Министерство здравоохранения Российской Федерации
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ

ВИТАМИНЫ АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

Строение, свойства, синтез, химическая технология

Текст лекций

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2001

УДК 577.161
К68

Рецензенты:
д-р фарм. наук В. Н. Куклин,
канд. хим. наук Е. З. Кацнельсон

К68 **Коротченкова Н. В., Самаренко В. Я.** Витамины алициклического ряда. Строение, свойства, синтез, химическая технология: Текст лекций.— СПб.: Изд-во СПХФА.— 2001.— 68 с.

ISBN 5-8085-0096-6

Текст лекций по курсу «Химическая технология витаминов» написан в соответствии с утвержденной программой оригинального специального курса, читаемого студентам 5 курса факультета промышленной технологии лекарств и продолжает серию изданий тех же авторов, начатую в 1991 г. (Витамины алифатического ряда. Текст лекций).

Рассмотрено строение, свойства, различные методы химического синтеза витаминов группы А (А-ацетата, А-пальмитата) и группы D (эргокальциферола и холекальциферола). Дано обоснование схем синтеза для промышленного производства. Основное внимание уделено рассмотрению химизма и основ промышленной технологии витамина А-ацетата (отечественным методом и по французской технологии), витаминов D_2 и D_3, организационной структуре их производства.

Рассмотрены отдельные вопросы безопасности производства, утилизации и обезвреживания отходов.

Утверждены методическим советом ФПТЛ СПХФА 21 апреля 1998 г. (протокол № 8).

ISBN 5-8085-0096-6

© Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 2001

ЦИКЛОГЕКСЕНИЛИЗОПРЕНОИДНЫЕ ВИТАМИНЫ

1. РЕТИНОЛЫ (ВИТАМИНЫ ГРУППЫ А)

Историческая справка

Витамины алифатического ряда, витамин А и каротин (провитамин А) занимают второе место на мировом рынке витаминов (объем производства в конце 80-х годов превысил 26 000 т). Синтезированный еще в конце 30-х годов, синтетический ретинол впервые появился на мировом рынке лишь в 50-х годах — когда было организовано крупнотоннажное производство исходного химического сырья для его производства (псевдо- и β-иононов). Большой спрос на витамин А и препараты на его основе обусловили постоянный рост его производства в западных странах. За период 1950—1973 гг. его производство возросло более, чем в 25 раз — сначала преимущественно в США, чуть позже — во Франции, Швейцарии, Нидерландах, ФРГ и Японии. В середине 60-х годов производство витамина А (ацетата и пальмитата) в небольших масштабах было организовано и в России (бывшем СССР) на Белгородском витаминном комбинате (ныне АО «Белвитамины») и Болоховском комбинате синтетических полупродуктов и витаминов (ныне — АК «Синтвита»). С середины 70-х годов в г. Белгороде организовано крупное производство витамина А по современной технологии французской фирмы «АЕС», а в 80-х гг. — по классической отечественной технологии. Были построены крупные производства и исходного сырья (псевдо- и β-иононов) по оригинальной отечественной технологии.

К сожалению, по многим причинам (общим для многих отраслей промышленности) в России к 1994-95 гг. производство витамина А, как и других витаминов, сократилось во много раз. В будущем такое положение, по-видимому, должно измениться в лучшую для производителей витаминов сторону, так как спрос на витамины, особенно на витамин А, несомненно возрастет (прежде всего для нужд животноводства, птицеводства и пищевой промышленности, в которых доля потребления витамина А достигла 80 % его производства).

В связи с этим, изучение настоящей темы курса «Химическая технология витаминов» чрезвычайно важно для освоения и закрепления накопленного технического опыта.

1.1. ФУНКЦИИ, РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ, ПРИМЕНЕНИЕ

Ретинол (аксерофтол, витамин А) получен в 1909 г. из печени рыб. В 1928 г. Эйлер установил существование в некоторых расте-

ниях веществ, обладающих провитаминной активностью, т. е. являющихся предшественниками витаминов. Провитаминами А являются α-, β- и γ-каротины.

Витамин А носит название антиксерофтальмического, антиинфекционного витамина, фактора роста, витамина, предохраняющего эпителий, второго витамина размножения. При недостатке его эпителий слизистых оболочек превращается в роговидный эпителий. Это вызывает поражение глаз, известное под названием *ксерофтальмии*. При недостатке витамина А нарушается синтез родопсина и наступает потеря способности видеть при сумеречном освещении (так называемая «куриная слепота»).

Ороговение эпителия кожи приводит к его повреждению, что облегчает внедрение инфекции. Снижение барьерной функции кожи к инфекциям ведет к возникновению дерматитов, а ороговение слизистых оболочек — к стоматитам, гастриту, колиту и другим заболеваниям. В биохимическом (фотохимическом) процессе зрения витамин А участвует в альдегидной форме — ретинале; он входит в состав зрительных пигментов сетчатки глаз.

Единая теория о механизме действия витамина А отсутствует, но известно, что первостепенную роль он играет в функциях мембран печени, почек, митохондриях, и он здесь прочно связан.

При отсутствии витамина А или его недостатке прекращается дифференциация эпителиальных клеток с заменой секретирующего эпителия кератинизирующим. Это приводит к образованию камней в почках, мочевом и желчном пузырях, а также является причиной пневмоний. Поражения эпителия охватывают все органы и ткани.

Витамин А всасывается в тонком кишечнике, затем по лимфатическим путям попадает в печень, где депонируется в виде ретинола пальмитата. В плазме он вступает в связь с белками, которые обеспечивают транспорт его к тканям.

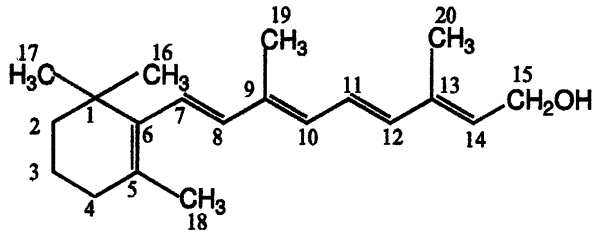
Лечебное применение витамина А вытекает из его функций. Его применяют для лечения и профилактики А-витаминной недостаточности, для лечения кожных заболеваний, ожогов, отморожений, воспаления легких, послеродового сепсиса, дизентерии, простудных и инфекционных заболеваний, при поражениях глаз и органов пищеварения. Витамин А используется в комплексной терапии заболеваний печени, атеросклероза, гипертонии и, особенно, в офтальмологии и дерматологии. Особенно важна роль концентрата витамина А в животноводстве для роста молодняка.

В больших дозах и при длительном применении витамина А может развиться острый и хронический гипервитаминоз. В острых случаях может отмечаться головная боль, сонливость, тошнота и др. явления.

Поступает в организм витамин А с овощами в виде каротинов (морковь, крапива, петрушка), большое количество его содержится в облепихе и других плодах. В печени рыб содержится неовитамин А (цис-изомер ретинола), в рыбьем жире — дегидроретинол (витамин A_2). Суточная потребность человека в витамине А равна 1,5—2 мг.

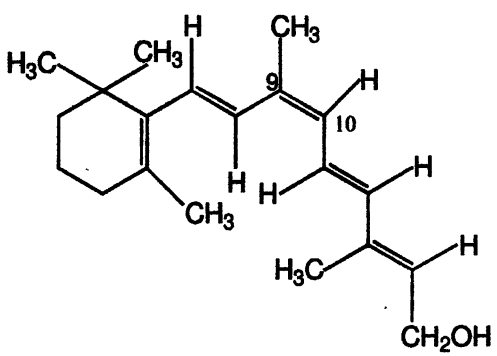
1.2. СТРОЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЕТИНОЛА

Строение ретинола (витамина A_1, чаще называемого витамином А) следующее:

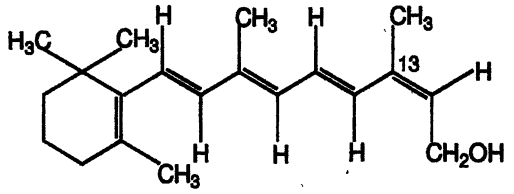


(транс-9,13-Диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)нонатетраен-7,9,11,13-ол-15)

Ретинол по своему строению представляет собой изопреноид. Циклогексеновое кольцо связано с сопряженной тетраеновой цепью изопреноидного характера, которая заканчивается гидроксильной группой. Цикл 1,1,5-триметилциклогексен-5-ила входит в структуру природного β-ионона. Строение ретинола подтверждено синтезом, в результате которого получено шесть его стереоизомеров. Природный ретинол состоит из полного транс-изомера в количестве до 65 % и около 35 % неовитамина A_1 (13-цис-ретинола). Остальные изомеры получены синтетически. Витаминной активностью обладают стереоизомеры:



9-цис-ретинол (25 % биологической активности витамина А):



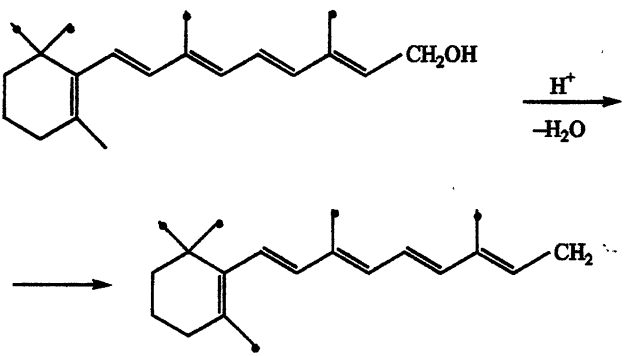
13-цис-ретинол (неоретинол, 75 % биологической активности витамина А);
11,13-дицис-ретинол (25 % биологической активности витамина А);
7-цис-ретинол (25 % биологической активности)

Витамин А — полный транс-ретинол — представляет собой кристаллическое вещество с температурой плавления 62—64 °С, хорошо растворим в жирах, эфирах, нерастворим в воде. Образует простые и сложные эфиры. Из простых эфиров наиболее известны метиловый и фениловый, которые являются твердыми веществами; из сложных — ацетат и пальмитат, которые являются выпускными формами витамина А.

Витамин А разрушается под действием кислорода воздуха, окислительных агентов и ультрафиолетового света, а также минеральных кислот. При окислении кислородом воздуха, ретинол может образовывать эпокиси, при мягком окислении (MnO_2) образует альдегид — ретиналь, при жестком — героновую кислоту, при окислении Ag_2O — ретиновую кислоту.

Поэтому для повышения устойчивости витамина А в его масляных растворах добавляют антиоксиданты: гидрохинон, лецитин, токоферол и др.

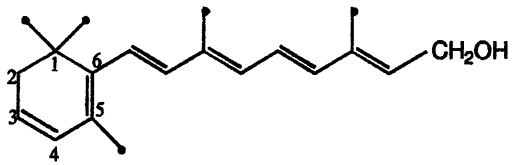
В присутствии небольших количеств кислот витамин А превращается в ангидровитамин А по схеме:



Последний в малых количествах содержится в печеночных жирах рыб и других источниках витамина А. Указанное превращение включает, так называемую, ретроионилиденовую перегруппировку с дегидратацией.

Витамин А-альдегид (ретинен, ретиналь) и ретиновая кислота менее активны в биологическом отношении, чем ретинол.

Наряду с ретинолом, из природных источников выделен также 3,4-дегидроретинол (витамин A_2):



обладающий 40—50 % биологической активностью, и его производные — дегидроретиналь и ангидровитамин A_2.

При восстановлении каталитическим методом (H_2/Pt в уксусной кислоте) получен пергидровитамин А, аналогичный синтезированному пергидровитамину. Очень важно, что двойные связи витамина А не восстанавливаются каталитически водородом над, так называемым, катализатором Линдлара (Pd на носителе, отравленный добавками солей свинца и хинолина). Это позволяет использовать в многочисленных схемах синтеза витамина А ацетиленовые соединения.

1.3. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ВИТАМИНА А И ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОГО МЕТОДА ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Известно более 15 вариантов синтеза витамина А, пригодных для промышленного использования. Все эти варианты заключаются в наращивании цепочки, состоящей из двойных связей. Разработаны более подробно три основные схемы синтеза:

1) из β-ионона через кетон C_{18} с использованием реакции Реформатского;

2) из 2,6,6-триметилциклогексанона;

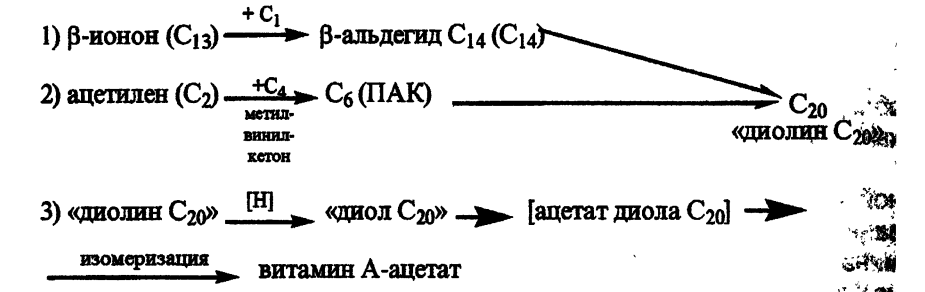
3) из β-ионона через альдегид C_{14} с применением реакции Дарзана.

Однако первые две схемы не получили практического применения из-за низкого выхода витамина А и невысокой селективности отдельных реакций.

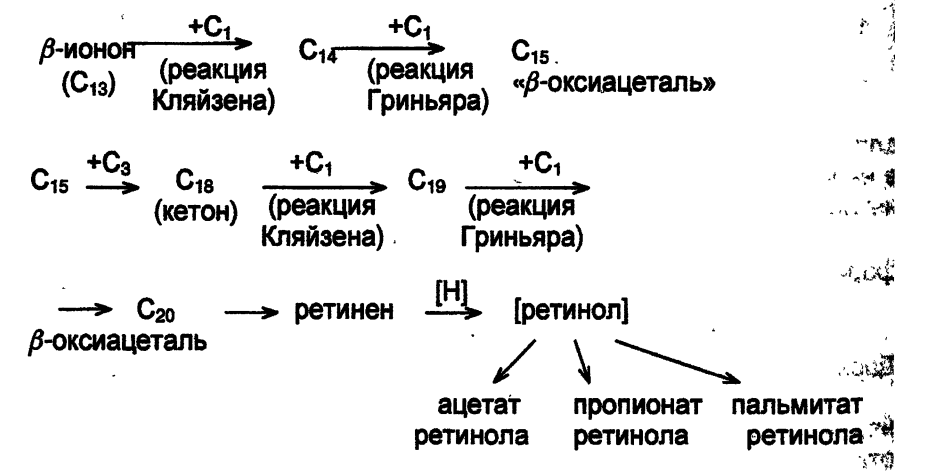
Синтез витамина А через альдегид C_{14} был разработан рядом исследователей, в промышленности осуществлен метод синтеза с применением реакции Дарзана. Наряду с этим, в АО «Белвитамины» освоена французская схема синтеза витамина А, также основанная на использовании в качестве исходного сырья β-ионона. В этой схеме (в отличие от отечественной) используется для наращивания цепочки реакционная способность не карбонильной группы, а подвижность атомов водорода метильной группы, связанной с карбонилом.

Рассмотрим более подробно эти две схемы синтеза.

Наращивание цепочки из двойных связей в *отечественном* синтезе происходит по схеме:



Во *французской* схеме использовано повторение последовательно однотипных реакций (Кляйзена и Гриньяра) на разных этапах наращивания цепочки:



1.4. ПРОМЫШЛЕННАЯ СХЕМА ПРОИЗВОДСТВА ВИТАМИНА А-АЦЕТАТА (отечественный метод)

Схема внедрена на двух витаминных предприятиях России, отдельные стадии усовершенствуются в АО «Белвитамины».

Производство витамина А-ацетата состоит из пяти основных стадий:

1) синтез β-ионона из природного цитраля через псевдоионон или синтетическим путем;

2) синтез β-альдегида C_{14};

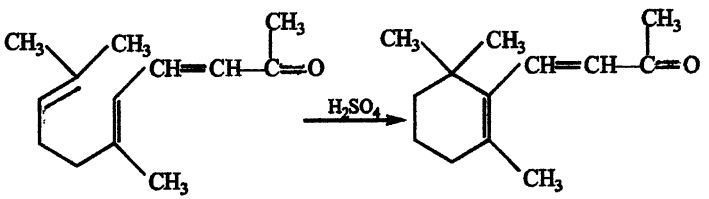
3) синтез третичного ацетиленового карбинола (ТАК) и его изомеризация в первичный ацетиленовый карбинол (ПАК);

4) синтез диола C_{20};

5) получение витамина А-ацетата и пальмитата.

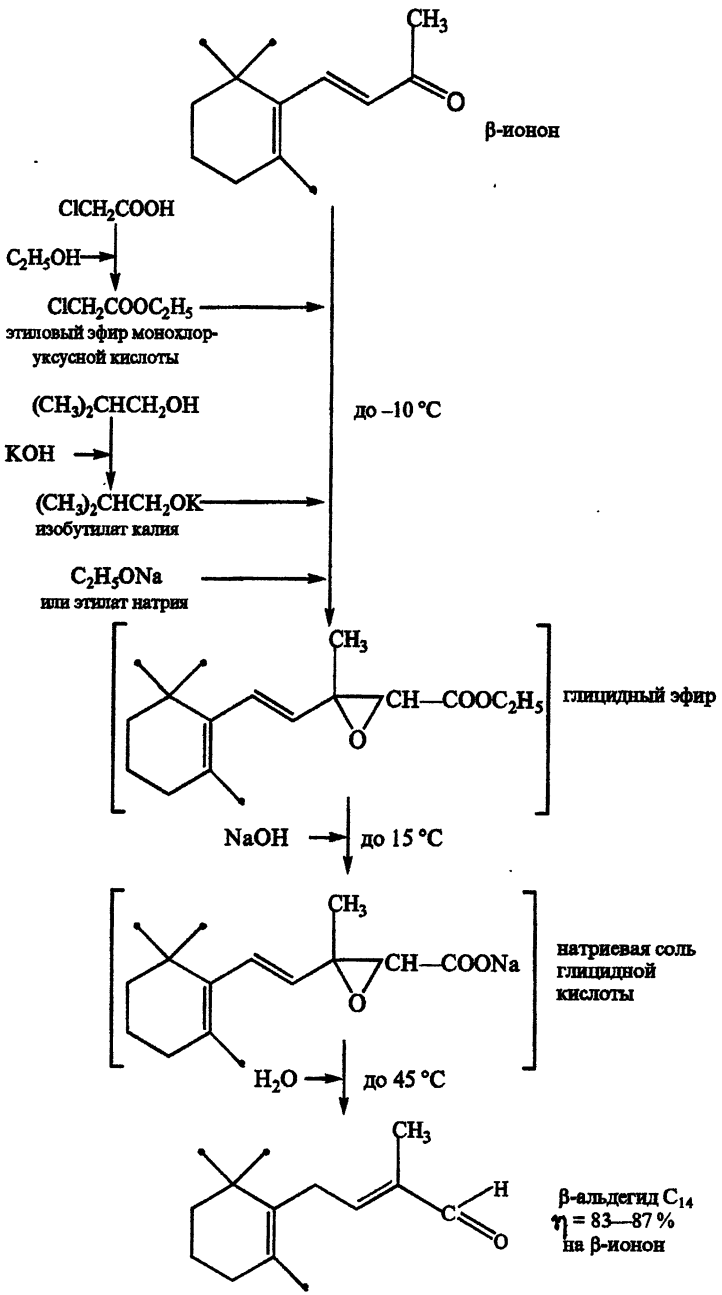
Химическая схема производства

1. Синтез β-ионона (из псевдоионона):

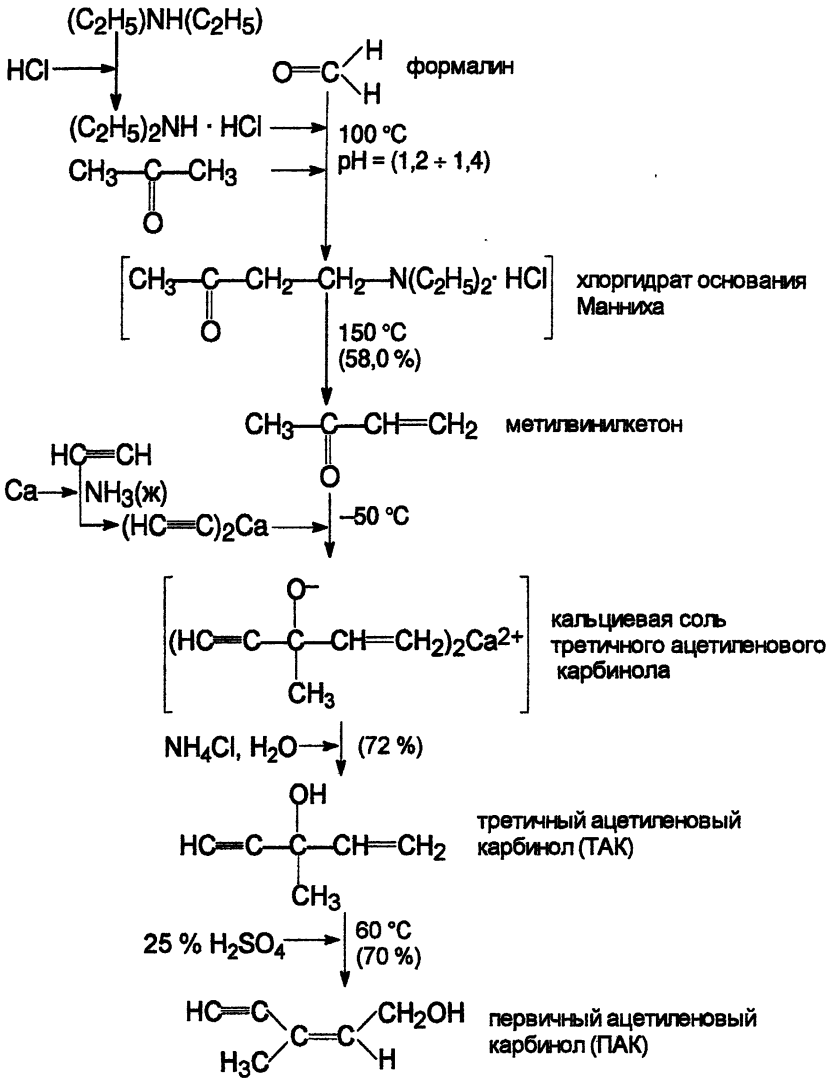


Реакция циклизации катализируется кислотами.

