不锈钢高压釜内加入206 γ -生育酚及0.8克氢氧化钾 (KOH其纯度为99.9%)， 并在710mmHg真空下85℃加热40分钟以除去反应器内的水分。 然后用氮气将相对压力调至0.1公斤/厘米²， 随后加热至60℃。

340克的环氧乙烷在氮气氛下慢慢加入到反应器中， 得到的混合物搅拌下加成聚合6小时。 反应之初， 将压力调节至5.2公斤/厘米²。 反应进行时， 压力会逐渐降低， 当压力保持恒定时， 结束反应。

当反应完全后， 反应器以氮气去气四次以把未反应的环氧乙烷及副产物1, 4-二噁烷去掉。 反应混合物冷却至25℃， 此时混合物为液体， 加入少量柠檬酸以中和其中的催化剂。 反应混合物以1: 1的氯仿: 甲醇、 利用交联葡聚糖 (SEPHADEX) LH-20柱色谱纯化， 即得534g的液体聚乙氧基维生素E (E.O.=15.02)。

实施例9

在2升的双层不锈钢高压釜内加入139克 δ -生育酚， 并

在0.1公斤/厘米²真空下90℃加热40分钟以除去反应器内的水分。然后将2.4克的氯化钠(纯度99.9%)及470克的环氧乙烷依序加入到反应器内。反应混合物用氮气调节压力为5.2Kg/cm²，并加热至160℃搅拌下反应7小时。

反应完全后，反应器以氮气去气三次，藉此除去未反应的环氧乙烷及副产物1,4-二噁烷。反应混合物冷却至45℃，此时反应混合物为液体，加入少量醋酸以中和碱催化剂。然后将反应混合物冷却得到601克的固体混合物，该固体混合物用甲苯处理，然后，用甲醇在交联葡聚糖(SEPHADEX) LH-20柱色谱纯化。得到552g固体聚乙氧化维生素E (E.O.=20.93)。

实施例10

在2升的双层不锈钢高压釜内加入190克d1-β生育酚乙酸酯及1.5克的氢氧化钠(纯度为99.9%)，并在0.05公斤/厘米²真空下100℃加热50分钟以去除反应器内之水分。

1100克环氧乙烷在氮气氛下注入反应器内并用氮气将压力调整至5.5公斤/厘米²，同时加热至150℃，搅拌下反应8小时，反应器以氮气去气两次，以除去未反应的环氧乙烷及副产物1,4-二噁烷。反应混合物冷却至60℃。此时反应混合物为液体，加入少量的柠檬酸以中和其中的碱催化剂，以苯洗涤该反应混合物，然后以甲醇、在交联葡聚糖(SEPHADEX) LH-20柱色谱纯化，得到347g固体聚乙氧基维生素E (E.O.=51.2)。

实施例11

在一个1升的双层不锈钢高压釜中加入141克从 *Triticum Aestivum* 得到的维生素E及0.2克氢氧化钾(KOH) (纯度为99.9%), 并在700mmHg真空下80°C加热30分钟, 以除去此反应器内的水分。然后用氮气把压力调整至0.1公斤/厘米², 随后加热至150°C。

125克的环氧乙烷在氮气氛下慢慢加入到反应器内。反应器内之混合物搅拌下反应5小时。反应开始时调节反应器内的压力为5公斤/厘米²。反应进行时压力会降低, 直至压力稳定时, 结束反应。

当反应完全后, 反应器以氮气去气三次以除去那些未反应的环氧乙烷及副产物1, 4-二噁烷。反应器内之混合物被冷却至20°C使其为液态, 并加入少量乙酸以中和其内之催化剂。反应混合物用苯洗涤以去除未反应的维生素E, 并用1: 1的氯仿: 甲醇、利用交联葡聚糖(SEPHADEX) LH-20柱色谱纯化此反应物, 得到253克的液体聚乙氧基维生素E (E.O.=8.07)。

实施例12

在一个1升的双层不锈钢高压釜内加入从 *Gossypium Indicum Lam* 得到维生素E及0.8克氢氧化钾(KOH其纯度为99.9%), 并在710mmHg真空下85°C加热40分钟以除去反

应器内的水分。然后用氮气将相对压力调至0.1公斤/厘米²，随后加热至60℃。

340克的环氧乙烷在氮气氛下慢慢加入到反应器中，得到的混合物搅拌下加成聚合6小时。反应之初，将压力调节至5.2公斤/厘米²。反应进行时，压力会逐渐降低，当压力保持恒定时，结束反应。

当反应完全后，反应器以氮气去气四次以把未反应的环氧乙烷及副产物1,4-二噁烷。反应混合物冷却至25℃，此时混合物为液体，加入少量柠檬酸以中和其中的碱催化剂。反应混合物以1:1的氯仿: 甲醇、利用交联葡聚糖 (SEPHADEX) LH-20柱色谱纯化，即得538g的液体聚乙氧基维生素E (E.O.=15.02)。

