维生素 K_1 有关物质的合成

李 儒，王 明，刘 晟*

（贵州医科大学贵州省天然产物研究中心，贵州贵阳 550014）

摘要：合成了维生素 K_1 的 4 种可能有关物质，分别是 2-[(7*R*,11*R*)-2,3- 二羟基 -3,7,11,15- 四甲基十六烷基]-3- 甲基萘 -1,4- 二酮（有关物质 A）、1*α*- 甲基 -7*α*-[(7*R*,11*R*,*E*)-3,7,11,15- 四甲基十六烷基 -2- 烯基]-1*α*,7*α*- 四氢萘并 [2,3-*b*] 环氧乙烷 -2,7- 二酮（有关物质 B）、2-[(7*R*,11*R*,*E*)-3- 羟基 -3,7,11,15- 四甲基十六烷基 -1- 烯基]-3- 甲基萘 -1,4- 二酮（有关物质 C）、2,5- 二甲基 -2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12- 三甲基十三烷基]-2*H*- 苯并 [*h*] 色烯 -6- 酚（有关物质 D）。这些化合物均经 ^{1}H NMR 和 MS 进行了结构确证，为控制原料药维生素 K_1 的质量提供一定的参考。

关键词：维生素 K_1；有关物质；合成；质量控制

中图分类号：R722.1；TQ460.6 文献标志码：A 文章编号：1001-8255(2024)08-1093-05

引用：李 儒，王 明，刘 晟．维生素 K_1 有关物质的合成 [J]．中国医药工业杂志，2024, 55(8): 1093-1097．DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2024.08.008

Synthesis of the Related Substances of Vitamin K_1

LI Ru, WANG Ming, LIU Sheng*

(*Natural Products Research Center of Guizhou Province, Guizhou Medical University, Guiyang 550014*)

ABSTRACT: Four potential related substances were synthesized, namely 2-[(7*R*,11*R*)-2,3-dihydroxy-3,7,11,15-tetramethylhexadecyl]-3-methylnaphthalene-1,4-dione (related substance A), 1*α*-methyl-7*α*-[(7*R*,11*R*,*E*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-en-1-yl]-1*α*,7*α*-dihydronaphtho[2,3-*b*]oxirene-2,7-dione (related substance B), 2-[(7*R*,11*R*,*E*)-3-hydroxy-3,7,11,15-tetramethylhexadec-1-en-1-yl]-3-methylnaphthalene-1,4-dione (related substance C) and 2,5-dimethyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-trimethyltridecyl]-2*H*-benzo[*h*]chromen-6-ol (related substance D). Their structures were confirmed by ^{1}H NMR and MS, which provided a reference for the quality control of vitamin K_1.

Key Words: vitamin K_1; related substance; synthesis; quality control

维生素 K_1（**1**）又名叶绿醌，化学名为 2- 甲基 -3-[(2*E*,7*R*,11*R*)-3,7,11,15- 四甲基十六 -2- 烯基] 萘 -1,4- 二酮，是一种脂溶性维生素，在人体中参与凝血因子的合成。成人可从绿色蔬菜等食物中获取 **1**，肠道中的大肠埃希菌也可合成 **1**，因此成人体内一般不缺乏 **1**。但新生儿却极易缺乏 **1**，导致严重不良后果。目前，临床上 **1** 主要用于低凝血酶原血症的治疗、新生儿出血症的预防、敌鼠钠中毒后的解毒，以及其他 **1** 依赖性凝血因子缺乏症的治疗 [1—3]。

已报道的 **1** 合成工艺较多，其中工业化生产主要采用如图 1 所示的路线 [4—5]。邻甲基萘醌（**2**）经 Pd/C 还原氢化后，再经乙酐酰化，得双乙酰化甲萘酚（**3**）。**3** 在二异丙胺（diisopropylamine，DIPA）作用下，经单边水解得单乙酰化甲萘酚（**4**）。**4** 在三氟化硼催化下与 (*E*)-3,7,11,15- 四甲基 -2- 十六碳烯 -1- 醇（**5**）经 Friedel-Crafts 反应，得叶绿醌乙酸酯（**6**）。最后，**6** 经氢氧化钾水解、硫酸钠氧化，得目标产物 **1**，总收率 12.6%。

