
**СПОСОБИ СИНТЕЗУ ВІТАМІНУ К₃
(2-МЕТИЛ-1,4-НАФТОХІНОНУ) (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Крвавич А. С.

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-430-6-9>**ВСТУП**

Менадiон (вiтамiн К₃, 2-метил-1,4-нафтохінон) – поліциклічний ароматичний кетон, основою якого є 1,4-нафтохінон. Менадiон є важливим проміжним продуктом у синтезі вiтамiну К, і в той же час сам менадiон має таку саму активність, як і вiтамiн К.

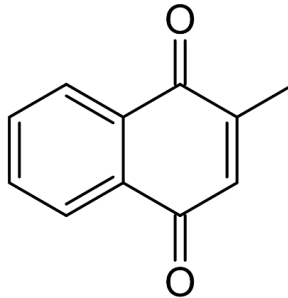


Рис. 1. Структурна формула 2-метил-1,4-нафтохінону

Менадiон є натуральним продуктом, що міститься в рослині *Juglans nigra*, та інших представниках цього роду, а також в мікроорганізмах *Thermoplasma acidophilum* та ін.¹

Є жиророзчинним попередником вiтамiну, який перетворюється на менахінон у печінці. Вiтамiн К₁ і К₂ є природними типами вiтамiну К. Перший, який також відомий як філохінон, синтезується рослинами та міститься в таких продуктах, як шпинат, брокколі, салат і соєві боби. Останній, іноді альтернативно званий менахіноном, головним чином виробляється бактеріями в передній частині кишечника та кишечнику.

¹ Aithal B.K., Kumar M.R., Rao B.N. Juglone, a naphthoquinone from walnut, exerts cytotoxic and genotoxic effects against cultured melanoma tumor cells. Cell Biol. Int. 2009. Vol. 33. № 10. P. 1039-1049.

Вітамін К₃, з іншого боку, є однією з багатьох синтезованих людиною версій вітаміну К.

Виділений та синтезований менадїон має виляд яскраво-жовтих кристалів та має дещо різкий запах². Менадїон стійкий на повітрі; розкладається під дією сонячних променів. Руйнується лугами та відновниками. Стійкий у формі хінону. Розчини можна нагріти до 120°C без розкладання. Спиртовий розчин має нейтральний рН.

1. Аналіз сучасного наукового стану

Синтетичне водорозчинне похідне хінонів – вітамін К₃ є субстратом ДТ-діафрази й має властивість шунтувати вільним окисненням початковий та середній сегменти дихального ланцюга. Активація вітаміном К₃ або вікасолем дихання, блокованого ротеноном й атиміцином, спряжена із електрон-транспортною функцією на цитохромній ділянці й генерацією (Mokhova et al., 1977). Дослідження енерготропних властивостей вітаміну К показало, що у тканинах, у яких переважає НАД-залежний шлях окиснення (мозок, міокард шурів), вітамін К₃ має виражену антигіпоксичну дію. Під загальною назвою вітамін К поєднується більша група близьких за своїм хімічним складом й дією на організм речовин (від вітаміну К₁ до К₇)³.

Крім природних вітамінів К, у цей час відомий ряд похідних нафтохінону, що мають антигеморагічну дію, які отримані синтетичним шляхом. До них належать наступні сполуки: Вітамін К₃ (2-метил-1,4-нафтохінон), Вітамін К₄ (2-метил-1,4-нафтогідрохінон), Вітамін К₅ (2-метил-4-аміно-1-нафтогідрохінон), Вітамін К₆ (2-метил-1,4-діамінонафтохінон), Вітамін К₇ (3-метил-4-аміно-1-нафтогідрохінон).

Вітамін К₃ є синтетичним похідним природнього вітаміну К. Використовується у вітамінних преміксах для курчат і риб як харчова добавка. Крім того, вітамін К₃ відповідає за згортання крові та зв'язування кальцію в кістках та інших тканинах, також використовується для новонароджених і при дефіциті вітаміну К. Отже, менадїон є активним інгредієнтом біологічно активних добавок та лікарських препаратів.

Механізм дії вітамінів К у регулюванні процесів згортання крові, ймовірно, полягає в тому, що він володіючи окислювально-відновною хінон-гідрохіноновою системою, утворює з білковим апоферментом

² O'Neil M.J. The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2001. P. 1042.

³ O'Donnell G., Poeschl R., Zimhony O. et al. Bioactive pyridine-N-oxide disulfides from *Allium stipitatum*. J. Nat. Prod. American Chemical Society. 2009. Vol. 72. Iss. 3. P. 360–365.

