



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45122

Kl. 30 h, 2/20

F. Hoffmann-La Roche & Co.*)

Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób stabilizacji witaminu A

Patent trwa od dnia 10 września 1960 r.

Pierwszeństwo: 15 września 1959 r. (Szwajcaria).

Jak wiadomo witamin A jest nadzwyczaj wrażliwy na tlen. Rozkłada się on na przykład pod wpływem tlenu powietrza w ciągu niewielu godzin. Również znane dotychczas estry witaminu A odznaczają się wysoką nietrwałością. Przez dodatek przeciwutleniaczy, na przykład α -tokoferolu, udaje się wprawdzie polepszyć stabilność witaminu A, jednakże efekt osiągalny przez tego rodzaju postępowanie jest dla wielu celów jeszcze zupełnie nie wystarczający.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że określone estry kwasu benzoowego witaminu A, bez dodatku przeciwutleniaczy, posiadają wysoką stabilność. Przedmiotem wynalazku jest sposób stabilizacji witaminu A, który polega na tym, że witamin A, lub jego pochodne, przeprowadza

się w ester kwasu benzoowego podstawiony przez jeden lub kilka atomów chlorowca, niższe grupy alkilowe, lub niższe grupy alkoksyłowe przez grupę nitrową w położeniu o- lub m- albo przez kilka grup nitrowych.

Sposobem według wynalazku ester otrzymuje się przez estryfikację witaminu A za pomocą odpowiednio podstawionego kwasu benzoowego, ewentualnie odpowiedniej zdołej do reakcji jego pochodnej. Szczególnie odpowiednimi zdolnymi do reakcji pochodnymi kwasowymi są haloidki kwasowe, w szczególności chlorek kwasowy i bezwodniki kwasowe.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na otrzymywaniu żadanego estru na drodze alkoholizacji. Do tego celu stosuje się odpowiedni ester niższego kwasu karboksylowego witaminu A, na przykład octan witaminu A i traktuje się go estrem niższego alkoholu i odpowiednio podstawionego kwasu benzoowego. Reakcja

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Balthasar Hegedüs, Otto Isler, Rudolf Rüegg i Gottlieb Ryser.

alkoholizy przebiega korzystnie w obecności katalizatorów alkoholizy, na przykład wodorotlenków metali alkalicznych lub alkoholanów metali alkalicznych; korzystnie przy stałym usuwaniu tworzącego się jako produkt uboczny estru niższego alkoholu i niższych kwasów karboksylowych.

Przykład I. 8 g chlorku m-nitrobenzoilu rozpuszcza się w 70 ml pirydyny. Otrzymany roztwór oziębia się do $+10^{\circ}\text{C}$, dodaje 10 g witaminu A w alkoholu i pozostawia się mieszaninę reakcyjną na 5 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie wlewa się roztwór do wody z lodem, ekstrahuje za pomocą 250 ml eteru i przemywa roztwór eterowy dwukrotnie 200 ml wody, jeden raz 200 ml 3%-owego kwasu siarkowego, ponownie wodą, następnie 200 ml 1%-owego roztworu węglanu sodowego i wreszcie jeszcze raz wodą. Po wysuszeniu eteru nad siarczanem sodowym i odparowaniu eteru otrzymuje się 16,5 g żółtego, lepkiego oleju, który rozpuszcza się w 100 ml eteru naftowego (zakres temperatur wrzenia $60-90^{\circ}\text{C}$). Odsącza się małą ilość nierozpuszczalnej pozostałości, po czym po pozostawieniu w temperaturze 0°C wykryształizowuje 13 g m-nitrobenzoesanu witaminu A w postaci pomarańczowo-czerwonych, trwałych graniastostupów; temperatura topnienia 78°C . Maksimum absorpcji przy $326\text{ m}\mu$, $E_1^1=1130$ (w alkoholu).

