

УДК 542.943.7+542.971.2+577.161.5

Получение витамина К₃ по реакции диенового синтеза в растворах Мо–V–фосфорных гетерополикислот

М. В. СИМОНОВА^{1,2}, Е. Г. ЖИЖИНА¹¹Институт катализа им. Г. К. Борескова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 5, Новосибирск 630090 (Россия)²Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, 2, Новосибирск 630090 (Россия)

E-mail: smv@catalysis.nsk.su

(Поступила 25.10.04; после доработки 08.02.05)

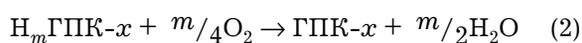
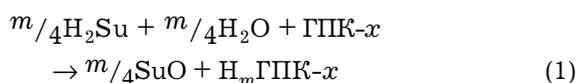
Аннотация

Показана принципиальная возможность получения витамина К₃ (2-метил-1,4-нафтохинона) по реакции диенового синтеза из таких доступных субстратов, как 2-метилфенол (о-крезол) и 2-метиланилин (о-толуидин). Бифункциональными катализаторами этих процессов являются растворы Мо–V–фосфорных гетерополикислот, позволяющие проводить реакции окисления и диенового синтеза в одну технологическую стадию.

ВВЕДЕНИЕ

Витамин К₃ (2-метил-1,4-нафтохинон, менадион) широко используется в медицинской практике для лечения и профилактики многих заболеваний, а также в животноводстве для повышения продуктивности сельскохозяйственных животных [1]. Основной способ промышленного производства менадиона – некаталитическое окисление 2-метилнафталина хромовой смесью [2]. Токсичность соединений хрома, большое количество отходов производства и невысокий выход продукта (менее 50 %) определяют актуальность поиска новых технологий производства менадиона.

Растворы Мо–V–фосфорных гетерополикислот состава H_{3+x}PМо_{12-x}V_xO₄₀ (ГПК-х, где х – число атомов ванадия в молекуле, равное 3–4) применяют в качестве селективных катализаторов парциального окисления кислородом различных органических соединений [3–6]. Реакции в присутствии ГПК-х обычно проводят в две стадии:



Суммарная реакция:



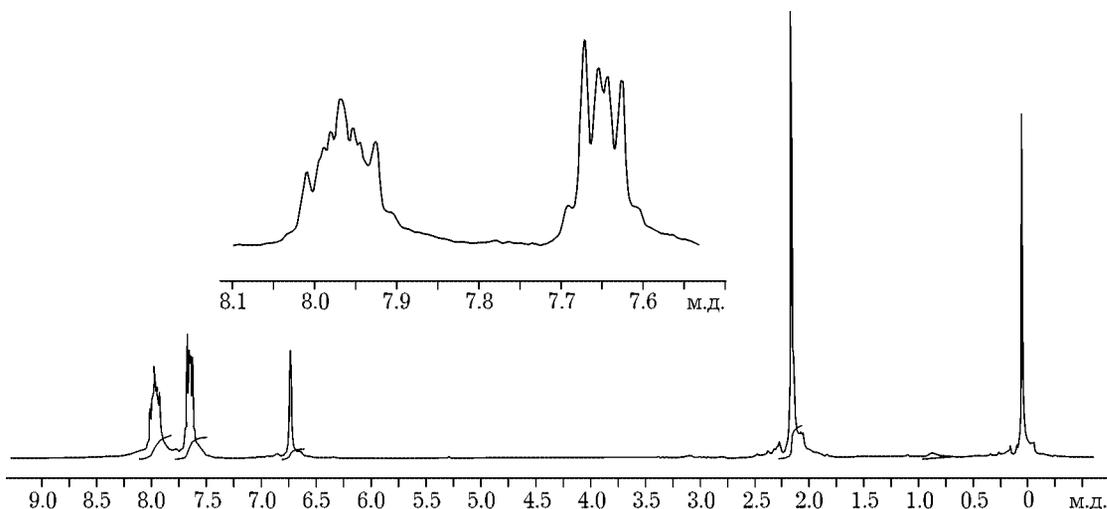
В таких процессах ГПК-х играет роль обратимо действующего окислителя.