ChP 2020 年版中对于 **1** 仅限制了甲萘醌的含

收稿日期：2024-01-30

作者简介：李 儒（1999—），男，硕士研究生，专业方向：药物中间体及药物化学。

通信作者：刘 晟（1982—），男，研究员，从事药物中间体及药物化学研究。

E-mail：liushenglab@126.com

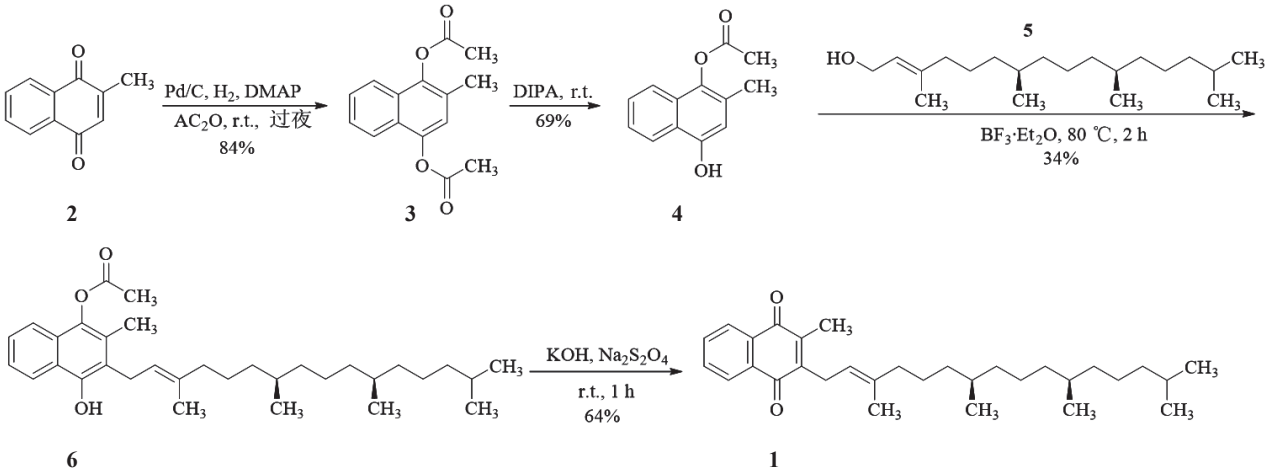


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

量（不多于 0.2%），各国药典中也未见收录其他有关物质。由于 **1** 在光照下易分解[6]，因此研究其降解产生的有关物质有一定意义。文献[6—9]报道，**1** 在贮存过程中主要有 4 个有关物质，分别是 2-[(7*R*,11*R*)-2,3- 二羟基 -3,7,11,15- 四甲基十六烷基]-3- 甲基萘 -1,4- 二酮（有关物质 A）、1*α*- 甲基 -7*α*-[(7*R*,11*R*,*E*)-3,7,11,15- 四甲基十六烷基 -2- 烯基]-1*α*,7*α*- 四氢萘并 [2,3-*b*] 环氧乙烷 -2, 7- 二酮（有关物质 B）、2-[(7*R*,11*R*,*E*)-3- 羟基 -3,7,11,15- 四甲基十六烷基 -1- 烯基]-3- 甲基萘 -1,4- 二酮（有关物质 C）和 2,5- 二甲基 -2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12- 三甲基十三烷基]-2*H*- 苯并 [*h*] 色烯 -6- 酚（有关物质 D）。其中，有关物质 A、B、C 可能是 **1** 在接触到氧气或自然光后，氧化降解产生的；而有关物质 D 则可能来源于 **1** 在光照下发生的异构化。