фермент, який каталізує синтез протромбіну⁴. За участю вітамінів К синтезується новий білковий компонент тромботропін⁵. При пошкодженні клітинних тканин з протромбіну та тромботропіну плазми крові у присутності іонів кальцію під впливом ферменту тромбокінази утворюється специфічний білковий фермент тромбін (що не міститься в крові); тромбін викликає згортання крові шляхом полімеризації розчинної протеїноподібної речовини фібриногену в нерозчинний протеїн фібрин, що утворюється згустки та нитки, що викликають тромб⁶.

Хоча дефіцит вітаміну К може бути небезпечним, особливо для немовлят, які можуть легко постраждати від обширних кровотеч, передозування може бути настільки ж шкідливим. Новонароджені, які отримують надто високі дози вітаміну К₃, можуть страждати від серцевої жовтяниці, форми важкого ураження мозку, яке може викликати зниження рухливості, втрату апетиту, судом, глухоту, розумову відсталість і навіть смерть. Цей стан пов'язаний з аномально високою концентрацією білірубину, жовчного пігменту, в тканинах мозку, що може бути спричинено наявністю К₃. З цієї причини К₃ рідше використовується в медицині, ніж це було раніше.

Використовується як харчова добавка та для лікування гіпопротромбінемії. Вітамін К та його похідні відіграють роль нутрицевтичного засобу, метаболіту сечі людини, інгібітора ангиогенезу, інгібітора основної протеїнази коронавірусу SARS і протипухлинного засобу.

Аналіз закордонного фармацевтичного ринку показав достатньо широкий асортимент засобів, у складі яких міститься чистий метадіон, чи його модифікації⁷.

Однак на фармацевтичному ринку України чистий менадіон представлений лише в складі ранозагоювального засобу для зовнішнього застосування «Аекол розчин олій» та у вигляді бісульфіту менадіону натрію в препараті «ВІКАСОЛ-ДАРНИЦЯ» у таблетованій формі та у формі ін'єкції.

Менадіон натрій бісульфіт назначають при гіпопротромбінемії. Менадіон натрій бісульфіт сприяє синтезу протромбіну і проконвертину,

⁴ Simonova M.V., Zhizhina Ye.G., Matveev K.I., Russkikh V.V. Vitamin K3 Obtaining by the Diene Synthesis Reaction in Solutions of Io–V Phosphoric Heteropoly Acids. Chemistry for Sustainable Development. №13. 2005. P.477–480.

⁵ Weckhuysen, B. M., Keller, D. E. Chemistry, spectroscopy and the role of supported vanadium oxides in heterogeneous catalysis. Catalysis Today. 2003. №78(1-4). P.25-46.

⁶ Kostas I. D., Steele B. R., Terzis A., Amosova S. V. A palladium complex with a new hemilabile amino– and sulfur-containing phosphinite ligand as an efficient catalyst for the Heck reaction of aryl bromides with styrene. The effect of the amino group. Tetrahedron. 2003. №59. P. 3467.

⁷ <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/search.cfm?labeltype=all&query=MENADIONE>

підвищує згортання крові; має гемостатичну дію; стимулює К-вітамінредуктазу, що активує вітамін К і забезпечує його участь у печінковому синтезі К-вітамінзалежних плазмових чинників гемостазу⁸.

Отже, актуальним є пошук нових методів синтезу менадіону та його похідних, для розширення асортименту гемостатичних лікарських засобів. *Метою роботи* є проаналізувати методи синтезу менадіону, як лабораторні так і в промислових масштабах. Оцінити позитивні та негативні сторони процесу.

Менадіон одержують окисненням 2-метилнафталіну в різних умовах (рис. 2).

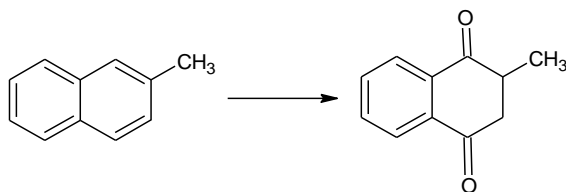


Рис. 2. Окиснення 2-метилнафталіну до 2-метил-1,4-нафтохіну

Також отримується з реакції дієнового синтезу з таких субстратів, як 2-метилфенол й 2-метиланілін. Також отримується шляхом окиснення адукту реакції Дільса-Адлера (між 1,3-бутадієном й 1,4-толуолхініном) у середовищі кисню за температури 150°C⁹.

2. Хімізм процесу синтезу менадіону

У промисловості вітамін К₃ можна одержувати за допомогою реакції 2-метилнафталіну в суміші оксид хрому/сірчана кислота (CrO₃ + H₂SO₄) з окисненням, що призводить до максимальної селективності 50–60%. Під час промислового синтезу 1 кг вітаміну К₃ утворюється 18 кг відходів, що містять хром. Переробка хромовмісних відходів також є досить складною¹⁰.