实验例1: 聚乙氧基维生素E的氧化稳定性

维生素E的6位上的羟基对空气、光线或紫外线的氧化非常敏感，并且具有很强的还原能力。它在无机盐，例如铁盐，存在的情况下，可加速其氧化，同时它还表现出一种对于热及碱相当的稳定性。但是，当在6位上的(OH)羟基被酯化后，这种生育酚则不易被氧化，换句话说，它在碱性的情况下是不稳定的，而这种不稳定性是随着加热而加剧。

为了检测本发明的聚合环氧乙基维生素E的氧化稳定性，按照日本专利申请53-2775中所描述的方法，采用亚甲基蓝脱色法，来测定其还原能力。

100毫克的维生素E、维生素E的乙酸酯或按实施例1所制备的聚合环氧乙基维生素E，分别置于一试管中，并往其中加入100毫升的纯水，此溶液被加入氢氧化钠使之呈弱碱性，并加热至60℃，同时加入10毫升0.1%的亚甲基蓝水溶液。

在15分钟后，维生素E溶液开始脱色，而在1小时后，便完全脱色，这表明生育酚具有非常强的还原能力。

在大约80小时后，维生素E的乙酸酯溶液完全脱色，而聚合环氧乙基维生素E则在大约85小时后完全脱色。所以，聚合环氧乙基维生素E具有与维生素E的乙酸酯类似的氧化稳定性。

实验例2：聚合环氧乙基维生素E的细胞保护作用

已经有报道指出维生素E通过过滤掉紫外线或通过抑制活性氧或各种自由基（请参考Blacks, HS, Potential Involvement of Free Radical Reactions in Ultraviolet Light - Mediated Cutaneous Damage, Photochem., Photobiol., 45: 213-221 (1987)）而具有抗氧化活性。

已知，自由基及活性氧是在紫外线照射下、过氧化物（O₂）引发的酶反应、吞噬细胞作用、免疫刺激作用或光敏作用而生产的，这些自由基及活性氧可导致组织发炎并使细胞膜氧化退化，（请参考Krinsky, N.I., Pure and Appl. Chem., 51 649 (1982); Klebanoff, S. J., Ann. Int. Med., 93, 480 (1980)】。

为了检测聚合氧乙基维生素E的细胞保护作用，按照下述方法进行了光溶血试验【请参考S-N Park, D-H Lee, T-Y Lee . . J. Soc : Cos , Chemists (Korea), 13, 45 (1987)】

将在实施例1, 2, 3或4中所制备的聚乙氧基维生素E或一种已知的抗氧化剂，以4毫摩尔的量溶解于1升乙醇中得到试验样品。

从兔身上抽取血液，然后以每分钟8000转的速度离心分离5分钟，经洗涤获得红血球，使用生理食盐水稀释，得到一种红血球悬浮液(6×10^7 红血球/3.5毫升)。

取6根直径1.0厘米的派热克斯(Pyrex)玻璃试管，每一试管中放入3.5毫升所述的悬浮体。以其中一根试管为控制组，而其他5根试管，分别加入50微升的各种样品。将此6根试管黑暗中预保温30分钟。

预保温后，加入0.5毫升玫瑰红水溶液作为感光剂并用石蜡膜将试管密封。将一个 $50 \times 20 \times 25$ 公分的六角柱型箱子的里面漆成黑色，然后安装20瓦特的荧光灯。将试管置于此箱中，每试管的位置都距离荧光灯5厘米，照射这些试管15分钟。

当照射完成后，保持这些试管于黑暗中。每隔15分钟测量每根试管在700nm的透射比。在此波长下，悬浮体的透射比的增加量与溶血度成正比。

以上实验中的每一个步骤，都是在恒温，即27℃的室温下进行。样品的抵抗活性氧的细胞保护活性定义为：在上述条件下使50%的红血溶血所需的时间，结果列于表1中。

表1 聚合环氧乙基维生素E的细胞保护活性

样品	细胞保护活性 (分钟)
实施例1的化合物	185
实施例2的化合物	189
实施例3的化合物	178
实施例4的化合物	160
生育酚	210
控制组	52

从上面表1中可看出， 本发明的聚乙氧维生素E表现出很强的活性， 至少是控制组的3倍。

本发明的聚乙氧基维生素的抗氧化活性使用夜樱草油来进行检测。 夜樱草油可从 *Oenothera* 类的种子中萃取得到， 例如 *Oenothera Odorata Jacquin* 或 *Oenothera biennis L* 的种子中萃取得到， 其中包含超过68%的亚油酸以及超过7.5%的 γ -亚麻酸。

在一个恒温在45℃的温室内， 把实施例1制得的聚乙氧基维生素E， Tween-60， Igenpal CO-880或BHT(作为参照组)以0.1%或1%的浓度分别加入到夜樱草油中， 在2天和10天后， 用以下方法决定每一个试样中其过氧化物的数值(POV)： 在一个250毫升的烧瓶中加入1克的试样然后加入10毫升的氯仿， 以溶解之。 跟着加入15毫升的冰醋酸及1毫升碘化钾饱和溶液。 然后盖上木塞， 把烧瓶剧烈摇动。

以0.01N的。硫代硫酸钠溶液来滴定游离的碘，同时使用淀粉溶液为指示剂，当溶液变成无色时，作为终点。

$$\text{POV (meq/kg)} = \frac{(\text{S}-\text{B}) \times \text{F}}{\text{样品量 (g)}} \times 10$$