В работах [7–10] растворы ГПК-х (х = 4–6) предложены в качестве катализаторов окисления 2-метилнафтола-1 в витамин К₃. Избирательность такой реакции достигает 90%. Применение этой технологии в России ограничено дефицитом сырья*. Поэтому мы предприняли поиск альтернативных методов получения менадиона в растворах ГПК-х из более доступных субстратов.

В работе [11] показано, что растворы ГПК-х способны проявлять полифункциональные свойства, катализируя одновременно реакции окисления и диенового синтеза. Так, в растворах ГПК-х в атмосфере 1,3-бутадиена удается получить 9,10-антрахинон, исходя из 1,4-нафтохинона или из гидрохинона. В этом случае процессы окисления и реакция Дильса – Альдера проходят в одну технологическую стадию [11].

В данной работе показано, что при совмещении реакции диенового синтеза и окисления в присутствии растворов ГПК-х можно

*Нафтол-1, из которого получают 2-метилнафтол-1, не производится в России.

Рис. 1. ^1H ЯМР-спектр в CCl_4 выделенного менадиона.

получить менадион в одну технологическую стадию из 2-метилфенола (*o*-крезола) или 2-метиланилина (*o*-толуидина) в присутствии 1,3-бутадиена.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Процесс получения менадиона по реакции (1) вели в термостатированной стеклянной двугорлой колбе (емкость 100 мл) при перемешивании реакционной смеси на магнитной мешалке в атмосфере 1,3-бутадиена. Точную навеску *o*-крезола или рассчитанный объем *o*-толуидина помещали в колбу с определенным количеством раствора 0.2 М ГПК-4. Колбу соединяли с камерой, наполненной 1,3-бутадиеном, продували ее через длинную трубку, опущенную к поверхности раствора, закрывали второе горло и вели реакцию при заданной температуре (20–60 °С). За ходом реакции следили по методу ГЖХ (капиллярная колон-

ка типа SE-30, термопрограммирование в интервале 100–250 °С). Кроме того, по методике [12] периодически контролировали снижение редокс-потенциала раствора ГПК-х.

Продукты реакции экстрагировали бензолом или серным эфиром, сушили от воды над хлористым кальцием, затем отгоняли растворитель и взвешивали остаток. Выбор подходящего растворителя позволил практически количественно экстрагировать продукты реакции из реакционной смеси (показано ГЖХ раствора ГПК-х). Выделение менадиона проводили хроматографией через силикагель (элюент – хлороформ), отгоняли растворитель, определяли количество менадиона (в граммах) и рассчитывали выход. Далее записывали его ^1H ЯМР-спектр в CCl_4 (рис. 1). Чистота выделенного продукта составляла не менее 98 %. Для экспресс-определения менадиона применяли также пластинки Silufol. Результаты приведены в табл. 1.

Надо отметить, что при использовании *o*-толуидина в качестве субстрата перед экс-

ТАБЛИЦА 1

Получение витамина K_3 из *o*-крезола и *o*-толуидина по реакции диенового синтеза в присутствии раствора 0.2 М ГПК-4 (атмосфера 1,3-бутадиена, 2 ч, конверсия субстрата 100 %)

Субстрат	Количество субстрата		ГПК-4, мл	Мольное отношение ГПК-4 / субстрат	T, °С	Выход, %
	г	ммоль				
<i>o</i> -Крезол	0.27	2.5	18.8	1.5	60	20.9
	0.27	2.5	18.8	1.5	40	16.7
	0.27	2.5	25.1	2.0	40	18.0
<i>o</i> -Толуидин	0.13	1.25	12.5	2.0	60	28.5
	0.13	1.25	12.5	2.0	40	24.3
	0.13	1.25	23.5	3.75	40	21.1