为验证上述 4 个有关物质是 **1** 的降解产物，本研究通过 LC-MS 法对 **1** 原料药（对照品）和贮存 30 d 后的 **1** 原料药（供试品）进行分析。① LC 条件如下：色谱柱 Waters Acquity UPLC HSS T3 柱 (2.1 mm×100 mm，1.8 μm)；流动相 A 为含 0.1% 甲酸的乙腈溶液，B 为含 0.1% 甲酸的水溶液，梯度洗脱 (0—2 min，A 5%；2—42 min，A 5%—95%；42—47 min，A 95%；47—47.1 min，A 95%—5%；47.1—50 min，A 5%)；流速 0.3 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 5 μL。② MS 条件如下：离子源 ESI 源；喷雾电压 3 000 V；雾化温度 320 ℃；鞘气 (N_2) 10.5 L/min；辅助气 (N_2) 流速 3 L/min；检测方式：全扫描监测，正离子方式；质量数范围：100 ～ 1 500。

试验结果如图 2 所示。①质谱检测结果显示，有 4 种物质的含量发生显著变化，通过质量数分析，依次对应有关物质 A ～ D。②液相检测结果显示，**1** 的保留时间为 47.7 min，有关物质 A ～ D 的保留时间分别为 35.4、46.9、43.7 和 45.3 min。

有关物质 A 的合成路线未见文献报道。有关物质 C 作为副产物有报道[10]，但未注明产率，且该反应是在酸性环境下进行，侧链双键会发生部分异构化。有关物质 B、D 的合成虽有文献[11—12]报道，但年代久远且未报道产率。本研究尝试对合成路线进行优化，以减少副产物。有关物质 A ～ D 的具体合成路线如图 3 所示。

制备有关物质 A 时，以 **1** 为起始物料，尝试了不同的氧化剂，如高锰酸钾、氯铬酸吡啶盐和过氧单磺酸钾进行选择性氧化，但均未获得预期效果。最终以间氯过氧苯甲酸（*m*-chloroperoxybenzoic acid，*m*-CPBA）作为氧化剂，反应得有关物质 A。收率 45%，纯度 95%。

文献[11]报道了有关物质 B 的合成方法：以 **1** 为起始物料，在过氧化氢和碳酸钠条件下，在 50%

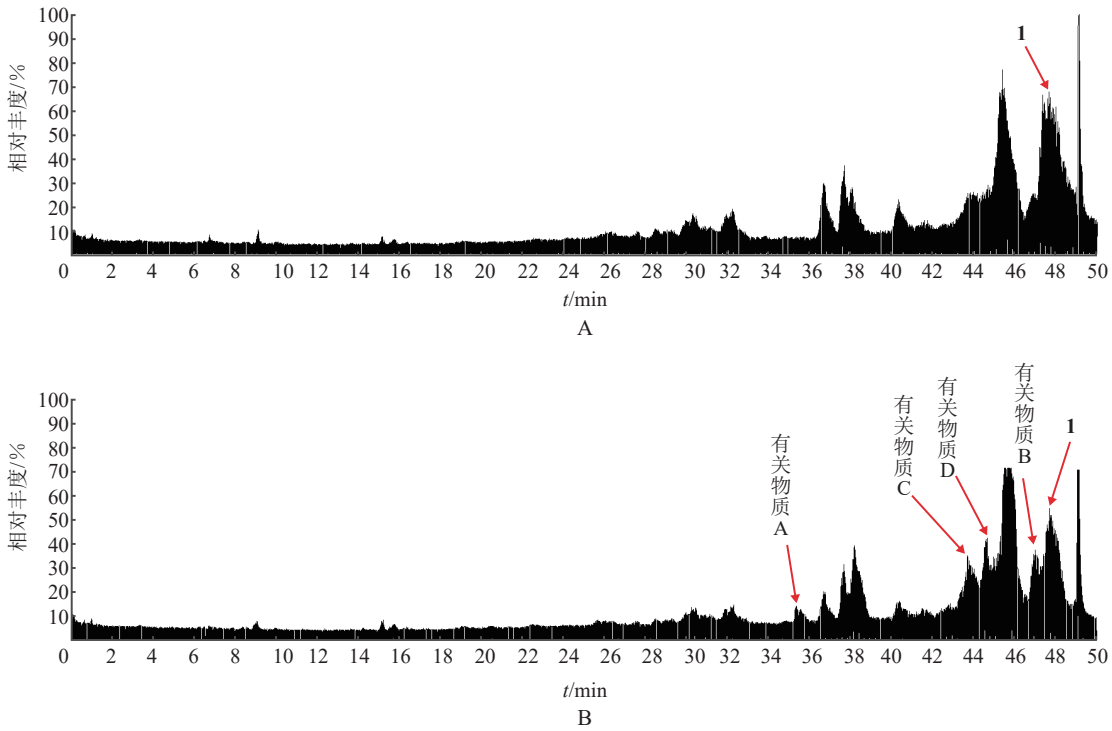


图 2　对照品（A）和供试品（B）的 LC-MS 图谱

Fig.2　LC-MS Chromatograms of the Reference Substance (A) and the Test Substance (B)