S: 被样品消耗的浓度为0.01N的硫代硫酸钠溶液的数量(毫升)。

B: 被空试管消耗的浓度为0.01N的硫代硫酸溶液数量(毫升)。

结果列表于表2中。

表 2

样 品	2天后	10天后
夜樱草油 (4℃)	12.76	12.86
夜樱草油 (45℃)	12.70	157.77
夜樱草油 + 维生素E (0.1%)	20.04	60.54
夜草类油 + 维生素E的乙酸酯 (0.1%)	25.18	143.50
夜草油 + 实施例1的化合物 (1%)	24.88	142.90
夜樱草油 + Tween60 (1.0%)	24.88	132.76
夜樱草油 + Igopal CO 880	28.28	177.71
夜樱草油 + BHI (0.1%)	13.24	16.62

从表2可以看出，从实施例1获得的聚乙氧基维生素E的抗氧化活性与在化妆品中广泛使用的维生素E乙酸酯的抗氧化活性非常类似。

实验例4：聚乙氧基维生素E作为表面活性剂

为了检测本发明的聚合环氧乙基维生素E的表面活性，测定了实施例1，3，4及5中所制备的化合物以及聚乙氧基(E.O.=24)胆固醇的表面张力、起泡能力及泡沫稳定性。

1、表面张力

采用由Fisher Scientific 公司制造的表面张力测定计，按照Du Nuoy 法，在25℃测定了试验化合物的0.1%水溶液的表面张力，结果如表3。

表3 表面张力

样 品	表面张力(达因/厘米)
聚乙氧基(E.O.=24)胆固醇	37.5
实施例1的化合物	56.0
实施例3的化合物	49.0
实施例4的化合物	38.8
实施例5的化合物	41.5

由表3可见， 实施例4制得的聚乙氧基维生素E的表面张力最低(38.8达因/厘米)， 但仍比被广泛用于化妆品中的聚乙氧基(E.O.=24) 胆固醇的37.5达因/厘米稍高。

2、 发泡能力及泡沫稳定性

发泡能力及泡沫稳定性由动态泡沫试验检测。

在一个体积为2升、 内径为10厘米的圆桶中放置400毫升的0.1%的试验化合物的水溶液， 此溶液25℃下， 在混合器(AGI-MIXER)中， 以3000 RPM转速搅拌。 泡沫层的体积用来计算其发泡能力， 而经过三分钟后， 泡沫层的体积与原泡沫层的体积的比值则为其泡沫稳定性。 结果列于表4。

表4： 发泡能力及泡沫稳性

样 品	发泡能力(毫升)	泡沫稳定性(%)
聚乙氧基 (E.O.=24)胆固醇	279	91.4
实施例1的化合物	45	66.7
实施例3的化合物	220	95.5
实施例4的化合物	288	92.4
实施例5的化合物	272	93.5

由表4可看出， 实施例4的聚乙氧基维生素E(E.O.=29.93)的发泡能力最高， 并稍高于作为参照物的聚乙氧基(E.O.=24)胆固醇。

实验例5 聚乙氧基维生素E的水分保持效果

实施例3制得的聚乙氧基维生素E (E.O.=15.02) 的水分保持效果与化妆品中最常用的湿润剂甘油以及Tween-60等的水分保持效果进行比较。

制备5%的甘油、10%的吡咯烷酮羧酸钠、5%的实施例3的化合物以及5%的Tween-60的蒸馏水溶液，并将其施用于11名健康的志愿者的皮肤上。30分钟或1小时后，用Corneometer CM 820PC (Schoorzhaupt, German) 测定其水合作用，结果列于图6中。

由图6可见，聚乙氧基维生素E具有有效的水分保持效果，因此可作为化妆品的有效的湿润剂。

实验例6：生物体中的安全性

1、眼睛刺激性试验：

为了评价本发明聚乙氧基维生素E在生物体中的安全性，按照Draize的程序用兔子进行了原发性的眼睛刺激试验 (primary eye irritation treat) (J. H. DRAIZE, APPRAISAL OF THE SAFETY OF CHEMICALS IN FOOD AND DRUG OFFICIALS OF THE U. S. TOREEKA 4a (1965))。

试验化合物选自实施例1或实施例3的聚乙氧基维生素E，或聚乙氧基 (E.O.=20) 山梨糖醇单硬酯酸酯，以10%甘油水溶液稀释得到10%测试样本。

选用六只2~3公斤的健康白兔，在每只兔的一只眼中滴入所述的测试样本液。24小时后，按照DRAIZE法记录下眼睛损害的平均数据。如果有损害，则延长试验时间。

试验结果见附图7。如图7所示，聚乙氧基维生素E的刺激性比聚氧乙基山梨糖醇单硬脂酸酯来得低。因此本发明的聚乙氧基维生素E可以安全地用于护肤化妆品，例如眼霜，护发化妆品如香波或漂洗剂以及美容化妆品如粉底或唇膏中。

