



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.³: C 07 C 50/14

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



FASCICULE DU BREVET A5

11

635 562

21 Numéro de la demande: 1994/79

22 Date de dépôt: 01.03.1979

30 Priorité(s): 04.03.1978 JP 53-24057
04.03.1978 JP 53-24058

24 Brevet délivré le: 15.04.1983

45 Fascicule du brevet
publié le: 15.04.1983

73 Titulaire(s):
Wakunaga Yakuhin Kabushiki Kaisha,
Osaka-shi/Osaka-fu (JP)

72 Inventeur(s):
Iwao Tabushi, Kyoto-shi/Kyoto-fu (JP)
Hiroyuki Sugimoto,
Hiroshima-shi/Hiroshima-ken (JP)
Akira Yazaki, Takata-gun/Hiroshima-ken (JP)

74 Mandataire:
William Blanc & Cie conseils en propriété
industrielle S.A., Genève

54 Procédé de fabrication de vitamines K(1) et K(2).

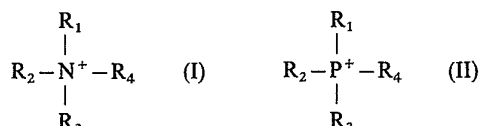
57 On prépare un hydroprécurseur de vitamine K₁ ou K₂ par alkylation de la méthyl-2- hydronaphtoquinone-1,4 (composé A) par un agent d'alkylation (composé B) choisi parmi le bromure de phytyle, le bromure d'isophytyle, le bromure de géranyle, le bromure de farnésyle, le bromure de géranylgéranyle et les chlorures correspondants.

L'alkylation est effectuée au sein d'un milieu réactionnel composé de deux phases distinctes : une phase aqueuse, renfermant une solution aqueuse d'une base alcaline, et une phase organique contenant un solvant organique hydrophobe. On utilise, un sel d'ammonium quaternaire ou un sel de tétraalkyl-phosphonium comme catalyseur, pour accélérer la migration des anions du composé A de la phase aqueuse vers la phase organique qui renferme le composé B. De préférence, on forme une émulsion de l'une des deux phases du milieu réactionnel dans l'autre phase. On obtient une vitamine K₁ ou K₂ par oxydation de l'hydroprécurseur correspondant.

Ce procédé présente, sur les procédés connus de préparation de vitamine K₁ ou K₂ l'avantage d'être plus simple que ces procédés et d'avoir un rendement supérieur grâce à la suppression de la formation de produits de réactions secondaires.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un hydroprécurseur de vitamine K₁ ou K₂, caractérisé par le fait que l'on fait réagir la méthyl-2-hydro-naphtoquinone-1,4 avec un composé (B) choisi dans le groupe consti-
 5 tué par le bromure de phytyle, le bromure d'isophytyle, le bromure de géranyle, le bromure de farnésyle, le bromure de géranylgeranyle et les chlorures correspondants, au sein d'un milieu réactionnel com-
 prenant une phase aqueuse, renfermant une solution aqueuse d'une
 base alcaline, et une phase huileuse contenant un solvant organique
 hydrophobe, en présence d'un sel comprenant un ion ammonium
 quaternaire représenté par la formule (I) ou un ion tétraalkylphos-
 phonium représenté par la formule (II):



où R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un groupe alkyle ou aryle
 renfermant 1 à 20 atomes de carbone, la somme des nombres des ato-
 mes de carbone dans les groupes R₁, R₂, R₃ et R₄ étant au moins
 égale à 12.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que la
 phase qui renferme ladite solution aqueuse de base alcaline ou la
 phase qui contient ledit solvant organique hydrophobe est dispersée
 dans l'autre de ces deux phases.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le-
 dit ion ammonium quaternaire est l'un des ions suivants: triéthylm-
 thylammonium, tétrabutylammonium, benzyltriéthylammonium,
 hexyltriéthylammonium, octyltriéthylammonium, décyltriéthylam-
 monium, dodécyltriéthylammonium et cétyltriméthylammonium.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le-
 dit solvant organique est choisi parmi le chloroforme, le chlorure de
 méthylène, le dichloro-1,2-éthane, le diéthyléther, l'acétate d'éthyle et
 le benzène.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le-
 dit milieu réactionnel a un pH de 9 à 14.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, pour la prépara-
 tion de l'hydroprécurseur d'une vitamine K₁, caractérisé par le fait
 que le composé (B) est le bromure de phytyle ou le bromure d'iso-
 phytyle.

