



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 20. V. 1964 (P 104 598)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20. VII. 1966.

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07 d

99/12

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Przemysław Lenkowski, mgr Mieczysław Medoń, inż. Józef Wajcht, mgr Halina Daszkiewicz.

Właściciel patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „POLFA”, Przedsiębiorstwo Państwowe, Jelenia Góra (Polska)



Sposób wytwarzania estrów fosforowych tiaminy

1

Karboksylaza, ester pirofosforowy (dwufosforan) tiaminy znajduje obecnie szerokie zastosowanie w lecznictwie. Zarówno w literaturze patentowej jak i w czasopismach fachowych podane są liczne metody jej otrzymywania. Publikacje te dotyczą zarówno samej reakcji estryfikacji tiaminy przy użyciu rozmaitych czynników fosforylujących, bądź też sposobów wyodrębniania kokarboksylazy z powstającej mieszaniny estrów fosforowych tiaminy.

Niedogodnością znanych dotychczas metod estryfikacji tiaminy jest głównie to, że przy przygotowaniu kwasu polifosforowego przez odwodnienie handlowego kwasu ortofosforowego niezbędne jest ogrzewanie do wysokiej temperatury około 250°C, bądź też usuwanie nadmiaru wody wprawdzie w niższej temperaturze (120—150°C), przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem z dodatkiem P_2O_5 . Utrudnia to w znacznym stopniu proces produkcji ze względu na agresywne pod względem chemicznym medium reakcyjne zwłaszcza w wysokiej temperaturze, powodujące szybką korozję urządzenia. Poza tym, problem konstrukcji odpowiedniego urządzenia, a więc stosowanie skomplikowanych systemów ogrzewania i chłodzenia oraz specjalnych aparatów próżniowych, jest trudny do rozwiązania.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania estrów fosforowych tiaminy, który usuwa technologiczne trudności, przy czym stosować można nieskomplikowane, typowe urządzenia chemiczne

2

a skład powstającej mieszaniny estrów można w łatwy sposób tak dobierać, aby wyodrębnienie kokarboksylazy przy użyciu znanych metod, np. odkwaszania i rozdziału na kolumnach jonitowych, przebiegało z optymalną wydajnością.

Sposób ten polega na rozpuszczeniu lub zawieszeniu tiaminy w handlowym kwasie ortofosforowym i działaniu na nią następnie tlenochlorkiem fosforu. Tlenochlorek fosforu powoduje w pierwszej fazie reakcji odwodnienie kwasu ortofosforowego z utworzeniem kwasów dwu-, trój- i wielofosforowych, działając także przy tym na tiaminę i powodując częściowe lub całkowite chlorowanie jej grupy hydroksylowej. W następnej fazie utworzone kwasy fosforowe działają na tiaminę lub jej ester z kwasem chlorowodorowym, co prowadzi do powstania mieszaniny estrów fosforowych tiaminy. Reakcji towarzyszy wydzielanie się chlorowodoru, który zostaje pochłaniany w płuczkach napełnionych wodą. Proces przebiega już w temperaturze pokojowej, jeśli się zastosuje dostatecznie wolne dozowanie $POCl_3$, w tym jednak przypadku proces wymaga znacznego przedłużenia czasu reakcji, przy czym wzrastająca stopniowo lepkość jest głównym czynnikiem zmniejszającym szybkość reakcji.

Według odmiany sposobu według wynalazku, tiaminę dozuję się do reagującej mieszaniny kwasu ortofosforowego i tlenochlorku fosforu, w której została wytworzona wspomniana wyżej mieszanina

3 kwasów fosforowych. Postępuje się przy tym w ten sposób, że ogrzewa się kwas ortofosforowy i tlenochlorek fosforu do temperatury 170°C i po obniżeniu temperatury poniżej 120°C, dozuje tiaminę lub też w temperaturze 120—140°C odciąga się pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar tlenochloru fosforu i dopiero wówczas dozuje się tiaminę. Odmiana ta jest jednak mniej korzystna od sposobu zasadniczego opisanego wyżej.