⁸ <https://compendium.com.ua/uk/akt/77/542/menadioni-natrii-bisulfis/>

⁹ Narayanan S., Murthy K.V., Reddy K., Premchander N.A. A novel and environmentally benign selective route for Vitamin K₃ synthesis. Appl. Catal. Gen. 2002. №228. pp. 161-165.

¹⁰ Zalomaeva O.V., Kholdeeva O.A., Sorokin A.B. Preparation of 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K₃) by catalytic oxidation of 2-methyl-1-naphthol in the presence of iron phthalocyanine supported catalyst. Comptes Rendus Chimie. 2007. Vol. 10. Issue 7. pp. 598-603.

Класичний процес окислення Cr(VI) у сірчаній кислоті (рис. 3) також має низьку селективність та ефективність через неконтрольовану реакцію окислення¹¹.

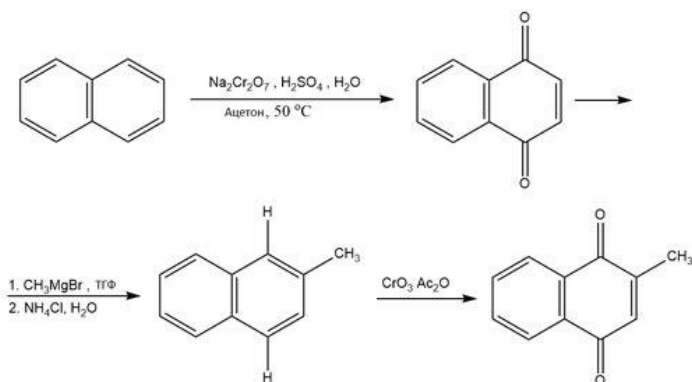


Рис. 3. Класичний спосіб одержання менадіону

Сучасні дослідження показують, що для «зеленого синтезу» використання комплексів металів, таких наприклад як каталізаторів в синтезі вітаміну K_3 є актуальним і перспективним.

Комплекси базових металів Шиффа є одними з найбільш досліджених типів сполук у координаційній хімії та відіграють важливу роль у каталізі (включаючи енантіоселективний синтез), матеріалознавстві та біохімії. Багато комплексів основ Шиффа вказують на деякі цікаві властивості, такі як каталітичні реакції¹², і як моделі для біологічних систем¹³. Як правило, електронні та структурні властивості лігандів відіграють важливу роль у каталітичних властивостях. Загалом комплекси основи Шиффа та металу відіграють важливу роль у каталітичних реакціях завдяки своїм електронним та структурним властивостям. Хімічні процеси завжди становлять потенційну загрозу навколишньому середовищу. З цієї причини природа використовуваного каталізатора має особливе значення для захисту навколишнього середовища. Розробка каталізаторів, що використовуються в реакціях

¹¹ Kowalski J., Płoszynska J., Sobkowiak A. Iron(III)-induced activation of hydrogen peroxide for oxidation of 2-methylnaphthalene in glacial acetic acid. *Catal. Commun.* 2003. №4. pp. 603-608.

¹² Gupta K.C., Sutar A.K. Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes. *Coord. Chem. Rev.* 2008. №252. pp. 1420-1450.

¹³ Sönmez M., Çelebi M., Berber İ. Synthesis, spectroscopic and biological studies on the new symmetric Schiff base derived from 2,6-diformyl-4-methylphenol with N-aminopyrimidine. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. №45. pp. 1935-1940

окислення для розробки технологій, які не завдають шкоди навколишньому середовищу, є рушійною силою постійного наукового розвитку в цій галузі. Крім того, найбільш відомі комплекси Fe і Ru з'явилися як потенційні альтернативи як гомогенні каталізатори. Зокрема, доведено, що комплекси Fe(III) виявляють високу каталітичну активність у пероксидному окисненні циклоalkanів¹⁴.

Існує багато дослідження розробки нових методик синтезу менадіону та його похідних, застосовуючи при цьому різні каталізатори.

Так, наприклад 2-метил-1,4-нафтохінон (вітамін К₃) також може бути одержаний за допомогою каталітичного «зеленого синтезу», а саме окисненням 2-метилнафталіну або 2-метил-1-нафтолу з використанням перекису водню, кисню або інших хімічних окислювачів, як описано в літературі (рис. 4).¹⁵