7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, pour la prépara-
 tion de l'hydroprécurseur de la vitamine K₂ (10), caractérisé par le
 fait que le composé (B) est le bromure de géranyle.

8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, pour la prépara-
 tion de l'hydroprécurseur de la vitamine K₂ (15) ou de celui de la vi-
 tamine K₂ (20), caractérisé par le fait que le composé (B) est, respec-
 tivement, le bromure de farnésyle ou le bromure de géranylgranyle.

9. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé par le
 fait que ledit sel est un sel d'ammonium quaternaire.

10. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé par le
 fait que ledit sel est un sel de tétraalkylphosphonium.

11. Utilisation de l'hydroprécurseur, obtenu par le procédé selon
 l'une des revendications 1 à 10, pour la préparation de vitamine K₁
 ou K₂, caractérisé par le fait que l'on oxyde ledit hydroprécurseur de
 manière à le transformer en vitamine K₁ ou K₂.

La présente invention concerne la fabrication de vitamines K₁ et
 de vitamines K₂. Plus précisément, la présente invention a pour objet
 un procédé de préparation de précurseurs de vitamines K₁ et K₂, ces
 précurseurs étant transformés en vitamines par oxydation, ce pro-
 cédé consistant à effectuer l'alkylation de la méthyl-2-hydro-
 naphtoquinone-1,4 par un agent d'alkylation spécifique.

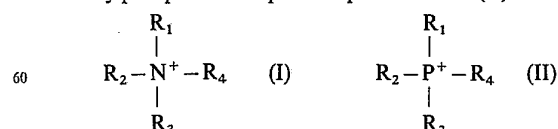
On savait jusqu'à présent que, en général, on peut préparer une
 vitamine K₁ en condensant la méthyl-2-hydronaphtoquinone-1,4
 avec le phytol, l'isophytol ou des dérivés de ces composés, cette con-
 densation étant effectuée par chauffage dans un solvant organique,
 en présence d'un catalyseur acide tel que l'acide oxalique ou un éthé-
 rate du trifluorure de bore, de manière à préparer un hydroprécurseur
 de la vitamine, cet hydroprécurseur étant ensuite oxydé au moyen
 d'un agent oxydant minéral tel que le bioxyde de manganèse ou
 l'oxyde d'argent de manière à le transformer en vitamine K₁. Toute-
 fois, ce procédé présente l'inconvénient d'avoir un très faible rende-
 ment en vitamine K₁ à cause de la production de méthyl-2-phytyl-2-
 dihydro-2,3-naphtoquinone-1,4, à titre de produit de réaction secon-
 daire, en une quantité approximativement égale à celle de la vita-
 mine K₁.

15 En vue de pallier cet inconvénient, on a effectué l'acylation du
 groupe hydroxyle en position 1 pour empêcher la formation du pro-
 duit de réaction secondaire. Cette manière de procéder présente cep-
 pendant l'inconvénient de nécessiter d'effectuer la synthèse de
 l'acyloxy-4-méthyl-3-naphtol-1 qui est compliquée et dont le rende-
 ment est faible. En outre, le produit de condensation ainsi obtenu
 doit être hydrolysé au moyen d'une base alcaline, car il est sous la
 forme d'un demi-ester. Dans le même but, on a également proposé
 un procédé utilisant le méthyl-2-naphtohydroquinone-1,4-ditétra-
 hydropyrannyléther. Dans ce procédé, le rendement en vitamine K₁
 n'est pas très élevé malgré l'utilisation d'un groupe protecteur coûteux,
 le dihydro-2,3-pyranne, et il est nécessaire d'effectuer soigneuse-
 ment la déshydratation du solvant utilisé et la purification du cataly-
 seur.

On sait également que l'on peut effectuer la synthèse de la vita-
 mine K₂ (10) par condensation d'un sel monopotassique de la
 méthyl-2-hydronaphtoquinone-1,4 avec le bromure de géranyle par
 chauffage dans le toluène. La mise en œuvre de ce procédé est compli-
 quée et, dans le cas où l'on utilise un catalyseur acide, il se forme un
 produit de réaction secondaire, la méthyl-2-géranyl-2-dihydro-2,3-
 naphtoquinone-1,4, ce qui abaisse le rendement de la réaction à 20%.