2、成斑试验

为了进一步肯定聚乙氧基维生素E对皮肤的无毒性，采用FINN Chamber 法，用20个试验者进行了人体成斑试验。

所有的试验者都是18-30岁的女性。试验化合物选自实施例1或4的聚乙氧基维生素E，聚乙氧基(E.O.-20)山梨糖醇单硬脂酸酯或聚乙氧基(E.O.-12)壬基苯基醚，将其滴于试验者的臂上并用皮带捆住。24或48小时后，按照ICDRG法评价对皮肤刺激的响应率(%)。结果列于表5中。

表 5

试验化合物	响应率	
	24小时后	48小时后
实施例1化合物	0	0
实施例4化合物	0	0

聚乙氧基(E.O.=2.0)

山梨糖醇单硬脂酸酯	0.8	0
聚乙氧基 (E.O.=1 2)		
壬基苯基醚	3.0	2.8

如表5所示，聚乙氧基维生素E的刺激性，远远比聚乙氧基 (E.O.=2 0) 山梨糖醇单硬脂酸酯或聚乙氧基 (E.O.=1 2) 壬基苯基醚来得低。所以聚乙氧基维生素E用于化妆品中是更安全的。

根据以上描述，本发明的聚乙氧基维生素E的高抗氧化能力，及氧化稳定性，与维生素E乙酸酯非常相似，而且更甚的是，聚乙氧基维生素E有更高的保湿性，这是维生素E及维生素E乙酸酯所没有的，因而它们在生物体中有很高的安全性。因此本发明的聚乙氧基维生素E可安全有效地用作化妆品、食品及药物的湿润剂或表面活性剂。

以上述的优选实施例的形式对本发明进行了描述，但应该理解的是上述描述只是起说明的目的，本领域的熟练技术人员在不脱离本发明的目的以及下述的权利要求的实质的前提下，可对本发明进行改变和修正。