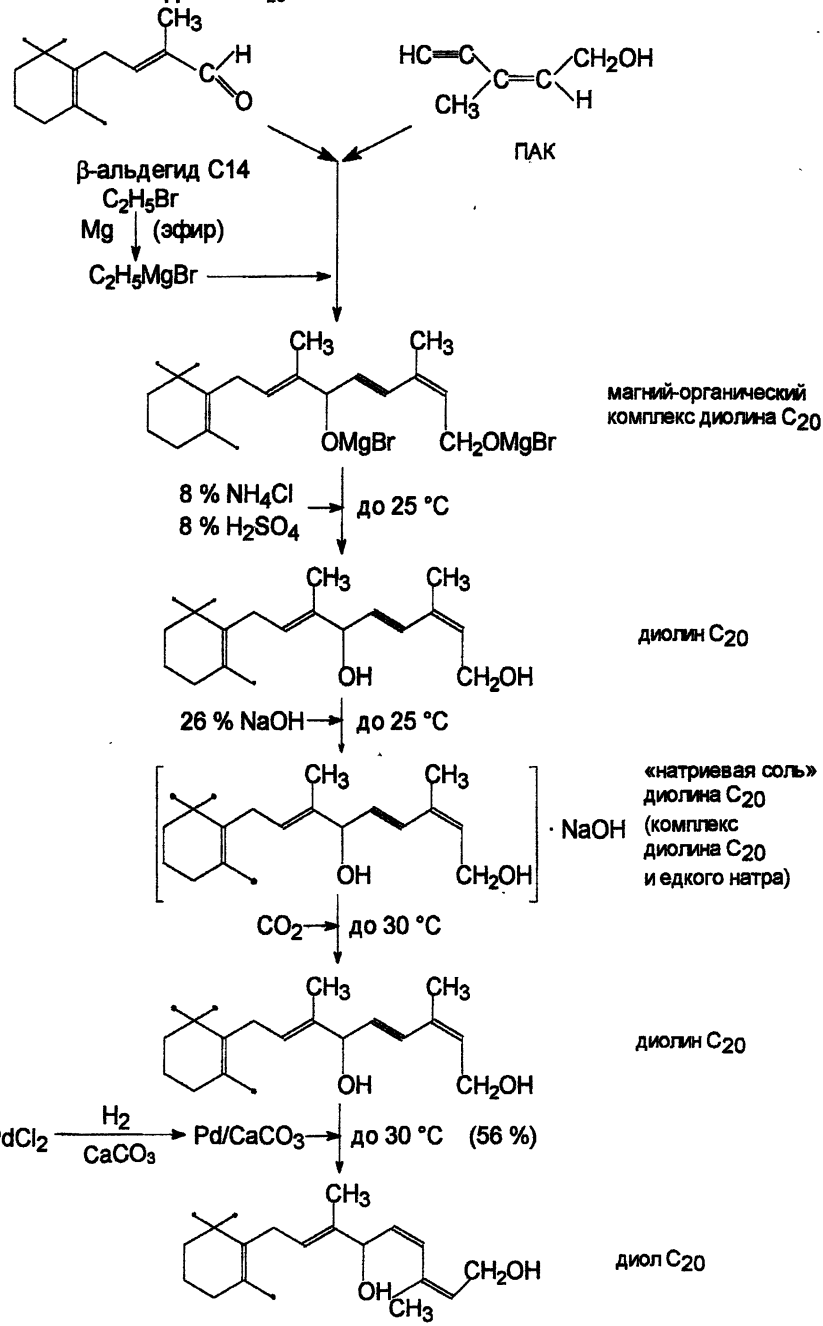
2. Синтез компонента C_{14} (β-альдегида C_{14}):



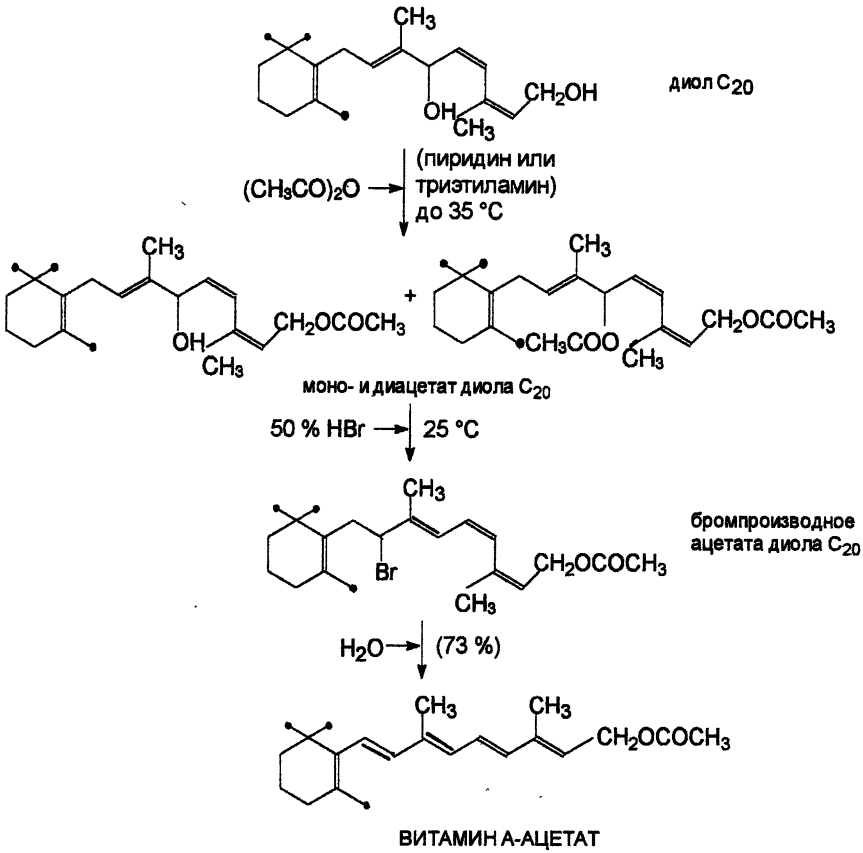
3. Синтез компонента C_6 (первичного ацетиленового карбинола, ПАК):



4. Синтез диола C_{20}:



5. Синтез витамина А-ацетата:

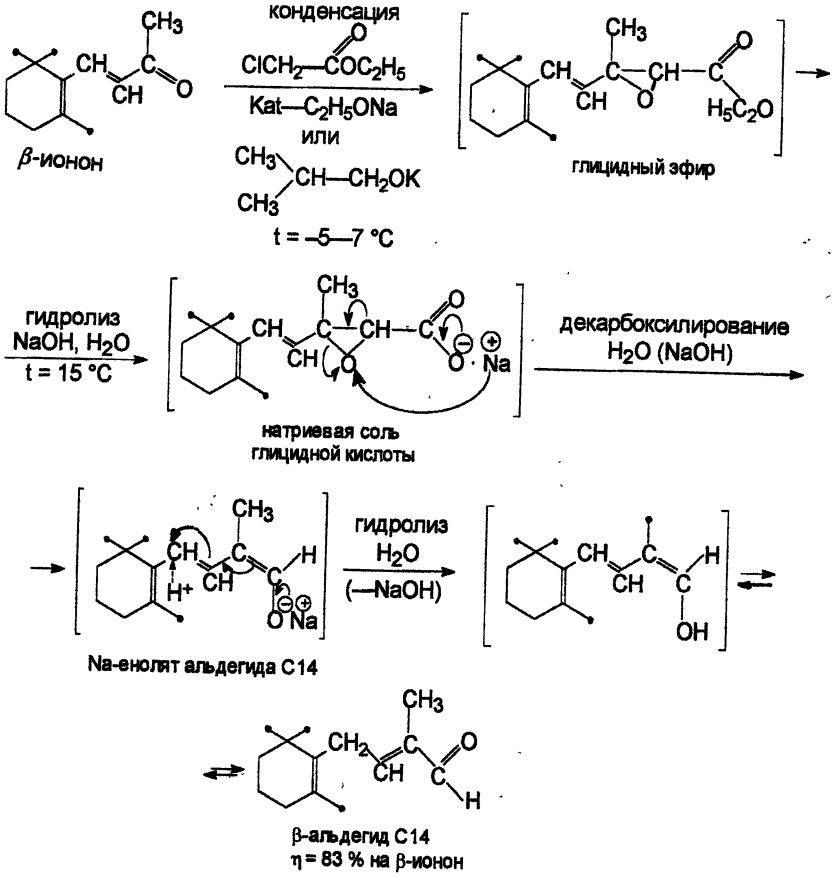


Производство β-альдегида C_{14}

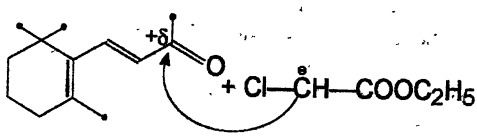
(4-(2′,6′,6′-триметилциклогексен-1′-ил-1′)-2-метилбутен-3-аль-1)

Синтез альдегида C_{14} осуществляют по реакции Дарзана путем конденсации β-ионона с этиловым или метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в присутствии конденсирующих агентов щелочного характера. Могут использоваться различные конденсирующие агенты: изобутилат калия, этилат натрия и метилат натрия. Применение метилата натрия в качестве конденсирующего агента связано с технологическими затруднениями, поэтому в настоящее

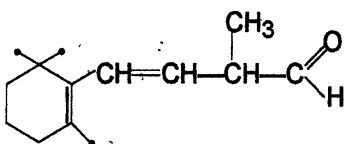
время в производственных условиях он не используется. Реакции протекают по следующей схеме:



Под действием конденсирующего агента (сильного основания) происходит образование карбаниона из этилового эфира монохлоруксусной кислоты (ЭЭМХУК), который далее атакует атом углерода карбонильной группы с последующим внутримолекулярным замещением атома хлора:



с образованием глицидного эфира. Образующийся глицидный эфир омыляют водным раствором едкого натра. Гидролиз неустойчивой натриевой соли глицидной кислоты при разбавлении массы водой способствует образованию свободной глицидной кислоты, которая декарбоксилируется в альдегид C_{14}, вероятно, с промежуточным образованием натрий-енолята альдегида. Процесс конденсации проводят в среде пиридина и толуола. Присутствие органического основания в реакции конденсации необходимо для стабилизации выхода эфира и гомогенизации реакционной массы при низких температурах. Показана возможность замены пиридина на ацетонитрил. Качество β-альдегида C_{14} зависит от соотношения реагентов и порядка их загрузки, а также от щелочности среды и температуры процесса. При повышении температуры в процессе конденсации под влиянием щелочных агентов происходит осмоление β-ионона и образование побочных продуктов. Кроме того, наряду с β-альдегидом C_{14} возможно образование его изомера — алло-альдегида C_{14}, отличающегося положением двойной связи; этому процессу благоприятствует более кислая среда при декарбоксилировании глицидной кислоты:



алло-альдегид C_{14}

В настоящее время процесс получения β-альдегида C_{14} ведут в присутствии сухого этилата натрия в качестве конденсирующего агента, что позволило повысить выход β-альдегида C_{14} до 87 % и его качество (до 98 %-го содержания основного вещества). Конденсацию осуществляют при дозировании этилата натрия в смесь β-ионона и ЭЭМХУК в толуоле в токе азота.

Технологическая схема получения β-альдегида C_{14} включает следующие основные операции:

1) получение «глицидного эфира»;

2) омыление (гидролиз) «глицидного эфира» и декарбоксилирование натриевой соли глицидной кислоты;

3) отгонка толуола;

4) выделение β-альдегида C_{14}.

Описание процессов получения β-альдегида C_{14}

В реактор загружают смесь β-ионона и ЭЭМХУК, толуол и ацетонитрил или пиридин, охлаждают смесь при перемешивании в токе азота до температуры –25 ± 10 °С. В охлажденную смесь при температуре –12—10 °С в течение 3,5—4,5 часов постепенно дозируют сухой этилат натрия, реакционную массу выдерживают в течение 1 часа при температуре не выше –10 °С и загружают толуол. Нагревают реакционную массу до 0 °С и перегружают в аппарат для омыления и декарбоксилирования. При перемешивании приливают 3 %-ый раствор едкого натра с такой скоростью, чтобы температура не превышала 15 °С. Массу перемешивают в течение 1 часа, добавляют горячую воду, вновь перемешивают и выдерживают в течение 1 часа при температуре 40 ± 5 °С, затем охлаждают до температуры 25 ± 5 °С, отстаивают и делят слои. Верхний толуольный слой β-альдегида C_{14} промывают водой, затем 5—10 %-ым раствором серной кислоты до pH 6,0—7,0. Нижний водно-щелочной слой дополнительно отстаивают, экстрагируют β-альдегид толуолом, толуольный экстракт присоединяют к основному и передают на выделение и вакуум-перегонку. Отгоняют толуол на роторно-пленочном испарителе при остаточном давлении 10—15 мм рт. ст. Технический β-альдегид C_{14} разбавляют горчичным маслом и отделяют от смол перегонкой на РПИ при остаточном давлении 1—1,5 мм рт. ст. Температура кубового остатка в выпарном аппарате поддерживается не ниже 145 °С. Выход β-альдегида составляет 85—87 % на β-ионон (при содержании основного вещества 95—98 % и β-ионона до 2—3 %).

К качеству β-альдегида C_{14} предъявляются высокие требования, т. к. показано, что повышение качества альдегида β-C_{14} обеспечивает более высокое качество диолина C_{20} и снижает расходные нормы полупродуктов в синтезе витамина А. Поэтому повышение качества β-альдегида C_{14} является одной из первостепенных задач.

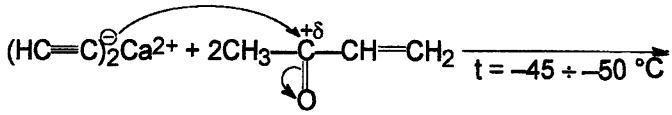
Производство первичного ацетиленового карбинола (3-метил-пентен-2-ин-4-ол-1)

Производство первичного ацетиленового карбинола состоит из следующих стадий:

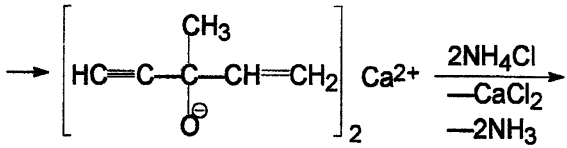
1) получение ацетиленида кальция:

$$2CH{\equiv}CH + \xrightarrow[\substack{NH_3\ (жидкий)\\ t = -45 \div -50\ °C}]{Ca\ (металл)} \underset{\substack{ацетиленид\\ кальция}}{(HC{\equiv}C)_2Ca} + H_2$$

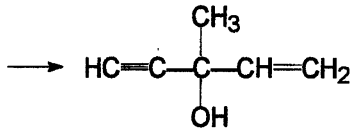
2) конденсация метилвинилкетона с ацетиленидом кальция:



метилвинилкетон

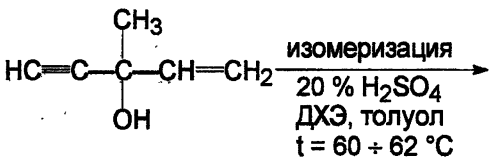


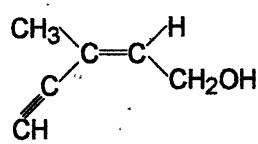
Ca — соль третичного
ацетиленового карбинола (ТАК)



ТАК
3-метил-пентен-1-ин-4-ол-3
η = 75 % на МВК

3) изомеризация аллильного типа и получение первичного ацетиленового карбинола (ПАК):





3-метил-пентен-2-ин-4-ол-1
η = 70 %
(с содержанием цис-ПАК 96 %
и транс-ПАК 4%)

Процесс получения ацетиленида кальция ведут в жидком аммиаке, насыщенном ацетиленом при t = –45 ÷ –50 °C. Насыщение аммиака ацетиленом производится в установке непрерывного действия — в насадочной колонне в течение 12—18 часов. В реактор загружают аммиак, охлажденный до –40 °C и в токе азота загружают небольшими порциями металлический кальций в виде стружки

в течение 30 минут до полного растворения его, сюда же подают ацетилен. Получение ацетиленида кальция проводят в другом реакторе, куда подают аммиак, насыщенный ацетиленом, и передают под давлением в течение 0,5—1 часа раствор кальция в аммиаке. Процесс проводят в избытке ацетилена для подавления возможного побочного обратимого процесса образования амида кальция, который делает процесс взрывоопасным. По окончании процесса получения ацетиленида кальция в реактор медленно загружают метилвинилкетон в токе азота и ацетилена при t = –45 ÷ –50 °С. Реакционную массу перемешивают в течение часа, прекращают подачу ацетилена и добавляют твердый хлорид аммония. Подогревают массу до 40 °С и в течение 20—24 ч ведут отгонку аммиака. Остаток (третичный ацетиленовый карбинол) отгоняют из реактора с водяным паром. Дистиллят собирают в сборник, а затем подают в экстрактор, туда же для высаливания добавляют хлорид натрия и проводят деление слоев. Из водного слоя дополнительно экстрагируют ТАК толуолом. Отгоняют толуол и перегоняют ТАК при 60—65 °С (остаточное давление 60 мм рт. ст.).

Третичный ацетиленовый карбинол представляет собой бесцветную жидкость с $t_{кип.}$ 72—76 °С (остаточное давление 100 мм рт. ст.), 60—65 °С (остаточное давление 60 мм рт. ст.), хорошо растворим в органических растворителях.