On a également proposé un procédé selon lequel on effectue la
 condensation d'un halogénure de méthyl-2-dialcoxy-1,4-naphtalène
 en présence d'un complexe π -allylnickel ainsi qu'un procédé selon le-
 quel on effectue la synthèse d'une métaquinone à partir du méthyl-
 2-dialcoxy-1,4 naphtalène et on condense la métaquinone avec un
 halogénure d'allyle. Tous ces procédés de synthèse comprennent un
 grand nombre d'opérations et doivent être effectués en l'absence
 d'eau, ce qui nécessite une surveillance précise du déroulement des
 diverses étapes de ces procédés.

45 L'invention a pour but de fournir un procédé permettant la pré-
 paration de vitamines K₁ ou K₂ tout en éliminant les inconvénients
 des procédés connus qui viennent d'être mentionnés. A cet effet, le
 procédé selon l'invention est caractérisé par le fait que l'on fait réagir
 la méthyl-2-hydronaphtoquinone-1,4 avec un composé (B) choisi
 dans le groupe constitué par le bromure de phytyle, le bromure d'iso-
 phytyle, le bromure de géranyle, le bromure de farnésyle, le bromure
 de géranylgeranyle et les chlorures correspondants, au sein d'un mi-
 lieu réactionnel comprenant une phase aqueuse, renfermant une solu-
 tion aqueuse d'une base alcaline, et une phase huileuse contenant un
 solvant organique hydrophobe, en présence d'un sel comprenant un
 ion ammonium quaternaire représenté par la formule (I) ou un ion
 tétraalkylphosphonium représenté par la formule (II).



où R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un groupe alkyle ou aryle
 renfermant 1 à 20 atomes de carbone, la somme des nombres des ato-
 mes de carbone dans les groupes R₁, R₂, R₃ et R₄ étant au moins
 égale à 12.

Ainsi, conformément à ce procédé, on utilise la méthyl-2-hydro-
 naphtoquinone-1,4 comme composé de départ fournissant une struc-

ture naphtoquinone qui constitue le squelette de la molécule des vitamines K₁ ou K₂, et on effectue l'alkylation de ce composé en position 3 de manière à former un hydroprécurseur de vitamines K₁ ou K₂. Cette alkylation est effectuée dans un milieu de réaction comportant 2 phases et consistant en une solution aqueuse d'une base alcaline et en un solvant organique hydrophobe, en présence d'un sel d'ammonium quaternaire ou de tétraalkylphosphonium.

Par oxydation de l'hydroprécurseur, on forme une structure naphtoquinone, ce qui permet d'obtenir une vitamine K₁ ou une vitamine K₂.

Les composés de départ utilisés pour la mise en œuvre du procédé selon l'invention sont les suivants: (A) la méthyl-2-hydronaphtoquinone-1,4, et (B) un composé choisi dans le groupe constitué par le bromure de phytyle, le bromure d'isophytyle, le bromure de géranyle, le bromure de farnésyle, le bromure de géranylgeranyle et les chlorures correspondants. On utilise donc toujours le composé (A), c'est-à-dire la méthyl-2-hydronaphtoquinone-1,4, mais on choisit le composé (B) selon le type de vitamine à préparer. Pour préparer une vitamine K₁, on utilise comme composé (B) le bromure de phytyle ou le bromure d'isophytyle. Pour préparer la vitamine K₂ (10), on utilise le bromure de géranyle. Pour préparer la vitamine K₂ (15) et la vitamine K₂ (20), on utilise respectivement le bromure de farnésyle et le bromure de géranylgeranyle. Bien que l'on puisse utiliser également les chlorures, il est préférable d'utiliser les bromures.

Les quantités du composé (A) et du composé (B) que l'on utilise ne sont pas particulièrement critiques et, du point de vue théorique, ces quantités peuvent être choisies de manière à correspondre au rapport stœchiométrique. Toutefois, il est habituellement préférable d'utiliser le composé (A) en proportion molaire de 1 à 5, par rapport à la quantité de composé (B). Le milieu réactionnel dans lequel on effectue la réaction du composé (A) avec le composé (B) est constitué par un mélange hétérogène de deux phases comprenant: 1) une phase aqueuse renfermant une solution aqueuse d'une base alcaline, et 2) une phase huileuse contenant un solvant organique hydrophobe.

