



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14.XII.1965 (P 112 038)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 8.III.1968

Kl. 12 o, 10

MKP C 07 c 1 49/66

UKD

Twórca wynalazku: dr Stefan Marcinkiewicz

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 2-metylo-1,4 - naftochinonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-metylo-1,4-naftochinonu, znanego środka leczniczego zwiększającego krzepliwość krwi.

Znane sposoby otrzymywania 2-metylo-1,4-naftochinonu polegają na skomplikowanej i trudnej do przeprowadzenia kondensacji Diels-Aldera odpowiednich dienów z chinonami, albo też na utlenianiu 2-metylnaftalenu za pomocą kwasu chromowego lub nadtlenu wodoru.

Utlenianie kwasem chromowym przeprowadza się w środowisku kwasu octowego lodowatego. Według Fiesera, J. Biol. Chem. 133, 391 po przekrystalizowaniu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 105—106° z wydajnością 38%, jednakże sposób ten daje zadowalające wyniki tylko przy utlenianiu małych ilości 2-metylnaftalenu (do 100 g). Przy utlenianiu na większą skalę używa się specjalnej aparatury, w wyniku czego uzyskuje się 2-metylo-1,4-naftochinon z 45% wydajnością, lecz tak otrzymany surowy produkt wykazuje temperaturę topnienia 103—105° i zawiera trudne do usunięcia zanieczyszczenia (Veldestra, Viardi, Rec. trav. chim. 62, 75).

Sposób utleniania 2-metylnaftalenu za pomocą kwasu chromowego jest kosztowny, ponieważ kwas octowy lodowaty ulega przy wyodrębnieniu produktu znacznemu rozcieńczeniu, w związku z czym regeneracja jego staje się nieopłacalna. Poza tym odzyskiwanie chromu z mieszaniny po reakcyjnej jest również trudne, choć konieczne,

2

gdyż z uwagi na toksyczność związków chromu nie mogą być one przesyłane do ścieków.

Sposób utleniania 2-metylnaftalenu za pomocą nadtlenu wodoru w środowisku kwasu octowego lodowatego daje także bardzo zanieczyszczony produkt, z którego trudno jest wydzielić czysty 2-metylo-1,4-naftochinon. Niezależnie od tego w reakcji powstają związki o charakterze wybuchowym, w związku z czym sposób ten nie nadaje się dla celów przemysłowych.

Stwierdzono, że 2-metylo-1,4-naftochinon można otrzymać w znacznie prostszy sposób i o wyższej jakości, jeśli 2-metylnaftalen przeprowadzi się najpierw w pochodne nitrowe, które następnie zredukuje się do pochodnych aminowych, te zaś dopiero utleni się za pomocą dwutlenku manganu i produkt oddestyluje z parą wodną.

Według wynalazku 2-metylnaftalen nitruje się, zwłaszcza mieszaniną kwasu azotowego i kwasu siarkowego, produkt nitracji redukuje się w znany sposób, np. za pomocą cynku w obecności kwasu lub wodoru przy użyciu katalizatora, a produkt redukcji utlenia się za pomocą dwutlenku manganu do 2-metylo-1,4-naftochinonu, który oddestylowuje się z mieszaniny po reakcyjnej z parą wodną.

Przy nitrowaniu powstaje głównie 2-metylo-1-nitronaftalen z domieszką 2-metylo-4-nitronaftalenu oraz nieznanymi ilościami innych niezidentyfikowanych związków nitrowych. W wyniku redukcji

tej mieszaniny otrzymuje się głównie 2-metylo-naftyloaminę, a oprócz niej 2-metylo-4-amino-1-naftol, 3-metylonaftyloaminę i inne niezidentyfikowane aminy aromatyczne. Związki te podczas utleniania dwutlenkiem manganu przechodzą w 2-metylo-1,4-naftochinon.

Sposób według wynalazku można przeprowadzić bez wyodrębnienia związków nitrowych i związków aminowych, albo z wyodrębnieniem 2-metylo-1-nitronaftalenu. Związek ten krystalizuje z mieszaniny ponitracyjnej i może być łatwo wydzielony przez odsączenie. Wyodrębniony związek po redukcji i utlenieniu mieszaniny produktów redukcji dwutlenkiem manganu daje 2-metylo-1,4-naftochinon z wysoką wydajnością i w stanie tak czystym, że nie wymaga on dalszego oczyszczania.

Produkt uzyskany przez oddestylowanie z parą wodną z mieszaniny poreakcyjnej wymaga usunięcia wilgoci. Okazało się bowiem, że suszenie wilgotnego produktu, zwłaszcza w wyższej temperaturze, powoduje straty związane z jego lotnością z parą wodną. Wobec tego według wynalazku produkt wilgotny rozpuszcza się na gorąco w dowolnym rozpuszczalniku hydrofobowym, np. w benzynie ekstrakcyjnej, uzyskany roztwór osusza się środkiem chłoniącym wilgoć, np. bezwodnym siarczanem sodowym i pozostawia do ochłodzenia i krystalizacji, a osad odsącza się, przeemywa i suszy.