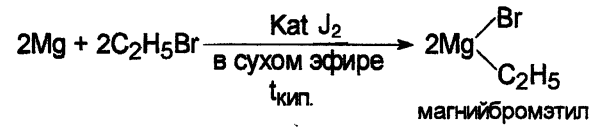
Изомеризацию ТАК в первичный ацетиленовый карбинол (ПАК) проводят в толуоле или дихлорэтане 20 % водным раствором серной кислоты в токе азота при температуре 60 ÷ 65 °С в течение 1 часа. При изомеризации образуется 85 % цис-изомера ПАК и 15 % транс-ПАК. Охлаждают реакционную массу до 30 °С, отделяют органический слой в делительной воронке от водного, промывают органический слой 25 %-ным раствором аммиака. Водно-солевой слой экстрагируют дополнительно толуолом или дихлорэтаном, объединенный органический слой сушат безводным сульфатом натрия, отфильтровывают осушитель. К раствору ПАК добавляют немного гидрохинона в качестве стабилизатора, отгоняют растворитель, остаток дистиллируют в вакуум-перегонном аппарате (при температуре 70 ÷ 75 °С и остаточном давлении 15 мм рт. ст.) в присутствии $(NH_4)_2CO_3$ (для предотвращения побочного процесса циклизации ПАК в 2,3-диметилфуран). После перегонки продукт подвергают ректификации. ПАК представляет собой бесцветную жидкость с температурой кипения 73 ÷ 75 °С (ост. давление 20 мм рт. ст.). Содержит в среднем 92—96 % цис-изомера, 4—6 % транс-изомера.

В настоящее время проведен ряд усовершенствований стадии получения ПАК: отгонка растворителя проводится на двух каскадно-расположенных РПИ с целью более полного его удаления. Преду-

смотрено предварительное отделение ПАК от смол на РПИ; вакуумректификация ПАК осуществляется непрерывно на колонне с объемной насадкой с малым гидравлическим сопротивлением, причем выделение ПАК осуществляется с добавлением горчичного масла для уменьшения перегрева ПАК и его осмоления. Показано, что качество ПАК в значительной степени зависит от природы растворителя, в котором проводится процесс изомеризации. Наилучшие результаты получены при проведении реакции в среде четыреххлористого углерода или 1,2-дихлорэтана.

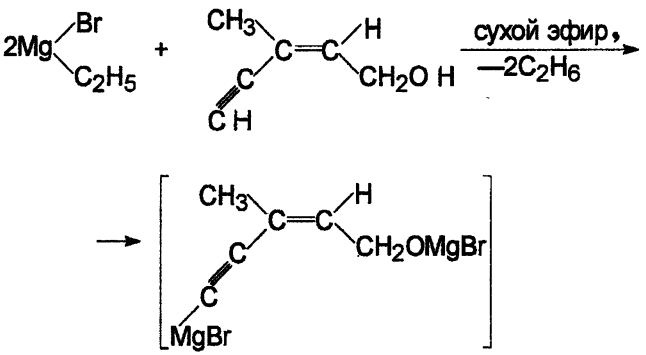
Производство диола C_{20}
(9,13-диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)-нона-8,11,13-триен-10,15-диол)

Производство диола C_{20} состоит из следующих стадий:
1) производство диолина C_{20}, включает ряд подстадий:
а) получение реактива Гриньяра (магнийбромэтила):



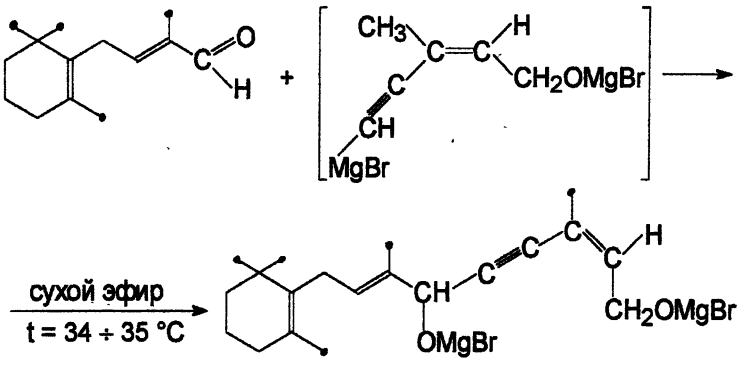
магнийбромэтил

б) получение магнийорганического комплекса первичного ацетиленового карбинола (комплекса Иоцича):



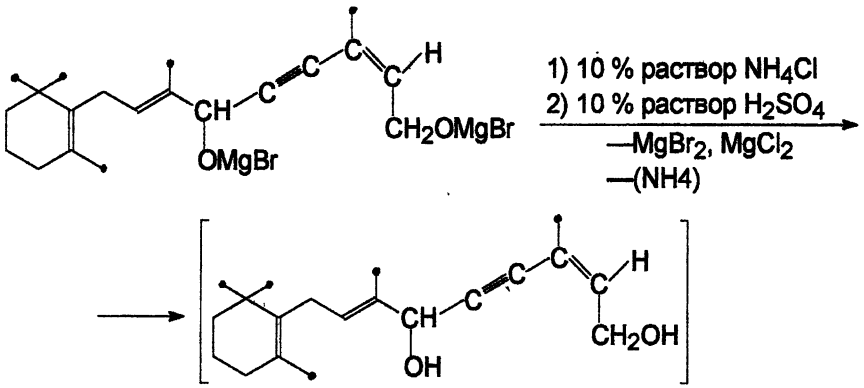
магний-органический
комплекс (комплекс Иоцича)

в) конденсация комплекса Иоцича с β-альдегидом C_{14}:



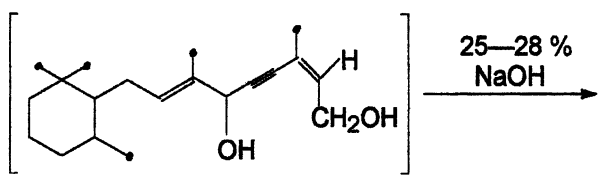
магний-органический комплекс диолина C_{20}

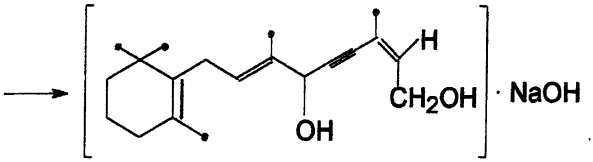
г) разложение магний-органического комплекса диолина C_{20}:



диолин C_{20}

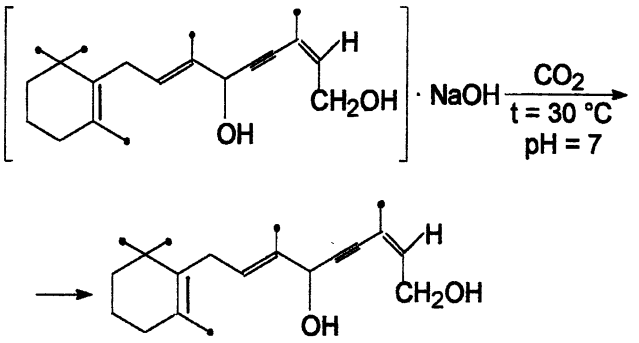
д) выделение диолина C_{20} в виде натриевого производного (комплекса с едким натром):





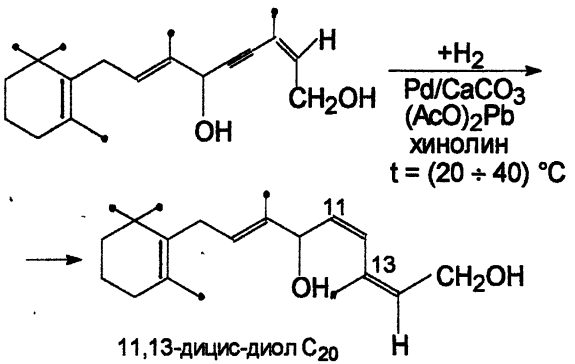
«натриевая соль» диолина C_{20} (комплекс)

е) разложение комплекса [диолин C_{20}] · NaOH:



диолин C_{20}
η = 51—53 % на β-альдегид C_{14}

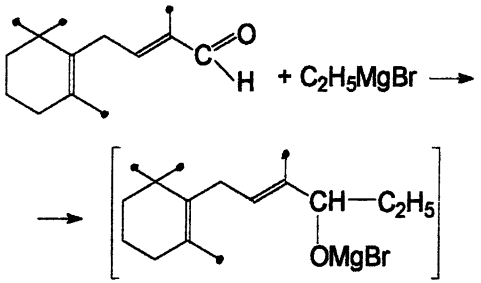
2) получение диола C_{20} гидрированием диолина C_{20}:



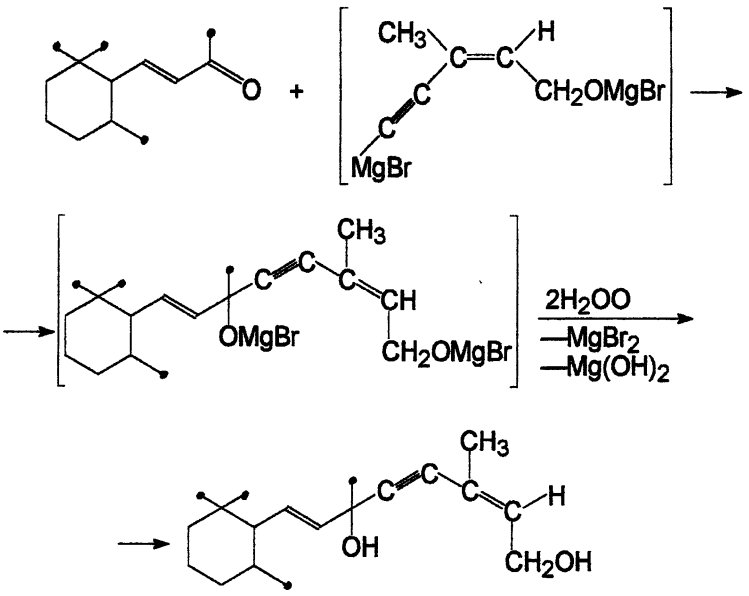
11,13-дицис-диол C_{20}
η = 88—91 % на диолин C_{20}

В процессе синтеза диола C_{20} возможно образование ряда побочных продуктов:

1) карбинола C_{16} — вследствие взаимодействия избыточного реактива Гриньяра непосредственно с альдегидом C_{14} по схеме:

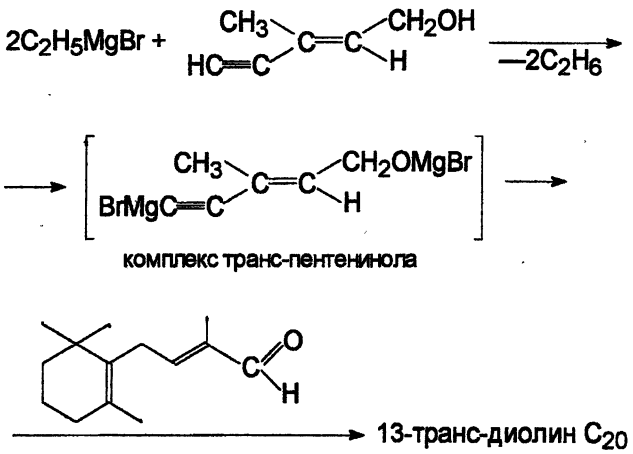


2) ацетиленового диола C_{19} — вследствие взаимодействия содержащегося в альдегиде C_{14} β-ионона с комплексом Иоцича по схеме:

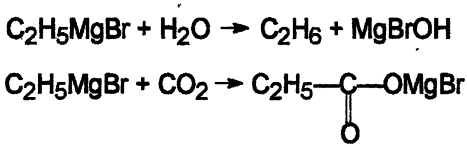


ацетиленовый диол C_{19}

3) 13-транс-диолина C_{20} — вследствие конденсации содержащегося в ПАК транс-изомера с реактивом Гриньяра и далее с альдегидом C_{14} по схеме:



Основным условием успешного проведения синтеза диола C_{20} является отсутствие влаги в сырье и во всех применяемых на стадиях растворителях, т. к. реактив Гриньяра может разлагаться влагой, кроме того, он может связываться углекислотой воздуха:



Аналогично может разлагаться и комплекс Иоцича. Поэтому все эти процессы необходимо вести в отсутствие влаги и доступа воздуха.

Выделение диолина C_{20} в виде комплекса с NaOH связано с необходимостью очистки его перед гидрированием, прежде всего, от трансизомеров, которые, как предполагают, не образуют комплекса. Диолин C_{20} представляет собой белое кристаллическое вещество с $T_{пл.}$ = 56—58 °С, очень неустойчивое, легко окисляющееся кислородом воздуха. «Натриевое» производное его (комплекс с едким натром) более устойчиво.

Таким образом, выделение диолина C_{20} через «натриевое» производное связано, прежде всего, с тем, что качество исходных

продуктов для его получения недостаточно высокое, поэтому целесообразно отделять диолин C_{20} от примесей в виде кристаллического аддукта — комплекса со щелочью. Однако этот путь не очень рационален, т. к. наблюдаются большие потери целевого продукта и недостаточно высок эффект очистки. При кристаллизации аддукт диолина C_{20} захватывает сопутствующие примеси, которые влияют на процесс гидрирования диолина C_{20} в диол C_{20}. Наряду с этим, может образовываться аддукт, который не разлагается углекислым газом, а также могут образовываться побочные фурановые соединения при взаимодействии щелочи с диолином. Все это приводит к потерям диолина C_{20} при очистке его через «натриевый» аддукт.

Поэтому оптимальным вариантом синтеза диолина C_{20} является отработка таких условий ведения процесса, при которых возможна непосредственная кристаллизация диолина C_{20}. Это возможно лишь при использовании ПАК и β- альдегида C_{14} с высоким содержанием основного вещества.

Использование диолина C_{20}, выделенного путем прямой кристаллизации, позволяет более эффективно проводить процесс гидрирования его в диол C_{20}. Выход диола C_{20} повышается до 70 % на альдегид C_{14}, что в 1,7 раза выше производственного.

Полное превращение диолина C_{20} в 11-цис-изомер диола C_{20} (гидрирование) зависит от целого ряда факторов: количества катализатора, концентрации кислоты для растворения хлорида палладия и времени выдержки при приготовлении катализатора, температуры и др. Методом математического планирования эксперимента найдены оптимальные условия гидрирования, которые используются при проведении этого процесса в производственных условиях.

Описание процессов получения диола C_{20}

Получение реактива Гриньяра ведут в реакторе, предварительно проверенном на сухость. Реактор снабжен мешалкой и обратным холодильником. В реактор в токе азота загружают магниевую стружку и сухой эфир, затем ведут постепенный слив эфирного раствора бромистого этила с температурой выше 15 °С, массу подогревают, выдерживают до начала кипения эфира, затем включают мешалку и ведут процесс в течение 2,5—3 часов до полного растворения магния. Затем массу охлаждают до 15—20 °С и в токе азота передают на получение комплекса Иоцича. Раствор бромистого этила в эфире готовят в отдельном смесителе. Выход этилмагнийбромида составляет 90 % на бромэтил.

Получение реактива Гриньяра, например, в Словакии ведут непрерывным способом в аппаратах колонного типа. Магниевую стружку загружают сверху, а эфирный раствор бромистого этила подают снизу вверх давлением азота.

Раствор бромистого этила в эфире предварительно охлаждают в аппарате до 0 °С подачей в рубашку аппарата холодного керосина. Температура внизу колонны поддерживается в интервале 30—32 °С, в верхней части — 42—53 °С. Догрузку магниевой стружки ведут каждые 4 часа.

Используемый в этой реакции диэтиловый эфир проверяют на отсутствие перекисных соединений, тщательно осушают и только после этого используют в качестве растворителя.

В настоящее время в АО «Белвитамины» внедрена непрерывная схема осушки диэтилового эфира на колоннах с цеолитами. Содержание влаги в эфире снижается до 0,03 %.

К полученному раствору реактива Гриньяра в эфире при перемешивании постепенно добавляют раствор ПАК в эфире. Слив ПАК в эфире ведут в течение 7—8 часов при равномерном кипении эфира. Дают выдержку в течение 1,5 часа при слабом кипении эфира, затем быстро охлаждают реакционную массу до прекращения кипения эфира и сливают в течение 2—3 часов раствор β-альдегида C_{14} в эфире (мольное соотношение ПАК: альдегид C_{14} = 1 : 0,89), поддерживая при этом слабое кипение эфира за счет идущей экзотермической реакции (выдержка 3,5—4 часа). Затем реакционную массу быстро охлаждают в токе азота до 20—25 °С и передают на разложение магний-органического комплекса диолина C_{20}.

Разложение проводят 8—10 % раствором хлорида аммония, который предварительно охлаждают рассолом до температуры не выше +3 °С; к нему при работающей мешалке равномерно или порциями подают с помощью азота магний-органический комплекс диолина C_{20}. Температура массы в процессе разложения поддерживается в пределах 20—25 °С. Для окончательного выделения диолина C_{20} к реакционной массе в течение 3—4 часов в 2 приема сливают 8—9 % раствор серной кислоты до величины pH 4—5. Реакционную массу отстаивают и делят слои. Органический слой раствора диолина C_{20} в эфире промывают водой до pH 6—7 и передают на отгонку эфира. Эфир отгоняют на РПИ, масло диолина C_{20} растворяют в бензине, охлаждают до (5 ÷ 10) °С и обрабатывают 25 % раствором едкого натра при температуре не выше 15 °С. Массу выдерживают при перемешивании в течение 3-х часов при температуре 10—15 °С, осадок «натриевоего» производного диолина отфильтровывают, промывают бензином и подсушивают. Полученный «натриевый» аддукт диолина C_{20} передают на стадию получения диолина C_{20}.

Разложение «натриевого» аддукта диолина C_{20} проводят в системе «вода-бензин» при атмосферном давлении, пропуская (барботируя) углекислый газ при температуре 25—30 °С до величины pH 7. Разделяют слои и органический слой (бензиновый раствор), содержащий очищенный диолин C_{20}, перегружают азотом в автоклав, где ведут избирательное гидрирование. При гидрировании диолина C_{20} используют специально приготовленный палладиевый катализатор с повышенной селективностью. Дезактивация катализатора ацетатом свинца и хинолином приводит к получению катализатора избирательной активности, так называемого, катализатора Линдлара. Получают катализатор следующим образом. Вначале получают свежеосажденный карбонат кальция путем растворения мела в соляной кислоте и осаждения полученного раствора хлористого кальция углекислым аммонием. Карбонат кальция отфильтровывают, смешивают с водой и обрабатывают горячим раствором хлористого палладия (86 °С) в соляной кислоте. Затем горячую смесь обрабатывают водородом до прекращения поглощения его. Катализатор отфильтровывают, промывают водой, затем размешивают, добавляя определенное количество хинолина и ацетата свинца, нагревают, отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и высушивают под вакуумом. Катализатор представляет собой темно-серый порошок, содержащий 5 % палладия.

На процесс гидрирования диолина C_{20} в 11-цис-изомер диола C_{20} и выход диола C_{20}, как уже указывалось, большое влияние оказывают: количество катализатора, концентрация кислоты при растворении $PdCl_2$, время выдержки суспензии $CaCO_3$ с раствором $PdCl_2$, скорость прибавления раствора $PdCl_2$ к суспензии $CaCO_3$, содержание палладия в каталитической системе, количество используемых дезактиваторов, температура суспензии $Pd/CaCO_3$ в процессе добавления ацетата свинца. Найдены оптимальные условия приготовления катализатора и проведения процесса гидрирования.

