

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 21.II.1968 (P 115 274)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Opublikowano: 25.IX.1970

Kl. 12 o, 10

MKP C 07 c, 49/66

UKD

Współtwórcy wynalazku: Leon Krupiński, Andrzej Pac

Właściciel patentu: Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przed-  
siębiorstwo Państwowe, Warszawa (Polska)

## Sposób wytwarzania 2-metylo-1,4-naftochinonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania farmakopealnie czystego 2-metylo-1,4-naftochinonu, znanego pod nazwą witaminy K<sub>3</sub>, drogą utleniania 2-metylnaftalenu.

Na podstawie takich publikacji, jak Ullm. 13, 718(1962), B. 29 2806(1896), Blst. 9. 791(1926), B. 1. 125, A.144. 73 wiadomo, że reakcja utleniania 2-metylnaftalenu w kwaśnym środowisku, zwłaszcza przy zastosowaniu związków chromu, jako utleniaczy, prowadzi prawie wyłącznie w kierunku uzyskania kwasu ftalowego.

Znane są liczne sposoby prowadzenia tego procesu w specyficznych, specjalnie dostosowanych i dla tych sposobów charakterystycznych warunkach technicznych, zapewniające również uzyskiwanie pewnych ilości 2-metylo-1,4-naftochinonu.

Sposoby te charakteryzują się przede wszystkim ścisłym uzależnieniem rodzaju metod rozdziału wieloskładnikowej mieszaniny produktów utleniania od warunków technicznych, w których dokonano tego utleniania, a ponadto różnią się zasadniczo zakresami stosowanych temperatur, stężeniami kwasu chromowego oraz rodzajami kompozycji środowisk reakcyjnych. I tak na przykład według opisu patentowego ZSRR nr 66 489 wytwarza się 2-metylo-1,4-naftochinon przez utlenianie 2-metylnaftalenu w stosunkowo wysokiej temperaturze 92–95°C stosując niskie stężenie kwasu chromowego, około 12% wagowych, wskutek czego nie mogą wykrystalizować produkty utleniania w cza-

2

sie trwania reakcji i ulegają dalej posuniętem, bardziej egzotermicznym przemianom, przy czym przebieg procesu utleniania jest lawinowy, niemożliwy do opanowania, groźny zatem dla aparatury i obsługi.

Według innego znanego sposobu postępuje się tak, że rozpuszcza się 12% wagowych 2-metylnaftalenu w kwasie octowym lodowatym, wlewa do uzyskanego roztworu w temperaturze 0–20°C mieszaninę utleniającą składającą się z 42% wagowych kwasu octowego, 16% wagowych wody i 42% wagowych trójtlenku chromu, otrzymaną po 8-godzinnym mieszaniu składników w pokojowej temperaturze, następnie ogrzewa się masę reakcyjną do temperatury 60–70°C, natychmiast chłodzi do temperatury pokojowej i wylewa do około 4-krotnej ilości zimnej wody mieszając. Na następny dzień odwirowuje się mullistę, zielony osad surowego 2-metylo-1,4-naftochinonu i przemywa wodą.

Osad suszy się w pokojowej temperaturze i krystalizuje z metanolu przy użyciu węgla aktywnego. Otrzymuje się produkt z wydajnością 29% wydajności teoretycznej, przy czym nie jest on farmakopealnie czysty, gdyż posiada zielono-żółtą barwę, zawartość czystego składnika około 96% i temperaturę topnienia 104°C – wobec wymagań farmakopealnych barwy jasno-żółtej, zawartości czystego składnika co najmniej 98,5% i temperatury topnienia 105–107°C. Stosunkowo wielkie objętości ścieków zawierających niskie stężenia związków

chromu, wynoszące około 5% wagowych w przeliczeniu na trójtlenek chromu, nie nadają się do zużytkowania w przemyśle garbarskim i muszą być poddawane uciążliwemu i kosztownemu procesowi neutralizacji ścieków, co stanowi dalszą wadę opisanego sposobu i podraża przy tym proces wytwarzania.

Sposób według opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr. 2 402 226 charakteryzuje się stosowaniem czterochlorku węgla jako selektywnego rozpuszczalnika dla 2-metylo-1,4-naftochinonu, przy czym dodaje się go albo do środowiska utleniającego 2-metylnaftalen do 2-metylo-1,4-naftochinonu albo stosuje do ekstrakcji otrzymanej uprzednio i wysuszonej mieszaniny produktów utlenienia.