Przykład II. 10 g witaminu A w alkoholu w temperaturze $+10^{\circ}\text{C}$ dodaje się do mieszaniny 8,4 g chlorku 3,5-dwunitrobenzoilu w 120 ml pirydyny. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na godzinę w temperaturze pokojowej i przerabia się jak podano w przykładzie I. Otrzymuje się 11,6 g 3,5-dwunitrobenzoesanu witaminu A w postaci krystalicznej pozostałości, który przekryształizowuje się w eterze naftowym (zakres temperatur wrzenia $90-100^{\circ}\text{C}$), przy czym otrzymuje się czerwone graniastostupy, które powyżej temperatury 150°C ulegają powoli rozkładowi; maksimum absorpcji przy $328\text{ m}\mu$, $E_1^1=1020$ (w alkoholu).

Przykład III. 6,1 g chlorku p-benzoilu rozpuszcza się w 80 ml pirydyny. Następnie do otrzymanego roztworu dodaje się w temperaturze 10°C 10 g witaminu A w alkoholu, pozostawia się na 5 godzin w temperaturze pokojowej i przerabia się jak podano w przykładzie I. Otrzymuje się 14,7 g surowego p-chlorobenzoesanu witaminu A, który po przekryształizowaniu

W mieszaniu acetonu i metanolu daje bezbarwne blaszki o temperaturze topnienia $77-78^{\circ}\text{C}$; maksimum absorpcji przy $327\text{ m}\mu$, $E_1^1=1255$ (w alkoholu).

Przykład IV. 8 g chlorku 3,4,5-trójmetylobenzoilu rozpuszcza się w 70 ml pirydyny. Następnie dolewa się roztworu 10 g witaminu A w alkoholu i mieszaninę reakcyjną pozostawia na 4 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie wlewa się do wody z lodem, ekstrahuje eterem i przemywa roztwór eterowy wodą, rozcieńczonym kwasem siarkowym, roztworem kwaśnego węglanu sodowego i ostatecznie jeszcze raz wodą. Po wysuszeniu roztworu eterowego nad siarczanem sodowym i odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na 450 g tlenku glinu (dezaktywowanego za pomocą 10% wody). Frakcje otrzymane przez eluowanie eterem naftowym i eterem naftowym zawierającym 5% eteru przykryształizowuje się w acetonie w temperaturze -70°C i w eterze naftowym w temperaturze 0°C . Otrzymany 3,4,5-trójmetoksybenzoesan witaminu A topi się w temperaturze 80°C , maksimum absorpcji przy $327\text{ m}\mu$, $E_1^1=1090$ (w alkoholu).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób stabilizacji witaminu A, znamieny tym, że witamin A lub jego pochodne przeprowadza się w ester kwasu benzoowego witaminu A, podstawiony przez jeden lub kilka atomów chlorowca, niższe grupy alkilowe, lub niższe grupy alkoksylowe, przez grupę nitrową w położeniu o- lub p- albo przez kilka grup nitrowych.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że witaminu A przeprowadza się w jedno lub dwupodstawiony ester.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym, że witamin A estryfikuje się za pomocą odpowiednio podstawionego kwasu benzoowego lub jego funkcyjnej pochodnej.
4. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że witamin A estryfikuje się za pomocą haloidku kwasu benzoowego.
5. Sposób według zastrz. 4, znamieny tym, że jako czynnik estryfikujący stosuje się haloid m-nitro-, 3,5-dwunitro- lub p-chlorobenzoilu.

6. Odmiana sposobu według zastrz. 1 i 2, znamienna tym, że ester niższego kwasu karboksylowego witaminu A poddaje się alkoholizacji przez traktowanie esterem niższego alkoholu odpowiednio podstawionego kwasu benzoowego.
7. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym, że alkoholizację prowadzi się w obecności katalizatora alkoholizacji, takiego jak wodorotlenek metalu alkalicznego lub alkohol metalu alkalicznego.
8. Sposób według zastrz. 6 i 7 znamienny tym, że powstający jako produkt uboczny ester niższego alkoholu i niższego kwasu karboksylowego usuwa się w sposób ciągły.
9. Sposób według zastrz. 6—8, znamienny tym, że alkoholizację prowadzi się stosując ester niższego alkoholu i kwasu m-nitro-, 3,5-dwunitro- lub p-chlorobenzoowego.

F. Hoffmann — La Roche & Co.
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au,
rzecznik patentowy