Гидрирование проводится после добавления катализатора к бензиновому раствору диолина C_{20} при температуре 20—40 °С и давлении водорода 1 атм до поглощения 1 моль водорода на 1 моль диолина C_{20}. Отфильтровывают катализатор на друк-фильтре, промывают бензином и фильтрат передают на кристаллизацию. Кристаллизация диола C_{20} проводится при температуре (–15 ÷ –20) °С в течение 8 часов. Продукт отфильтровывают на друк-фильтре и высушивают в токе азота.

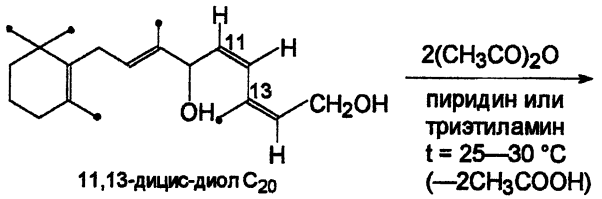
Диол C_{20} представляет собой бесцветные кристаллы с $T_{пл.}$ 70—72 °С.

Выход диола C_{20} — 88—91 % на диолин C_{20} или 45—48 % на β-альдегид C_{14}.

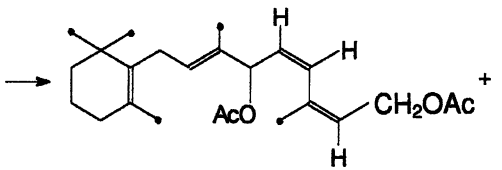
Производство витамина А-ацетата

Стадия получения витамина А-ацетата состоит из следующих подстадий:

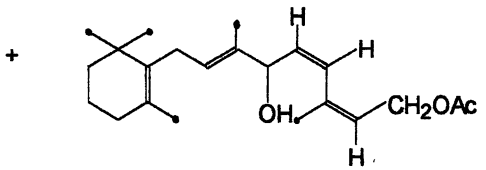
1) ацилирование диола C_{20} уксусным ангидридом:



11,13-дицис-диол C_{20}

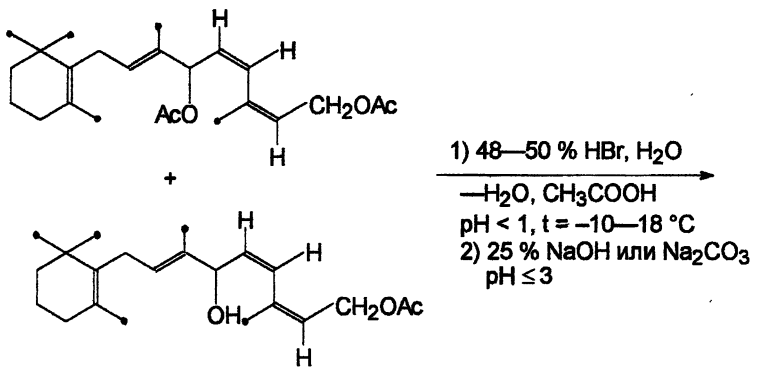


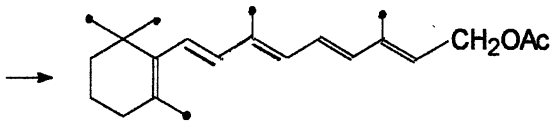
диацетат 11,13-дицис-диола C_{20}



моноацетат 11,13-дицис-диола C_{20}

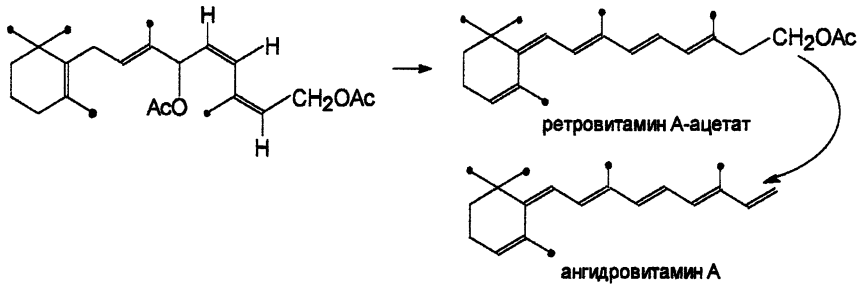
2) бромирование смеси моно- и диацетата 11,13-дицис-диола C_{20} и дегидробромирование:





витамин А-ацетат

В процессе синтеза под действием щелочей при pH > 7,5 и сильных кислот при pH < 1 происходит ретроионилиденовая перегруппировка и образуется ретровитамин А-ацетат, который превращается далее в ангидровитамин А. Указанные продукты являются побочными продуктами синтеза:



Процесс ацетилирования диола C_{20} проводят в среде пиридина или триэтиламина. Вначале диол C_{20} растворяют в пиридине при t = 20—25 °С, затем при температуре не выше 35 °С в течение 3—4 часов загружают уксусный ангидрид, дают выдержку в течение часа. По окончании процесса ацетилирования реакционную массу разбавляют метиленхлоридом или дихлорэтаном, перемешивают, отстаивают и делят слои.

Водный минеральный слой дважды экстрагируют метиленхлоридом, экстракт присоединяют к основному органическому слою. Метиленхлоридный слой отмывают от остатков пиридина 8—10 % раствором H_2SO_4 и 5 % NaCl и передают на гидробромирование и дегидробромирование. Экстракт охлаждают до (–20 ÷ –25) °С, и к нему при перемешивании сливают быстро 50 % раствор бромистоводородной кислоты, предварительно охлажденный до (–10 ÷ –15) °С. Массу выдерживают в течение 5—10 минут и сливают на охлажденную воду. К массе добавляют немного бутилокситолуола в качестве антиоксиданта и 25 % раствор NaOH до pH ≤ 3, т. е. проводят частичную нейтрализацию раствора. Отстаивают в течение часа и делят слои. Метиленхлоридный слой отмывают 3 % раствором бикарбоната натрия и водой до pH 6,5—7,0, сушат безводным

сульфатом натрия, отфильтровывают от осушителя на друк-фильтре и передают на отгонку метиленхлорида. Метиленхлорид отгоняют на РПИ, остаток кристаллизуют из спирта в присутствии бутилокситолуола (БОТ) и получают кристаллический витамин А-ацетат. Из спиртового маточника дополнительно получают т. н. некристаллизующийся витамин А-ацетат, используемый обычно для приготовления масляных растворов витамина А для сельского хозяйства.

Витамин А-ацетат, предназначенный для животноводства, не кристаллизуют. К техническому витамину А, полученному после отгонки метиленхлорида, добавляют растительное масло и БОТ и ведут растворение в токе азота при температуре не выше 55 °С. Получают масляный раствор витамина А-ацетата.

Общий выход витамина А-ацетата (кристаллического и некристаллического) составляет 75—80 % на диол C_{20}.

Схема получения витамина А-ацетата по отечественной технологии, как отмечалось, имеет ряд узких мест. Был проведен ряд мероприятий по повышению эффективности ее и снижению пожаровзрывоопасности процесса:

1) проведены работы по переводу стадии получения ТАК на непрерывный процесс;

2) создана установка непрерывного получения ацетиленида кальция;

3) с целью улучшения качества ПАК была разработана дополнительная обработка толуольного экстракта активированным углем и Al_2O_3;

4) на всех стадиях отгонки растворителей внедрены РПИ;

5) проведены работы по получению β-альдегида C_{14} по непрерывной схеме;

6) внедрена непрерывная схема осушки диэтилового эфира на колоннах с цеолитами. Влага в эфире снижается до 0,03 %;

7) внедрена схема выделения «натриевого» аддукта диолина C_{20} с использованием двух растворителей (эфир отгоняется, а выделение ведется в бензине);

8) внедрен процесс гидрирования в горизонтальных автоклавах, обеспечивающих наилучший контакт жидкой, газообразной и твердой фаз. В результате выход транс-изомера витамина А-ацетата увеличился с 38 % до 40 % на β- ионон.

С целью полной утилизации отходов в производстве витамина А-ацетата предусмотрена регенерация растворителей на всех стадиях производства: эфира, гексана, бензина, этилового спирта, а также обработка отработанного катализатора перед отправкой на регенерацию. Катализатор отмывают от диола C_{20} бензином, фильтруют, промывают водой, сушат и используют повторно.

На всех стадиях получения диола C_{20} производится нейтрализация кислых и щелочных стоков перед спуском в канализацию химически загрязненных стоков.

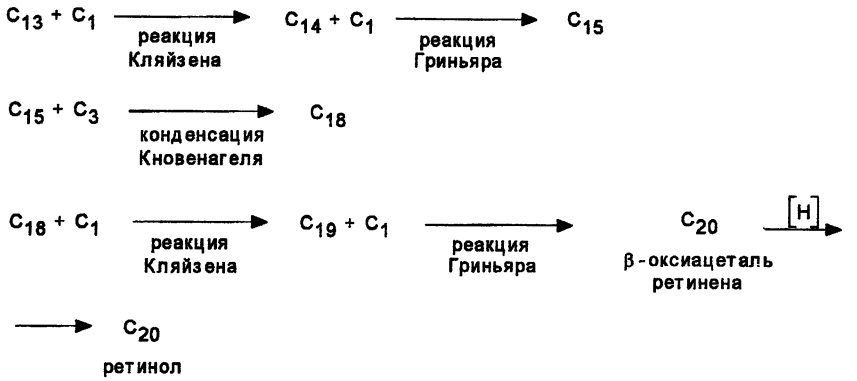
Особо опасные процессы производства витамина А-ацетата отечественным методом

Наиболее опасен процесс получения реактива Гриньяра. Он требует тщательного контроля всего сырья, полупродуктов, контроля за герметичностью систем, чистотой и сухостью оборудования. Процессы ведут в атмосфере азота. На колоннах для сушки эфира имеется система автоматической защиты со световым сигналом на случай повышения температуры. Центрифуги для фильтрации имеют пневматическую блокировку по подаче азота в центрифугу.

Высокой потенциальной пожаро- и взрывоопасностью характеризуются также процессы получения ацетиленида кальция, третичного и первичного ацетиленового карбинола, процессы получения магний-органического комплекса диолина C_{20}, «натриевой соли» диолина C_{20}, диолина C_{20} и диола C_{20}, где применяются ЛВЖ (эфир, бензин), а также водород.

1.5. ФРАНЦУЗСКАЯ СХЕМА ПРОМЫШЛЕННОГО СИНТЕЗА ВИТАМИНА А-АЦЕТАТА И А-ПАЛЬМИТАТА

Исходным сырьем, как и в других схемах синтеза витамина А, является β-ионон. Но, в отличие от отечественной схемы, во французском методе используется реакционная способность не карбонильной группы β-ионона, а подвижность атомов водорода его метильной группы, связанной с карбонилом. В схеме используется последовательное повторение реакций Кляйзена (конденсация сложных эфиров в присутствии основных катализаторов с соединениями, содержащими активную — с подвижными атомами водорода - метиленовую или метильную группы) и реакции Гриньяра. Как было показано ранее, наращивание цепи β-ионона (построение молекулы витамина А) осуществляется из фрагмента C_{13} (β-ионона) по схеме:

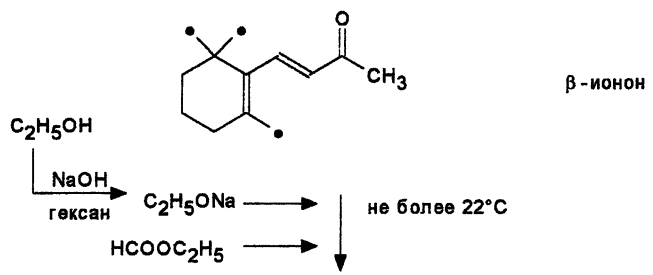


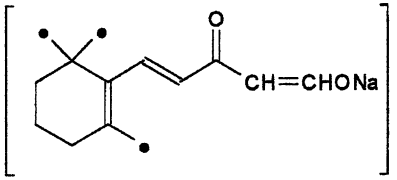
Эта схема освоена в АО «Белвитамины» по приобретенной лицензии на производство витамина А по французскому методу. В схеме, в отличие от отечественной, используются более простые и доступные виды сырья (этилформиат, ацетон, метанол, метиленхлорид и др.). Повторение однотипных реакций и близкая технология их проведения значительно упрощает производство, аппаратурную схему и ее обслуживание.

Производство витамина А-ацетата и А-пальмитата состоит из восьми основных стадий:

1) производство диметилацеталя альдегида C_{14};
2) производство β-оксиацеталя альдегида C_{15};
3) производство кетона C_{18};
4) производство диметилацеталя альдегида C_{19};
5) производство β-оксиацеталя C_{20};
6) производство ретинена и комплекса ретинен-гидрохинон;
7) производство витамина А-спирта (ретинола);
8) производство ретинола ацетата и ретинола пальмитата (витамина А-ацетата и А-пальмитата).

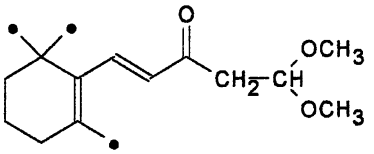
Общая химическая схема производства





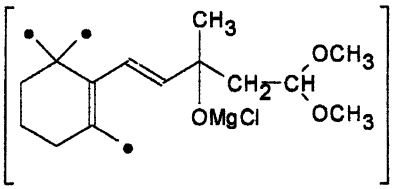
β-енолят C_{14}

CH_3OH, H_2SO_4 → не более 22°C, pH=2



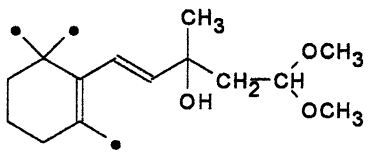
ацеталь C_{14}

Mg → CH_3Cl, эфир, $[I_2]$ → CH_3MgCl → 0-(-15)°C



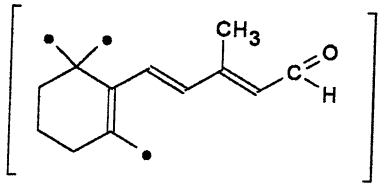
комплекс β-оксиацеталя C_{15}

H_2O, HCl → не более 25°C



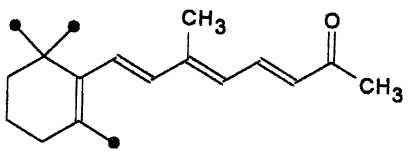
β-оксиацеталь C_{15}

H_2O, $[HCl]$ → 56°C



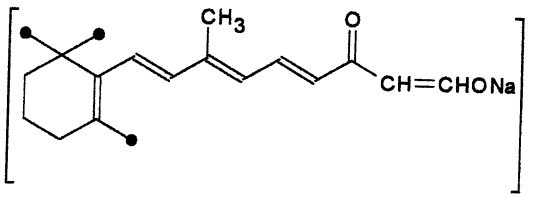
альдегид C_{15}

CH_3COCH_3, [NaOH] — 50-56°C, 59,1%



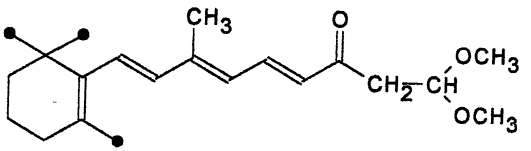
кетон C_{18}

C_2H_5ONa, $HCOOC_2H_5$ — не более 32°C



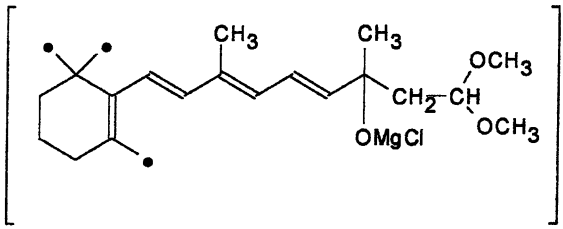
енолят C_{19}

CH_3OH, H_2SO_4 — не более 25°C, pH=2



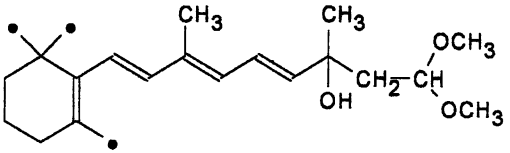
ацеталь C_{19}

Mg, CH_3Cl, эфир, [I_2] — (-10)-(-15)°C



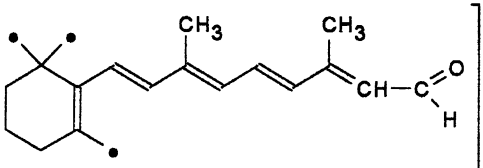
комплекс
β-оксиацеталя C_{19}

H_2O,HCl → не более 25°C



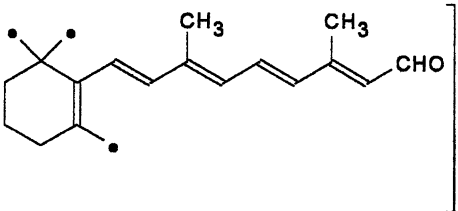
β-оксиацеталь C_{20}

H_2O
[HBr] → 56°C



ретинен
(альдегид C_{20})

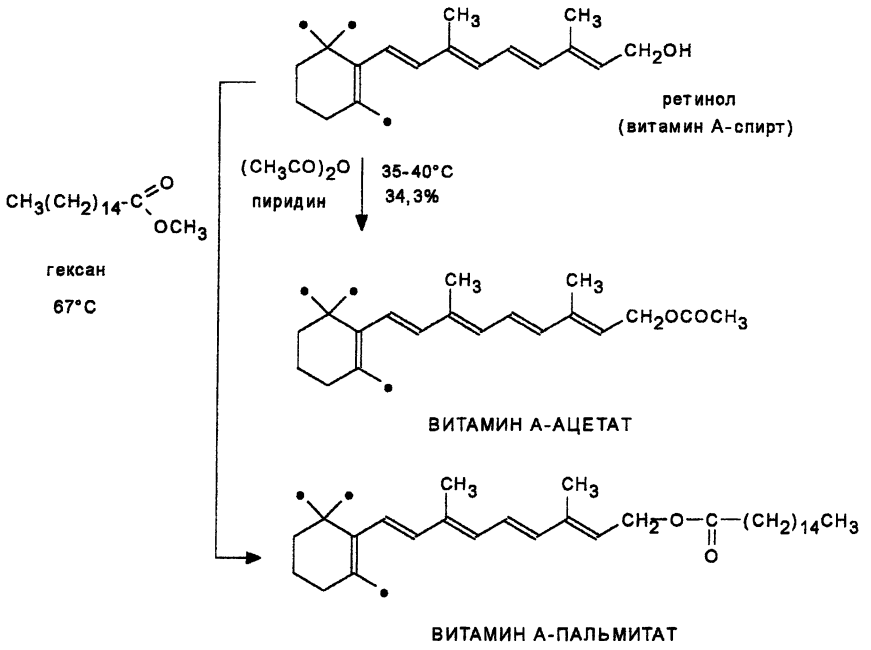
n-$C_6H_4(OH)_2$
[I_2], эфир



· n-$C_6H_4(OH)_2$

комплекс
ретинен -
гидрохинон

KBH_4
NaOH → не более 35°C
35%

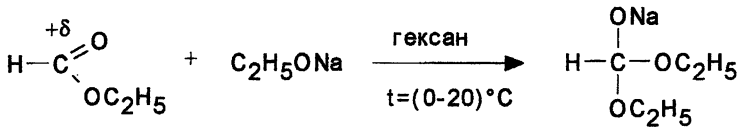


1 стадия - производство диметилацеталя альдегида C_{14} (5-(2',6',6'-триметилциклогексен-1'-ил-1')-1,1-диметоксипентен-4-он-3)

Диметилацеталь альдегида C_{14} получают по реакции Кляйзена конденсацией β-ионона с этилформиатом в присутствии этилата натрия при отсутствии влаги.