Stosowane w znanych sposobach niskie stężenia kwasu chromowego wynoszące 12–30% wagowych w wodnym środowisku reakcji przy stosunkowo wysokich zakresach temperatur 65–95°C, wykluczają możliwość uzyskania najlepszych efektów wydajności i stopnia czystości otrzymanego 2-metylo-1,4-naftochinonu, gdyż w tych warunkach ma on w dalszym ciągu nieograniczony kontakt z roztworem kwasu chromowego, powodującym dalsze jego utlenianie. Tę samą wadę wykazuje sposób stosujący wprowadzić około 42%-owe stężenie trójtlenku chromu, ale w środowisku kwasu octowego (16%-owy dodatek wody ulega tu prawie w całości związaniu przez trójtlenek chromu), w którym zarówno 2-metylnaftalen jak i uzyskany w reakcji 2-metylo-1,4-naftochinon jest bardzo dobrze rozpuszczalny nawet w niskiej temperaturze i ulega dalszemu utlenianiu. Sposób ten daje najniższą wydajność 2-metylo-1,4-naftochinonu.

Dotychczasowe badania wykazały, że proces utleniania 2-metylnaftalenu do 2-metylo-1,4-naftochinonu w wodnym środowisku przy wyższym niż 30% wagowych stężeniu kwasu chromowego i temperaturze niższej niż 65°C nie zachodzi z powodu zupełnego braku tak rozpuszczalności jak dyspersyjności 2-metylnaftalenu w takim środowisku.

Stwierdzono, że warunkiem zachowania trwałości 2-metylo-1,4-naftochinonu będącego produktem częściowego utleniania 2-metylnaftalenu kwasem chromowym w wodnym środowisku reakcyjnym jest prowadzenie utleniania przy zachowaniu wysokiego stężenia tego kwasu, wynoszącego 40–55% wagowych, przy stosunkowo niskim zakresie temperatur 30–50°C, gdyż w tych warunkach wykrywalizowuje z roztworu utworzony 2-metylo-1,4-naftochinon i traci dalszy kontakt z utleniaczem. Nieoczekiwanie stwierdzono przy tym, że przebieg reakcji ma charakter autokatalityczny.

Zainicjowanie reakcji polega na wprowadzeniu do mieszaniny 2-metylnaftalenu, roztworu wodnego 40–55% wagowych kwasu chromowego i wodnego roztworu około 60% wagowych kwasu siarkowego w temperaturze 30–50°C niewielkiej ilości 2-metylo-1,4-naftochinonu. W miarę rozwijania się reakcji przyspiesza się jej przebieg i kończy się już po upływie 3–5 godzin, ale bez równoczesnej obawy o lawinowe nasilenie.

Wyodrębnianie uzyskanego 2-metylo-1,4-naftochinonu i oczyszczanie go w znany sposób przez kry-

stalizację z organicznych rozpuszczalników z użyciem węgla aktywnego nie dały farmakopealnie czystego produktu, przy równoczesnej małej wydajności. Stwierdzono, że z wytworzonej mieszaniny poreakcyjnej można wyodrębnić farmakopealnie czysty 2-metylo-1,4-naftochinon, jeśli mieszaninę tę wstępnie potraktuje się w wodnym środowisku czynnikami alkalicznymi takimi jak wodorowęglan sodu, węglan sodu lub wodorotlenek sodu tak, by stężenie ich w roztworze wynosiło 0,05 – 0,5% wagowych do osiągnięcia wartości pH = 8–12, korzystnie 9–10, w temperaturze 20–70°C, korzystnie 35–50°C.

Po oddzieleniu osadu odmywa się go wodą, po czym krystalizuje z benzyny z użyciem węgla aktywnego i suszy.

Sposobem według wynalazku proces utleniania rozpoczyna się w ten sposób, że do reaktora wysypuje się całą ilość 2-metylnaftalenu, dodaje kwasu chromowego w postaci 40–55 procentowego wagowo wodnego roztworu i kwasu siarkowego w postaci około 60 procentowego wagowo roztworu wodnego w ilości po około 5% w stosunku do całej ilości tych reagentów przeznaczonej do reakcji i całość ogrzewa mieszając w temperaturze 70–85°C w ciągu 1–2 godzin.