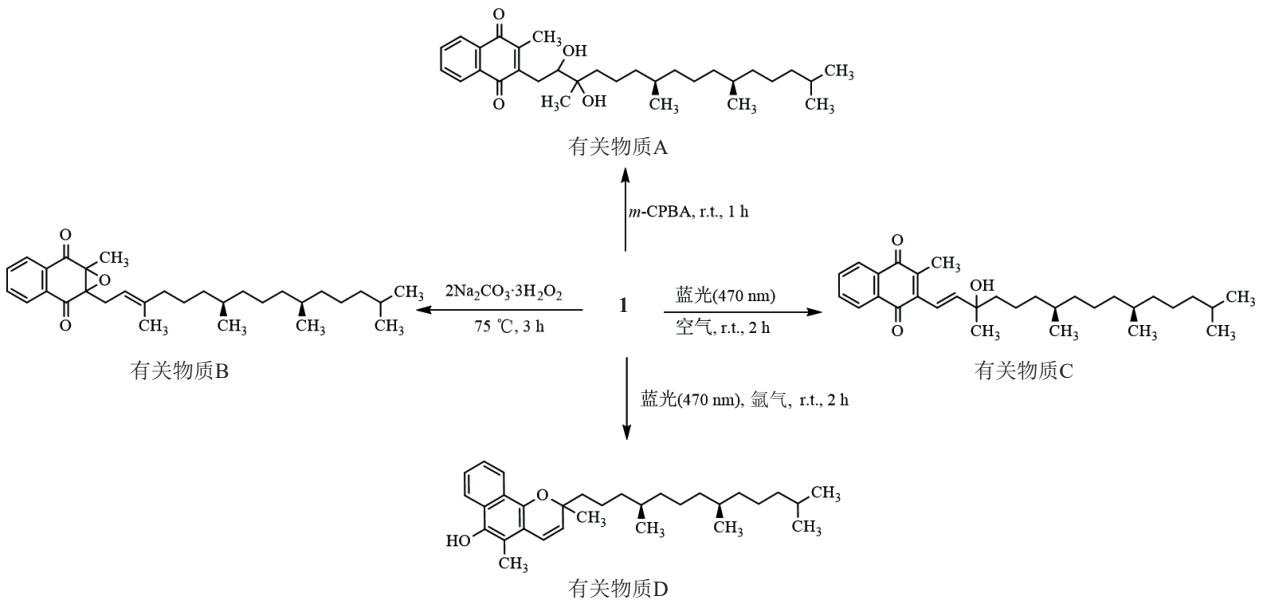


图 3 有关物质 A ～ D 的合成路线

Fig.3　Synthetic Routes of the Related Substances A－D

乙醇水溶液中加热至 100 ℃回流反应 1 h，得有关物质 B。该工艺副产物多、分离难度大。本研究用过碳酸钠替代过氧化氢作为氧化剂，产物经硅胶柱色谱分离、纯化，得环氧化的有关物质 B。反应条件

优化后，副产物减少，达收率 70%，纯度 98%。

制备有关物质 C 时，以 **1** 为起始物料，曾尝试在自然光下室温反应数天，但副产物较多。后改用蓝光 (470 nm) 照射 2 h，产物经硅胶柱色谱分离、纯化，得有关物质 C。收率 56%，纯度 98%。

制备有关物质 D 时，以 **1** 为起始物料，在氩气保护下，使用蓝光 (470 nm) 照射 2 h，产物经快速柱色谱分离纯化，得有关物质 D。收率 48%，纯度 98%。