Proces estryfikacji prowadzi się w temperaturze 20—120°C, najkorzystniej w temperaturze 60—80°C, stosując takie ilości reagentów, aby skład mieszaniny kwasów fosforowych odpowiadał zawartości 78—82% P_2O_5 , najkorzystniej 80—81%, czyli odpowiadał w przybliżeniu kwasowi pirofosforowemu. W warunkach tych otrzymuje się dobrą wydajność kokarboksylazy przy równoczesnej niewielkiej zawartości wyższych estrów tiaminy (trójestru i poliestrów) utrudniających rozdział na wymiennicach karboksylowych typu Amberlitu IRC-50 lub Wofatytu CP-300.

Jako substraty w innych odmianach sposobu według wynalazku stosuje się chlorowodnian lub chlorowodorek względnie fosforan monofosforanu tiaminy lub mieszaninę soli monofosforanu tiaminy i trójfosforanu tiaminy albo też chlorowodorek chlorku tiaminy.

Zamiast tlenochloru fosforu można również użyć chlorku tionylu, jednakże ten odczynnik nie zapewnia tak dobrych wyników jak zastosowanie $POCl_3$.

Przykład I. Do 3,8 kg handlowego kwasu ortofosforowego o zawartości 85% H_3PO_4 dodaje się 1 kg tiaminy, miesza i dozuje szybko 1,92 litra tlenochloru fosforu, chłodząc przy tym płaszcz reaktora wodą tak, aby temperatura reagującej egzotermicznie mieszaniny nie przekroczyła 40°C. Gdy temperatura zaczyna opadać, ogrzewa się powoli zawartość reaktora do temperatury 60°C i miesza się w tej temperaturze 4 godziny. Następnie ochładza się mieszaninę reakcyjną do temperatury około 20°C i rozpuszcza w 5 litrach wody demineralizowanej. Dalszą przeróbkę mieszaniny estrów fosforowych tiaminy i wyodrębnienie kokarboksylazy przeprowadza się znanymi sposobami.

Przykład II. 3,8 kg kwasu ortofosforowego 85%-owego ogrzewa się do temperatury 70°C i dozuje z wkraplacza 1,92 litra tlenochloru fosforu,

utrzymując przez odpowiednią szybkość dozowania $POCl_3$ i przez chłodzenie płaszcz reaktora temperaturę 80°C. Mieszaninę miesza się w ciągu 45 minut i dodaje 1 kg tiaminy, po czym miesza się i ogrzewa w temperaturze 80°C jeszcze przez 1 godzinę, a następnie ochładza zawartość reaktora do temperatury pokojowej. Dalsze postępowanie jak w przykładzie I.

Przykład III. Postępuje się jak opisano w przykładzie I lub II, biorąc jako substrat reakcji chlorowodorek monofosforanu tiaminy lub mieszaninę monofosforanu tiaminy i wodzianu trójfosforanu tiaminy i przeliczając odpowiednio ilość $POCl_3$.

Przykład IV. Postępuje się jak w przykładzie I, II lub III, stosując zamiast tlenochloru fosforu chlorek tionylu w ilości 5,35 l, na 6,04 kg kwasu ortofosforowego 85%-owego na 1 kg tiaminy.

Przykład V. Postępuje się jak w przykładzie I, II, III lub IV, poddając tiaminę reakcji estryfikacji w temperaturze 20°C w ciągu 7 dni.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania estrów fosforowych tiaminy, **znamienny tym**, że na tiaminę działa się mieszaniną kwasu ortofosforowego i tlenochloru fosforu lub mieszaniną kwasu ortofosforowego i chlorku tionylu, przy czym tiaminę rozpuszcza się lub zawiesza w kwasie fosforowym i działa na nią wyżej wymienionymi czynnikami odwadniającymi, bądź też dozuje się tiaminę do reagującej ze sobą mieszaniny kwasu ortofosforowego i tlenochloru fosforu ewentualnie chlorku tionylu.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w temperaturze 20—120°C, korzystnie w temperaturze 60—80°C, stosując takie ilości reagentów (kwasu ortofosforowego i tlenochloru fosforu lub chlorku tionylu), aby zawartość P_2O_5 w uzyskanej mieszaninie kwasów fosforowych wynosiła 78—83%, korzystnie 80—81%.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako substrat reakcji stosuje się chlorowodnian lub chlorowodorek ewentualnie fosforan monofosforanu tiaminy lub mieszaninę soli monofosforanu tiaminy i trójfosforanu tiaminy, lub chlorowodorek chlorku tiaminy.