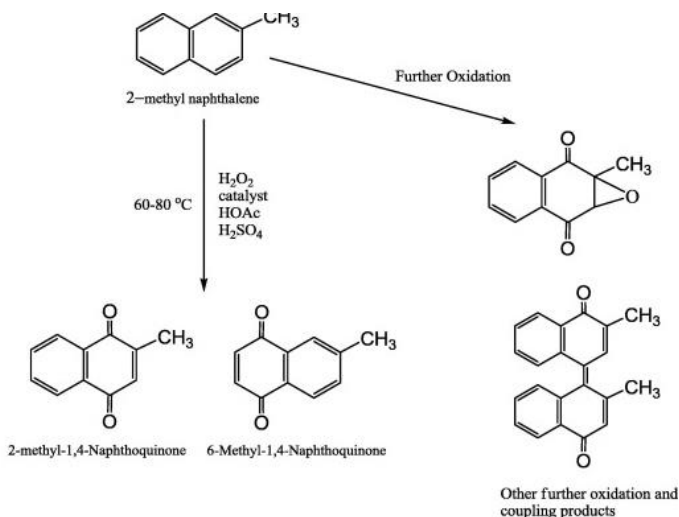


Рис. 4. Кілька шляхів окислення 2-метилнафталену

Для покращення перебігу реакції та збільшення виходу доцільно використовувати як ліганди основи Шиффа та їхні комплекси Ru(III),

¹⁴ Kopylovich M.N., MacLeod T.C.O., Haukka M., Amanullayeva G.I., Mahmudov K.T., Pombeiro A.J.L. Aquasoluble iron(III)-aryldrazone-β-diketone complexes: Structure and catalytic activity for the peroxidative oxidation of C5–C8 cycloalkanes. *J. Inorg. Biochem.* 2012. P. 115–72

¹⁵ Nandi M., Roy P., Uyamac H., Bhaumik A.. Functionalized mesoporous silica supported copper(II) and nickel(II) catalysts for liquid phase oxidation of olefins. *Dalton Trans.* 2011. № 40. P. 12510-12518.

Cr(III) і Fe(III)¹⁶. Синтезовані комплекси використано в каталітичному окисленні 2-метилнафталіну до 2-метил-1,4-нафтохінону; вітамін К₃, менадіон; за допомогою перекису водню, оцтової та сірчаної кислот. Комплекс ліанду L1-Fe(III) показав дуже ефективну каталітичну активність із селективністю 58,54% у перетвореннях 79,11%.

3. Застосування нових селективних каталізаторів в окисленні 2-метил-1,4-нафтохінону

Сучасні дослідження показують, що для «зеленого синтезу» використання комплексів металів, таких наприклад, як Fe₃O₄@SiO₂-біс(амінометилфосфін)-оксованадій(IV), як каталізаторів в синтезі вітаміну К₃ є актуальним і перспективним.

За ймовірним механізмом каталітичного окиснення 2-метилнафталін окислюється до 2-метил-1-нафтолу в першій повільній стадії, потім ця попередня сполука окислюється до 2-метил-1,4-нафталендіол¹⁷.

Якщо перший крок контролюється, селективність реакції можна збільшити за допомогою відповідних каталізаторів у визначених умовах. У можливішому механізмі оцтова кислота окислюється до пероксиоцтової кислоти в механізмі окислення і активують транспортування кисню до ароматичного кільця разом з відповідним каталізатором¹⁸.

Цікавими є дослідження щодо застосування в якості лігандів комплексів металів та основ Шиффа. Нові ліганди основи Шиффа були синтезовані шляхом конденсації 2,2' [1,2-феніленбіс(метилен)]біс(окси)добензальдегіду та 2,2'-[1,2-фенілен біс(метилен)]біс(окси)біс(3-метоксибензальдегід) з 2-амінофенолом у співвідношенні 1:2М у середовищі без розчинників. Структуру лігандів уточнювали за допомогою елементного аналізу, ¹H і ¹³C ЯМР, FT IR, LC-MS/MS методів. Можлива реакція показана на рис. 6.

¹⁶ O.A. Zalomaeva, O.A. Kholdeeva, A.B. Sorokin. Preparation of 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K₃) by catalytic oxidation of 2-methyl-1-naphthol in the presence of iron phthalocyanine supported catalyst. C. R. Chim., 10 (2007), pp. 598-603

¹⁷ Zalomaeva O.A., Kholdeeva O.A., Sorokin A.B.. Preparation of 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K₃) by catalytic oxidation of 2-methyl-1-naphthol in the presence of iron phthalocyanine supported catalyst. C. R. Chim. 2007. № 10. P. 598-603.

