

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y

P A T E N T U T Y M C Z A S O W E G O

78018

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12o, 10

Zgłoszono: 27.06.1972 (P. 156290)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07c 49/66

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 12.05.1975

Twórcy wynalazku: Stefan Marcinkiewicz, Jerzy Mazurczak, Tadeusz Harenza,
Tadeusz Delong

Uprawniony z patentu tymczasowego: Kutnowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Kutno (Polska)

Sposób wytwarzania naftotokoferoli

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania naftotokoferoli o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X oznacza atom wodoru lub grupę acylową, a R oznacza atom wodoru lub grupę metylową. Związki te wykazują wysoką aktywność biologiczną jako witamina E i witamina K, dzięki czemu są potencjalnie bardzo użyteczne jako leki i jako dodatki do pasz dla zwierząt. Naftotokoferole wykazują również wysoką aktywność jako przeciwutleniacze, zapobiegające jełczeniu tłuszczów i innych produktów żywnościowych.

Dotychczas znane sposoby otrzymywania naftotokoferoli polegają na cyklizacji naturalnej lub syntetycznej witaminy K₁. Jednakże wadą tych znanych sposobów jest wysoki koszt materiału wyjściowego.

Stwierdzone, że naftotokoferole o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie, można wytwarzać w prosty sposób, i z dobrymi wydajnościami, jeżeli odpowiedni naftohydrochinon podda się reakcji w podwyższonej temperaturze z fitolem lub izofitolem wobec kwasu mrówkowego. Wynik tej reakcji niemożliwy był do przewidzenia, ponieważ wiadomo, że inne kwasy organiczne, jak na przykład kwas octowy, nie katalizują reakcji fitolu z naftohydrochinonami, lub powodują tylko przyłączenie się cząsteczki fitolu do cząsteczki naftohydrochinonu, jak na przykład kwas szczawiowy lub kwas chlorooctowy, nie mając wpływu na zamknięcie się pierścienia chromanowego.

Najważniejszy spośród naftotokoferoli związek o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X oznacza atom wodoru, a R oznacza grupę metylową, z punktu widzenia zastosowania w lecznictwie i weterynarii ze względu na posiadaną najwyższą aktywność biologiczną z dotychczas znanych związków, jak witamina E, można otrzymać wg wynalazku bezpośrednio na drodze reakcji 2-metylo-1,4-naftohydrochinonu z fitolem lub izofitolem wobec kwasu mrówkowego albo też na drodze reakcji w pierwszym etapie 1,4-naftohydrochinonu z fitolem lub izofitolem wobec kwasu mrówkowego, a w drugim etapie na drodze reakcji chlorometylowania powstałego produktu, a następnie redukcji. W tym celu wg pierwszego wariantu wykonania wynalazku mieszaninę 2-metylo-1,4-naftohydrochinonu, izofitolu i bezwodnego kwasu mrówkowego w środowisku benzenu utrzymuje się w temperaturze wrzenia w ciągu 5–10 godzin, po czym warstwę benzenową wydziela się, oczyszcza, odpędza benzen, pozostałość ekstrahuje metanolem, z roztworu metanolowego odpędza metanol, a pozostałość rozpuszcza

cza w heksanie i powstały roztwór przepuszcza przez kolumnę z tlenkiem glinu. Osadzony w kolumnie produkt wymywa się etanolem. Po odpędzeniu z eluatu etanolu uzyskuje się żółty olej naftotokoferolu o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X oznacza atom wodoru, a R oznacza grupę metylową. Własności chemiczne i fizyczne tego związku nie różnią się od własności naftotokoferolu, otrzymanego na drodze cyklizacji naturalnej witaminy K₁, a opisanego przez L.H. Chen w czasopiśmie: *Nature*, **198**,386(1963).

Według drugiego wariantu wykonania wynalazku najpierw przeprowadza się kondensację 1,4-naftohydrochinonu z fitolem wobec kwasu mrówkowego w środowisku benzenu, a otrzymany produkt tej kondensacji poddaje się następnie reakcji z aldehydem mrówkowym wobec stężonego kwasu solnego, po czym redukcji za pomocą pyłu cynkowego i kwasu solnego lub chlorku cynawego i kwasu solnego.

Zaletą tego wariantu wykonania wynalazku jest to, że 1,4-naftohydrochinon jest łatwo dostępny, a przy tym tani, a poza tym wydajność procesu wynosi około 70%.

Według wynalazku naftotokoferole wyodrębnia się z mieszanin poreakcyjnych przez odparowanie rozpuszczalnika i ekstrakcję pozostałości 95-procent. metanolem, w którym te naftotokoferole rozpuszczają się, podczas gdy uboczne produkty reakcji pozostają nierozpuszczone w postaci gęstego oleju, który usuwa się z metanolewego roztworu przez zdekantowanie lub odsączenie. Po oddestylowaniu metanolu uzyskuje się produkty o wysokim stopniu czystości.