说明书附图

图 1

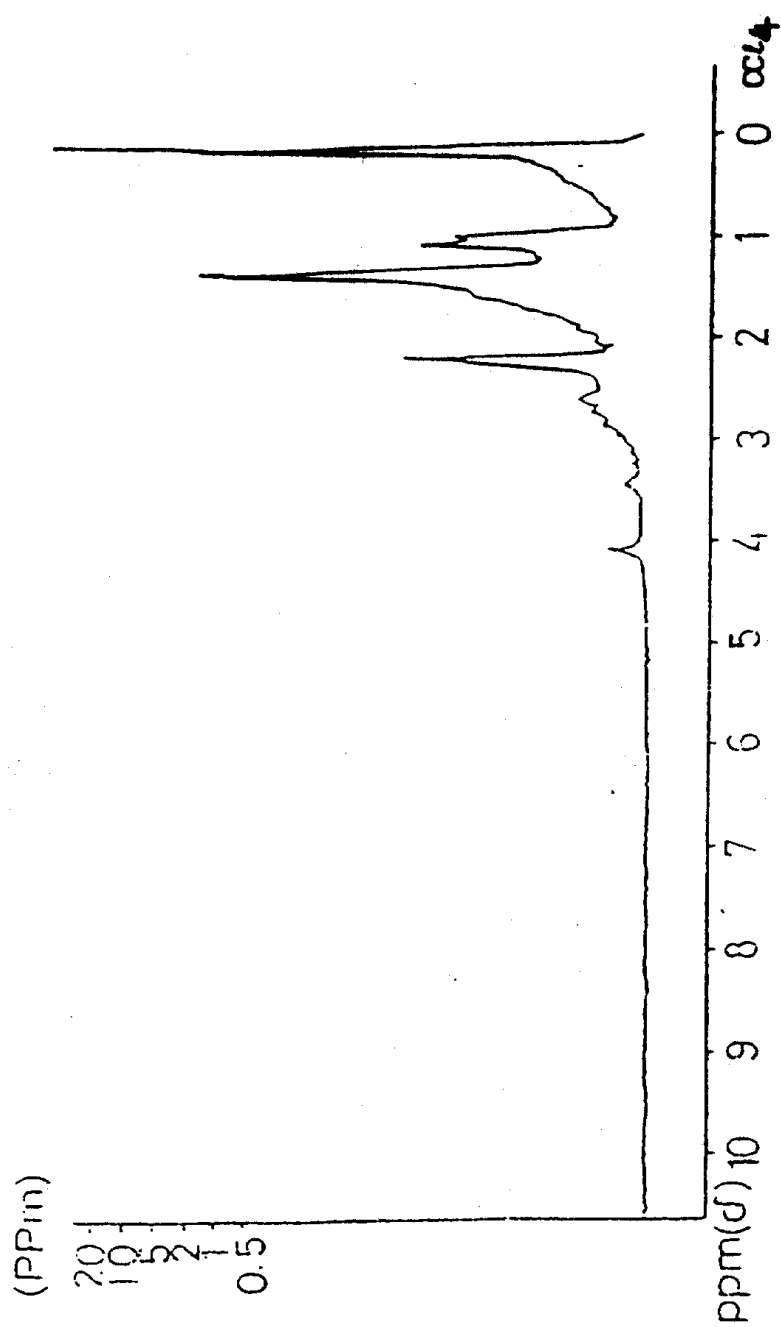


图 2

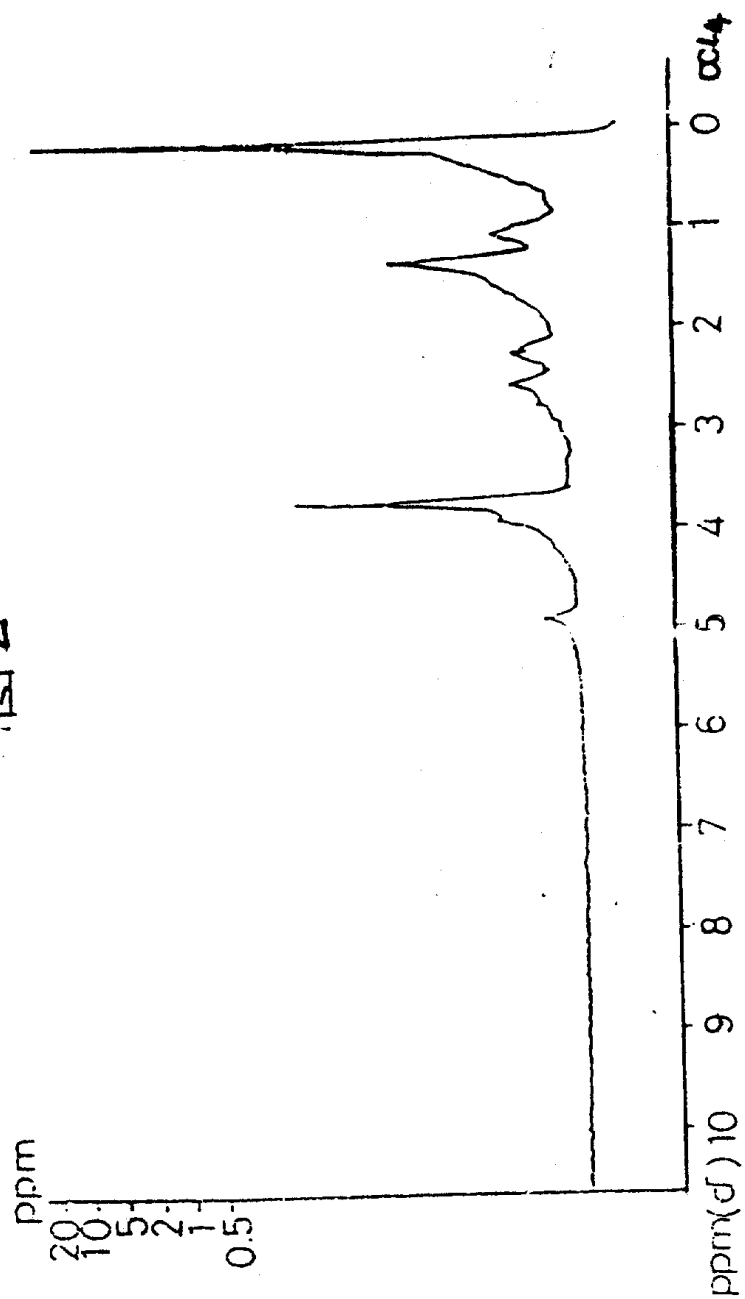


