

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ К (производные нафтохинонов.)

Название витамина К было предложено Дамом в 1935 году для обозначения жирорастворимого фактора, необходимого для свертывания крови у цыплят (Kogulations vitamin). Витамины группы К (K_1 , K_2) были выделены Дамом, Каррером в чистом виде в 1939 году (K_1 - из люцерны, K_2 - из гниющей рыбной муки). В 1939 году витамин K_1 был одновременно синтезирован Аямквистом, Дойзи и Физером. Было показано, что эти витамины обладают антигеморрагическим действием, то есть способствуют коагуляции крови, повышают ее свертываемость. К витаминам группы К относятся K_1 (филлохинон) и менее активный K_2 (менахинон). K_1 содержится в зеленых листьях, K_2 – в микроорганизмах. Они являются природными витаминами и обладают наибольшей биологической активностью. Синтетический витамин K_3 (метинон) и его растворимая форма – викасол обладают сходными свойствами, но меньшей биологической активностью.

Большие количества витамина К находятся в растениях (шпинате, капусте, тыкве и др.), а также в продуктах животного происхождения – печени. Интенсивно синтезируют витамины К микроорганизмы толстого кишечника.

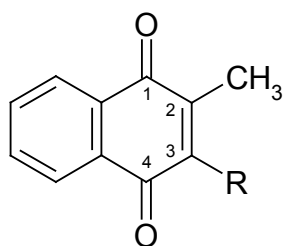
Витамин К обладает стимулирующим влияние на синтез в печени протромбина и других факторов свертывания крови, он благоприятствует синтезу АТФ, ряда ферментов.

При его недостаточности наблюдается снижение содержания в крови протромбина и других факторов свертывания крови, возникает К – гиповитаминоз.

Применяют препараты группы К при кровоточивости и геморрагических диатезах, их назначают при геморрагической болезни новорожденных, гепатитах, циррозе печени, язвенной болезни желудка, при маточных кровотечениях, а также при болезни Боткина и хронических поражениях кишечника.

СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА

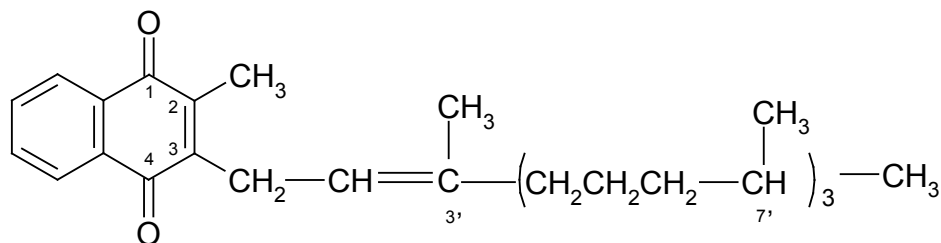
Витамины группы К являются производными 2-метил – 1,4 нафтохинона и имеют общую формулу:



где R – остаток фитола, дифарнезола или фарнезилдигераниола.

В зависимости от химической структуры природные витамины К делят на 2 группы: филлохиноны и менахиноны.

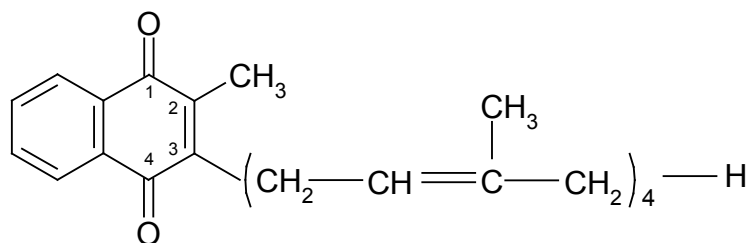
1. Витамин К₁ – (α-филлохинон, фитонадион), имеют следующую структуру:



2-Ме-3-фитил-1,4-нафтохинон

Филлохинон (К₁) имеет 2 ассиметрических атома углерода в положениях 7' и 11', для него возможны два оптических антипода и один рацемат, т.к. ассиметрические атомы углерода в положениях 7' и 11' по знаку удельного вращения, как правило, однозначны. Природный фитол, входящий в молекулу фитохинона, имеет α-конфигурацию, поэтому и филлохинон относится к α-конфигурации.

2. Витамины К₂ – (β-филлохинон, менахиноны) – содержат в 3 положении различное число изопреноидных звеньев. Сходен с витамином К₁, но представляет собой более ненасыщенное соединение.

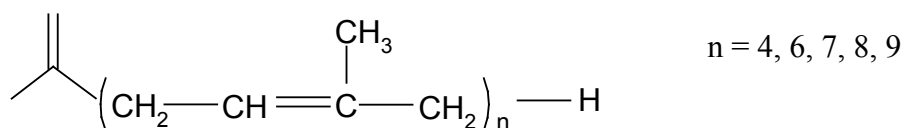


менахинон-4

(2-метил-3-дигеранил-1,4-нафтохинон)

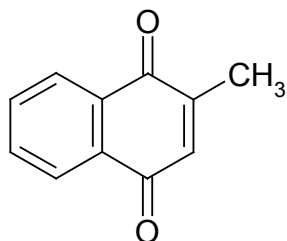
(2-метил-3-дифарнезил-1,4-нафтохинон)

Общая формула:

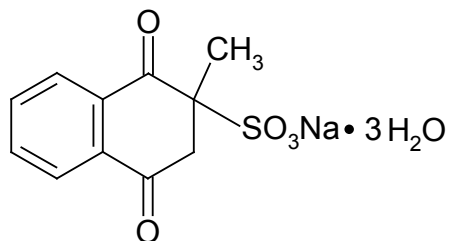


Синтетические витамины:

Витамин К₃ – (менадион, метинон) – твердое кристаллическое вещество. $T_{пл} = 105-106^{\circ}\text{C}$. Растворим в бензоле, эфире и умеренно в ледяной уксусной кислоте. Мало растворим в воде. Под действием света превращается в димер. В водных растворах К₃ легко реагирует с бисульфитом натрия, превращаясь в викасол.