¹⁸ Uruş S, Çaylar M, Koçer F. Synthesis of crab type Aminomethyldiphosphine-Oxovanadium(IV) complexes supported on magnetic Nano particles: Selective and recoverable catalysts in vitamin K₃ synthesis. Appl Organometal Chem. 2018.№32:e4219. <https://doi.org/10.1002/aoc.4219>

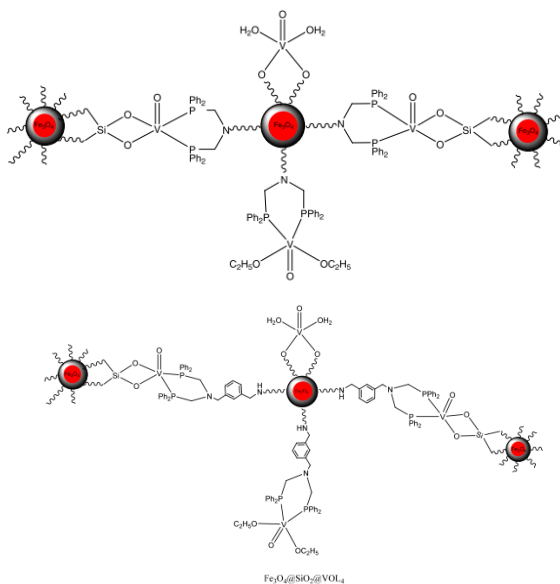


Рис. 5. Комплекси Fe₃O₄@SiO₂ для каталітичного окислення менадіону

У запропонованій структурі ліганди мають ядро O₂N₂ для утворення моноядерних металокомплексів. Стехіометрії комплексів, визначені спектроскопічними вимірюваннями та елементним аналізом, відповідають загальній формулі [MLCl₂]Cl·nH₂O (де М – Ru(III), Cr(III), Fe(III), а L – ліганди основи Шиффа L1 і L2). Ці пропозиції також узгоджуються з інфрачервоним, ультрафіолетовим та видимим діапазонами, даними мас-спектрометрії, TGA/DTA, вимірювань магнітної та молярної провідності. Значення молярної провідності комплексів вказують на їх злегка полярну природу через електролітичну поведінку хлору для всіх комплексів при концентраціях 10–3М в DMF знаходяться в діапазоні 25,5–38,8Ω–1cm²mol⁻¹. За значеннями молярної провідності всі комплекси мають співвідношення метал:електролітичний ліганд 1:1; отже один хлорид-іон знаходиться поза координаційною сферою в комплексах. Пропоновані структури описаних комплексів показані на рис. 7. Усі синтезовані сполуки є стабільними та твердофазними при кімнатній температурі. Комплекси повністю розчинні в метанолі, етанолі, ДМФ і ДМСО, але не

розчиняються в діетиловому ефірі та петролейному ефірі при кімнатній температурі.¹⁹

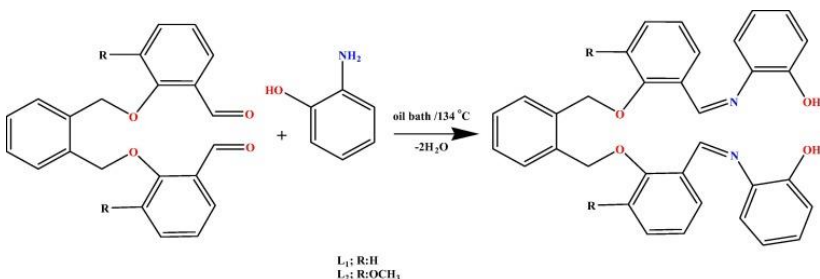


Рис. 6. Основи Шиффа

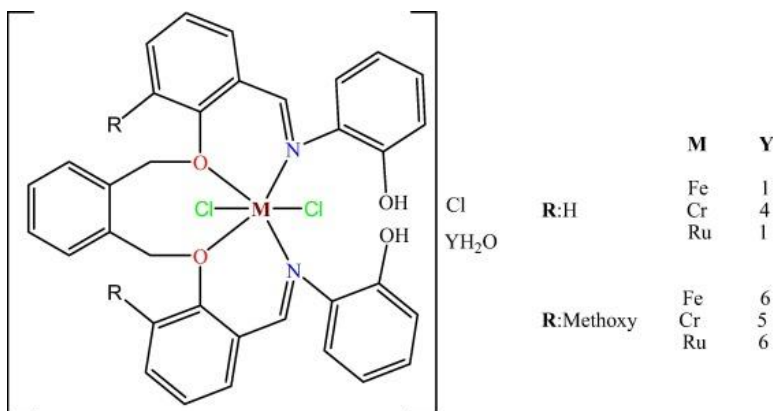


Рис. 7. Структури комплексів металів та основ Шиффа

За визначенням швидкості найповільнішою стадією є окислення 2-метил-1,4-нафтохінону до 2-метил-1-нафтолу за можливим механізмом окиснення. Потім 2-метил-1-нафтол окислюється до 2-метил-1,4-нафталендіолу (рис. 10)²⁰.

¹⁹ Ali, Çapana, Serhan, Uruşb, Mehmet, Sönmez. Ru(III), Cr(III), Fe(III) complexes of Schiff base ligands bearing phenoxy Groups: Application as catalysts in the synthesis of vitamin K3. Journal of Saudi Chemical Society. .2018.V.6. Issue 6. P. 757-766.