Au cours de la réaction qui s'effectue lors de la mise en œuvre du procédé selon l'invention, on considère que le transfert de matière entre les deux phases du milieu réactionnel présente une certaine importance, comme décrit ci-dessous, bien que cette hypothèse ne limite en rien l'invention. En conséquence, il est préférable que ces deux phases ne soient pas présentes uniquement sous forme de couches mais, plutôt, que l'une de ces deux phases soit dispersée au sein de l'autre. Il est donc préférable de soumettre le milieu réactionnel constitué par les deux phases à une agitation suffisamment énergique. Le milieu réactionnel contient un sel d'ammonium quaternaire ou de tétraalkylphosphonium qui peut avoir une certaine activité en tant qu'agent tensio-actif. Par conséquent, lorsque l'on agite convenablement le milieu réactionnel comprenant deux phases, il se forme habituellement une émulsion.

Le caractère hydrophobe du solvant organique que l'on utilise doit être suffisamment marqué pour permettre la formation d'une phase huileuse distincte de la solution aqueuse de base alcaline. Dans le milieu réactionnel utilisé lors de la mise en œuvre du procédé et selon l'invention, le solvant organique hydrophobe doit également être capable de dissoudre, au moins partiellement et de manière désirée, l'hydroprécurseur de vitamine K₁ ou K₂ résultant de la réaction.

Dans la limite où les conditions indiquées ci-dessus sont satisfaites, on peut utiliser n'importe quel solvant organique. Par exemple, on peut utiliser les solvants suivants: hydrocarbure, en particulier hydrocarbure aromatique tel que le pentane, l'hexane, le benzène, le toluène et le xylène; les hydrocarbures halogénés comme le chloroforme, le chlorure de méthylène, le dichloro-1,2-éthane et le monochlorobenzène; éthers comme l'éther éthylique, l'anisole; esters comme l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle et le benzoate d'éthyle. Parmi ces solvants, on utilise de préférence le chloroforme, le chlorure de méthylène, le dichloro-1,2-éthane, le diéthyléther, l'acétate d'éthyle, le benzène, le toluène et le xylène.

La solution aqueuse de base alcaline qui constitue l'autre phase du milieu réactionnel peut être une solution aqueuse de n'importe

quelle base alcaline appropriée soluble dans l'eau. On peut notamment utiliser comme base alcaline soluble dans l'eau les hydroxydes, carbonates et borates de métaux alcalins, en particulier de sodium et de potassium. De manière générale, on peut utiliser une base alcaline minérale. Par exemple, on peut utiliser une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ou d'hydroxyde de potassium. La concentration et la quantité de solution aqueuse de base alcaline dépendent de différents paramètres et ne peuvent pas être déterminées de manière simple. Cependant, il est préférable d'ajuster la concentration et la quantité de cette solution de manière que le pH du milieu réactionnel, c'est-à-dire le pH de la phase aqueuse, ait une valeur de 9 à 14, de préférence voisine de 14. Habituellement, on ajoute la solution aqueuse de base alcaline en proportion correspondant à 1 à 100 parties en volume, à 100 parties en volume du solvant organique mentionné ci-dessus, et, lorsque l'on agite convenablement le mélange ainsi obtenu, il se forme une émulsion.