图 3

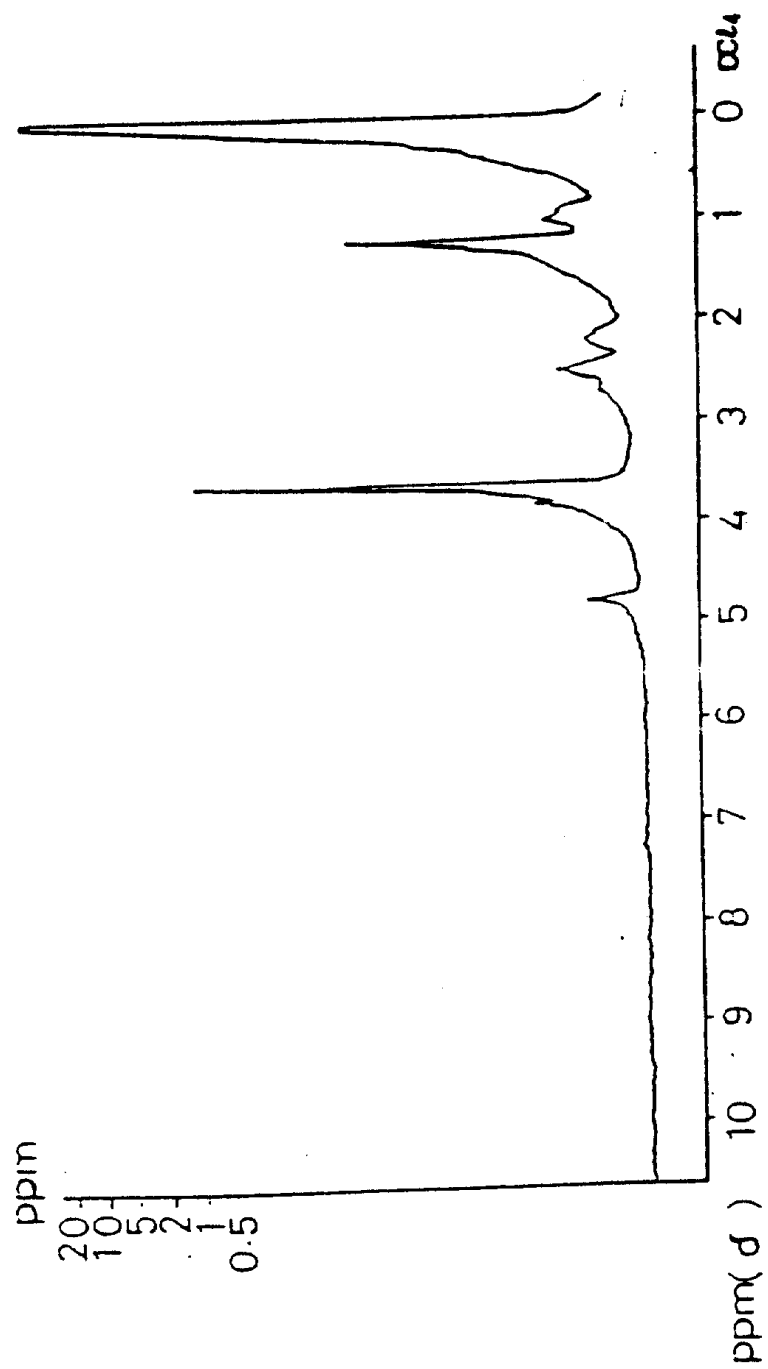


图 4

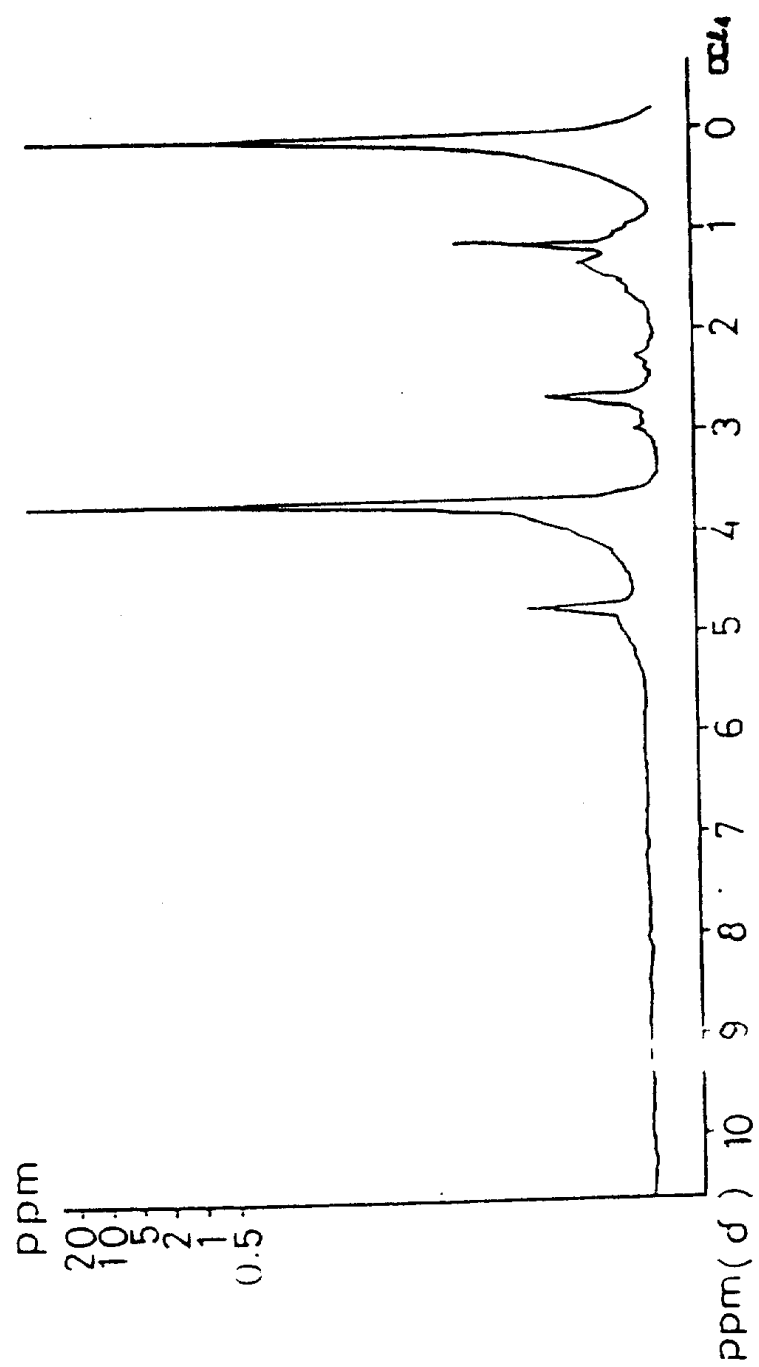