实验部分

2-[(7*R*,11*R*)-2,3- 二羟基 -3,7,11,15- 四甲基十六烷基]-3- 甲基萘 -1,4- 二酮（有关物质 A）

将 **1**(1.00 g，2.22 mmol，上海笛柏生物科技有限公司）和二氯甲烷 (10 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，溶清，控温于 0 ℃，分批次加入 *m*-CPBA (0.42 g，2.44 mmol)，升至室温，搅拌反应 1 h，TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 3 ∶ 1)] 跟踪反应。反应液减压浓缩至干，所得产物经硅胶柱色谱 [洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 8 ∶ 1)] 分离、纯化，得黄色固体，即有关物质 A(0.48 g，45%）。纯度 95%［HPLC 归一化法：色谱柱 ZARBAX-C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 A 为甲醇，B 为水（含 0.1% 磷酸），梯度洗脱 (0—15 min，A 95%—50%；15—30 min，A 50%；30—45 min，A 50%—95%)；柱温 30 ℃；检测波长 254 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 20 μL]。mp 100.0 ～ 101.5 ℃。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.96 ～ 8.02(m, 2H), 7.79 ～ 7.84(m, 2H), 4.49(d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.09(s, 1H), 3.39 ～ 3.46(m, 1H), 2.87(d, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.65(dd, *J*=10.3、12.3 Hz, 1H), 2.13(s, 3H), 1.45 ～ 1.52(m, 1H), 1.02 ～ 1.36(m, 23H), 0.77 ～ 0.86(m, 12H)；ESI-MS(*m*/*z*): 507.40[M+Na]$^+$。

1*α*- 甲基 -7*α*-[(7*R*,11*R*,*E*)-3,7,11,15- 四甲基十六烷基 -2- 烯基]-1*α*,7*α*- 四氢萘并 [2,3-*b*] 环氧乙烷 -2,7- 二酮（有关物质 B）

将 **1**(1.00 g，2.22 mmol) 和乙醇 (10 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，溶清，控温于 0 ℃，加入过碳酸钠 (7.00 g，44.44 mmol)，升至 75 ℃反应 3 h，TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 10 ∶ 1)] 跟踪反应。反应液冷却至室温，抽滤，滤饼用乙醇 (10 mL×3) 洗涤，收集滤液，减压浓缩至干，所得产物经硅胶柱色谱 [洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 25 ∶ 1)] 分离、纯化，得棕黄色油状物，即有关物质 B(0.72 g，70%）。纯度 98%（HPLC 条件同有关物质 A)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.88 ～ 7.93(m, 2H), 7.82 ～ 7.86(m, 2H), 5.16 ～ 5.24(m, 1H), 2.89 ～ 2.98(m, 1H), 2.54 ～ 2.61(m, 1H), 1.93(t, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.66(s, 3H), 1.65(s, 3H), 1.46～1.50(m, 1H), 1.27～1.37(m, 4H), 1.17 ～ 1.24(m, 8H), 0.95 ～ 1.06(m, 6H), 0.76 ～ 0.84(m, 12H)；ESI-MS(*m*/*z*): 489.40[M+Na]$^+$。

2-[(7*R*,11*R*,*E*)-3- 羟基 -3,7,11,15- 四甲基十六烷基 -1- 烯基]-3- 甲基萘 -1,4- 二酮（有关物质 C）

将 **1**(1.00 g，2.22 mmol) 和乙醇 (10 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，室温在空气中使用蓝光 (470 nm) 照射 2 h，TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 6 ∶ 1)] 跟踪反应。反应液减压浓缩至干，所得产物经硅胶柱色谱 [洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 20 ∶ 1)] 分离、纯化，得棕黄色油状物，即有关物质 C(0.58 g，56%）。纯度 98%（HPLC 条件同有关物质 A)。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.04 ～ 8.12(m, 2H), 7.73 ～ 7.77(m, 1H), 7.67 ～ 7.72(m, 2H), 6.58(d, *J*=18.0 Hz, 1H), 6.47(d, *J*=18.0 Hz, 1H), 2.29(s, 3H), 1.63 ～ 1.71(m, 3H), 1.50 ～ 1.55(m, 1H), 1.46 ～ 1.49(m, 3H), 1.21 ～ 1.42(m, 12H), 1.11 ～ 1.16(m, 3H), 1.01 ～ 1.10(m, 3H), 0.79 ～ 0.88(m, 12H)；ESI-MS(*m*/*z*): 505.20[M+K]$^+$。