W razie potrzeby otrzymany w ten sposób 2-metylo-1,4-naftochinon można oczyścić przez krystalizację z eteru naftowego, etanolu lub innych rozpuszczalników.

Przykład I. 142 g 2-metylonaftalenu wprowadzono do 500 g 65 procentowego kwasu siarkowego podczas chłodzenia do zera stopni i energicznego mieszania, po czym dodano małymi porcjami 290 g mieszaniny zawierającej 25 części wagowych stężonego kwasu azotowego i 55 części wagowych stężonego kwasu siarkowego i 20 części wody. Po 4 godzinach mieszania w temperaturze 0°, mieszaninę poreakcyjną przesączono, wydzielając kryształy 2-metylo-1-nitronaftalenu, które, jak wykazała analiza, zawierały jako zanieczyszczenie jedynie 2-metylo-4-nitronaftalen. Ten produkt nitracji wprowadzono do naczynia zawierającego 1500 ml 40 procentowego kwasu siarkowego, podgrzano do 100° i podczas energicznego mieszania dodawano małymi porcjami 90 g pyłu cynkowego. Po 3 godzinach mieszania w temperaturze 100° mieszaninę przesączono do kolby destylacyjnej i przepuszczano przez nią strumień pary wodnej dodając 250 g dwutlenku manganu. Wraz z parą wodną oddestylował 2-metylo-1,4-naftochinon. Destylat po ochłodzeniu przesączono otrzymując wilgotny zestalony produkt, który w celu osuszenia rozpuszczono w 50 ml gorącej benzyny ekstrakcyjnej. Roztwór przesączono przez warstwę bezwodnego siarczanu sodowego i pozostawiono w temperaturze pokojowej do krystalizacji. Kryształy odsączone i pozostawiono do ulotnienia się benzyny. Temperatura topnienia tych kryształów

wyniosła 106°. Po odparowaniu ługu pokrystalicznego pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano resztę produktu wykazującego również tę samą temperaturę topnienia. Łącznie otrzymano około 71 g czystego 2-metylo-1,4-naftochinonu, którego wydajność z 2-metylonaftalenu wyniosła około 40% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 142 g 2-metylonaftalenu poddano nitracji jak w przykładzie I. Mieszaninę ponitracyjną wprowadzono do naczynia zawierającego 150 ml 40 procentowego kwasu siarkowego, podgrzano do 100° i podczas energicznego mieszania dodawano małymi porcjami 120 g pyłu cynkowego. Po 3 godzinach mieszanina w temperaturze 100° mieszaninę przesączono do kolby destylacyjnej, przeprowadzono przez nią strumień pary wodnej dodając 250 g dwutlenku manganu. Wraz z parą wodną oddestylował 2-metylo-1,4-naftochinon. Destylat po ochłodzeniu przesączono i wilgotny zestalony produkt rozpuszczono w celu osuszenia w 50 ml gorącej benzyny ekstrakcyjnej. Roztwór przesączono przez warstwę bezwodnego siarczanu sodowego i oddestylowano benzynę pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość stanowiącą zestalony produkt przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano produkt czysty o temperaturze topnienia 106°, w ilości 70 g. Wydajność czystego 2-metylo-1,4-naftochinonu z 2-metylonaftalenu wyniosła 40% wydajności teoretycznej.

Przykład III. 20 g 2-metylo-1-nitronaftalenu otrzymanego jak w przykładzie I rozpuszczono w 1 litrze etanolu w temperaturze 40°. Roztwór podano działaniu wodoru pod ciśnieniem 3 atm., w obecności niklu Raney'a, aż do ustania pochłaniania wodoru. Następnie roztwór przesączono i odparowano do sucha. Suchą pozostałość rozpuszczono w 250 ml 40 procentowego kwasu siarkowego, ogrzano do 100° i przepuszczano przez nią strumień pary wodnej dodając 40 g dwutlenku manganu. Wraz z parą wodną oddestylował produkt utleniania, który po ochłodzeniu destylatu odsączono od wody i rozpuszczono w 10 ml benzyny ekstrakcyjnej na gorąco. Roztwór osuszono siarczanem sodowym, po czym odpędzono benzynę pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 2-metylo-1,4-naftochinon z wydajnością wynoszącą około 50% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 2-metylo-1,4-naftochinonu z 2-metylonaftalenu, **znamienny tym**, że 2-metylonaftalen poddaje się nitracji, zwłaszcza mieszaninę kwasu azotowego i siarkowego, mieszaninę ponitracyjną względnie wydzielony z niej 2-metylo-1-nitronaftalen redukuje się w znany sposób, mieszaninę poredukcyjną utlenia się dwutlenkiem manganu, wytworzony 2-metylo-1,4-naftochinon oddestylowuje się z mieszaniny poreakcyjnej z parą wodną, a wilgotny produkt rozpuszcza się w hydrofobowym rozpuszczalniku, roztwór osusza i rozpuszczalnik oddestylowuje.