²⁰ Close S. Mukherjee, Samanta S., Roy B.C., Bhaumik A. Efficient allylic oxidation of cyclohexene catalyzed by immobilized Schiff base complex using peroxides as oxidants. Appl. Catal. A: Gen. 2006. № 301. P. 79-88.

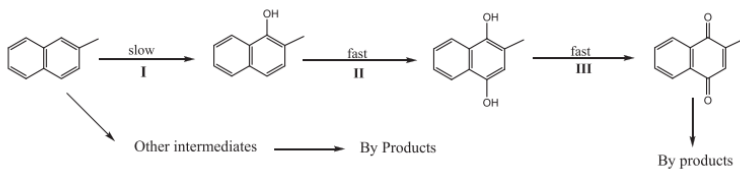


Рис. 8. Механізм каталітичного окиснення 2метил-нафталену

Окислення 2-Метилнафталену дуже складне, однак за можливим механізмом окиснення прекомплекс метал-пероксо може утворюватися з аксіальним зв'язуванням пероксоліганду з металевими центрами. Отриманий метал-пероксокомплекс дуже активний до переносу кисню до 2-метилнафталінових субстратів, координованих до металічних центрів (рис. 9).

У можливому механізмі оцтова кислота окислюється до пероксиоцтової кислоти в механізмі окислення і активують транспортування кисню до ароматичного кільця разом з відповідним каталізатором.

Синтезовані комплекси використовуються як каталізатори в зеленому синтезі 2-метил-1,4-нафтохінону (вітамін К₃) з 2-метилнафталіну. Зокрема, Fe(III)-комплекси показали найкращу каталітичну активність у крижаній оцтовій кислоті, сірчаній кислоті та пероксиду водню.

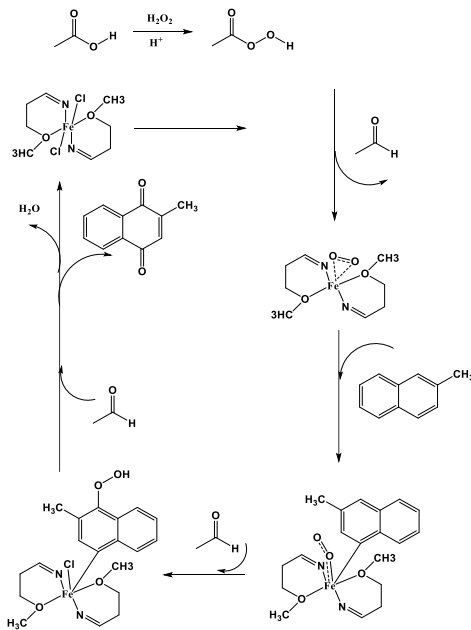


Рис. 9. Можливий механізм каталітичного окислення 2-метил-1,4-нафтохінону

Щодо синтезу похідного менадіону, то для синтезу лікарського препарату є одержання натрію 2,3-дигідро-2-метил-1,4-нафтохінон-2-сульфонату (рис. 10).

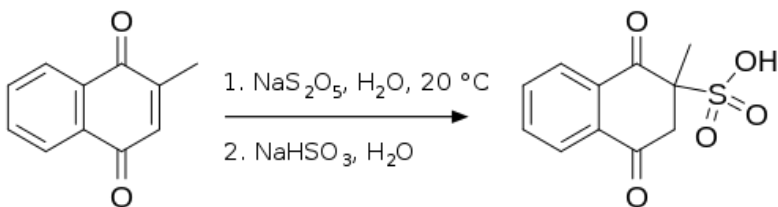


Рис. 10. Синтез вікасолу

ВИСНОВКИ

Синтетичний нафтохінон немає такої біологічної активності, як природній, проте менадіон може бути перетворений на активний вітамін К₂, менахінон, після алкілування *in vivo*. У 1943 р. А. В. Палладін і

М. М. Шемякін синтезували дисульфідну похідну метил-1,4-нафтохінону, що одержала назву, **вікасолу**, який і досі застосовується в медичній практиці як замітник вітаміну К. Проте і досі актуальним є пошук нових каталізаторів для синтезу вітаміну К₃.

«Вікасол» МЕНАДІОН НАТРІЙ БІСУЛЬФІТ назначають при кровоточивості і на фоні гіпропротромбінемії, зумовлених жовтяницею. Також при таких захворюваннях, як гепатит, капілярні і паренхіматозні кровотечі; після хірургічних втручань і поранень, при кровотечах при виразковій хворобі шлунка, виражених симптомах променевої хвороби, тривалих носових і гемороїдальних кровотечах; при геморагічних явищах у недоношених дітей, маткових передкліматеричних та ювенільних кровотечах, при спонтанній кровоточивості, підготовці до оперативних втручань, якщо є небезпека кровотечі у післяопераційний період, легневих кровотечах, при геморагічних явищах на фоні септичних захворювань; кровотечі, зумовлених передозуванням антикоагулянтів – антагоністів вітаміну К.