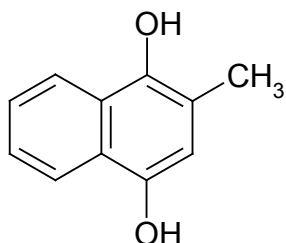


менадион, метинон (витамин K_3)



викасол

Известны и другие синтетические вещества: K_4 , K_5 , K_6 , K_7



2-Ме-1,4-нафтогидрохинон

Фитохинон (K_1) представляет собой вязкое маслообразное вещество желтого цвета с $T_{пл} = 20^\circ\text{C}$ и с $T_{кип} = 115-145^\circ\text{C}$ при остаточном давлении $10^{-4} - 10^{-5}$ мм.рт.ст. Нерастворим в воде, плохо растворим в спиртах, хорошо растворим в петролейном эфире и других органических растворителях. Устойчив к УФ-свету. Устойчив к действию воздуха и влаги. Разбавленные кислоты не действуют на витамин, но щелочи его разрушают.

Витамин K_2 – твердое кристаллическое вещество желтого цвета, с $T_{пл} = 53,5 - 54,5^\circ\text{C}$, растворим в бензоле, эфире и безводном этаноле. Мало растворим в воде.

Характерной особенностью витаминов группы К является их способность к окислительно-восстановительным превращениям. При действии водорода они легко и количественно восстанавливаются в бесцветные нафтогидрохиноны, которые под влиянием кислорода воздуха вновь окисляются в окрашенные хиноны.

При восстановительном ацетилировании витамины К образуют диацетилдигидровитамины.

Фитохинон легко окисляется с присоединением по двойной связи хинона атома кислорода и образованием эпокисей.

Деструктивное окисление фитохинона приводит к образованию фталевой кислоты.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ВИТАМИНОВ ГРУППЫ К И ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОГО МЕТОДА.

1. Синтез витамина K_1 .

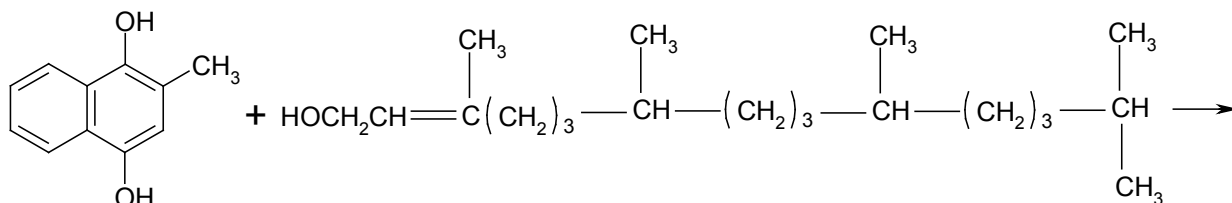
Описаны разнообразные схемы синтеза витамина K_1 . Сущность их заключается в конденсации 2-метил-1,4-нафтогидрохинона с фитолом или изофитолом, (можно также использовать для конденсации фитилбромид), в присутствии различных катализаторов с последующим окислением продукта конденсации кислородом воздуха. В качестве катализаторов могут быть использованы эфират трехфтористого бора, хлоруксусная кислота, хлорид

цинка, щавелевая кислота и другие. Применение минеральных кислот или сильных конденсирующих средств ($ZnCl_2$) приводят к получению значительного количества побочных продуктов.

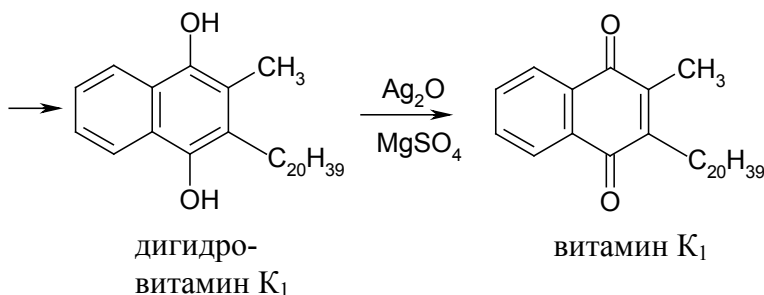
Наилучшие результаты дает использование в качестве катализатора – диацетата трехфтористого бора.

Из предложенных методов синтеза эффективным является метод Физера. Он заключается в конденсации при температуре $75^\circ C$ фитола с 2-метил-1,4-нафтогидрохиноном в растворе диоксана в присутствии щавелевой кислоты. Дигидровитамин К очищают и окисляют до витамина K_1 . Выход витамина составляет 29% (на фитол).

Синтез осуществляют по схеме:



2-метил-1,4-нафто-
гидрохинон

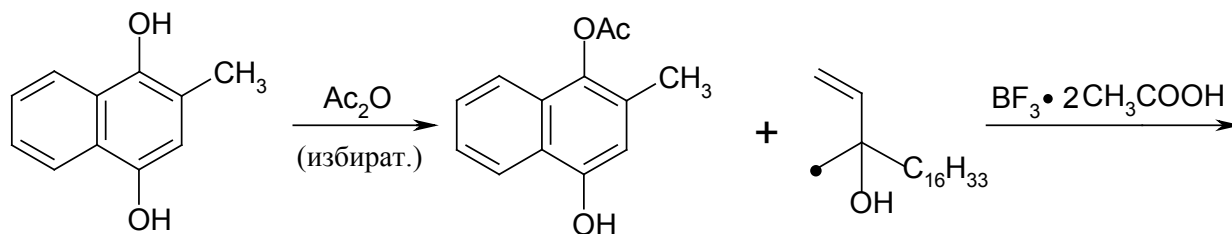


дигидро-
витамин K_1

витамин K_1

Метод имеет недостатки: щавелевая кислота как катализатор менее эффективна, чем эфиры BF_3 , дигидровитамин K_1 содержит примеси побочных продуктов, выход витамина K_1 невысок, метод синтеза является малоселективным.