图 5

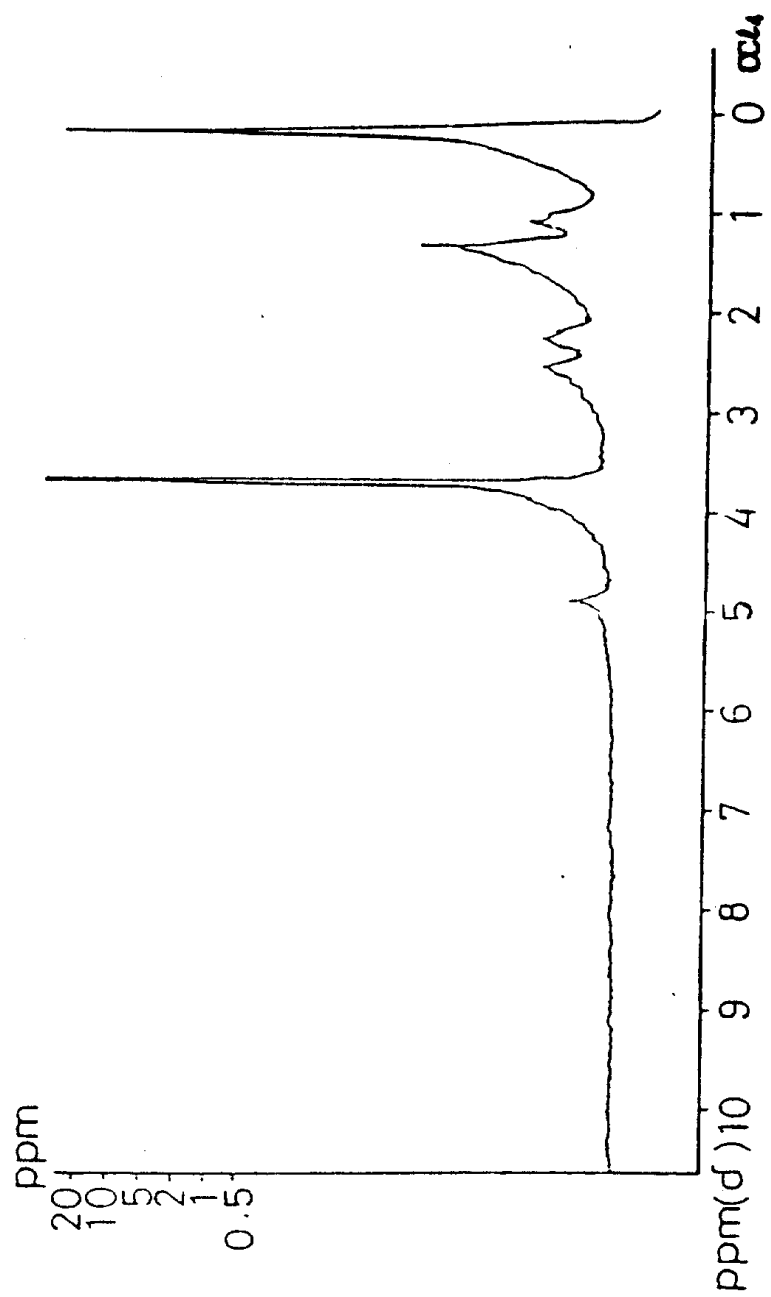
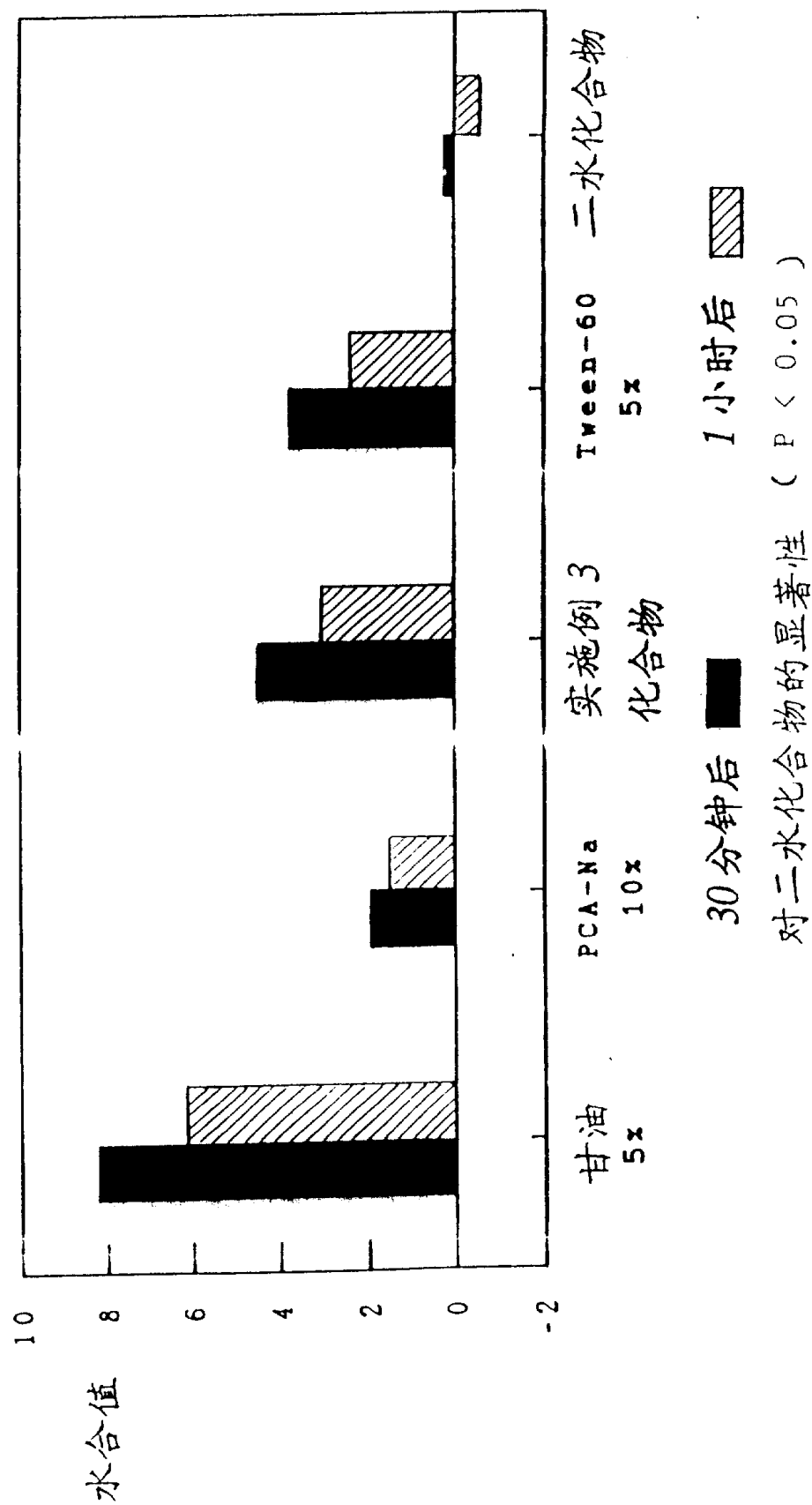