Następnie chłodzi się do temperatury 30–50°C, korzystnie 35–45°C i rozpoczyna właściwy proces dozując na przemian, przy mieszaniu i chłodzeniu, wodny, 40–55 procentowy wagowo roztwór kwasu chromowego w porcjach po 35–40,5 części wagowych i około 60 procentowy wagowo roztwór wodny kwasu siarkowego w porcjach po około 46–48,75 części wagowych. Ogółem na 24 części wagowych 2-metylnaftalenu stosuje się 148–162 części wagowych 40–55 procentowego wagowo wodnego roztworu kwasu chromowego i 195 części wagowych około 60 procentowego wagowo wodnego roztworu kwasu siarkowego. Około 20-krotny technometryczny nadmiar 2-metylnaftalenu w stosunku do kwasu chromowego, obecnego w mieszaninie zapoczątkowującej proces utleniania w temperaturze 70–85°C całkowicie zabezpiecza tę mieszaninę przed groźnym dla aparatury i obsługi lawinowym nasileniem reakcji.

Kolejność dozowania wodnych roztworów kwasu chromowego i siarkowego w temperaturze 35–45°C przedstawiono w przykładzie.

Po wprowadzeniu tych reagentów podwyższa się temperaturę masy reakcyjnej własnym ciepłem reakcji do 55–60°C i miesza w tej temperaturze około 2 godzin, ochładza do temperatury pokojowej, odsącza osad i odmywa wodą. Drugą i następne szarże rozpoczyna się przez wprowadzenie do 2-metylnaftalenu około 0,1 części głównego przesączu uzyskanego po odsączeniu osadu surowego produktu z poprzedniej szarży, po czym właściwą reakcję prowadzi się w wyżej opisany sposób.

Odmyty osad otrzymany po utlenianiu wprowadza się do około 20-krotnej wagowo ilości wody w temperaturze 20–70°C, korzystnie 35–50°C i przy mieszaniu dodaje porcjami czynniki alkaliczne. Odsącza się osad i odmywa wodą do uzyskania wartości pH w odcieku około 6. Następnie osad rozpuszcza się na gorąco w około 2-krotnej wagowo ilości benzyny w stosunku do mokrego osadu,

zadaje węglem aktywnym, po wymieszaniu sączy na gorąco i przesącz ochładza do temperatury pokojowej. Wykryształizowany jasnożółty osad 2-metylo-1,4-naftochinonu odsącza się, przemywa benzyną, metanolem lub etanolem i suszy.

Wydajność wynosi 50–65% wydajności teoretycznej, a produkt spełnia wszystkie wymagania czystości farmakopealnej. Dodatkową zaletą sposobu według wynalazku jest to, że przesącz po odsączeniu surowej mieszaniny produktów utleniania zawiera wysokie stężenie związków chromu, wynoszące około 20% wagowych w przeliczeniu na trójtlenek chromu, dzięki czemu jest odbierany jako wtórny surowiec przez zakłady garbarskie i zbędne jest przeprowadzanie kosztownych operacji neutralizacyjnych tego ścieku.

**Przykład I.** Do reaktora wsypuje się 24 części wagowych 2-metylonaftalenu, wlewa 8 części wagowych roztworu wodnego kwasu chromowego, przyrządzonego z 68 części wagowych technicznego trójtlenku chromowego (bezwodnika kwasu chromowego) i 80 części wagowych wody oraz 11 części wagowych wodnego roztworu kwasu siarkowego przyrządzonego ze 120 części wagowych stężonego kwasu siarkowego i 75 części wagowych wody, ogrzewa zawartość reaktora mieszając w temperaturze 70–85°C w ciągu około 1,5 godziny i ochładza wodą w płaszczu do temperatury 35–45°C.

Dalej dodaje się według przedstawionej tabeli przyrządzone roztwory wodne kwasów chromowego i siarkowego chłodząc tak, aby utrzymać zakres temperatury reakcji 34–45°C.

| Lp | Nazwa roztworu reagenta | Ilość części wagowych | Czas wlewania w minutach |
|----|-------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 1  | a) kwas chromowy        | 35                    | 10                       |
|    | b) kwas siarkowy        | 46                    | 30                       |
| 2  | a) kwas chromowy        | 35                    | 30                       |
|    | b) kwas siarkowy        | 46                    | 30                       |
| 3  | a) kwas chromowy        | 35                    | 20                       |
|    | b) kwas siarkowy        | 46                    | 20                       |
| 4  | a) kwas chromowy        | 35                    | 20                       |
|    | b) kwas siarkowy        | 46                    | 10                       |

Masę w reaktorze ogrzewa się do temperatury 55–60°C własnym ciepłem reakcji w czasie około 2 godzin, ochładza do pokojowej temperatury, odsącza osad produktów utleniania i odmywa wodą.