2,5- 二甲基 -2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12- 三甲基十三烷基]-2*H*- 苯并 [*h*] 色烯 -6- 酚（有关物质 D）

将 **1**(1.00 g，2.22 mmol) 和乙醇 (10 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，室温在氩气保护下使用蓝光 (470 nm) 照射 2 h。TLC（条件同有关物质 B) 跟踪反应。反应液减压浓缩至干，所得产物经硅胶柱

色谱［条件同有关物质B］分离、纯化，得棕黄色油状物，即有关物质D(0.48 g，48%)。纯度98%(HPLC条件同有关物质A)。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.22(s, 1H), 8.03(br s, 1H), 7.46(br s, 2H), 6.68(br s, 1H), 5.73(d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.81(s, 1H), 2.38(br s, 3H), 1.75 ～ 1.86(m, 2H), 1.55 ～ 1.66(m, 3H), 1.47 ～ 1.52(m, 3H), 1.42(dd, *J*=5.9、12.5 Hz, 2H), 1.31 ～ 1.35(m, 8H), 1.18 ～ 1.23(m, 3H), 1.08 ～ 1.14(m, 3H), 0.94(d, *J*=6.7 Hz, 6H), 0.88 ～ 0.92(m, 6H)；ESI-MS(*m*/*z*): 473.40[M+Na]$^+$。

参考文献：

［1］ 李 力, 孙孝国, 耿 萍. 维生素K_1的临床应用进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2011, **14**(6): 941-942.

［2］ 魏宝琛, 倪维举. 维生素K_1和维生素K_3临床应用比较[J]. 华北煤炭医学院学报, 2003, (5): 570-571.

［3］ 杨明婷, 张秋蓉, 何丽娟, 等. 维生素K_1治疗香豆素类灭鼠药中毒致过敏性休克抢救体会[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, **29**(3): 420-422.

［4］ TIEN J H, PANG C Y, HSU N H. Method of making Vitamin K_1: WO, 2016060670A1[P]. 2016-04-21.

［5］ 徐胜辉, 胡建良, 李志江, 等. 维生素K_1化学合成的研究进展[J]. 浙江化工, 2018, **49**(9): 1-6.

［6］ 郑 艳, 晁若冰. 维生素K_1中主要光解产物的分离和结构鉴定[J]. 四川大学学报(医学版), 2005, (5): 720-722.

［7］ ALAGARSWAMY A, RAJYAGURU T, SONAWANE S, *et al*. Phytonadione compositions: WO, 2022034614A1[P]. 2022-02-17.

［8］ GOTO S, SETOGUCHI S, NAGATA-AKAHO N, *et al*. Ester derivatives of phyllohydroquinone effectively deliver the active form of vitamin K_1 topically, owing to their non-photosensitivity[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **155**: 105519.

［9］ MUKA K, MORIMOTO C, ISHIZU K. ESR studies of vitamin K_1 chromanoxyl and chromenoxyl radicals[J]. *Tetrahedron Lett*, 1983, **24**(46): 5099-5102.

［10］ RYALL R P, NANDI D L, SILVERMAN R B. Substituted vitamin K epoxide analogs. New competitive inhibitors and substrates of vitamin K_1 epoxide reductase[J]. *J Med Chem,* 1990, **33**(6): 1790-1797.

［11］ DOWD P, HAM S W, HERSHLINE R. Role of oxygen in the vitamin K-dependent carboxylation reaction: incorporation of a second atom of ^{18}O from molecular oxygen-$^{18}O_2$ into vitamin K oxide during carboxylase activity[J]. *J Am Chem Soc*, 1992, **114**(20): 7613-7617.

［12］ CREED D, WERBIN H, DANIEL T. The mechanism of photooxidation of the menaquinones[J]. *Tetrahedron Lett*, 1981, **22**(22): 2039-2042.