Le sel comprenant l'ion d'ammonium quaternaire représenté par la formule (I) que l'on peut utiliser dans le milieu réactionnel, lors de la mise en œuvre du procédé selon l'invention, joue le rôle de catalyseur migrant d'une phase à l'autre. A défaut d'utiliser un sel comprenant un tel ion ammonium quaternaire, il se forme, lors de la mise en œuvre du procédé, des produits de réaction secondaire, tels que la méthyl-2-phytyl-2-dihydro-2,3-naphtoquinone-1,4 et la méthyl-2-géranyl-2-dihydro-2,3-naphtoquinone-1,4 en quantité correspondant à deux ou trois fois la quantité de vitamine K₁ ou de vitamine K₂, ce qui se traduit par un très faible rendement de la réaction. Au contraire, lorsque l'on utilise un sel comprenant un ion ammonium quaternaire, lors de la mise en œuvre du procédé selon l'invention, la réaction se déroule rapidement et la formation des produits des réactions secondaires indiquées ci-dessus est empêchée, ce qui permet l'obtention de vitamine K₁ ou de vitamine K₂ avec un rendement élevé. On pense que les raisons de ce phénomène sont les suivantes: lorsqu'un sel contenant l'ion ammonium quaternaire indiqué ci-dessus est présent dans le milieu réactionnel, l'anion de ce sel (par exemple un ion halogénure) est échangé avec l'anion de la méthyl-2-hydronaphtoquinone-1,4 qui se forme dans la solution aqueuse de la base alcaline et l'anion de la méthyl-2-hydronaphtoquinone-1,4 migre dans la phase organique pour constituer l'ion de polarité opposée à l'ion ammonium quaternaire. C'est pourquoi l'anion de la méthyl-2-hydronaphtoquinone-1,4 formé dans la phase aqueuse réagit rapidement avec le bromure de phytyle, le bromure d'isophytyle, le bromure de géranyle, le bromure de farnésyle ou le bromure de géranylgeranyle, qui sont de nature hydrophobe, dans la phase organique, ce qui permet l'obtention de vitamine K₁ ou de vitamine K₂ avec un rendement élevé. Comme sel comprenant l'ion ammonium quaternaire représenté par la formule (I), qui joue le rôle de catalyseur migrant entre les deux phases et permettant de transférer rapidement l'anion de la méthyl-2-hydronaphtoquinone-1,4 de la solution aqueuse de base alcaline à la phase organique, comme décrit ci-dessus, on peut utiliser différents sels. Par exemple, parmi les sels appropriés, on peut citer les sels de trioctylméthylammonium, comme le chlorure de trioctylméthylammonium, les sels de tétrabutylammonium comme le bromure de tétrabutylammonium, et les sels de benzyltriéthylammonium comme le bromure de benzyltriéthylammonium. On peut également utiliser le bromure d'hexyltriéthylammonium, le bromure d'octyltriéthylammonium, le bromure de décyltriéthylammonium, le bromure de dodécyltriéthylammonium et le bromure de cétyltriméthylammonium.

Outre les halogénures tels que les chlorures et les bromures décrits ci-dessus, on peut utiliser des sulfates, des nitrates, des acétates, etc., pour former l'anion du sel d'ammonium quaternaire.

La quantité de ces sels comprenant l'ion d'ammonium quaternaire mentionné ci-dessus que l'on peut utiliser lors de la mise en œuvre du procédé selon l'invention n'est pas particulièrement critique, et cette quantité peut être choisie de manière appropriée en fonction de différents paramètres. Il est cependant préférable d'utiliser une quantité de sels correspondant à 1/20 à 1 équivalent molaire, plus

particulièrement 1/15 à 1/5 équivalent molaire par rapport au composé (B).

Les sels de tétraalkylphosphonium qui peuvent être utilisés dans le milieu réactionnel lors de la mise en œuvre du procédé selon l'invention ont un cation représenté par la formule (II).

Les conditions de mise en œuvre décrites ci-dessus à propos du sel d'ammonium quaternaire sont également valables dans le cas où l'on utilise un sel de tétraalkylphosphonium, mis à part la nature du sel utilisé.

Comme sels de tétraalkylphosphonium, on peut, par exemple, utiliser des sels de tétrabutylphosphonium comme le chlorure de tétrabutylphosphonium et le bromure de tétrabutylphosphonium; des sels de trioctylméthylphosphonium comme le bromure de trioctylméthylphosphonium; des sels de trioctyléthylphosphonium comme le bromure de trioctyléthylphosphonium.

Lors de la mise en œuvre du procédé selon l'invention, il est préférable d'effectuer sous agitation la réaction d'alkylation du composé (A) par le composé (B) en utilisant les composés de départ, les catalyseurs et les solvants indiqués ci-dessus. Il est cependant souhaitable de purger le récipient dans lequel on effectue la réaction au moyen d'un gaz inerte tel que l'azote et l'argon, afin d'éviter une oxydation superflue au cours de la réaction. La température de réaction n'est pas particulièrement critique, mais une température de 10 à 80°C, de préférence 30 à 60°C, permet l'obtention d'un résultat particulièrement favorable. La durée de réaction peut être de 30 min à 30 h, et elle est de préférence de 1 à 20 h.