Otrzymywane produkty według wynalazku można również wyodrębnić z mas poreakcyjnych na drodze destylacji molekularnej, chromatografii kolumnowej itp.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej istotę wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Mieszaninę 10 g 2-metylo-1,4-naftohydrochinonu, 2 g izofitolu, 50 ml bezwodnego kwasu mrówkowego i 50 ml suchego benzenu ogrzewa się przy mieszaniu w temperaturze wrzenia środowiska reakcji pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 dni. Po tym czasie i po rozwarstwieniu się mieszaniny poreakcyjnej wyodrębnia się górną warstwę benzenową, przemywa ją wodą, osusza siarczanem sodowym, roztwór przesącza i z przesączu oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml 95-procent. metanolu w temperaturze 50°C, a następnie roztwór oziębia się do temp. około 5°C i wydzielony olej odsącza, a z przesączu oddestylowuje rozpuszczalnik i pozostałość rozpuszcza się w 50 ml heksanu. Otrzymany roztwór przepuszcza się przez kolumnę, wypełnioną 100 g tlenku glinu o aktywności I w skali Brockmana, po czym przemywa za pomocą 100 ml heksanu i na koniec osadzony produkt eluuje za pomocą 50 ml etanolu. Uzyskany eluat etanolowy zatęża się i po odpędzeniu resztek rozpuszczalnika uzyskuje się 1,2 g naftotokoferolu o wzorze przedstawionym na rysunku w którym X oznacza atom wodoru, a R oznacza grupę metylową, w postaci żółtego oleju.

Przykład II. Mieszaninę 4 g 1,4-naftohydrochinonu, 2 g fitolu, 50 ml bezwodnego kwasu mrówkowego i 50 ml suchego benzenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia środowiska reakcji w ciągu 7 godzin przy ciągłym mieszaniu. Po tym czasie masę poreakcyjną schładza się do temperatury pokojowej i po jej rozwarstwieniu się wyodrębnia warstwę benzenową, myje wodą, osusza za pomocą bezwodnego siarczanu sodowego, przesącza i z przesączu oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml 95-procent. metanolu w temperaturze 50°C, roztwór po ochłodzeniu przesącza się. Z przesączu oddestylowuje się rozpuszczalnik pozostałość stanowi 3,05 g naftotokoferolu o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X i R oznaczają atomy wodoru. Czystość i tożsamość tego związku potwierdza się metodą chromatografii bibulowej o odwróconych fazach w systemie: olej parafinowy – 75 procent. etanol, w którym otrzymana substancja dała jedną plamkę o wartości $R_f = 0,47$, zgodnie z wartością R_f , obliczoną z prawa Martina dla naftotokoferolu o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X i R oznaczają atomy wodoru.

Przykład III. 3 g naftotokoferolu o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X i R oznaczają atomy wodoru, otrzymanego wg. przykładu II, rozpuszcza się w 30 ml eteru etylowego, dodaje 10 ml stężonego kwasu solnego oraz 2 ml 30-procent. formaliny, a następnie miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, po czym dodaje 10 ml stężonego kwasu solnego i 5 g pyłu cynkowego i miesza jeszcze w ciągu 30 minut. Po tym czasie warstwę eterową wyodrębnia się, myje wodą, suszy bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza i z przesączu odpędza rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml 95 procent. metanolu w temp. 50°C, po czym roztwór chłodzi do temperatury pokojowej i nierozpuszczalny olej odsącza. Z przesączu oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość stanowi 3,4 g czystego naftotokoferolu o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X oznacza atom wodoru, a R oznacza grupę metylową.

Przykład IV. 3 g naftotokoferolu o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X i R oznaczają atomy wodoru, otrzymanego według przykładu II, rozpuszcza się w 30 ml eteru etylowego, dodaje 10 ml stężonego kwasu solnego, 2 ml 30 procent. formaliny i 4 g dwuwodzianu chlorku cynawego i miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 4 godzin. Po tym czasie wyodrębnia się warstwę eterową, z której powstały produkt wydziela się metodą, opisaną w przykładzie III. Uzyskuje się 1,7 g naftotokoferolu o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X oznacza atom wodoru, a R oznacza grupę metylową.

Przykład V. 1,2 g naftotokoferolu, otrzymanego w przykładach I, III lub IV, o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X oznacza atom wodoru o R oznacza grupę metylową, rozpuszcza się w 20 ml pirydyny i dodaje 2 ml bezwodnika kwasu octowego. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik. Uzyskuje się octan naftotokoferolu o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X oznacza grupę acetylową, a R oznacza grupę metylową, ze 100-procent. wydajnością. Strukturę tego związku potwierdza się za pomocą analizy elementarnej oraz widma w podczerwieni.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania naftotokoferoli o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X oznacza atom wodoru lub grupę acylową, a R oznacza atom wodoru lub grupę metylową, **znamienny tym**, że 2-metylo-1,4-naftohydrochinon lub 1,4-naftohydrochinon poddaje się reakcji z fitolem lub izofitolem w obecności kwasu mrówkowego w temperaturze 50–100°C w ciągu 5–10 godzin w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, jak na przykład benzenu, a z masy poreakcyjnej wydziela się górną warstwę organiczną, po czym odpędza z niej rozpuszczalnik i pozostały osad rozpuszcza w gorącym metanolu, powstały roztwór chłodzi do temperatury około 5°C, przesącza i z przesączu, odpędza metanol, zaś pozostałość w przypadku otrzymania 2-metylo-1,4-naftotokoferolu rozpuszcza w heksanie i powstały roztwór przepuszcza przez kolumnę z tlenkiem glinu, z którego następnie produkt eluuje etanolem i z roztworu etanolowego odpędza etanol, natomiast w przypadku otrzymania 1,4-naftotokoferolu pozostałość rozpuszcza się w eterze etylowym i poddaje reakcji z formaliną wobec kwasu solnego i redukcji za pomocą pyłu cynkowego lub chlorku cynawego, po czym wydziela warstwę eterową, myje ją i odpędza eter, a pozostałość rozpuszcza w metanolu, z roztworu odpędza metanol, przy czym w obu przypadkach uzyskane produkty ewentualnie acyluje się w środowisku pirydyny w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces chlorometylowania i redukcji prowadzi się w temperaturze 10–30°C w ciągu 1–4 godzin.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się metanol zawierający 3–10% wody.