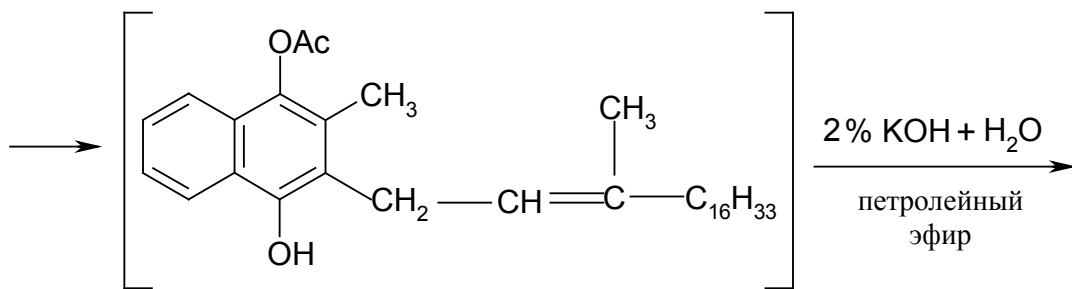
Более селективным является путь синтеза, исходя из 2-метил-1,4-нафтогидрохинона и изофитола в присутствии катализатора диацетата BF_3 с частичной защитой одной гидроксигруппы по схеме:



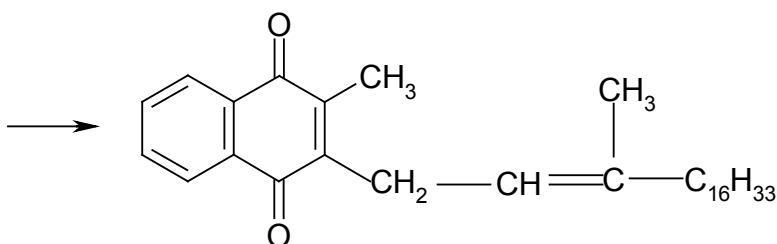
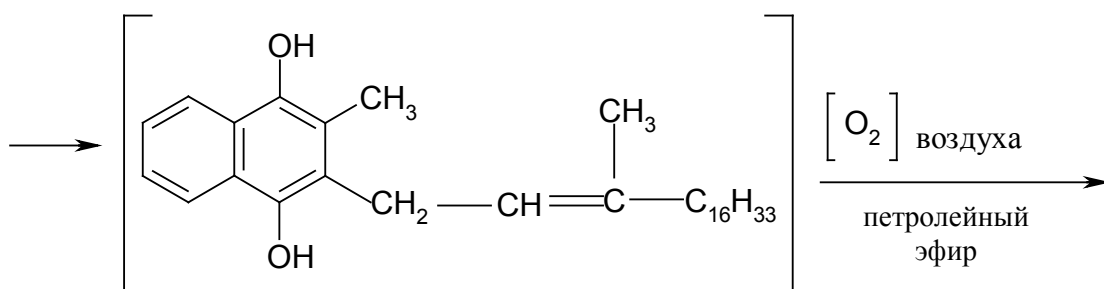
2-метил 1,4-нафто-
гидрохинон