Comme décrit ci-dessus, le produit obtenu en effectuant l'alkylation du composé (A) par le composé (B) est un hydroprécurseur de vitamines K₁ ou de vitamines K₂. L'oxydation de cet hydroprécurseur permet l'obtention de vitamines K₁ ou de vitamines K₂.

On peut effectuer cette oxydation de toutes manières appropriées permettant l'oxydation d'hydronaphtoquinone en naphtoquinone. Dans ce cas, il y a lieu de veiller à ce que le groupement qui contient des liaisons non saturées, et qui provient du composé (B), ne soit pas oxydé.

Par exemple, on peut effectuer cette oxydation de manière chimique, au moyen d'un oxyde tel que l'oxyde d'argent et le bioxyde de manganèse. On peut également effectuer cette oxydation par l'air. L'oxydation chimique s'effectue de manière relativement aisée. Par exemple, cette oxydation peut être effectuée en mettant en contact l'oxyde d'argent avec l'hydroprécurseur à une température de l'ordre de 0 à 60°C, de préférence 20 à 40°C, pendant une durée de l'ordre de 10 à 60 min, de préférence 15 à 30 min. Des exemples des conditions d'oxydation par l'oxyde d'argent sont décrites dans les publications suivantes: Clinton, Snyder et Rapoport, «J. Am. Chem. Soc.», vol. 96, 8046 (1974) et Tabushi, Fujita et Kawakubo, «J. Am. Chem. Soc.», vol. 99, 6456 (1977).

On peut effectuer l'oxydation par l'air en envoyant un courant d'air ou en faisant barboter de l'air dans une solution de l'hydroprécurseur à une température de 0 à 80°C, de préférence 20 à 30°C, pendant 5 à 30 h, de préférence 15 à 25 h. Comme décrit ci-dessus, la réaction de condensation entre le composé (A) et le composé (B) se déroule rapidement et permet d'obtenir une vitamine K₁ ou une vitamine K₂ de grande pureté, avec un rendement élevé.

En vue de décrire de manière plus complète la mise en œuvre et le résultat du procédé selon l'invention, des exemples détaillés de mise en œuvre de ce procédé vont maintenant être donnés, étant bien entendu que ces exemples sont purement illustratifs et qu'ils ne limitent nullement la portée de l'invention.

Exemple 1:

On ajoute 10 g de bromure de phytyle, 15 g de méthyl-2-hydronaphtoquinone-1,4 et 3 g de chlorure de trioctylméthylammonium à 300 ml de chloroforme contenu dans un récipient, et l'on ajoute ensuite 10 ml d'une solution aqueuse à 20% d'hydroxyde de sodium au contenu de ce récipient, en remplaçant par de l'argon l'atmosphère du récipient. On chauffe le mélange ainsi obtenu à une température de 60°C tout en l'agitant énergiquement pendant

30 min, en le maintenant à cette température. Après la fin de la réaction, on refroidit le mélange réactionnel à la température ambiante et on l'acidifie par adjonction de 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 5%.

On agite ensuite, pendant 10 min, le mélange ainsi obtenu et on sépare la couche de chloroforme. On lave ensuite deux fois cette couche de chloroforme avec des fractions de 100 ml d'eau et on la sèche sur sel de Glauber (sulfate de sodium). Après quoi on ajoute 20 g d'oxyde d'argent à la matière ainsi obtenue par séchage et l'on agite pendant 15 min le mélange ainsi obtenu de manière à oxyder cette matière. On filtre le mélange résultant de cette oxydation et on élimine le solvant par distillation. On purifie le résidu par chromatographie sur 800 g de gel de silice (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle: 15/1), ce qui permet d'obtenir 6,4 g (51%) de vitamine K₁. Le produit pur ainsi obtenu a un coefficient d'extinction E_{1cm}^{1%} = 419 (248 nm, dans l'isooctane) et un spectre d'absorption infrarouge coïncidant avec celui d'un échantillon obtenu par synthèse selon un procédé connu.

Exemple 2:

On prépare 5,6 g (rendement 45%) de vitamine K₁, en procédant de la manière décrite dans l'exemple 1, mais en effectuant la réaction à la température ambiante et avec une durée de réaction de 4 h.

Exemple 3:

On prépare 4,1 g (rendement 33%) de vitamine K₁, en procédant de la manière décrite dans l'exemple 1, mais en utilisant 2,5 g de bromure de tétrabutylammonium au lieu de chlorure de trioctylméthylammonium.