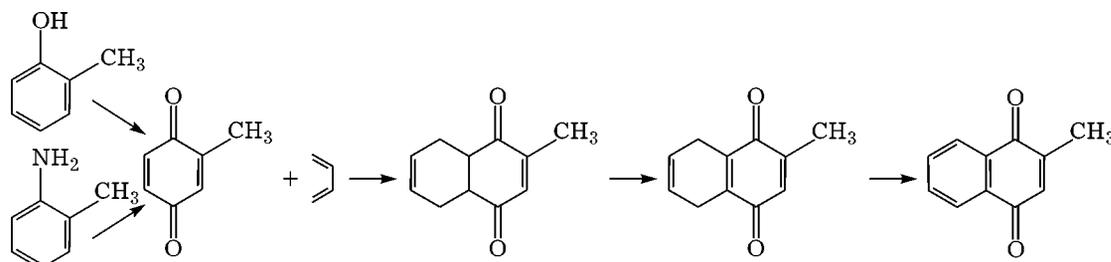


Схема 1.

тракцией проводили фильтрование реакционной смеси от осадка, представлявшего собой продукт окислительной полимеризации *o*-толуидина.

Для идентификации побочных продуктов превращения 1,3-бутадиена в растворе ГПК-х использовали метод хроматомасс-спектрометрии.

Растворы ГПК-4 получали по методике [13], регенерацию растворов проводили при 160–190 °С под давлением кислорода по методике [14]. Регенерированные растворы ГПК-4 полностью восстанавливали свою первоначальную активность, поэтому использовались многократно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы предприняли попытку получить менадион из таких доступных субстратов, как *o*-крезол и *o*-толуидин, используя раствор $\text{H}_7\text{PMo}_8\text{V}_4\text{O}_{40}$ (ГПК-4) в качестве полифункционального катализатора (схема 1).

Согласно этой схеме, при введении указанных субстратов в раствор ГПК-4 в атмосфере 1,3-бутадиена сначала происходит их окисление в 2-метил-1,4-бензохинон (толухинон), который далее конденсируется с 1,3-бутадиеном по реакции Дильса–Альдера. На заключительном этапе ГПК-4 окисляет аддукты диенового синтеза в соответствующий *пара*-хинон.

Процесс получения менадиона по схеме 1 в растворе 0.2 М ГПК-4 проходил в одну

технологическую стадию. Полученные данные приведены в табл. 1.

Видно, что выход менадиона при получении его из *o*-крезола и *o*-толуидина не превышает 30 %. В случае *o*-крезола – очень реакционноспособной молекулы – наблюдалось образование большого количества конденсированных побочных продуктов (смола). В случае *o*-толуидина невысокий выход обусловлен тем, что параллельно с образованием менадиона по схеме 1 на первом этапе процесса происходило образование политолуидина вследствие окислительной полимеризации *o*-толуидина [15]. Черный осадок полимера далее частично растворялся, окисляясь в 2-метил-1,4-бензохинон.

Кроме того, исследована возможность побочных реакций 1,3-бутадиена в растворах ГПК-х. Для этого проведен холостой опыт, в котором в течение 5 ч в раствор ГПК-4 подавали 1,3-бутадиен в отсутствие других субстратов. Анализ продуктов реакции показал, что с незначительными скоростями идет гидратация 1,3-бутадиена с образованием 2-бутен-2-ола и его дальнейшее превращение в 3-бутен-2-он (схема 2).

Кроме того, в незначительных количествах образуются линейные разветвленные кислородсодержащие продукты полимеризации 1,3-бутадиена (молекулярные массы 123, 165, 166). Установлено, что общее количество побочных продуктов из 1,3-бутадиена в процессе диенового синтеза не превышает 2–3 %.

Основной вклад в образование побочных продуктов в случае *o*-крезола вносит процесс окислительной полимеризации фенола.

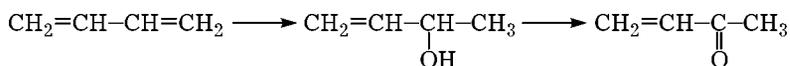


Схема 2.

Аналогичные реакции окислительной полимеризации 2-метилнафтола-1 изучены в [9], где показано, что избирательность катализатора на основе ГПК-х в отношении менадиона зависит от соотношения скоростей окислительной полимеризации промежуточных соединений и реакции образования целевого продукта. Эти соотношения зависят от состава молекулы ГПК-х, способа и условий проведения процесса. В работе [9] удалось добиться значительного (с 40–50 до 90 %) увеличения выхода менадиона. Мы считаем, что процесс синтеза витамина K_3 из о-крезола по схеме 1 также может быть оптимизирован.