моноацетат 2-метил
1,4-нафтогидрохинона

изофитол



1-моноацетат дигидровитамина К₁



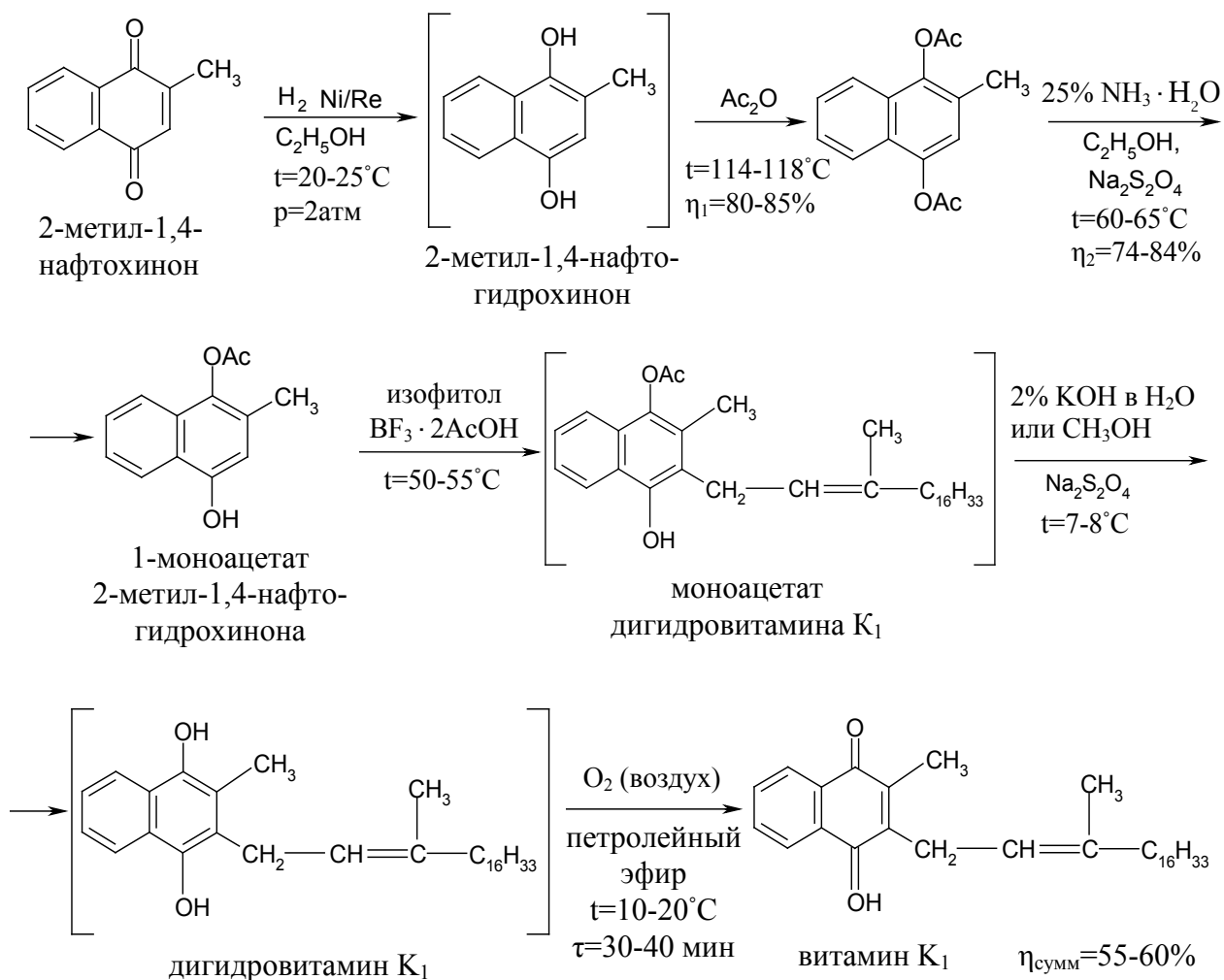
Этот метод позволяет повысить выход до 40%, но процесс избирательного ацилирования провести довольно трудно, он малоселективен, потому получить моноацильное производное с хорошим выходом сложно. Предложенный метод практически не используется.

Наиболее рациональным методом синтеза витамина К₁ является способ, предусматривающий предварительную защиту гидроксигрупп 2-метил-1,4-нафтогидрохинона ацилированием с последующим избирательным гидролизом и алкилированием моноацетата 2-метил-1,4-нафтогидрохинона изофитолом. Полученный моноацетат гидролитомина К₁ гидролизуют и окисляют кислородом воздуха до витамина К₁.

Этот метод позволяет получить витамин К₁ с выходом 55-60% на изофитол.

Этот метод нашел применение в США, Японии и др. странах и позволяет получать витамин К₁ в промышленных масштабах.

Химическая схема синтеза витамина К₁:



Технология производства К₁

1. Получение диацетата менадиола.

Диацетат менадиола получают из 2-метил-1,4-гидронафтогидрохинона восстановлением его до менадиола и последующим ацилированием его уксусным ангидридом.

Процесс восстановления проводится в автоклаве, куда загружают 2-метил-1,4-нафтохинон, суспензию Ni/Re в спирте, продувают азотом и под давлением 1-2 атм. подают водород. Процесс ведут в течение 3-4^х часов при температуре 20-25⁰С.

По окончании процесса сбрасывают давление водорода и отфильтровывают катализатор на нутч-филт্রে под азотом, катализатор промывают спиртом, раствор передают в вакуум-перегонный аппарат, где проводят отгонку спирта при остаточном давлении 150- 200 мм. рт. ст. и температуре 50-60⁰С почти досуха.

К остатку в аппарат при работающей мешалке приливают уксусный ангидрид, реакционную массу нагревают до кипения (115-118⁰С) при работающем обратном теплообменнике, дают выдержку в течение 2^х часов при температуре 128-130⁰С, затем отгоняют в вакууме (500-600 мм. рт. ст.) избыток уксусного ангидрида и уксусной кислоты. Дают реакционной массе

самоохладиться до 40⁰С, выдерживают реакционную массу без перемешивания приблизительно 12 часов и сливают ее на охлажденную воду в другой аппарат, перемешивают в течение часа, кристаллы диацетата менадиола отфильтровывают на центрифуге, промывают охлажденной водой до нейтральной реакции.

Продукт сушат на воздухе при температуре 20-25⁰С.

Технический диацетат менадиола перекристаллизовывают из спирта. Выход диацетата менадиола приблизительно 80%. Отработанный Ni-катализатор отправляют на регенерацию. Спирт регенерируют.

Получение моноацетата менадиола.

В реактор, снабженный мешалкой и обратным теплообменником, загружают диацетат менадиола, этиловый спирт, продувают азотом и добавляют 25% раствор гидроксида алюминия, нагревают при перемешивании до 40⁰С, выдерживают до полного растворения. Затем перемешивают при температуре 20-25⁰С 4 часа и выдерживают без перемешивания 16-18 часов. Массу сливают на холодную воду в кристаллизатор, кристаллизуют продукт при температуре 5-10⁰С в течение 2-2,5 часов. Остаток моноацетата менадиола отфильтровывают на нутч-филт্রে, промывают холодной водой и сушат на воздухе при температуре 20-25⁰С.

Продукт перекристаллизовывают из толуола. Сушат в вакуум-сушилке.

Моноацетат менадиола представляет собой кристаллическое вещество, T_{пл}=123-125⁰С, нерастворим в воде, хорошо растворим в спирте, ацетоне, горячем толуоле и бензоле.