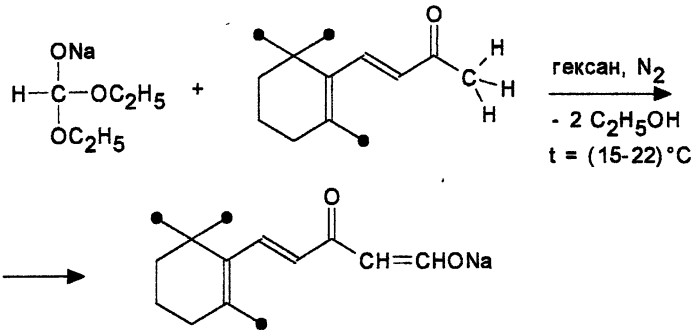
Синтез его состоит из трех подстадий:

1) получение комплекса этилат-этилформиат:



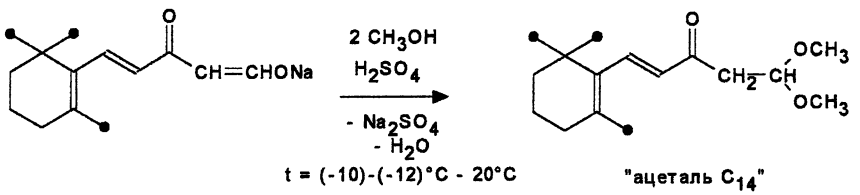
комплекс
этилат-этилформиат

2) конденсация Кляйзена:

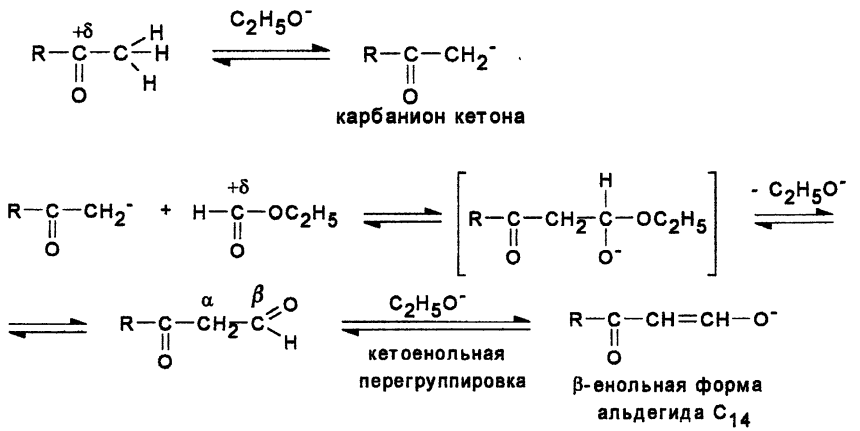


β-енолят альдегида C_{14}

3) ацетализация *β*-енолята альдегида C_{14}:



Уточненный механизм реакции Кляйзена можно представить так:



Получение комплекса этилат-этилформиат проводят в среде сухого гексана. Предварительно в реакторе готовят суспензию этилата натрия в гексане. К суспензии, охлажденной до температуры 0—(–2) °С, в течение 10—15 минут приливают раствор этилформиата в гексане, температура во время слива должна быть не более 22 °С. Дают выдержку в течение 30 минут при температуре 15—17 °С. К образовавшемуся комплексу этилат-этилформиат приливают в токе азота предварительно приготовленный раствор β-ионона в гексане и дают выдержку в течение 2 часов при температуре не выше 22 °С. Получают β-енолят альдегида «C_{14}». В другом реакторе при температуре 0—(–5) °С при перемешивании готовят раствор концентрированной серной кислоты в метаноле, охлаждают его до (–10)—(–14) °С и в токе азота к нему приливают полученную реакционную массу, содержащую β-енолят альдегида «C_{14}». Слив реакционной массы ведут быстро, температура в процессе слива не должна превышать 22 °С, pH ≤ 2. Дают выдержку в течение 45—60 минут, затем реакционную массу разбавляют водой, отстаивают, делят слои. Гексановый слой промывают раствором бикарбоната натрия и хлорида натрия. Из водного слоя экстрагируют дополнительное количество диметилацеталя β-альдегида C_{14} гексаном. Объединенный гексановый экстракт сушат безводным сульфатом натрия, отфильтровывают от сульфата натрия и отгоняют гексан на роторно-пленочном испарителе (РПИ).

Технический диметилацеталь β-альдегида C_{14} представляет собой маслянистую жидкость светло-коричневого цвета, нерастворимую в воде, хорошо растворимую в эфире, спирте, гексане.

Содержание основного вещества в техническом продукте определяют спектрофотометрически.

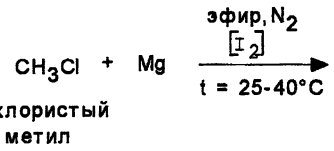
В качестве побочных продуктов в процессе получения «ацеталя C_{14}» могут образоваться диметилацеталь β-альдегида C_{14} и непредельный простой эфир строения \—CH=CH—OCH_3. Содержание этого эфира определяется спектрофотометрически и не должно превышать 5%. Выход «ацеталя C_{14}» составляет 88% на β-ионон.

2 стадия — производство β-оксиацеталя альдегида C_{15} (5-(2',6',6'-триметилциклогексен-1'-ил-1')-3-метил-1,1-диметоксипентен-4-ол-3)

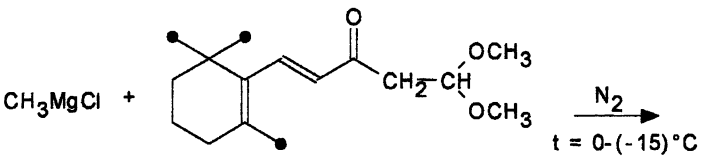
β-Оксиацеталь альдегида C_{15} получают конденсацией «ацеталя C_{14}» с метилмагнийхлоридом, в безводном эфире. Полученный

магнийорганический комплекс разлагают раствором соляной кислоты. Синтез состоит из трех подстадий:

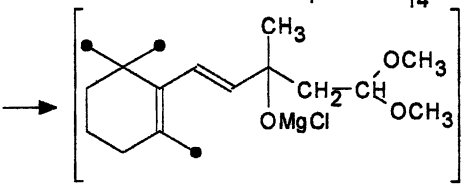
1) получение метилмагнийхлорида:



2) Конденсация метилмагнийхлорида с «ацеталем C_{14}» (присоединение по карбонилу):

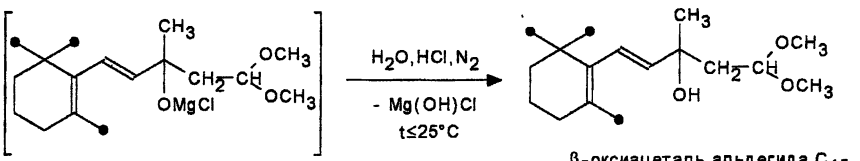


"ацеталь C_{14}"



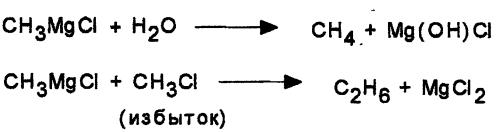
магнийорганический комплекс

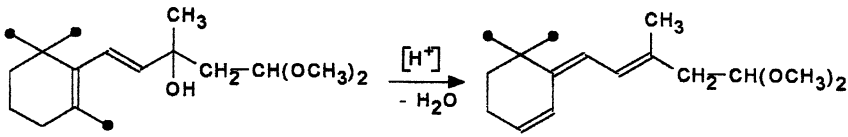
3) Разложение магнийорганического комплекса



β-оксиацеталь альдегида C_{15}

Возможные побочные процессы:





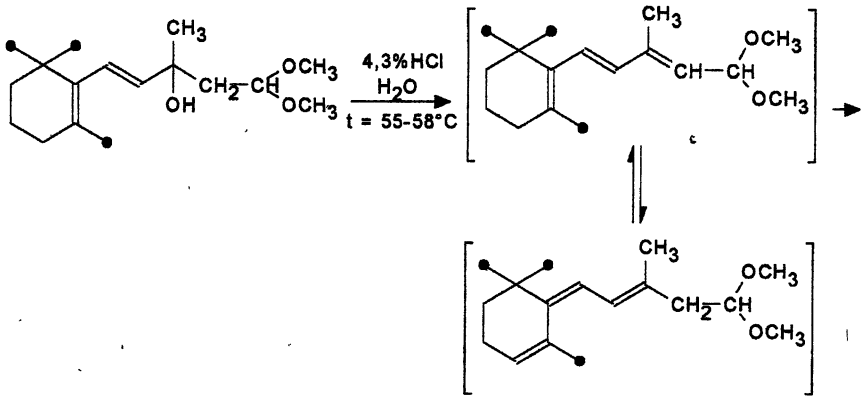
"ретроацеталь C_{15}"

В сухой реактор с включенным обратным теплообменником, подогретый до 15—30 °С, в токе азота загружают стружку магния и небольшое количество иода. При перемешивании сливают в реактор безводный эфир, а затем при температуре 10—25 °С загружают хлористый метил (загрузка его ведется в несколько приемов). Температура при этом повышается до кипения эфира и происходит бурная реакция. Температуру следует поддерживать не выше 60 °С, а в течение всего процесса — в интервале 25—40 °С, давление не более 0,1 МПа. Процесс ведут в течение двух-трех часов. Полученный раствор метилмагнийхлорида в эфире охлаждают до температуры не выше –10 °С и к нему в течение одного-двух часов постепенно добавляют раствор «ацеталя C_{14}» в эфире. Добавление ведут в токе азота, поддерживая температуру 0—(–15) °С, затем реакционную массу выдерживают в течение одного-двух часов в токе азота, охлаждают до –15 °С и передают в реактор для разложения комплекса. В реакторе для разложения предварительно готовят 6 %-ый раствор соляной кислоты, охлаждают его до температуры 0—(–5) °С, а затем к этому раствору при перемешивании приливают магнийорганический комплекс «ацеталя C_{15}» в эфире. Температура при этом поднимается до 10—20 °С. После слива реакционной массы выключают мешалку и контролируют величину pH, которая должна быть не более 5 (в пределах pH 1 ÷ 3). Затем реакционную массу отстаивают, делят слои. Нижний водный слой нейтрализуют бикарбонатом натрия, а эфирный экстракт промывают водой и раствором $NaHCO_3$, добавляют к нему антиоксидант БОТ (бутилокситолуол), сушат безводным сульфатом натрия, отфильтровывают от осушителя. Затем отгоняют эфир на РПИ и получают концентрат β-оксиацеталя C_{15}. β-Оксиацеталь C_{15} представляет собой жидкость темно-красного или коричневого цвета; нерастворим в воде, растворим в органических растворителях.

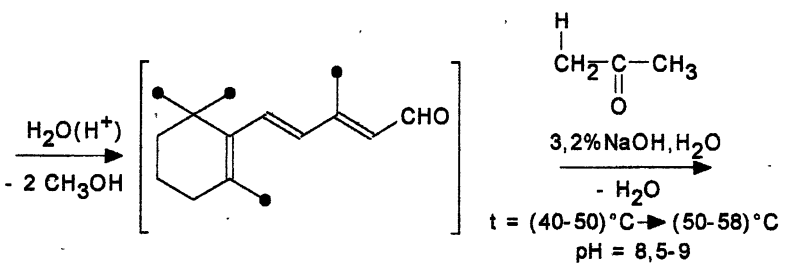
Содержание основного вещества в техническом продукте не определяют.

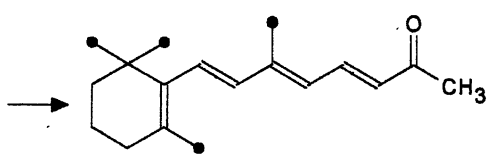
3 стадия — производство кетона C_{18} (8-(2',6',6'-триметилциклогексен-1'-ил-1')-6-метил-октатриен-3,5,7-он-2)

Синтез кетона C_{18} осуществляют кротоновой конденсацией альдегида C_{15} с ацетоном в присутствии щелочи. Альдегид C_{15} получают путем дегидратации и гидролиза β-оксиацеталя C_{15} в кислой среде; продукт не выделяют и сразу передают на конденсацию с ацетоном.



ретро-форма

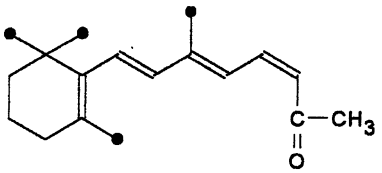




кетон C_{18} (транс-форма)

Возможные побочные реакции:

Наряду с образованием транс-кетона C_{18} образуется и 3-цис-изомер.



3-цис-изомер

Кроме того, может протекать конденсация ацетона с двумя молекулами альдегида C_{15} с образованием кетона C_{33} (смолы).

В реакторе, снабженном обратным холодильником, готовят раствор β-оксиацеталя C_{15} в ацетоне при t = 40 °С. Нагревают реакционную массу до кипения (t = 56 °С) и загружают предварительно приготовленный раствор HCl в воде (концентрация 4—5 %) и проводят при t = 56—58 °С дегидратацию и гидролиз β-оксиацеталя C_{15} в течение 1 часа. Контроль за ходом процесса ведут спектрофотометрически. После окончания гидролиза прекращают нагрев реакционной массы и разбавляют ее водой. Разбавленную водой реакционную массу передают в другой реактор на предварительно приготовленный и подогретый до 40—45 °С раствор едкого натра. Температуру в реакторе доводят до 50—56 °С и выдерживают реакционную массу в течение 1—1,5 часов до конца конденсации. Контроль за ходом процесса осуществляют спектрофотометрическим методом. По окончании конденсации реакционную массу охлаждают до 25 °С и нейтрализуют 12 % раствором соляной кислоты до pH ~4, затем добавляют $NaHCO_3$ до pH = 7—8.

Сливают в реактор гексан, перемешивают и декантируют гексановый слой в сборник. Экстракцию водного слоя гексаном проводят дважды. Водно-ацетоновый слой через флорентину передают в сборник ацетоновых вод и далее на регенерацию ацетона.

Гексановый экстракт кетона C_{18} промывают дважды раствором бикарбоната натрия, затем раствором хлористого натрия до pH=7—8, добавляют к нему стабилизатор бутилокситолуол и сушат сульфатом натрия или фильтрацией на «гидрофобном» фильтре. Сухой экстракт подают в РПИ и отгоняют гексан. Концентрат кетона C_{18} подвергают дегазации при 70 °С в вакууме водоструйного насоса, а затем острым паром при остаточном давлении не более 60 мм рт. ст. в течение трех часов.

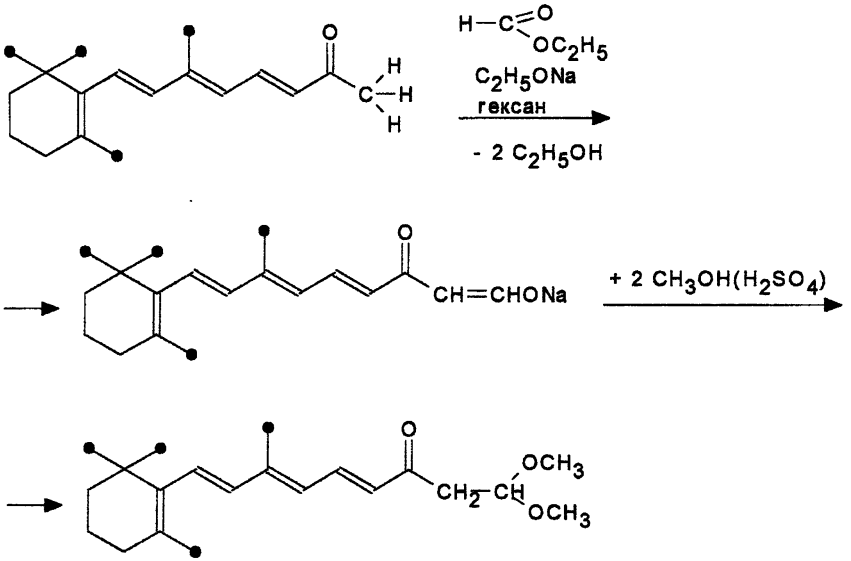
К дегазированному кетону добавляют горчичное масло и передают его на молекулярную дистилляцию. После молекулярной

дистилляции получают дистиллированый кетон C_{18} с содержанием основного вещества не менее 75 %. Выход «кетона» в пересчете на β-ионон составляет 59—59,5 %.

Кетон C_{18} представляет собой вязкую жидкость темно-коричневого цвета, хорошо растворим в гексане, эфире, ацетоне, нерастворим в воде. Он представляет собой нестойкий продукт, легко осмоляется при повышенной температуре и в кислой среде.

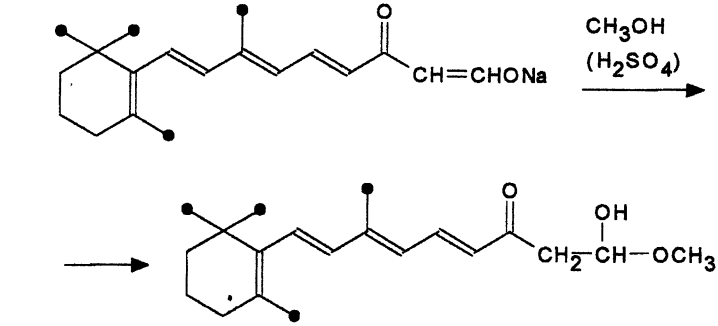
4 стадия — производство диметилацеталя альдегида C_{19}

Диметилацеталь альдегида C_{19} получают совершенно аналогично способу получения «ацеталя C_{14}» из β-ионона, т. е. взаимодействием кетона C_{18} с этилформиатом и этилатом натрия в гексане. Полученный β-кето-енолят ацетализируют метанолом в присутствии серной кислоты.

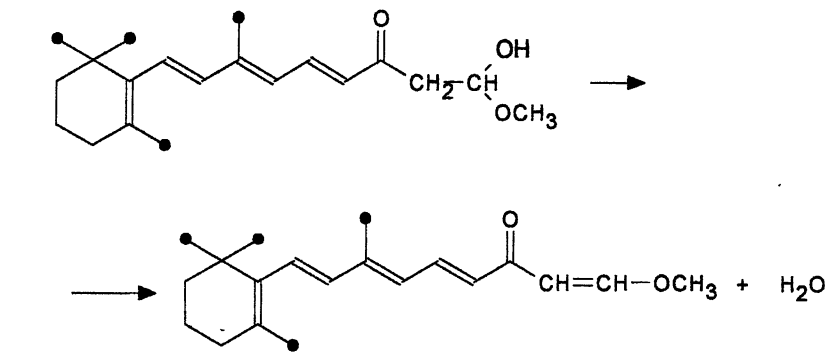


Возможные побочные реакции:

При недостатке метанола возможно образование полуацеталя C_{19} по схеме:



В кислой среде возможна также дегидратация полуацеталя C_{19} с образованием β-кетоенолэфира:



Наряду с этими продуктами могут образовываться в небольших количествах соответствующие этоксипроизводные в результате ацетализации этиловым спиртом, выделяющимся при получении енолята.

Процесс получения диметилацеталя альдегида C_{19} включает операцию получения комплекса этилат-этилформиат, которая проводится также, как и на 1 стадии.

Затем проводят конденсацию Кляйзена. К полученному комплексу этилат-этилформиат сливают в токе азота раствор дистиллированного кетона C_{18} в гексане. Реакция протекает с выделением тепла (температура поднимается до 32 °С), реакционная масса загустевает, ее выдерживают в течение 1 часа и охлаждают до 25—20 °С. Контроль за процессом ведут спектрофотометрически.

Ацетализацию енолята альдегида C_{19} ведут аналогично 1 стадии — получению диметилацеталя альдегида C_{15} — при температуре 25 °С в течение 1 часа. По окончании реакции (контроль — спек-

трофотометрически) реакционную массу охлаждают до (0—5) °С, сливают на воду и отстаивают в течение 30 мин. Верхний гексановый слой декантируют в сборник, а из кислого водно-метанольного слоя дополнительно экстрагируют диметилацеталь C_{19} гексаном, отстаивают и делят слои. Нижний кислый водно-метанольный слой через флорентину передают на регенерацию метанола. Верхний гексановый слой присоединяют к основному гексановому экстракту ацеталя C_{19}.