Exemple 4:

On prépare 4,1 g (rendement 33%) de vitamine K₁, en procédant de la manière décrite dans l'exemple 1, mais en utilisant 300 ml de dichloro-1,2-éthane au lieu de chloroforme et en effectuant la réaction à une température de 80°C.

Exemple 5:

On prépare 3,3 g (rendement 27%) de vitamine K₁, en procédant de la manière décrite dans l'exemple 1, mais en utilisant 300 ml de benzène au lieu de chloroforme et en effectuant la réaction à 80°C.

Exemple 6:

On prépare 5,5 g (rendement 44%) de vitamine K₁, en procédant de la manière décrite dans l'exemple 1, mais en utilisant 10 g de bromure d'isophytyle au lieu de bromure de phytyle.

Exemple 7:

On ajoute 6 g de bromure de géranyle, 15 g de méthyl-2-hydronaphtoquinone-1,4 et 3 g de chlorure de trioctylméthylammonium à 300 ml de chloroforme contenu dans un récipient et on ajoute ensuite 50 ml d'une solution aqueuse à 4% d'hydroxyde de sodium au contenu de ce récipient après avoir remplacé par l'argon l'atmosphère du récipient. On chauffe à 60°C le mélange ainsi obtenu et on l'agite vigoureusement pendant 30 min en le maintenant à cette température. Après la fin de la réaction, on refroidit le mélange ainsi obtenu à la température ambiante et on l'acidifie au moyen de 100 ml d'une solution à 5% d'acide chlorhydrique.

On agite ensuite le mélange pendant 10 min et on sépare la couche de chloroforme. On lave deux fois cette couche de chloroforme avec des portions de 100 ml d'eau et on la sèche sur sel de Glauber. On ajoute ensuite 20 g d'oxyde d'argent à la matière ainsi obtenue après séchage et on agite le mélange pendant 15 min pour provoquer l'oxydation de cette matière. On filtre le mélange résultant de cette oxydation et on élimine le solvant par distillation. On purifie le résidu par chromatographie sur 600 g de gel de silice (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle: 15/1), ce qui permet d'obtenir 2,5 g (rendement 30%) de vitamine K₂ (10).

Le produit purifié ainsi obtenu a un spectre d'absorption infrarouge présentant des pics d'absorption à 2940 cm^{-1} , 1640 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1595 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 1380 cm^{-1} et 1300 cm^{-1} . Ce spectre d'absorption coïncide avec celui d'un échantillon obtenu par synthèse selon un procédé connu.

Exemple 8:

On ajoute 10 g de bromure de phytyle, 15 g de méthyl-2-hydro-naphtoquinone-1,4 et 3 g de bromure de tétrabutylphosphonium à 300 ml de chloroforme contenu dans un récipient et on ajoute ensuite 10 ml d'une solution aqueuse à 20% d'hydroxyde de sodium au contenu de ce récipient, après avoir remplacé l'atmosphère à l'intérieur de ce récipient par de l'argon. On chauffe le mélange ainsi obtenu à 60°C et on l'agite vigoureusement pendant 30 min en le maintenant à cette température. Après la fin de la réaction, on refroidit le mélange réactionnel à la température ambiante et on l'acidifie par adjonction de 100 ml d'une solution à 5% d'acide chlorhydrique.

On agite ensuite, pendant 10 min, le mélange ainsi obtenu et on sépare la couche de chloroforme. On lave ensuite deux fois cette couche de chloroforme au moyen de fractions de 100 ml d'eau et on la sèche sur sel de Glauber. Après quoi on ajoute 20 g d'oxyde d'argent à la substance ainsi séchée, et on agite le mélange pendant 15 min de manière à oxyder cette substance. On filtre le mélange résultant de cette oxydation et on élimine le solvant par distillation. On purifie le résidu par chromatographie sur 800 g de gel de silice (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle: 15/1), ce qui permet d'obtenir 4,3 g (34%) de vitamine K_1 .

Le produit purifié ainsi obtenu a un coefficient d'extinction $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 419$ (248 nm, dans l'isooctane) et un spectre d'absorption infrarouge coïncidant avec celui d'un échantillon obtenu par synthèse selon un procédé connu.

Dans les sels de tétraalkylphosphonium, les groupes R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont de préférence des groupes alkyles.