图6



Draize 眼睛刺激试验响应值

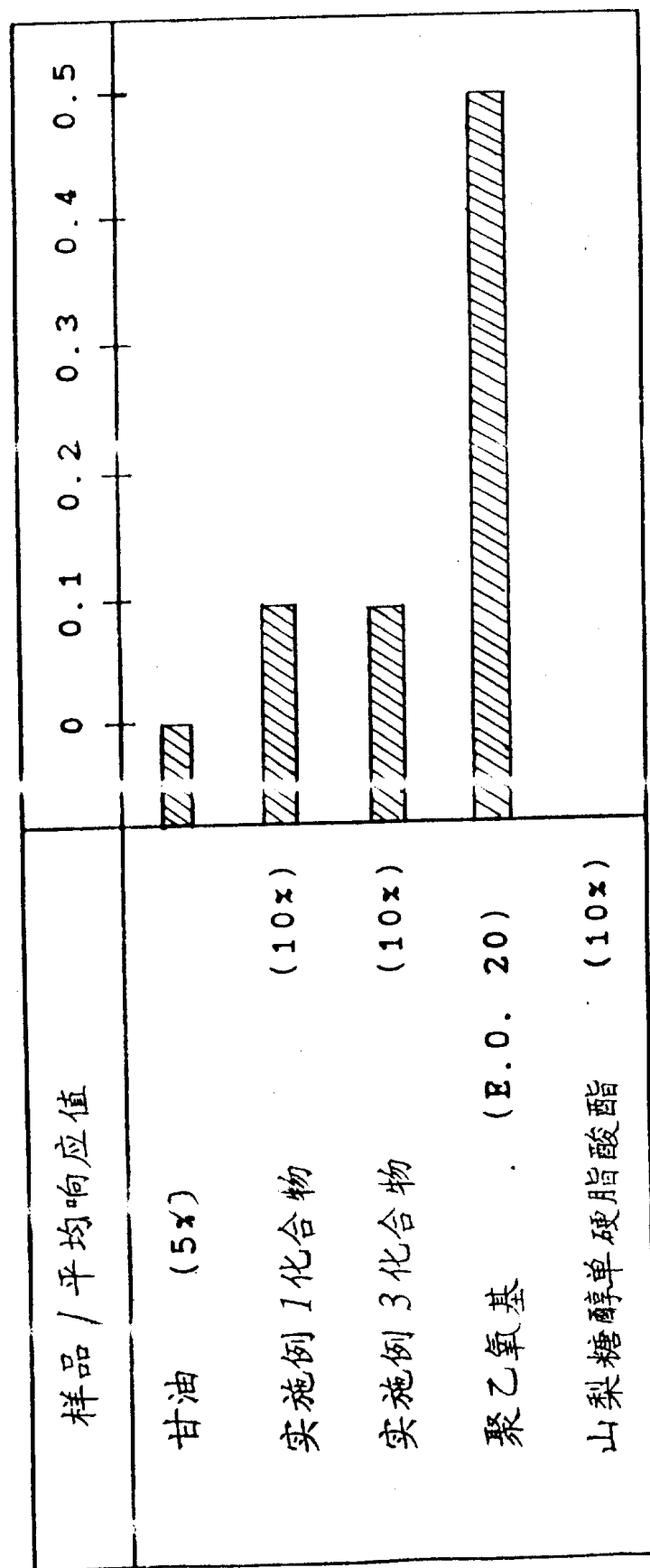


图 7