Гексановый экстракт последовательно промывают водой, раствором NaCl и $NaHCO_3$ до pH 7—8 в промывных водах, затем тщательно отделяют от остатков воды, добавляют для стабилизации небольшое количество пиридина и фильтруют через «гидрофобный» фильтр. Сухой гексановый экстракт непрерывно подают на РПИ и проводят отгонку гексана при $t \leq 105$ °С.

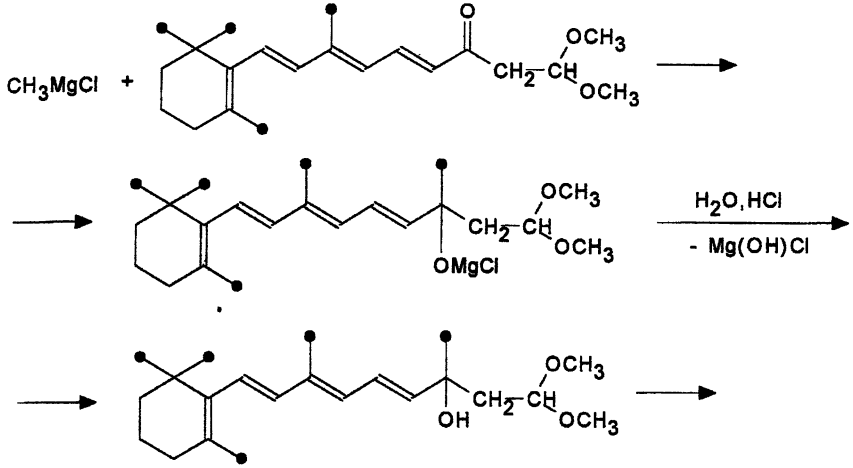
Остатки растворителя удаляют дегазацией в вакууме острым паром (остаточное давление не выше 60 мм рт. ст.) при температуре 70-73°С.

Дегазированный технический ацеталь C_{19} подвергают молекулярной дистилляции. После молекулярной дистилляции получают дистиллированный ацеталь C_{19} — вязкую прозрачную жидкость красно-коричневого цвета, нерастворимую в воде, растворимую в эфире, спирте, гексане. Содержание β-кетоенолэфира должно быть не более 5%.

5 стадия — получение β-оксиацеталя C_{20}

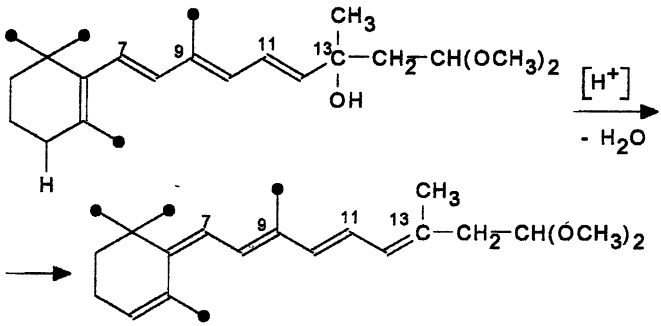
β-Оксиацеталь C_{20} получают конденсацией ацеталя C_{19} с метилмагнийхлоридом в безводной эфирной среде (аналогично получению оксиацеталя C_{15} на 2 стадии):

$$Mg + CH_3Cl \xrightarrow{\text{эфир, } I_2} CH_3MgCl$$



β-оксиацеталь C_{20}

В кислой среде возможно образование ретроацеталя C_{20} по схеме:



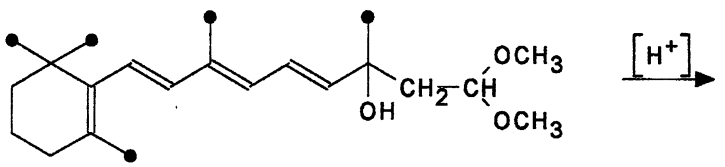
При этом могут образоваться также геометрические изомеры (цис- и транс-), т. к. ретроионилиденовая перегруппировка (изомеризация) протекает через образование промежуточных карбокатионов.

Метилмагнийхлорид получают также, как и на стадии 2. Полученный раствор метилмагнийхлорида в эфире охлаждают до температуры ниже –10 °С и к нему постепенно приливают раствор дистиллированного ацеталя C_{19} в эфире. Выдерживают реакционную массу при перемешивании при температуре (–10)—(–25) °С в течение 1—2 часов. Процесс ведут в токе азота. Затем полученный магнийорганический комплекс в эфире передают на 4—6 % раствор соляной кислоты, раствор охлаждают до (–5)—0 °С и в течение 15—20 минут при перемешивании ведут разложение комплекса. К концу процесса температу-

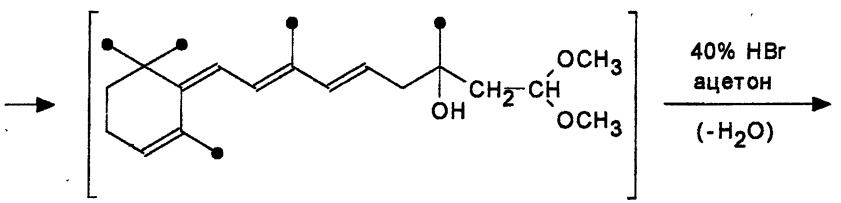
ра поднимается до (15—20) °С. При этом величина pH должна быть не выше 5. Массу отстаивают, делят слои. Нижний воднокислый слой сливают на бикарбонатные воды с предыдущей операции. Эфирный экстракт трижды промывают водой до величины pH 5—7, эфирные воды через флорентину передают на регенерацию, а к экстракту добавляют БОТ и сушат, пропуская через «гидрофобный» фильтр. Эфир отгоняют на РПИ, получают концентрат технического оксиацеталя. *β*-Оксиацеталь C_{20} представляет собой вязкую жидкость темно-красного цвета, хорошо растворимую в эфире, гексане, спиртах. Очень нестоек.

6 стадия — получение ретинена и комплекса ретинен-гидрохинон

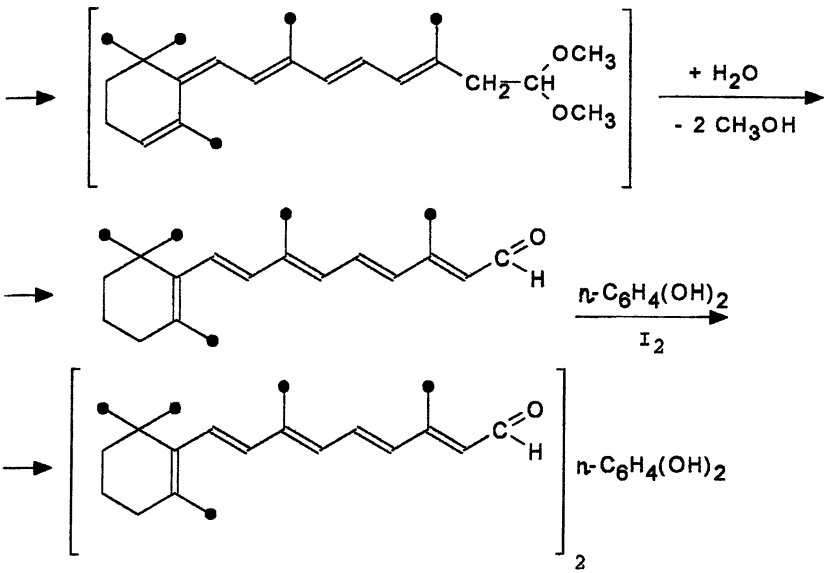
Ретинен получают дегидратацией и гидролизом *β*-оксиацеталя C_{20} в водно-ацетоновом растворе в присутствии 40 % раствора бромистоводородной кислоты. Полученный ретинен (альдегид C_{20}) обрабатывают в растворе *пара*-гидрохиноном в присутствии иода и выделяют полный транс-изомер ретинена в виде кристаллического комплекса с гидрохиноном.



β-оксиацеталь C_{20}



ретро-ацеталь C_{20}



1. Дегидратация и гидролиз β-оксиацеталя C_{20}

Готовят приблизительно 75 % водно-ацетоновый раствор, нагревают его до t = 30—40 °С и при этой температуре сливают на него β-оксиацеталь C_{20}. Нагревают реакционную массу до (56 ± 2) °С и приливают 40 % раствор HBr в ацетоне. Через 6—18 минут реакция заканчивается. Контроль за реакцией осуществляют спектрофотометрически. По окончании процесса дегидратации в реактор быстро загружают воду, охлаждают при перемешивании и передают реакционную массу на нейтрализацию и промывку разбавленным раствором бикарбоната и хлорида натрия. Среда должна быть нейтральной или слабощелочной (pH = 7—8). Далее проводят экстракцию ретинена гексаном. Реакционную массу перемешивают, отстаивают и декантируют верхний гексановый слой, содержащий ретинен. Экстракцию проводят дважды. Гексановый слой промывают раствором $NaHCO_3$ и NaCl. Затем к гексановому экстракту добавляют бутилокситолуол (БОТ) и сушат его сульфатом натрия. Фильтруют от Na_2SO_4 и сухой экстракт передают на отгонку гексана. Отгонку гексана ведут при температуре не выше 60 °С в вакууме, в конце отгонки температуру поднимают до 70—75 °С. По окончании отгонки гексана реакционную массу охлаждают до 30 ± 2 °С, и загружают в реактор сухой диэтиловый эфир, гидрохинон и раствор иода в эфире. Реакционную массу нагревают до 37—39 °С, выдерживают в течение 1 часа при кипении эфира, затем охлаждают до 20 °С

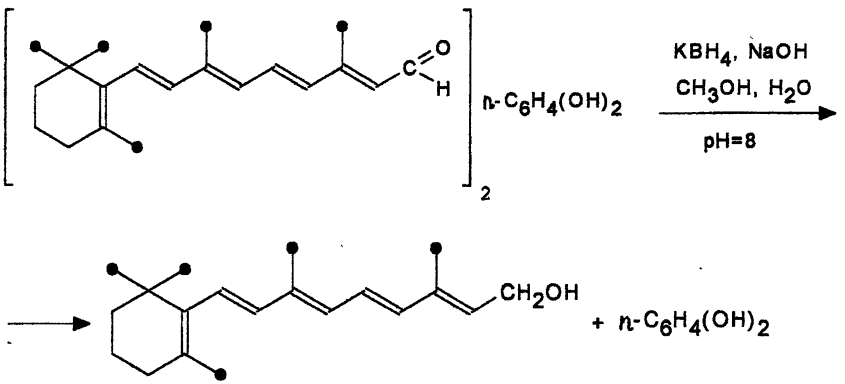
и выдерживают в токе азота в течение 2—3 часов. Отгоняют эфир под вакуумом и кристаллизуют комплекс ретинен-гидрохинон. К комплексу ретинен-гидрохинон добавляют гексан для придания массе подвижности, фильтруют комплекс на центрифуге и промывают гексаном. Получают порошок оранжевого цвета с $T_{пл.}$ = 135 °С, нерастворимый в воде. При контакте с водой комплекс разлагается на компоненты.

Примечание. Содержание транс-изомера в ретинене составляет около 70 %; до 30 % в нем содержится $C_{11,13}$-цис-изомеров.

Все транс-изомеры (C_9, C_{13}) образуют комплексы с гидрохиноном, а C_9,C_{13}-цис-изомеры комплексы не образуют. В присутствии иода происходит изомеризация $C_{11,13}$-цис-изомеров в $C_{11,13}$-транс-изомеры, также образующие комплексы. Таким образом, получение комплекса ретинена с гидрохиноном позволяет отделить транс-ретинен от примесей цис-изомеров и одновременно в присутствии иода превратить значительное количество цис-изомеров в полный транс-ретинен.

7 стадия — получение витамина А-спирта (ретинола).

Ретинол — витамин А-спирт — получают избирательным восстановлением ретинена с помощью боргидрида калия или натрия в среде водно-метанольного раствора едкого натра.

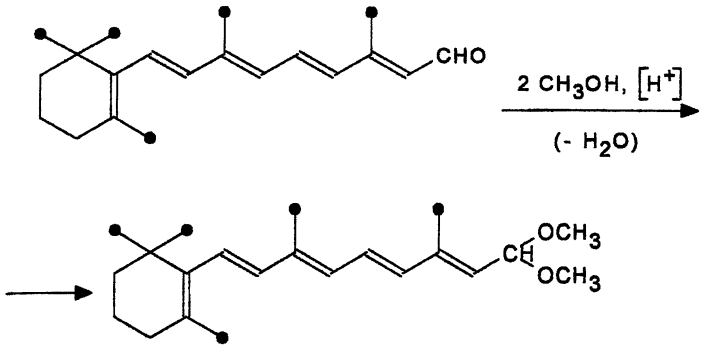


Возможные побочные реакции:

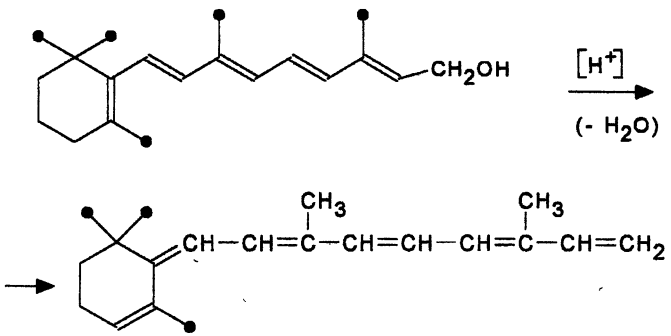
В присутствии воды при недостатке щелочи возможно разложение боргидрида калия с выделением водорода:

$$KBH_4 + 4\,H_2O \longrightarrow KOH + H_3BO_3 + 4\,H_2\uparrow$$

В присутствии борной кислоты и метанола может происходить образование диметилацеталя ретинена и ангидровитамина А по схемам:



диметилацеталь ретинена



Ангидровитамин А

В реакторе готовят водно-метанольный раствор едкого натра, к нему добавляют небольшое количество БОТ, массу перемешивают и проверяют (pH ~8). При температуре 18—20 °С загружают комплекс ретинен-гидрохинон и в токе азота реакционную массу перемешивают в течение 15 минут для лучшей гомогенизации комплекса. В течение 30—45 минут постепенно сливают раствор боргидрида калия в воде, поддерживая температуру реакционной массы в пределах 28—32 °С. Происходит постепенное растворение комплекса ретинен-гидрохинон и раствор приобретает темно-бурый цвет. По окончании слива раствора боргидрида калия реакционную массу выдерживают при 28—32 °С в течение 15 мин. Контроль за процессом ведут спектрофотометрически. По окончании реакции

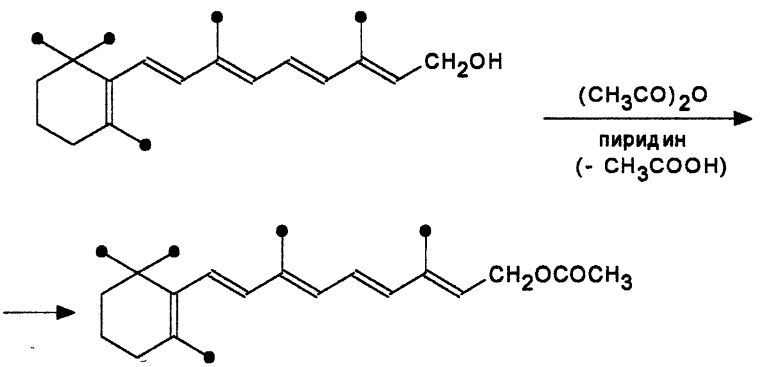
восстановления реакционную массу охлаждают до 18—22 °С и передают в другой реактор для экстракции на предварительно приготовленную смесь гексана и 20 % хлорида натрия с небольшой добавкой пиридина. Процесс ведут в атмосфере азота.

Экстракцию ретинола проводят гексаном, отстаивают и делят слои. Гексановый экстракт декантируют в сборник (под струей азота), а из водно-метанольного слоя дополнительно экстрагируют ретинол гексаном и присоединяют к основному экстракту. Гексановый экстракт промывают 20 % раствором NaCl с небольшой добавкой пиридина, метанольные воды отправляют через флорентину на регенерацию метанола, а промытый гексановый экстракт (pH = 7—8) сушат безводным сульфатом натрия, отфильтровывают влажный Na_2SO_4 с промывкой его гексаном; гексановый раствор витамина А-спирта передают на получение ацетата или пальмитата ретинола.

Примечание. Ввиду чрезвычайной неустойчивости ретинола его получают в гексановом растворе и передают на этерификацию.

8 стадия — получение ретинола-ацетата и ретинола-пальмитата

а) Ацетат ретинола получают ацетилированием уксусным ангидридом в присутствии пиридина по схеме:



К гексановому раствору витамина А-спирта в токе азота при перемешивании добавляют пиридин и уксусный ангидрид. Массу нагревают до 35 °С и выдерживают в токе азота в течение 3—4 часов. Конец этерификации определяют методом ТСХ. Содержание витамина А-спирта в ацетате должно составлять не более 2 %.

По окончании процесса реакционную массу охлаждают рассолом до 0 °С, разбавляют водой, поддерживая температуру 0 °С и сливают на гексан, отстаивают в течение 1 часа и делят слои.

Водный слой, содержащий пиридин, передают на нейтрализацию, а гексановый слой промывают от остатков пиридина разбавленной H_2SO_4, затем водно-спиртовым раствором NaOH и трижды водно-солевым раствором NaCl до pH = 7—8. Промытый экстракт сушат безводным сульфатом натрия, отфильтровывают влажный Na_2SO_4, затем из экстракта отгоняют гексан на РПИ, проводят дегазацию от остатков гексана.

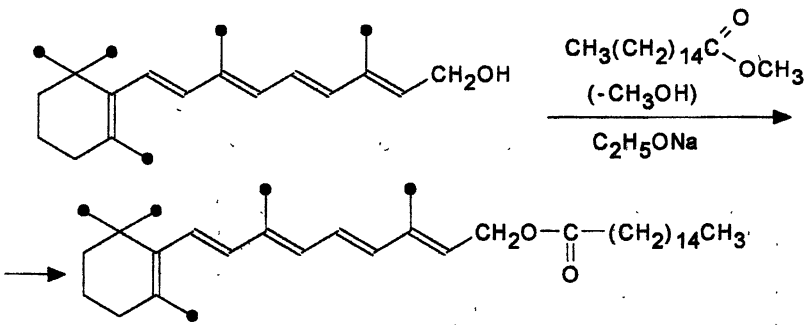
Получают технический продукт, содержащий 90—94 % транс-изомера и примесь ацетата неовитамина А. Выход на β-ионон составляет 34—35 %.

Он представляет собой коричневое масло с легким уксусным запахом, кристаллизующееся при комнатной температуре.

Технический витамин А-ацетат используют в животноводстве в виде масляного раствора или перерабатывая его в специальную форму — микровит. Часть технического продукта передают на молекулярную дистилляцию для получения фармакопейного продукта.

Очищенный витамин А-ацетат — белые или бледно-желтые кристаллы со слабым уксусным запахом; нерастворим в воде, растворим в 95 % спирте, эфире и растительных маслах. $T_{пл.}$ = 53—57 °С, содержание основного вещества 97 %.

б) Пальмитат ретинола получают ацилированием метилпальмитатом в присутствии этилата натрия по схеме:



В реактор загружают гексановый раствор витамина А-спирта. Реакционную массу нагревают до кипения и отгоняют гексан с целью дополнительной сушки экстракта. Затем в течение 10—15 минут загружают 50—60 %-ый раствор метилпальмитата в гексане. Создают слабый вакуум и загружают предварительно приготовленную суспензию этилата натрия в гексане. Отгоняют при температуре не выше 70 °С гексан, одновременно подпитывая массу свежим гексаном. Заканчивают этерификацию в глубоком вакууме через 1,5—2 часа при температуре до 70 °С.

По окончании отгонки гексана реакционную массу охлаждают до 60 °С, стравливают вакуум и контролируют полноту реакции этерификации методом ТСХ.