Получение дигидровитамина К₁

В реактор загружают толуол, моноацетат менадиола, изофитол и при перемешивании катализатор – BF₃·2CH₃COOH. Массу нагревают при перемешивании в токе азота при t=50-55⁰С 4 часа, затем охлаждают до 25⁰С и передают в сборник. В сборник доставляют сухой лёд и охлаждают массу до (-60)-(-65) °С, выдерживая 10 минут. Осадок непрореагировавшего моноацетата отфильтровывают на нутч-филт্রে, промывают охлаждённым толуолом. Сушат в вакуум-сушилке и возвращают в процесс.

Толуольный раствор моноацетата дигидровитамина К₁ загружают в делительную воронку, продувают азотом, добавляют 2%-ный раствор гидроксида калия в воде, перемешивают 20 минут, отстаивают, нижний слой тёмно-красного цвета сливают в сборник. Эфирный слой повторно обрабатывают 2%-ным раствором КОН в воде до слабо-розовой окраски нижнего слоя. Эфирный слой трижды обрабатывают раствором КОН в водном метаноле в делительной воронке, отстаивают и делят слои. Нижний слой, содержащий дигидровитамин К₁ (ДГВК₁) перегружают азотом в делительную воронку на петролейный эфир, перемешивают и делят слои.

Водно-метанольный слой, содержащий ДГВК₁, направляют на окисление. Эфирный слой направляют на регенерацию.

Получение витамина К₁.

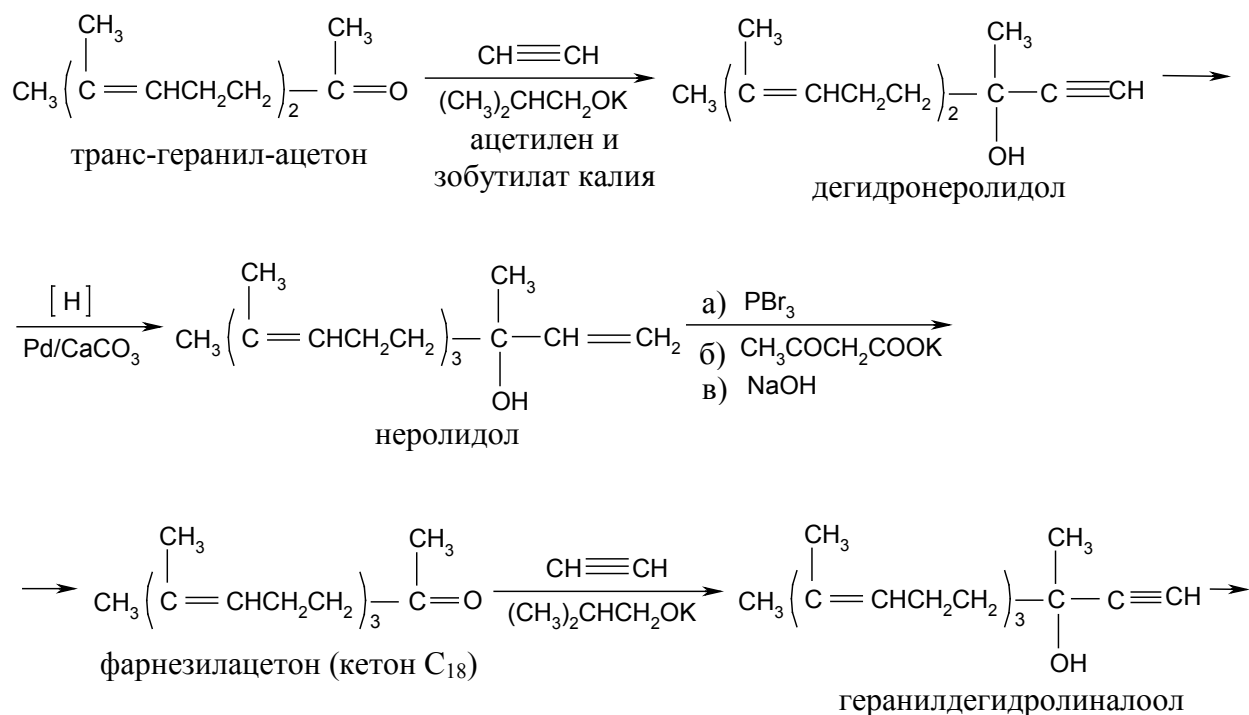
В реактор, содержащий водно-метанольный слой ДГВК₁ загружают петролейный эфир, пропускают в течение 30 минут воздух при t=10-20°C. Отстаивают реакцию массу и делят слои. Нижний водно-метанольный слой направляют на получение ψ-иона, а верхний эфирный слой промывают водой и сушат сульфатом натрия, Отфильтровывают сульфат натрия на нутч-филт্রে, промывают его петролейным эфиром; эфирный слой витамина К₁ пропускают через подготовленный нутч-филт্রে через Al₂O₃, филтрат направляют на отгонку эфира. Петролейный эфир отгоняют в вакууме (остаточное давление 160-230 мм.рт.ст.) при t=40-45°C.

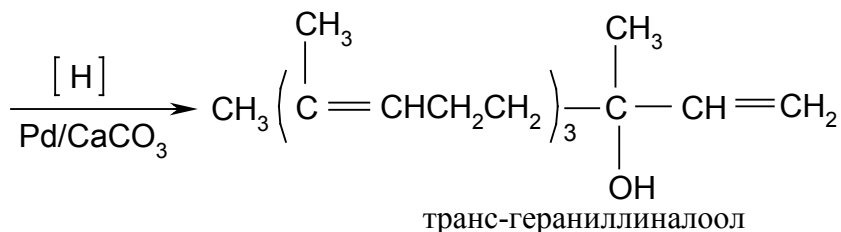
Получают витамин К₁ с выходом 55-60% на изофитол и содержанием основного вещества не менее 90%. Отработанный Al₂O₃ направляют на регенерацию.