У промисловості вітамін К₃ можна одержувати за допомогою реакції 2-метилнафталіну в суміші оксид хрому/сірчана кислота ($\text{CrO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$) з окисленням, що призводить до максимальної селективності 50–60%. Під час промислового синтезу 1 кг вітаміну К₃ утворюється 18 кг відходів, що містять хром. Переробка хромовмісних відходів також є досить складною. Класичний процес окислення Cr(VI) у сірчаній кислоті також має низьку селективність та ефективність через неконтрольовану реакцію окислення. Тому розробка високоактивних і селективних каталізаторів для цієї реакції є актуальною задачею.

АНОТАЦІЯ

Дана робота присвячена дослідженню методів окиснення менадіону (вітаміну К₃) з метою одержання більш високого виходу продукту.

Менадіон (вітамін К₃, 2-метил-1,4-нафтохінон) є важливим проміжним продуктом у синтезі вітаміну К. Використовується як харчова добавка та для лікування гіпропротромбінемії. Він відіграє роль нутрицевтичного засобу, метаболіту сечі людини, інгібітора ангиогенезу, інгібітора основної протеїнази коронавірусу SARS і протипухлинного засобу. Аналіз закордонного фармацевтичного ринку показав достатньо широкий асортимент засобів, у складі яких міститься чистий метадіон, чи його модифікації. Однак на фармацевтичному ринку України чистий менадіон представлений лише в складі ранозагоювального засобу для зовнішнього застосування та у вигляді бісульфіту менадіону натрію.

У цій роботі показано метод вибіркового окислення 2-метилнафталіну до менадіону (вітаміну К₃) з використанням перекису

водню як окислювача та металокомплексів з основами Шиффа як катализаторів.

Об'єкти дослідження: менадіон, 2-метилнафталіну, металокомплекси з основами Шиффа.

Область досліджень: фармація, промислова фармація.

Мета: дослідження ефективного синтезу менадіону та розробка промислового методу виробництва лікарської субстанції.

Результати досліджень: Здійснено літературний огляд щодо фармакологічних властивостей менадіону та його похідних, основних методів одержання сполуки, а саме окислення в присутності різних катализаторів з хромом та перекисем водню. Також досліджено синтез менадіону в суміші оксид хрому (промисловий метод), з перекисем водню (лабораторний метод) в присутності катализаторів.

На основі літературних даних [4] обрано методику одержання 2-метил-1,4-нафтохінон (вітамін К₃) за допомогою каталітичного «зеленого синтезу», а саме окисленням 2-метилнафталіну або 2-метил-1-нафтолу з використанням перекису водню, кисню або інших хімічних окислювачів. 2-Метилнафталін (10 ммоль) і 0,01 ммоль комплексу розчиняли в ацетонітрилі, до цього розчину додавали 2 мл крижаній оцтової кислоти, 0,5 мл H₂SO₄ (98%) і 0,5 мл H₂O₂ (35%) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Конверсії 2-метилнафталіну і селективності 2-метил-1,4-нафтохінону розраховували за допомогою зовнішніх калібрувальних кривих. Сполуки каталітичної реакції були охарактеризовані та перевірені методом ГХ-МС. Усі аналізи проводили в трьох повторах [5].

Запропонований «зелений синтез» менадіону (2-метил-1,4-нафтохінону) дозволив отримати продукт з вищим виходом. Запропоновано, обґрунтовано та спроектовано виробництво препарату, яке складається з семи основних технологічних стадій. Здійснено матеріальний розрахунок на 1000 г готового продукту. Запропоновано принципову технологічно схему його одержання. Здійснено економічні розрахунки та встановлено доцільність даного наукового дослідження.

Металокомплекси з основами Шиффа можна використовувати як придатні для вторинної переробки та застосовні гетерогенні катализатори в синтез вітаміну К₃. Зокрема, Fe(III)-комплекси показали найкращу каталітичну активність у крижаній оцтовій кислоті, сірчаній кислоті та пероксиду водню.

Література

1. Aithal B.K., Kumar M.R., Rao B.N. Juglone, a naphthoquinone from walnut, exerts cytotoxic and genotoxic effects against cultured melanoma tumor cells. *Cell Biol. Int.* 2009. Vol. 33. № 10. P. 1039-1049.