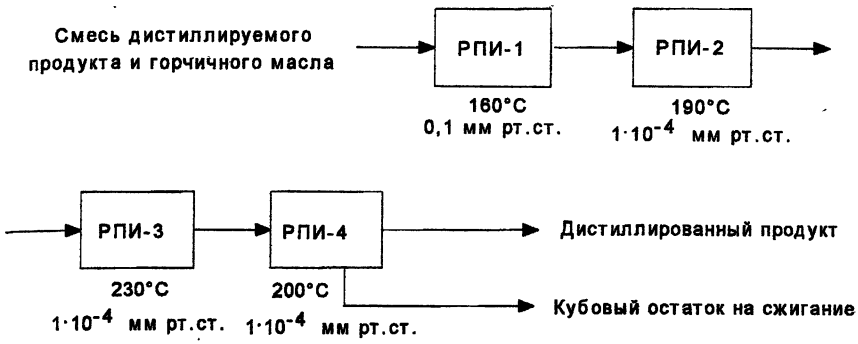
Образовавшийся в реакторе гель разлагают добавлением небольшого количества пиридина и уксусного ангидрида, охлаждают реакционную массу до 20 °С и разбавляют ее гексаном и водой. Продукт экстрагируют при перемешивании, отстаивают, делят слои. Гексановый экстракт отмывают водой, 2 %-ым раствором H_2SO_4, затем последовательно промывают 1,3 %-ым спиртовым раствором КОН, 5 %-ым раствором $NaHCO_3$ и водой до нейтральной реакции. Сушат экстракт безводным Na_2SO_4, отфильтровывают влажный Na_2SO_4, отгоняют гексан на РПИ при температуре 40—45 °С под вакуумом; получают технический витамин А-пальмитат.

Технический продукт после дегазации в глубоком вакууме подвергают молекулярной дистилляции. Выход продукта на ретинол составляет 95—96 %.

Содержание основного вещества — 97 %.

Для очистки витамина «А» и ряда полупродуктов во французской схеме синтеза используется метод молекулярной дистилляции. Особенностью этого процесса является то, что он проводится при нагревании и высоком вакууме, соответствующем остаточному давлению 0,2—0,0001 мм рт. ст. (53,2—0,013 Па). Витамин А и другие полупродукты, подвергающиеся очистке, испаряются при температуре ниже точки кипения, причем большая часть молекул удаляется с поверхности испарения сразу же после испарения и к ней не возвращается. В результате этого равновесие между паром и жидкостью не успевает установиться. В условиях глубокого вакуума и уменьшения плотности паров возрастает длина свободного пробега молекул. Параллельно поверхности испарения на расстоянии, равном длине свободного пробега молекул, расположена конденсирующая поверхность с более низкой температурой, чем на испарителе, пары конденсируются, и конденсат быстро отводится. Для более эффективной дистилляции процесс ведется в тонкой пленке. Для создания более мягких условий дистилляции и отсутствия термического осмоления, исходный продукт предварительно смешивают с горчичным маслом. Исходную смесь также предварительно деаэрируют и дегазируют.

Процесс молекулярной дистилляции ведут в четыре ступени на четырех роторно-пленочных испарителях (РПИ), работающих в индивидуальном режиме, по следующей условной схеме:



Во французской схеме синтеза так же, как и в отечественной, есть особо опасные стадии производства: получение реактива Гриньяра, сушка эфира и освобождение его от перекисей, восстановление ретинена боргидридом калия и др. На этих стадиях производится тщательный контроль всего сырья, полупродуктов, тщательно проверяется герметичность системы, чистота и сухость оборудования. Все процессы ведутся в атмосфере азота. На колоннах для сушки эфира установлена система автоматической защиты на случай повышения температуры со световым сигналом. Центрифуги для фильтрации снабжены пневматической блокировкой по подаче азота в центрифугу.

Наряду с этим, с целью полной утилизации отходов производства, предусмотрена регенерация растворителей на всех стадиях производства: эфира, гексана, этилового спирта, ацетона и др. В целом, французская схема более совершенна. Рационально размещено оборудование: сборники, мерники — на верхних отметках, реакторы, центрифуги — на нижних. В результате используется в максимальной степени принцип самотека и энергетические затраты гораздо ниже, чем в отечественной схеме.

2. КАЛЬЦИФЕРОЛЫ (ВИТАМИНЫ ГРУППЫ D)

2.1. БИОХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ D

Из витаминов группы D известны витамины D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, D_6, D_7, однако практическое применение в здравоохранении и животноводстве нашли витамины D_2 (эргокальциферол) и D_3 (холекальциферол).

Природные витамины D_2 и D_3 содержатся в яичном желтке, икре, сливочном масле, молоке. Значительное количество этих витаминов сопутствует ретинолу (витамину А) в печени и жировой ткани рыб (например, трески) и морских животных. Содержание витаминов группы D в организме повышается при УФ-облучении.

Витаминам D_2 и D_3 соответствуют природные провитамины эргостерин, относящийся к стеринам растительного происхождения, и 7-дегидрохолестерин, содержащийся в ряде животных тканей. Эти провитамины при фотоизомеризации превращаются в соответствующие им витамины D_2 и D_3. Препараты эргостерина были впервые выделены в 1927 году немецкими учеными Виндаусом и Розенгеймом из дрожжей и спорыньи, а затем облучением ультрафиолетом превращены в витамин D_2. В 1935 году Виндаус синтезировал 7-дегидрохолестерин, а в 1936 году из рыбьего жира выделил кристаллический витамин D_3.

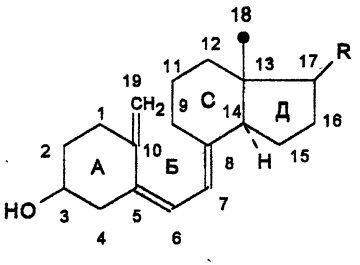
Витамины группы D влияют на обмен веществ в организме. Они повышают проницаемость эпителия кишечника для кальция и фосфора, регулируя их обмен в организме, а также способствуют минерализации костной ткани. Недостаточность витаминов группы D приводит к развитию рахита у детей и остеопороза, часто возникающего заболевания костных тканей у пожилых людей. Биохимическая роль их заключается в том, что, всасываясь в тонком кишечнике, с лимфой они попадают в печень и общий кровоток, в плазме вступают в связь с белками и транспортируются к различным органам.

Витамины группы D являются эффективным средством для профилактики и лечения заболеваний кожи и слизистых оболочек, применяются они при рахите, некоторых формах туберкулеза, в хирургии — для ускорения образования костной мозоли.

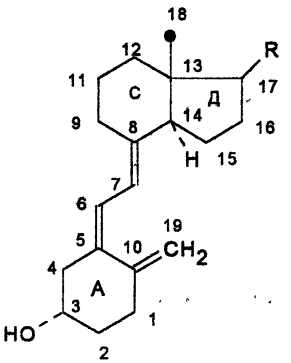
В то же время, избыток витаминов D приводит к возникновению D-гипервитаминоза, ведущего к деминерализации костей и отложению кальция в почках и сосудах.

2.2. СТРОЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИТАМИНОВ D

Строение кальциферолов родственно структуре стеринов и показано ниже:



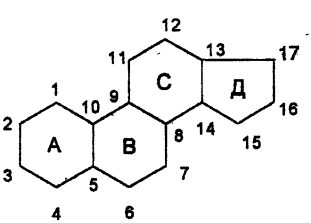
S-цис-конфигурация (6,7-цис-)



S-транс-конфигурация (6,7-транс-)

Транс-конфигурация обладает меньшими стерическими помехами и термодинамически более вероятна, это установлено на основании кристаллографического анализа и рентгеноструктурных измерений.

По химической структуре кальциферолы — производные 6-(3α-гидрокси-10-метилен-циклогексан-5-илен)-7-(13β-метилгидриндан-8-илен)-этана, имеющие в положении 17 алифатический разветвленный радикал, состоящий из 8—10 атомов углерода. Строение кальциферолов генетически связано со структурой стеринов, являющихся производными полностью гидрированного (пергидро) циклопентанофенантрена, молекула которого содержит 4 углеродных цикла (A; B; C; D).

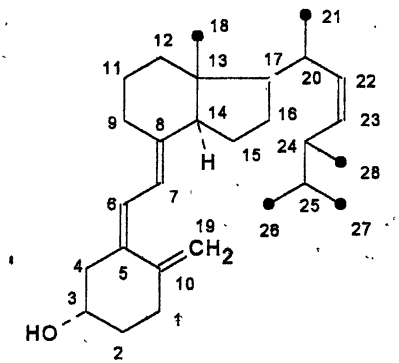


Отличие кальциферолов от стеринов состоит в том, что кольцо В у них разомкнуто, образуя систему трех сопряженных двойных связей; кольца А и С, образуя гидриндановую структуру, соединены

этиленовым мостиком с двумя экзоциклическими двойными связями, которые обусловливают 6,7-цис- и транс-изомерию. Цикл А содержит гидрокси- и экзоциклическую метиленовую группы. Наличие трех сопряженных двойных связей придает витаминам D определенные свойства. Природные витамины D представляют собой транс-изомер. Кальциферолы отличаются друг от друга структурой радикала R. Как и витамин А, они имеют углеводородную структуру, этим объясняются их липофильные свойства.

Кальциферолы при хранении нестойки. Под действием света они разлагаются. При нагревании до 160—190 °С они переходят в свои неактивные изомеры. В нейтральной и щелочной средах они более устойчивы, чем в кислой. Образуют сложные эфиры по гидрокси-группе, которые обладают очень низкой витаминной активностью или теряют ее. Чувствительны к перекиси водорода, формальдегиду, сернистому газу, которые разрушают кальциферолы.

2.3. ЭРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ (ВИТАМИН D_2)

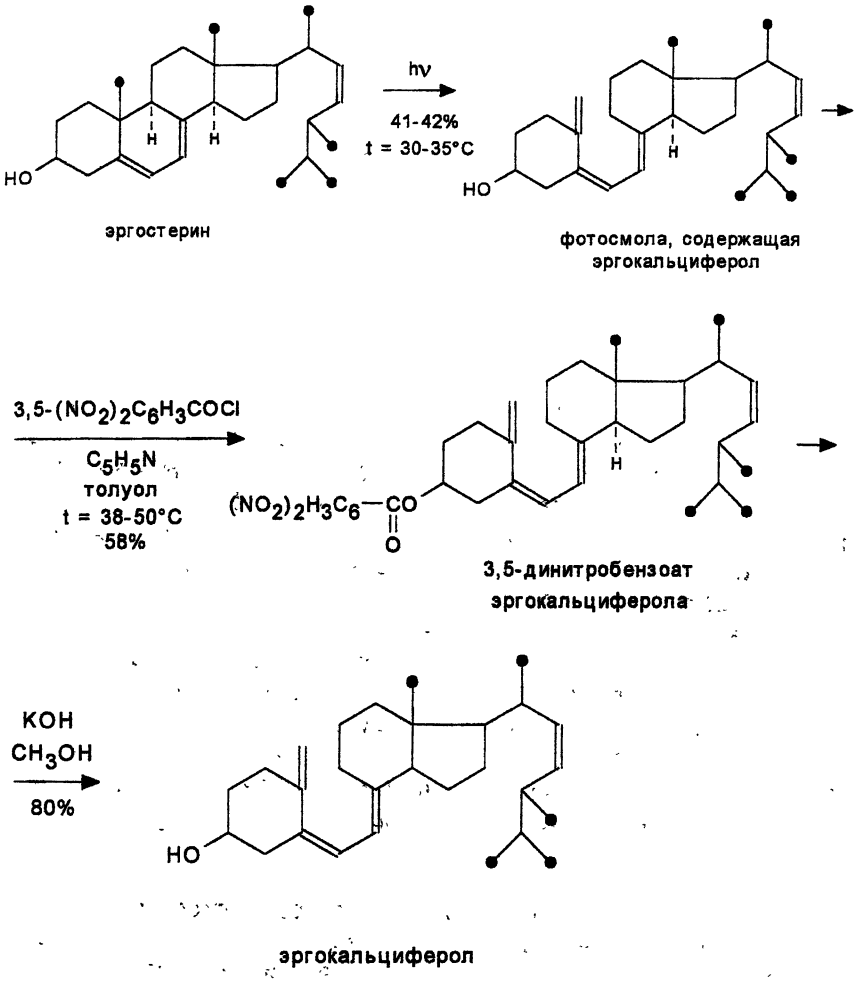


24-Метил-9,10-секоэргоста-5,7,10(19),22-тетраен-3β-ол (секо указывает на разрыв одной связи кольца В).

Витамин D_2 представляет собой бесцветные кристаллы, $T_{пл.}$ — 115—117 °С, нерастворим в воде, хорошо растворим в ацетоне, хлороформе, этаноле, растительных жирах. С раствором $SbCl_3$ в хлороформе дает характерное розовое окрашивание. Под влиянием кислорода воздуха, влаги и света разрушается. При нагревании до 160—190 °С образует два изомера — пирокальциферол и изопирокальциферол, которые неактивны и нетоксичны.

Витамин D_2 вращает плоскость поляризации вправо, характерный максимум абсорбции в ультрафиолетовом свете — 265 нм в гексане или эфире.

Химическая схема производства



Технология производства эргокальциферола

Полный химический синтез кальциферолов или их провитаминов представляет лишь теоретический интерес и не имеет практического значения вследствие сложности синтеза пергидроциклопентанофенантренового скелета молекулы стерина. В качестве исходного сырья для получения кальциферолов пользуются стероидными структурами, синтезируемыми в природе. Особый интерес

в этом плане представляет эргостерин — провитамин D_2, синтезируемый пекарскими дрожжами. В дрожжах содержится до 14 витаминов и провитаминов. Все витамины, содержащиеся в дрожжах, за исключением провитамина D_2 — эргостерина (~2 %) — растворимы в воде. Наряду с этим, в дрожжах содержится до 48—50 % белков. Поэтому рациональная технология извлечения эргостерина из дрожжей должна базироваться на процессах, обеспечивающих полное извлечение витаминов и сохранение дрожжевого белка.

Стадия 1. Получение эргостерина

Освобождение эргостерина из дрожжей может быть осуществлено тремя методами:

1) щелочным гидролизом (омыление);

2) кислотным гидролизом;

3) энзиматическим гидролизом.

По первому методу дрожжи омыляют спиртовым раствором щелочи. Спиртово-щелочное омыление обеспечивает не только гидролиз белков, но и экстракцию эргостерина спиртом. Недостаток этого метода состоит в потере витаминов группы В и невозможности использования отхода — дрожжевого шрота — для кормовых целей. Вместе с эргостерином в спиртово-щелочной экстракт переходят и некоторые витамины группы В.

По второму методу кислотный гидролиз проводится в среде с pH~5 при нагревании и кипячении или под небольшим давлением. По этому методу возможно комплексное использование дрожжей.

По методу ферментативного гидролиза дрожжи подвергают автолизу при температуре 45 °С. Автолизованные или гидролизованные дрожжи обрабатывают спиртом для извлечения витаминов группы В, спиртом экстрагируют и стерины.

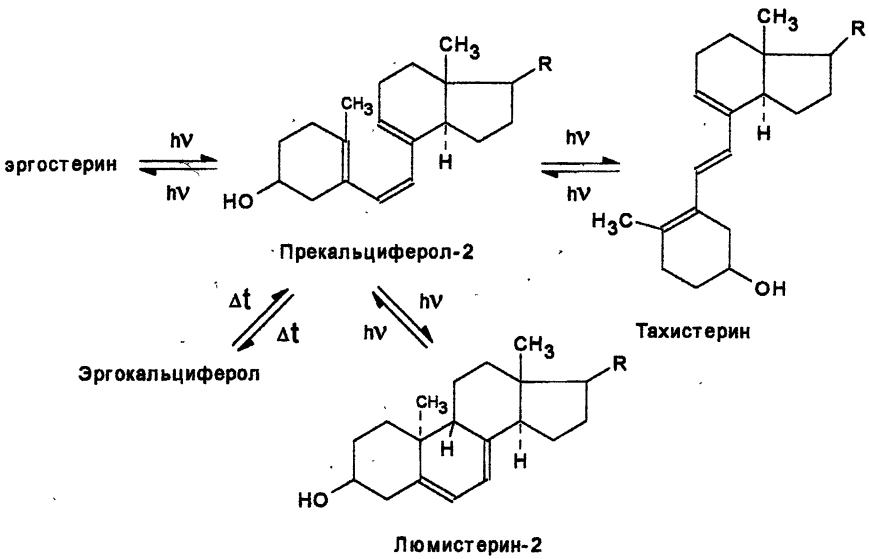
Стадия 2. Облучение спиртового раствора эргостерина

Эргостерин превращается в витамин D_2 при его облучении в результате сложной фотохимической реакции. Близость областей поглощения световой энергии молекулами эргостерина и витамина D_2 приводит к тому, что фотолиз эргостерина не останавливается на стадии образования витамина D_2. Этот процесс включает ряд превращений и сопровождается побочными реакциями образования продуктов переоблучения: эргостерин ---> люмистерин ---> протахистерин ---> тахистерин ---> прекальциферол ---> витамин D_2 (эргокальциферол) ---> токсистерин, супрастерин 1, супрастерины 2,3.

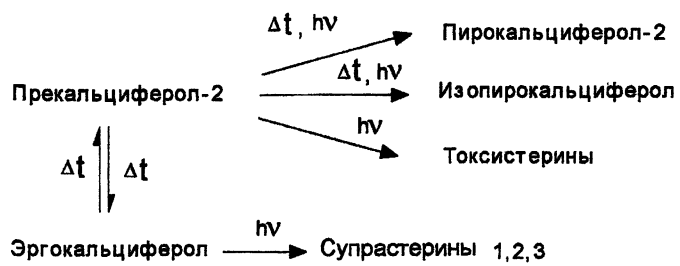
Исследованиям превращения эргостерина в эргокальциферол посвящено много научных исследований. В результате было уста-

новлено, что при превращении эргостерина (провитамина) в витамин D протекает ряд обратимых реакций фотохимической и термической изомеризации, сопровождаемых также рядом необратимых реакций фотохимической и термической изомеризации как витамина D (с образованием пиро- и изопирокальциферолов-2, супрастерина 1, супрастерина 2, супрастерина 3, люмикальциферола и др.), так и провитамина (с образованием ряда токсистеринов — A, B, C, D и других продуктов фотофрагментации).

Таким образом обратимые фотохимические и термические изомеризации эргостерина можно представить схемой:



Основные необратимые побочные реакции можно представить следующей схемой:



Из всех продуктов облучения активны только эргокальциферол и тахистерин. Во избежание превращения витамина D_2 в токсистерины процесс фотолиза не доводят до конца и тщательно его контролируют. Степень превращения эргостерина в продукты его фотолиза, состав этих продуктов и выход витамина D_2 зависят от условий проведения фотолиза.

Основные факторы, определяющие успех фотолиза

1. Область спектра (длина волны облучающего света). Наилучшие результаты дает область спектра 280—300 нм. Более коротковолновое УФ-излучение приводит к увеличению образования тахистерина, а более длинноволновое — к повышению количества люмистерина. Излучение с необходимой длиной волны 280—300 нм поглощается обычным стеклом, поэтому оно должно проникать в сосуд с облучаемым раствором через кварцевое стекло.

2. Выбор растворителя, хорошо проницаемого для УФ-лучей и не поглощающего излучение с λ = 280—300 нм. Кроме того, растворитель не должен взаимодействовать с эргостерином и разлагаться под действием УФ-света. Наилучшим растворителем эргостерина при облучении является эфир. В нем медленнее протекает процесс активации эргостерина, что позволяет избегать переоблучения. Однако использование эфира делает процесс пожаровзрывоопасным, поэтому в качестве растворителя используют спирт.

3. Наиболее эффективно фотолиз протекает при температуре кипения раствора. При кипении интенсивность перемешивания, а следовательно контакт частиц раствора со световым потоком больше. Но в таких условиях накапливаются продукты переоблучения и другие фотодериваты, поэтому процесс ведут при более низких температурах.