Эта схема синтеза витамина К₁ является промышленной и позволяет получить витамин К₁ с хорошим выходом.

2. Синтез витамина К₂

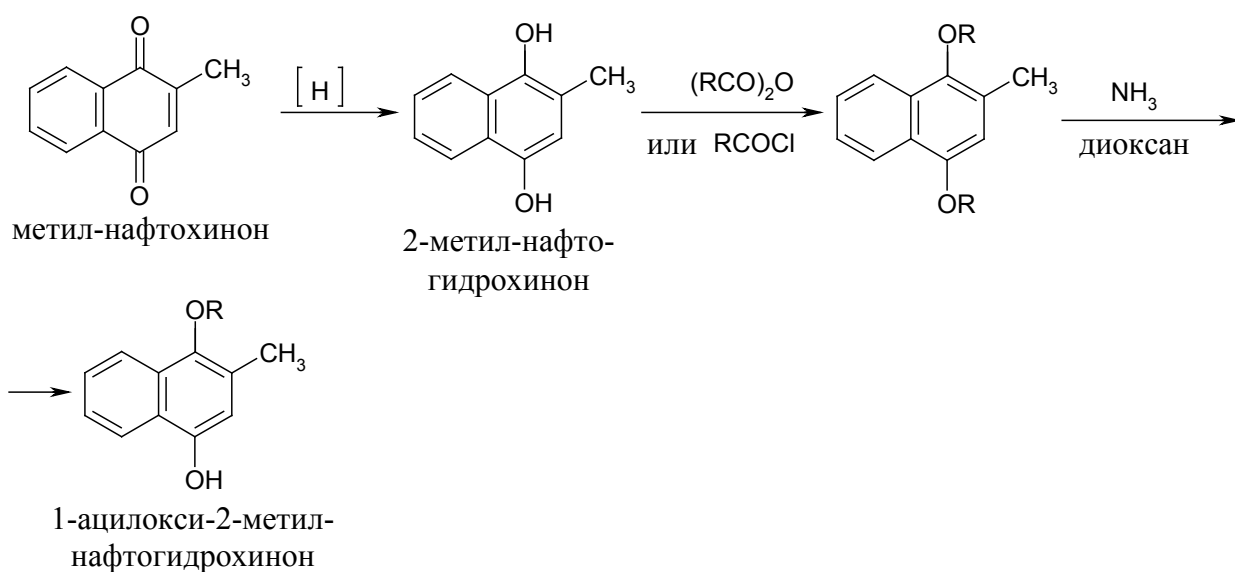
В связи с тем, что исследования биологов показали, что биологически активной формой в организме животных является витамин К₂, начались интенсивные исследования по созданию новых и усовершенствованных существующих схем синтеза изопреноидных спиртов, необходимых для получения витамина К₂, а также схем синтеза самого витамина. синтез витамина К_{2/15} и К_{2/20} был осуществлён Э. Козловым по следующей схеме:





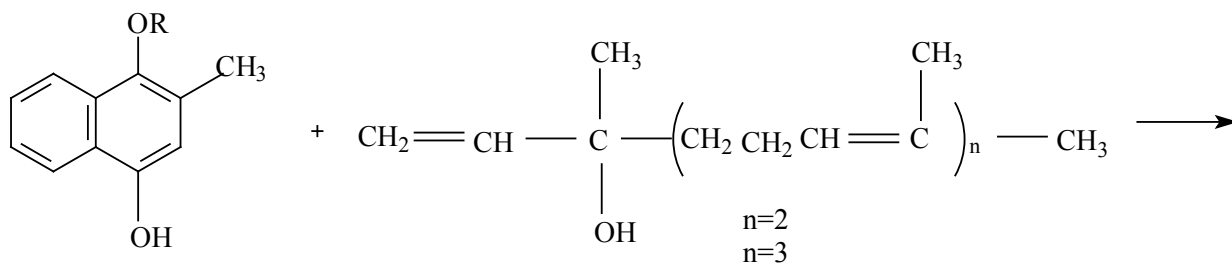
Транс-геранилацетон конденсируют с ацетиленом в присутствии изобутилата калия в среде толуола. Полученный дегидронеролидол восстанавливают в неролидол, который путём последовательных реакций бромирования, конденсации с натрийацетоуксусным эфиром и омыления переводят в фарнзилацетон (кетон C₁₈). Из него повторением реакций этилирования и восстановления синтезируют транс-геранилоол.

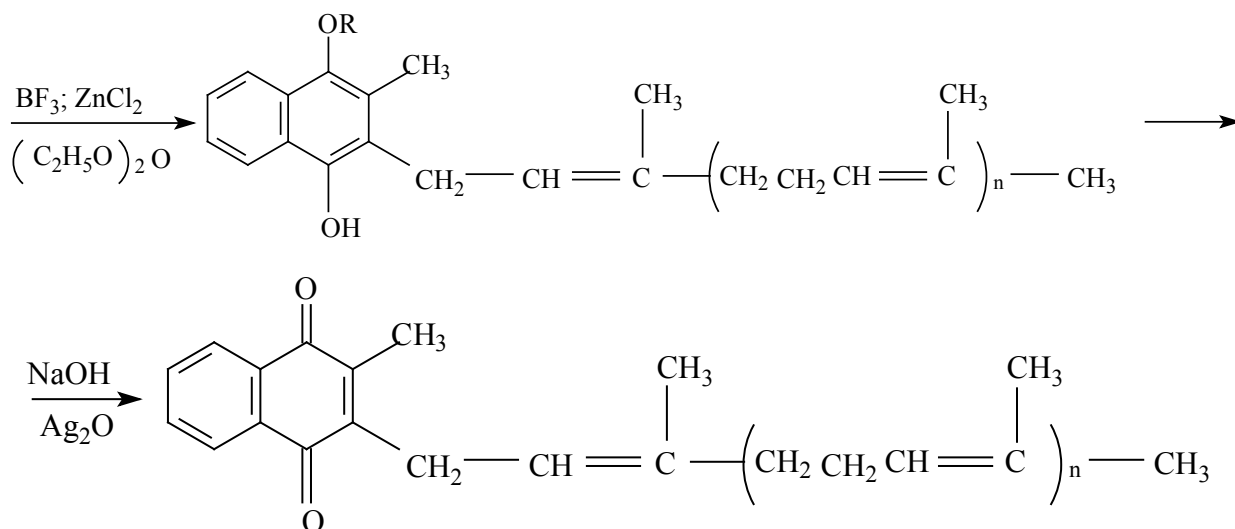
Второй компонент 1-ацилокси-2-метилнафтогидрохинон синтезируют по схеме:



Метилнафтохинон восстанавливают в 2-метил-нафтогидрохинон, затем его ацилируют уксусным ангидридом и избирательно омыляют в среде диоксана в присутствии аммиака (выход 92%).

Далее ведут его конденсацию с неролидолом (для K_{2/15}) или гераниллиналолом (для K_{2/20}) в присутствии катализаторов хлористого цинка или эфирата трёхфтористого бора с выходом 33-39%. Полученные 1-ацилокси-эфиры омыляют и окисляют оксидом серебра и получают витамины K_{2/15} и K_{2/20}.





Витамин K_{2/15} (n=2)

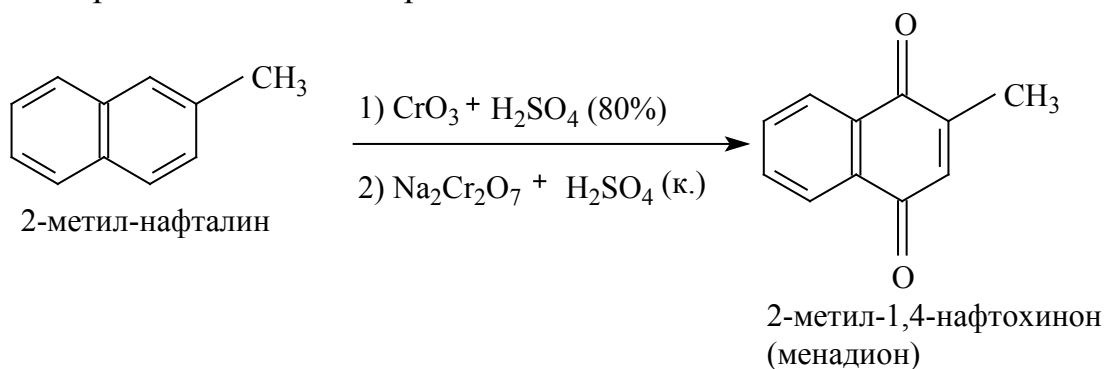
Витамин K_{2/20} (n=3)

3. Синтез витамина K₃

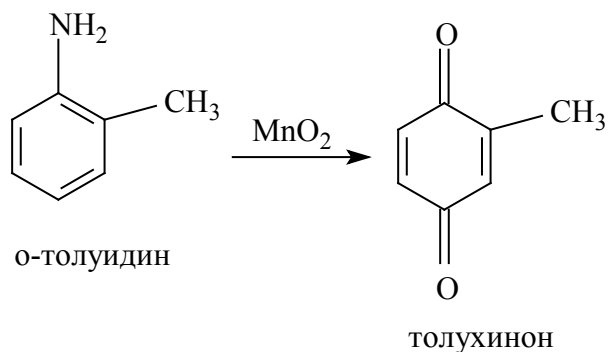
Витамин K₃ был синтезирован из 2-метил-нафталина при окислении его оксидом хрома (VI) в уксуснокислом растворе с выходами 25–60%.

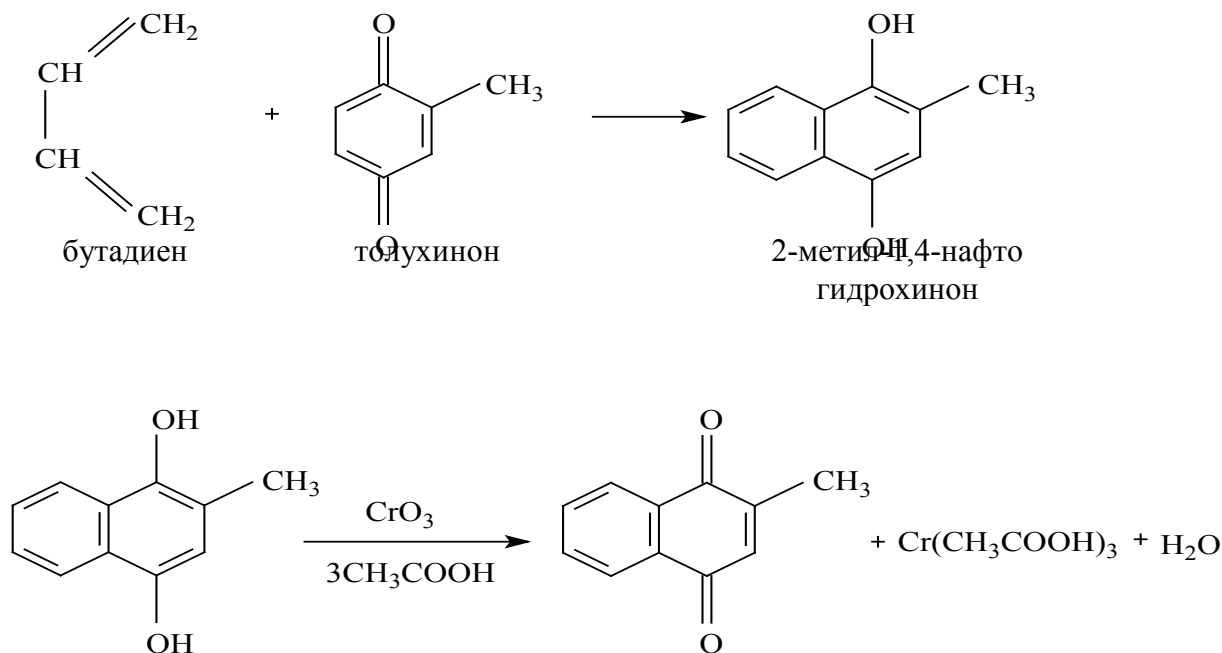
Для окисления 2-метил-нафталина могут быть использованы и другие окислители: пероксид водорода в CH₃COOH, CrO₃, Na₂Cr₂O₇ + H₂SO₄.