При использовании в качестве субстрата о-толуидина побочный процесс окислительной полимеризации приводит к образованию политулуидина. Мы полагаем, что варьирование условий процесса позволит изменить соотношение скоростей целевой и побочных реакций в сторону увеличения скорости образования витамина K_3 . Отметим также, что политулуидин, образующийся при окислении толуидина, может быть отделен от реакционной смеси, далее окислен в 2-метил-1,4-бензохинон и снова введен в реакцию по схеме 1. Важен еще и тот факт, что политулуидин, как и полианилин, является ценным продуктом [16].

Путь получения витамина K_3 из о-толуидина (по сравнению с о-крезолом), на наш взгляд, более перспективный, поскольку при оптимизации процесса, вероятно, удастся снизить количество образующегося полимера (политулуидина) и увеличить выход толухинона, а значит, и менадиона. В настоящее время мы исследуем и другие возможные пути увеличения выхода менадиона путем модификации исходных субстратов.

ВЫВОДЫ

Показана принципиальная возможность каталитического получения витамина K_3 в

присутствии растворов ГПК-х в одну технологическую стадию из таких субстратов, как о-крезол и о-толуидин. При этом ГПК-х выступает в качестве бифункционального (кислотного и окислительного) катализатора. Несмотря на невысокий (до 30 %) выход, новый способ привлекателен тем, что синтез менадиона осуществляется с использованием доступного сырья, и многостадийный процесс протекает в одну технологическую стадию. Регенерируемость растворов ГПК-х кислородом открывает перспективы разработки эффективных способов получения витамина K_3 в присутствии ГПК-х.

М. В. Симонова выражает благодарность Международному благотворительному научному фонду им. К. И. Замараева за финансовую поддержку работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Витамины, Под ред. М. И. Смирнова, Медицина, Москва, 1974.
- 2 Л. О. Шнайндман, Производство витаминов, Пищепромиздат, Москва, 1973.
- 3 I. V. Kozhevnikov, *Chem. Rev.*, 98 (1998) 171.
- 4 I. V. Kozhevnikov, *Catalysis by Polyoxometalates*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2002.
- 5 I. V. Kozhevnikov, K. I. Matveev, *Appl. Catal.*, 5 (1983) 135.
- 6 T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono, *Appl. Catal. A: General*, 222 (2001) 63.
- 7 K. I. Matveev, V. F. Odyakov, E. G. Zhizhina, *J. Molec. Catal. A: Chemical*, 114 (1996) 151.
- 8 К. И. Матвеев, Е. Г. Жижина, В. Ф. Одяков и др., *Кинетика и катализ*, 38 (1997) 76.
- 9 К. И. Матвеев, Е. Г. Жижина, В. Ф. Одяков, В. Н. Пармон, *Изв. РАН. Сер. хим.*, 7 (1994) 1208.
- 10 Пат. 2162837 РФ, 2001.
- 11 Е. Г. Жижина, К. И. Матвеев, В. В. Русских, *Химия в интересах устойчивого развития*, 1 (2004) 47.
- 12 В. Ф. Одяков, Е. Г. Жижина, К. И. Матвеев, *Журн. неорган. химии*, 45 (2000) 1379.
- 13 В. Ф. Одяков, Е. Г. Жижина, Р. И. Максимовская, К. И. Матвеев, *Кинетика и катализ*, 36 (1995) 795.
- 14 Е. Г. Жижина, М. В. Симонова, В. Ф. Одяков, К. И. Матвеев, *Химия в интересах устойчивого развития*, 6 (2004) 683.
- 15 Е. Г. Жижина, М. В. Симонова, В. В. Русских, К. И. Матвеев, *Журн. прикл. химии*, 78 (2005) 772.
- 16 E. M. Geniès, M. Lapkowski, C. Tsintavis, *New J. Chem.*, 12 (1988) 181.