4. Продукты фотолиза чувствительны к кислороду воздуха, поэтому необходима деаэрация раствора при облучении (отсутствие кислорода воздуха, в инертном газе).

5. Облучение необходимо вести в тонком слое раствора.

6. На выход продуктов фотолиза влияют также концентрация эргостерина в спиртовом растворе и чистота облучаемого эргостерина. Показано, что чем ниже концентрация эргостерина и выше температура плавления его, тем выше выход кальциферола.

Проведение процесса фотолиза

Предварительно готовят из перекристаллизованного эргостерина и спирта-ректификата при t = 50—55 °С 0,2 % раствор эргосте-

рина в спирте. Его охлаждают до 30 °С и подают в облучательные аппараты непрерывного действия. Облучательный аппарат представляет собой металлический шкаф, в котором вмонтированы специальные аппараты (рис.1) из кварцевого стекла. Аппарат состоит из двух кварцевых кольцеобразных сосудов, установленных один в другой. Каждый сосуд представляет собой двухстенный цилиндр, полый внутри. Наружный (облучательный) сосуд 1 служит для пропускания раствора эргостерина (вход в штуцер 2 и выход в штуцер 3). Внутри сосуда 1 расположен охлаждающий сосуд 4 для водяного охлаждения (вход в штуцер 5 и выход из штуцера 6). Во внутренней полости охлаждающего сосуда 4 устанавливают ртутно-кварцевые эритемные лампы 7. Аппараты соединены в батарею аппаратов последовательно и размещаются в защитном металлическом шкафу. Ультрафиолетовые лучи, проходя через кварцевый сосуд 4 с охлаждающей водой, затем проходят в сосуд облучения 1.

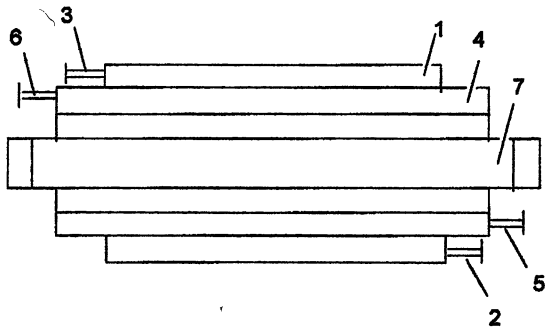


Рис. 1. Схема аппарата (в разрезе) непрерывного действия для облучения растворов эргостерина: *1* — наружный сосуд (наружная рубашка); *2, 3* — штуцер для входа и выхода раствора эргостерина; *5, 6* — штуцеры для входа и выхода воды; *4* — внутренний сосуд (внутренняя рубашка); *7* — эритемная лампа

Вначале во внутреннюю рубашку кварцевого аппарата (стакана) пускают воду, включают эритемные лампы и вводят их в требуемый режим. Затем в наружную рубашку подают спиртовой раствор эргостерина со скоростью 500—600 мл/мин. Облучаемый раствор стекает в виде тонкой пленки из реакционного пространства одного аппарата в реакционное пространство следующего аппарата облучательной батареи со скоростью, обеспечивающей требуемое время пребывания. Процесс ведут в токе азота. Во время облучения контролируют температуру входящей охлаждающей воды (не более

40 °С), температуру поступающего раствора эргостерина — 20—30 °С, скорость подачи раствора, активность облученного раствора (10.000—12.000 МЕ/мл), давление азота, работу системы автоматической блокировки работы батареи при возможных загораниях в случае поломки кварцевого аппарата. По окончании процесса облучения раствор поступает в сборник и далее в роторно-пленочный испаритель, где при температуре 45—55 °С и вакууме 70—85 кПа происходит упарка облученного раствора в 10 раз. Упаренный раствор передают в кристаллизатор, где при температуре –10—12 °С в течение 3—4 часов выкристаллизовывают непрореагировавший эргостерин. Кристаллы эргостерина отфильтровывают на центрифуге, а маточный раствор вновь поступает на вакуум-упарку (в 100 раз) для дополнительного выделения стеринов. Кристаллизуют упаренный раствор, отфильтровывают от кристаллов эргостерина. Эргостерин обрабатывают спиртом, спиртовой маточник присоединяют к упаренному раствору, который далее подвергают вакуум-упарке в 200 раз. После вакуум-упарки и очередного отделения выкристаллизовавшегося эргостерина маточный раствор направляют в сборник и далее в вакуум-перегонный аппарат для полной отгонки спирта. Дальнейшую очистку и сушку полученной фотосмолы проводят толуолом, путем отгонки азеотропной смеси толуол-спирт-вода. Очищенная фотосмола представляет собой смесь продуктов облучения эргостерина. Выход ее составляет 87—91 % на эргостерин. При содержании эргокальциферола около 50 % выход эргокальциферола в пересчете на 100 % вещество составляет 41—42 % на эргостерин.

Стадия 3. Получение 3,5-динитробензоата витамина D_2

3,5-Динитробензоат эргокальциферола получают путем взаимодействия фотосмолы с 3,5-динитробензоилхлоридом в растворе пиридина. 3,5-Динитробензоилхлорид получают из 3,5-динитробензойной кислоты при взаимодействии ее с тионилхлоридом при температуре 100 °С с выходом 85—90 % от теоретического. 3,5-Динитробензоилхлорид представляет собой кристаллическое вещество светло-желтого цвета с $T_{пл.}$ = 66—67 °С, очень чувствительное к влаге. Очищенную фотосмолу в стальном эмалированном реакторе растворяют в сухом перегнанном пиридине. К полученному раствору в атмосфере инертного газа прибавляют предварительно полученный бензольный раствор 3,5-динитробензоилхлорида. Реакционную массу перемешивают 3—4 часа при температуре не выше 60 °С и выдерживают без перемешивания при комнатной температуре 8—10 ч. Затем ведут отгонку части пиридина с бензолом в вакууме водоструйного насоса. Кубовый остаток разбавляют 6—7-кратным коли-

чеством теплой воды для разложения остатков 3,5-динитробензоилхлорида и отмывки пиридина и после энергичного перемешивания воду декантируют. Ведут промывку водой до полного удаления пиридина. Для удаления остатков 3,5-динитробензойной кислоты промывают 3,5-динитробензоат эргокальциферола кипящим метанолом, затем полученный продукт растворяют при нагревании в ацетоне. Ацетоновый раствор обрабатывают активированным углем и через друк-фильтр передают в кристаллизатор. Кристаллизуют 3,5-динитробензоат эргокальциферола при –10 °С. Отфильтровывают продукт на центрифуге, затем перекристаллизовывают из смеси хлороформа и спирта и сушат в вакуум-сушилке. Из маточника выделяют дополнительное количество продукта. Выход 3,5-динитробензоата 56—58 % к массе очищенной смолы. $T_{пл.}$ = 145—147 °С.

Стадия 4. Получение эргокальциферола

Эргокальциферол получают путем омыления 3,5-динитробензоата эргокальциферола 5 % спиртовым раствором гидроксида калия в метаноле. Процесс ведут в эмалированном аппарате, снабженном обратным теплообменником при 45—50 °С в течение двух часов. К концу процесса желтый цвет динитробензоата исчезает и выпадает фиолетовый осадок калиевой соли 3,5-динитробензойной кислоты. Раствор фильтруют от осадка в горячем виде через друк-фильтр в токе азота. К фильтрату добавляют определенное количество горячей воды и кристаллизуют продукт при –2—3 °С в течение 16 часов. Кристаллы отфильтровывают на центрифуге, промывают метанолом, затем дистиллированной водой, перекристаллизовывают из метанола и сушат в вакуум-сушилке. Выход эргокальциферола составляет 85 % от теоретического, считая на 3,5-динитробензоат или 15—16 % на эргостерин в дрожжах.

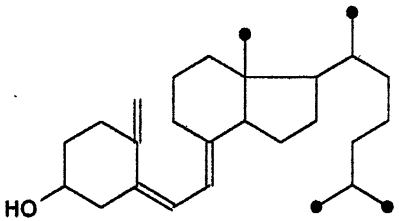
Витамин D_2 представляет собой кристаллы белого цвета с $T_{пл.}$ = 113—114 °С.

Из калиевой соли динитробензойной кислоты, полученной при омылении динитробензоата, выделяют 3,5-динитробензойную кислоту, которую вновь используют для получения 3,5-динитробензоилхлорида.

Следует отметить, что в изложенном промышленном методе получения витамина D_2 облучают чистый эргостерин в соответствующих спиртовых растворах. В то же время для превращения эргостерина в витамин D_2 можно облучать непосредственно дрожжи промышленного производства определенного вида, специально выращиваемые для получения эргостерина при сильной аэрации в питательных средах, содержащих большой избыток источников углерода по отношению к источникам азота. Облученные дрожжи не

отличаются по составу витамина от облученного раствора кристаллического эргостерина. Они широко используются в животноводстве как кормовая добавка для всех животных, кроме цыплят. Для кормления последних больший эффект дает внесение в корм добавок, обогащенных витамином D_3.

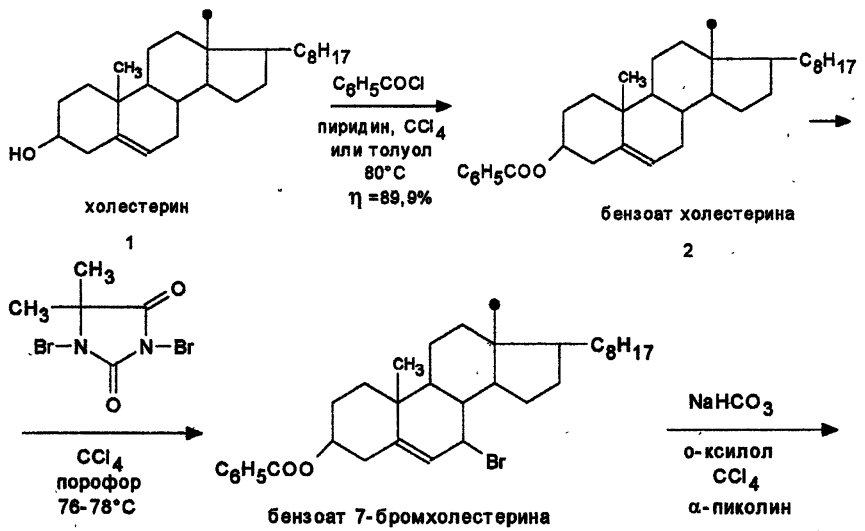
2.4. ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ (ВИТАМИН D_3)

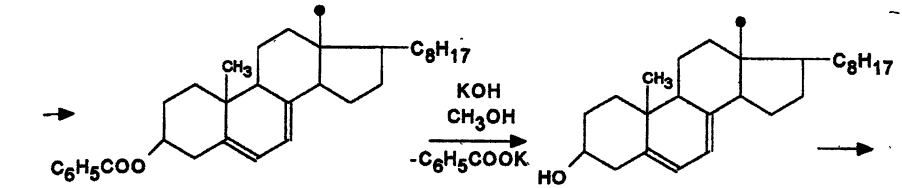


9,10-Секохолеста-5,7,10(19)триен-3β-ол

Витамин D_3 представляет собой белое кристаллическое вещество, $T_{пл.}$ = 82—86 °С, нерастворим в воде, хорошо растворим в ацетоне, этиловом спирте, растительных жирах. Цветные реакции те же, что и для витамина D_2. Кристаллический холекальциферол более стабилен, чем витамин D_2.

Химическая схема производства холекальциферола





бензоат 7-дегидрохолестерина

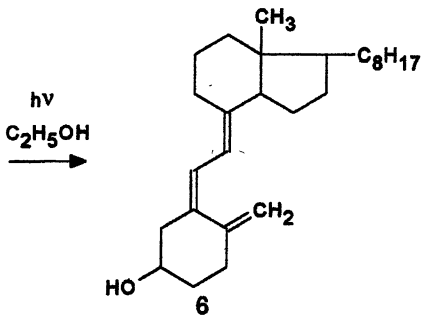
4

η=40,25% на 2 или 38,1% на 1

7-дегидрохолестерин

η=85%

5



6

холекальциферол

η=55,7-56%

Технология производства холекальциферола

Технологическая схема включает следующие стадии производства:

1. Получение бензоата холестерина.
2. Получение бензоата 7-бромхолестерина.
3. Получение бензоата 7-дегидрохолестерина.
4. Получение 7-дегидрохолестерина.
5. Получение холекальциферола.

Выход холекальциферола в пересчете на холестерин составляет 17,5—18 %.

Стадия 1. Получение бензоата холестерина

Бензоат холестерина получают ацилированием холестерина бензоилхлоридом. Холестерин растворяют в четыреххлористом углероде с добавлением пиридина. Реакционную массу нагревают до кипения 76—78 °С и постепенно добавляют бензоилхлорид. Проводят выдержку в течение 1 часа и отгоняют четыреххлористый углерод. По окончании отгонки охлаждают реакционную массу до 20—26 °С, добавляют ацетон и кристаллизуют бензоат холестерина.

Продукт отфильтровывают на нутч-фильтре, промывают горячей водой, затем раствором бикарбоната натрия до pH 7, снова тщательно отмывают водой от остатков бензойной кислоты, замачивают осадок в ацетоне, вновь фильтруют и сушат в вакуум-сушильном шкафу при 36—40 °С до остаточной влаги не более 0,2 %. Выход сухого бензоата холестерина составляет 89,8—90 % на холестерин, содержание основного вещества 98—99 %.

Стадия 2. Получение бензоата 7-бромхолестерина

Бензоат 7-бромхолестерина получают бромированием бензоата холестерина N-бромсукцинимидом или дибромантином — 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином. Успех процесса определяется природой и качеством бромирующего агента, природой растворителя и температурой. Процесс бромирования катализирует свет и катализатор — динитрил азодиизомасляной кислоты (порофор), являющийся источником свободных радикалов. Бензоат холестерина растворяют в четыреххлористом углероде при 60—65 °С, отфильтровывают через друк-фильтр от нерастворившихся примесей в аппарат-броматор (стеклянный реактор, снабженный обратным теплообменником, мешалкой и змеевиком для нагревания и охлаждения реакционной массы). С двух сторон броматора на расстоянии 200 мм от боковой поверхности его смонтированы ртутно-кварцевые лампы ПРК-2. В другой реактор загружают дибромантин или N-бромсукцинимид, динитрил азодиизомасляной кислоты и четыреххлористый углерод и перемешивают. Доводят раствор бензоата до кипения подачей горячей воды в змеевик, включают лампы и при облучении вводят в броматор раствор дибромантина или N-бромсукцинимида с динитрилом азодиизомасляной кислоты в CCl_4 и продолжают перемешивание 10—15 мин. Затем реакционную массу охлаждают до 20—25 °С, отфильтровывают через друк-фильтр в сборник. Фильтрат передают в вакуум-отгонный аппарат для отгонки CCl_4. Отогнанный четыреххлористый углерод вновь используют на бромировании, а кубовый остаток растворяют в ксилоле, фильтруют через нутч-фильтр и раствор бензоата 7-бромхолестерина передают на дегидробромирование. Выход 40 % бензоата 7-бромхолестерина.

Стадия 3. Получение бензоата 7-дегидрохолестерина

7-Дегидрохолестеринбензоат получают из бензоата 7-бромхолестерина дегидробромированием в присутствии $NaHCO_3$. На процесс дегидробромирования большое влияние оказывают температура, природа растворителя, наличие влаги.

Готовят 35—40 % раствор 7-бромхолестеринбензоата в ксилоле, к нему добавляют тонко измельченный порошок бикарбоната натрия

и включают подачу азота. Повышают температуру до 135—140 °С, и отгоняют воду вместе с ксилолом до полного ее удаления. Ксилольный раствор 7-дегидрохолестеринбензоата фильтруют через нутч-фильтр в вакуум-отгонный аппарат, отгоняют часть ксилола и сливают реакционную массу в кристаллизатор, куда также добавляют ацетон, и кристаллизуют продукт при –10 °С в течение 10—12 часов. Кристаллы отфильтровывают на центрифуге, промывают ацетоном и сушат в вакуум-сушилке при температуре 25—30 °С. Выход 7-дегидрохолестеринбензоата составляет 50 %.

Стадия 4. Получение 7-дегидрохолестерина

7-Дегидрохолестерин получают омылением 7-дегидрохолестеринбензоата спиртовой щелочью в присутствии аскорбината натрия для предотвращения окисления 7-дегидрохолестерина кислородом воздуха.

Процесс омыления ведут при нагревании до кипения массы в течение 1 ч в спиртовом растворе едкого кали. Затем нейтрализуют реакционную массу соляной кислотой, перемешивают и фильтруют продукт на нутч-фильтре, промывают водой до нейтральной реакции и высушивают в вакуум-сушилке. Технический продукт дважды перекристаллизовывают из смеси метанола и толуола (1 : 1) — растворяют при 60—70 °С, фильтруют и кристаллизуют при (–10)—(–15) °С в течение 10—12 ч. Продукт сушат в вакуум-сушилке. Выход 85 % на 7-дегидрохолестеринбензоат.

Стадия 5. Получение холекальциферола (витамина D_3).

Холекальциферол получают путем двухступенчатого облучения 7-дегидрохолестерина с применением бактерицидных и эритемных ламп.

Растворяют провитамин (7-дегидрохолестерин) в спирте при 40—50 °С, получают 0,1—0,2 % раствор, который поступает в облучательные аппараты, снабженные эритемными и бактерицидными лампами (λ = 310—312 нм и 253,7 нм соответственно). Через 1—1,5 ч после воздействия эритемных ламп (при этом 35% провитамина превращается в люмистерин), включают бактерицидные лампы для превращения люмистерина в тахистерин; затем тахистерин вновь подвергают воздействию эритемных ламп для превращения в витамин D_3. Общая продолжительность процесса 2—2,5 ч. Облученный раствор направляют в вакуум-отгонный аппарат для отгонки спирта и концентрирования в 8—10 раз. Кристаллизуют раствор при (–10)—(–15) °С для выделения непрореагировавшего 7-дегидрохолестерина, который после фильтрации и перекристаллизации возвращают в производство. Фильтрат дополнительно упаривают в 2 раза,

концентрат фильтруют через нутч-фильтр и из него получают масляный раствор витамина D_3. Часть концентрата направляют на получение видеина-3 (комплекса витамина D_3 с казеином).

Выход холекальциферола (витамина D_3) на холестерин 17,5—18 %.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Березовский В. М.* Химия витаминов: Изд. 2-е, перераб. и доп.— М.: Пищевая промышленность, 1973.— С. 97—222.

2. *Воробьева Л. И.* Микробиологический синтез витаминов.— М.: Изд-во МГУ, 1982.— С. 139—151.

3. *Колотилова А. И., Глушанков Е. П.* Витамины: Химия, биохимия и физиологическая роль.— Л.: Изд-во ЛГУ, 1976.— С. 9—53.

4. *Шнайдман Л. О.* Производство витаминов: Изд. 2-е перераб. и доп.— М.: Пищевая промышленность, 1973.— С. 10—40; 297—314.

5. *Яхимович Р. И.* Химия витаминов D.— Киев: Наукова думка, 1978.— 248 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Циклогексенилизопреноидные витамины 3
1. Ретинолы 3
1.1. Функции, роль в организме, применение 3
1.2. Строение и физико-химические свойства ретинола 5
1.3. Метод синтеза витамина А и выбор рационального метода промышленного производства 7
1.4. Промышленная схема производства витамина А-ацетата (отечественный метод) 9
1.5. Французская схема промышленного синтеза витамина А-ацетата и А-пальмитата 30
2. Кальциферолы (витамины группы D) 54
2.1. Биохимические функции и применение витаминов группы D 54
2.2. Строение и физико-химические свойства витаминов D 55
2.3. Эргокальциферол (витамин D_2) 56
2.4. Холекальциферол(витамин D_3) 64
Список рекомендуемой литературы 68