Następnie osad wprowadza się do reaktora zawierającego około 800 części wagowych wody o temperaturze około 45°C i przy mieszaniu wsypuje porcjami około 1,2 części wagowych wodorowęglanu sodu do osiągnięcia wartości pH = 8,5. Osad odsącza się w prasie filtracyjnej, przemywa wodą o pokojowej temperaturze do osiągnięcia wartości pH odcieku około 6, wyjmując z prasy i rozpuszcza w około 150 częściach wagowych benzyny w temperaturze około 70°C. Roztwór zadaje się 2 częściami wagowymi węgla aktywnego, miesza i odsącza węgiel na gorąco. Przesącz ochładza się do temperatury pokojowej, odsącza wykryształizowane,

jasnożółte kryształy 2-metylo-1,4-naftochinonu, odmywa metanolem i suszy. Otrzymuje się około 17 części wagowych gotowej witaminy K<sub>1</sub> (58% wydajności teoretycznej).

**Przykład II.** Do reaktora wprowadza się około 30 części wagowych głównego przesączu po odsączonym osadzie mieszaniny produktów utleniania w poprzedniej szarży, wsypuje 24 części wagowych 2-metylonaftalenu i wprowadza się w temperaturze pokojowej roztwory wodne kwasu chromowego i kwasu siarkowego, przyrządzone jak w przykładzie I z tym, że stosuje się równe porcje roztworu kwasu chromowego wynoszące po 37 części wagowych, a roztworu kwasu siarkowego po 48,75 części wagowych. Dalej postępuje się w sposób opisany w przykładzie I.

**Przykład III.** Postępuje się w sposób opisany w przykładzie I z tym, że do alkalizowania mieszaniny otrzymanej po utlenieniu stosuje się zamiast około 1,2 części wagowych wodorowęglanu sodu około 1 część wagową węglanu sodu i doprowadza wartość pH w brei do 9.

**Przykład IV.** Postępuje się w sposób identyczny jak podano w przykładzie I z tym, że alkalizowanie mieszaniny produktów otrzymanej po utlenieniu prowadzi się w temperaturze 20–25°C za pomocą około 1,2 części wagowych wodnego roztworu około 50% wodorotlenku sodu doprowadzając wartość pH do 10.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2-metylo-1,4-naftochinonu przez utlenianie 2-metylonaftalenu kwasem chromowym w środowisku wodnym i wyodrębnianie gotowego produktu przez krystallizację z roztworu poreakcyjnego oczyszczonego węglem aktywnym, **znamienny tym**, że do 24 części wagowych 2-metylonaftalenu z dodatkiem niewielkiej ilości 2-metylo-1,4-naftochinonu zapoczątkowującego reakcję dozuje się na przemian 148–162 części wagowych 40–55 procentowego wagowo wodnego roztworu kwasu chromowego w porcjach po 35–40,5 części wagowych i 195 części wagowych wodnego około 60 procentowego wagowo roztworu kwasu siarkowego w porcjach po 46–48,75 części wagowych w temperaturze 30–50°C, korzystnie 35–45°C, miesza masę reakcyjną w temperaturze 55–60°C w ciągu 2 godzin i ochładza do temperatury pokojowej, po czym odsącza się osad surowego produktu, odmywa wodą, wprowadza do około dwudziestokrotnej wagowo ilości wody, zadaje czynnikami alkalicznymi tak, by stężenie ich w roztworze wynosiło 0,05–0,5% wagowych do uzyskania wartości pH = 8–12, korzystnie 9–10, odsącza osad, odmywa wodą do wartości pH w odcieku około 6, rozpuszcza na gorąco w benzynie, zadaje węglem aktywnym, odsącza węgiel, oziębia przesącz do temperatury pokojowej i wykryształizowany 2-metylo-1,4-naftochinon odsącza się, odmywa i suszy.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję utleniania 2-metylonaftalenu zapoczątkowuje się albo przez dodanie do 2-metylonaftalenu

40–55 procentowego roztworu kwasu chromowego i około 60 procentowego roztworu kwasu siarkowego w ilości po około 5% w stosunku do całej ilości tych reagentów przeznaczonej do reakcji i ogrzewanie mieszaniny w temperaturze 70–85°C w ciągu 1–2 godzin, albo reakcję zapoczątkowuje

się przez dodanie do 2-metylnaftalenu 0,1 części głównego przesączu uzyskanego po odsączeniu osadu surowego produktu z poprzedniej szarży.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako czynniki alkaliczne stosuje się wodorowęglan sodu, węglan sodu lub wodorotlenek sodu.