Процесс окисления протекает по схеме:



Другая схема синтеза:





Этот метод синтеза сложен, выход K_3 составляет лишь 30-35%, но сырьё является доступным.

Более эффективным является синтез K_3 в одну стадию из 2-метил-нафталина с выходом 40-50%.

Однако 2-метил-нафталин дорог – в этом недостаток метода.

Технология производства K_3 .

В реактор, снабжённый мешалкой и обратным теплообменником, загружают бихромат натрия и воду до полного растворения $Na_2Cr_2O_7$. Затем из мерника загружают постепенно конц. серную кислоту, перемешивают при охлаждении до 0°C. В отдельном реакторе приготавливают раствор 2-метил-нафталина в ледяной уксусной кислоте при 20°C.

В реактор с окислительной смесью в течение 2^х – 3^х часов постепенно из мерника приливают при работающей мешалке раствор 2-метил-нафталина.

Нагревают реакционную массу до 60°C и выдерживают при перемешивании 12-15 часов. Затем по окончании выдержки передают реакционную массу в смеситель на холодную воду, перемешивают и фильтруют на нутч-фильтре.

Осадок промывают на фильтре от солей хрома до получения неокрашенного фильтрата.

Полученный технический метинон перекристаллизовывают из этилового спирта, очищая его активированным углём. Кристаллы метинона отфильтровывают на центрифуге, промывают спиртом и сушат в вакуум-сушилке.

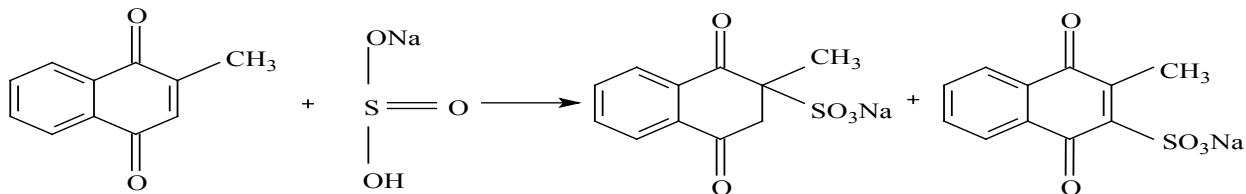
Из маточного раствора выделяют дополнительное количество метинона в результате второй кристаллизации. Выход метинона на 2-метил-нафталин – 50%. Метинон – кристаллический порошок лимонно-жёлтого цвета. Не устойчив на свету. $T_{пл}=105-107^\circ\text{C}$. Не растворим в воде, растворим в органических растворителях.

4. Синтез викасола.

Метинон плохо растворим в воде – в этом его большой недостаток.

Его можно устранить, превратив его в водорастворимый витамин К₃ путём введения в его молекулу сульфогруппы.

Это достигается действием на метинон сульфита или бисульфита натрия. Процесс протекает по схеме:



метинон
Технология производства

Бисульфит натрия

викасол

побочный продукт

Для синтеза викасола может быть использован не только полученный метинон, но и 2-метил-1,4-нафтохинон, являющийся отходом коксохимического производства.

1^а Метинон после сушки измельчают и направляют тестомесилку, где его растирают с небольшим количеством воды в кашицеобразную массу. К нему добавляют предварительно приготовленный в другом реакторе 40% водный раствор бисульфита натрия, контролируют рН. Он должен быть 2,3-2,9.

Смесь слегка разогревается и масса загустевает вследствие образования кристаллов викасола. Его сушат в вакуум-вольцовой сушилке и получают с выходом ≈85-90% на метинон.

2^а В реактор, снабжённый обратный теплообменником, загружают изопропанол, воду и концентрированную серную кислоту. Затем в реактор загружают метабисульфит натрия (Na₂S₂O₅) и перекристаллизованный метинон, нагревают реакцию массу до 35-45°C и выдерживают при этой температуре 1,5 часа. Затем нагревают реакцию массу до 64-65°C, добавляют активированный уголь, нагревают до 70°C и дают выдержку в течение 1-2^х часов. Далее реакцию массу передевливают через нагретый друк-фильтр в кристаллизатор и кристаллизуют при температуре 5-10°C в течение 16 часов. Выпавший осадок викасола отфильтровывают на центрифуге, промывают изопропанолом. Сушат продукт в вакуум-сушилке при температуре 25-30°C.

Викасол перекристаллизовывают из изопропанола с добавлением угля и раствора бисульфита натрия.

Выход составляет 65% на метинон.

Викасол представляет собой белое кристаллическое вещество, легко растворим в воде, не растворим в органических растворителях.

Он содержит: 52,1% метинона
31,5% бисульфита натрия
16,4% воды.