2. O'Neil M.J. The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition. Whitehouse Station. NJ: Merck and Co., Inc., 2001. P. 1042.
3. O'Donnell G., Poeschl R., Zimhony O. et al. Bioactive pyridine-N-oxide disulfides from *Allium stipitatum*. *J. Nat. Prod.* American Chemical Society. 2009. Vol. 72. Iss. 3. P. 360–365.
4. Simonova M.V., Zhizhina Ye.G., Matveev K.I., Russkikh V.V. Vitamin K3 Obtaining by the Diene Synthesis Reaction in Solutions of $\text{I}\text{o}-\text{V}$ Phosphoric Heteropoly Acids. *Chemistry for Sustainable Development*. № 13. 2005. P.477–480.
5. Weckhuysen, B. M., Keller, D. E. Chemistry, spectroscopy and the role of supported vanadium oxides in heterogeneous catalysis. *Catalysis Today*. 2003. № 78(1-4). P.25-46.
6. Kostas I. D., Steele B. R., Terzis A., Amosova S. V. A palladium complex with a new hemilabile amino- and sulfur-containing phosphinite ligand as an efficient catalyst for the Heck reaction of aryl bromides with styrene. The effect of the amino group. *Tetrahedron*. 2003. №59. P.3467.
7. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/search.cfm?labeltype=all&query=MENADIONE>
8. <https://compendium.com.ua/uk/akt/77/542/menadioni-natrii-bisulfis/>
9. Narayanan S., Murthy K.V., Reddy K., Premchander N.A. A novel and environmentally benign selective route for Vitamin K3 synthesis. *Appl. Catal. Gen.* 2002. № 228. pp. 161-165.
10. Zalomaeva O.V., Kholdeeva O.A., Sorokin A.B. Preparation of 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K3) by catalytic oxidation of 2-methyl-1-naphthol in the presence of iron phthalocyanine supported catalyst. *Comptes Rendus Chimie*. 2007. Vol. 10. Issue 7. pp. 598-603.
11. Kowalski J., Płoszynska J., Sobkowiak A. Iron(III)-induced activation of hydrogen peroxide for oxidation of 2-methylnaphthalene in glacial acetic acid. *Catal. Commun.* 2003. № 4. pp. 603-608.
12. Gupta K.C., Sutar A.K. Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes. *Coord. Chem. Rev.* 2008. № 252. pp. 1420-1450.
13. Sönmez M., Çelebi M., Berber İ. Synthesis, spectroscopic and biological studies on the new symmetric Schiff base derived from 2,6-diformyl-4-methylphenol with N-aminopyrimidine. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. № 45. pp. 1935-1940
14. Kopylovich M.N., Mac Leod T.C.O., Haukka M., Amanullayeva G.I., Mahmudov K.T., Pombeiro A.J.L. Aquasoluble iron(III)-arylhdyrazone- β -diketone complexes: Structure and catalytic activity for the peroxidative oxidation of C5–C8 cycloalkanes. *J. Inorg. Biochem.* 2012. P. 115–72.

15. Nandi M., Roy P., Uyamac H., Bhaumik A.. Functionalized mesoporous silica supported copper(II) and nickel(II) catalysts for liquid phase oxidation of olefins. *Dalton Trans.* 2011. № 40. P. 12510-12518.

16. Zalomaeva O.A., Kholdeeva O.A., Sorokin A.B.. Preparation of 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K3) by catalytic oxidation of 2-methyl-1-naphthol in the presence of iron phthalocyanine supported catalyst. *C. R. Chim.* 2007. № 10. P. 598-603.

17. Uruş S, Çaylar M, Koçer F. Synthesis of crab type Aminomethyldiphosphine-Oxovanadium(IV) complexes supported on magnetic Nano particles: Selective and recoverable catalysts in vitamin K3 synthesis. *Appl Organometal Chem.* 2018. № 32:e4219. <https://doi.org/10.1002/aoc.4219>

18. Anunziata O.A., Beltramone A.R., Cussa J.. Studies of Vitamin K3 synthesis over Ti- containing mesoporous material. *Appl. Catal. Gen.* 2004. № 270. P. 77-85.

19. Ali, Çapana, Serhan, Uruşb, Mehmet, Sönmez. Ru(III), Cr(III), Fe(III) complexes of Schiff base ligands bearing phenoxy Groups: Application as catalysts in the synthesis of vitamin K3. *Journal of Saudi Chemical Society.* 2018. V. 6. Issue 6. P. 757-766.

20. Close S. Mukherjee, Samanta S., Roy B.C., Bhaumik A. Efficient allylic oxidation of cyclohexene catalyzed by immobilized Schiff base complex using peroxides as oxidants. *Appl. Catal. A: Gen.* 2006. № 301. P. 79-88.

Information about the author:

Krvavych Anna Serhiivna,

Candidate of Technical Sciences,

Senior Lecturer at the Department of Technology
of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology

Lviv Polytechnic National University

12, Stepana Bandery str., Lviv, 79013, Ukraine