



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45734

Hl. 12 p, 10

Instytut Farmaceutyczny*)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania estru pirofosforowego tiaminy

Patent trwa od dnia 3 września 1960 r.

Drogą estryfikacji tiaminy kwasami polifosforowymi otrzymuje się zwykle trzy estry: monofosforowy o wzorze $ROPO_3H_2$, dwufosforowy $ROP_2O_6H_3$ i trójfosforowy $ROP_3O_9H_4$, gdzie R oznacza grupę tiaminową. Z punktu widzenia technologii leków ważne jest jednak otrzymywanie estru dwufosforowego, który stanowi koenzym karboksylazy, a w pewnych przypadkach także estru monofosforowego stanowiącego cenny lek. Ester trójfosforowy jest produktem ubocznym bezwartościowym, który wiąże w sobie część użytej tiaminy.

Według różnych źródeł literaturowych estryfikację tiaminy prowadzono tak, aby nie wytworzyć estru trójfosforowego ale kosztem zmniejszenia wydajności kokarboksylazy, albo prowadzono estryfikację dalej, otrzymując więcej kokarboksylazy, co jednak wiąże się ze stratą wskutek tworzenia się estru trójfosforowego.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są mgr Ryszard Pakuła i mgr inż. Bohdan Szczeciński.

Według danych z literatury, estryfikację prowadzi się w temperaturze 100 — 150° C i stosuje kwas stanowiący mieszaninę różnych kwasów fosforowych, o zawartości około 77% P_2O_5 . Inne źródło podaje stosowanie kwasu otrzymywanego przez odwodnienie kwasu ortofosforowego przez ogrzewanie do temperatury 340° C, jednakże bez podania czasu ogrzewania. Jak widać nie przywiązywano zbyt wielkiej wagi do składu stosowanego kwasu fosforowego. Znany jest również sposób odkwaszania mieszaniny poreakcyjnej przy pomocy anionitu oraz sposób rozdzielenia trzech estrów na kolumnie kationitowej, w której zostaje związany ester monofosforowy, następnie ester dwufosforowy, a przechodzi ester trójfosforowy.

Wynalazek opiera się na stwierdzeniu, że estryfikacja dobiega do stanu równowagi, który jest uzależniony przede wszystkim od stężenia kwasu fosforowego użytego do reakcji, przy czym ten sam stan równowagi można osiągnąć wychodząc nie tylko z tiaminy ale również z dowolnego estru. Wobec tego zapobieganie powstawania estru trójfosforowego okazało się

zbędne, gdyż ester ten może służyć według wynalazku w dalszych szarżach produkcyjnych jako substrat reakcji sam lub w mieszaninie z tiaminą. Znalezione warunki, w których tiamina praktycznie nie występuje w stanie równowagi, a w produkcji reakcji znajdują się tylko trzy estry i kwas w nadmiarze.

W sposobie według wynalazku stosuje się kwas fosforowy zawierający około 80% P_2O_5 . Można go otrzymać przez ogrzewanie kwasu ortofosforowego do temperatury 250° C w ciągu około 8 godzin oraz uzupełnienie w miarę potrzeby suchym pięciotlenkiem fosforu według analizy do zawartości 80%. Do reakcji stosuje się ten kwas w znacznym nadmiarze, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze około 50° C. Przy tej temperaturze rozpuszcza się tiaminę w kwasie, po czym utrzymuje się tę temperaturę w ciągu 5 godzin. Podczas opracowywania tego sposobu badano ubytek wolnej tiaminy drogą chromatograficzną i znaleziono że stan równowagi osiąga się już po upływie około 4 godzin, jednakże można dla pewności ogrzewać dłużej, gdyż jak się przekonano, przy tej temperaturze nie następuje rozkład i nie powstają zanieczyszczenia produktu. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną chłodzi się, a następnie zadaje wodą z lodem. Otrzymany roztwór wodny wkrapla się do alkoholu etylowego. Do roztworu alkoholowego przechodzi nadmiar kwasów fosforowych, a wytrąca się oleista substancja złożona z estrów. Po zdekantowaniu górnej wasty alkoholowej estry rozpuszcza się w wodzie i przeprowadza przez kolumnę wypełnioną anionitem w celu usunięcia resztki wolnego kwasu fosforowego, jak również związanego w postaci soli estrów tiaminy. Roztwór tak odkwaszony zawiera już tylko same estry. W celu ich rozdzielenia, roztwór zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem i przeprowadza przez kolumnę z kationitem, która zatrzymuje ester monofosforowy. W pierwszej frakcji odcieku znajduje się roztwór estru trójfosforowego z domieszką dwufosforowego, a w następnej ester dwufosforowy. Te dwa roztwory wodne zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem i wytrąca z nich estry przez dodanie alkoholu

etylowego. Otrzymuje się w ten sposób czysty ester dwufosforowy czyli kokarboksylazę i ester trójfosforowy z domieszką dwufosforowego, który można nazwać surowym estrem trójfosforowym. Ester monofosforowy pozostały w kolumnie odzyskuje się przez przemycie kolumny kwasem solnym stanowiące zarazem regenerację kationitu. Otrzymany roztwór zagęszcza się i wytrąca z niego acetonem dwuchlorowodorek estru monofosforowego. Otrzymuje się mono- i dwufosforowe estry z wydajnością łącznie 60—70% teoretycznej, w tym 1/4-1/3 stanowi ester dwufosforowy. Możliwość dalszej estryfikacji estru mono— jest znana. Ponadto otrzymuje się ester trójfosforowy, który nie stanowi straty, gdyż poddany ponownej reakcji z kwasem fosforowym jak wyżej umożliwia otrzymywanie obu niższych estrów. Biorąc pod uwagę sumaryczną wydajność kokarboksylazy w ciągłości produkcyjnej nastawionej na wyłączną produkcję tego estru można stwierdzić, że przewyższa ona wydajność otrzymywaną według sposobów znanych co najmniej o 20—25%, w przeliczeniu na tiaminę przy zwracaniu do reakcji wytworzonego estru trójfosforowego, a przy zwracaniu równoczesnym obu estrów trój— i mono-, wydajność ta wynosi powyżej 60% tiaminy przeprowadzonej w kokarboksylazę.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania estru dwufosforowego tiaminy przez działanie kwasu polifosforowego na tiaminę, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w temperaturze 50° przy użyciu kwasu zawierającego 80% P_2O_5 do osiągnięcia stanu równowagi, powstałe estry rozdziela się w sposób znany za pomocą jonitów, a wydzielone surowe estry mono- i trójfosforowy stosuje się w następnych szarżach produkcyjnych, zastępując nim tiaminę częściowo lub całkowicie.

Instytut Farmaceutyczny

Zastępca: mgr inż. Witold Hennel
rzecznik patentowy

