

**Федеральное агентство по здравоохранению и социальному
развитию государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования**

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**Кафедра химической технологии
лекарственных веществ и витаминов**

Н.В. Коротченкова, В.Я. Самаренко

**ВИТАМИНЫ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА
СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКАЯ
ТЕХНОЛОГИЯ**

Методические указания для
самостоятельной работы студентов

Санкт-Петербург
2006

УДК

Рецензенты: д.х.н., профессор С.М.Рамш, д.х.н., профессор И.П.Яковлев.

Коротченкова Н.В., Самаренко В.Я.

Витамины гетероциклического ряда. Строение, свойства, синтез, химическая технология: Методические указания. СПб.: Изд-во СПХФА, 2006. с.

Методические указания для самостоятельной работы по курсу «Химическая технология витаминов» продолжает серию изданий тех же авторов.

Рассмотрены строение, свойства, различные методы химического синтеза витаминов гетероциклического ряда (РР, В₆, В₂, В₁).

Дано обоснование схем синтеза для промышленного производства. Основное внимание уделено рассмотрению химизма и основ промышленной технологии витаминов, структуры их производств.

Утверждены методической комиссией факультета промышленной технологии лекарств.

ВВЕДЕНИЕ

Настоящее пособие предназначено для самостоятельной работы студентов 4 курса при изучении раздела «Витамины гетероциклического ряда» курса «Химическая технология витаминов».

Изучение материала указанного раздела курса вследствие общности подходов к синтезу витаминов гетероциклического ряда имеет большое значение для успешного усвоения курса.

Рекомендуемый план изучения раздела «Витамины гетероциклического ряда»:

- повторение лекционного материала;
- изучение материала данных методических указаний;
- ответы на контрольные вопросы.

ВИТАМИНЫ ПИРИДИНОВОГО РЯДА

Никотиновая кислота и никотинамид (витамин РР)

Никотиновая кислота и никотинамид – были известны еще в прошлом столетии, но к витаминам были отнесены лишь в 1935 году. В первой трети XX века в США свирепствовала странная болезнь. Ее эпицентром были южные штаты. В 1910–1935 гг. ежегодно регистрировали в среднем 170 тыс. случаев заболеваний, десятки американцев умерли от этой болезни. Это заболевание известно под названием пеллагра. Было показано, что пеллагра обусловлена неполноценной малокалорийной пищей. Только в 1937 г. было выяснено, какой витамин отсутствует при пеллагре.

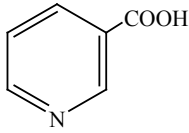
Интересна история открытия витамина РР. В 1933 году немецкий биохимик Варбург в результате кропотливой работы выделил несколько мг кофермента из 200 л лошадиной крови, кофермент содержал совершенно неизвестный компонент. Известны были только брутто-формула и температура плавления неизвестного вещества. Один из сотрудников обратился к справочнику Бейльштейна. Каково было его удивление, когда он обнаружил, что там было точно описано неизвестное соединение. Это был никотинамид, синтезированный в 1878 г. Сам Варбург не догадывался, что он держит в руках лекарство от пеллагры. В 1937 г., другим ученым удалось вылечить пеллагру с помощью никотинамида и никотиновой кислоты. Поэтому никотиновую кислоту называли витамином РР (в переводе с английского – предохраняет от пеллагры), а сейчас называют ниацином, чтобы не возникали неприятные ассоциации с никотином, ядовитым алкалоидом табака.

В организме кислота никотиновая превращается в амид никотиновой кислоты. Амид никотиновой кислоты участвует в образовании двух важных коферментов: никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ).

Никотинамид частично образуется в организме из триптофана. В организме он обнаруживается в большом количестве в тех органах, где наиболее интенсивно протекают окислительно-восстановительные процессы (в печени, мозге, кишечнике и др.). В настоящее время показана большая роль никотиновой кислоты в функциональной способности коры больших полушарий мозга, ее влияние на процесс внутреннего торможения, особенно у детей. Ее успешно применяют при нарушениях сердечного кровообращения, гипертонической болезни, острых и хронических поражениях печени, атеросклерозе различной локализации, стоматитах, кожных заболеваниях. Помимо функций витамина она обладает также выраженным, но непродолжительным сосудорасширяющим действием. При употреблении может вызывать сосудистые реакции. Применяется никотиновая кислота для витаминизирования пищевых продуктов и сельскохозяйственных кормов для животных.

Строение и свойства:

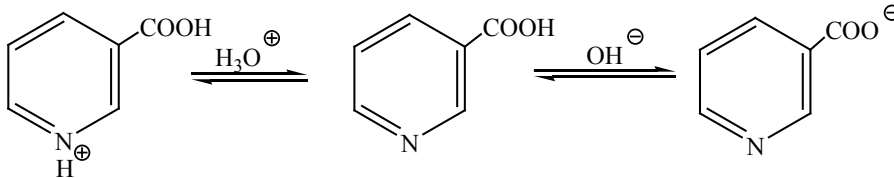
1. β -пиридинкарбоновая кислота:



Она представляет собой бесцветные иглы, с температурой плавления 234–238 °С.

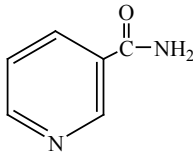
Кристаллизуется из воды и спирта. Способна сублимироваться, умеренно растворима в воде и спирте, плохо – в органических растворителях.

Обладает амфотерным характером и легко образует соли со щелочами (по –COOH) и четвертичные – с кислотами.



Она, как и другие пиридинкарбоновые кислоты, способна декарбоксилироваться, но в более жестких условиях, чем α- и γ-пиридинкарбоновые кислоты.

2. Никотинамид:



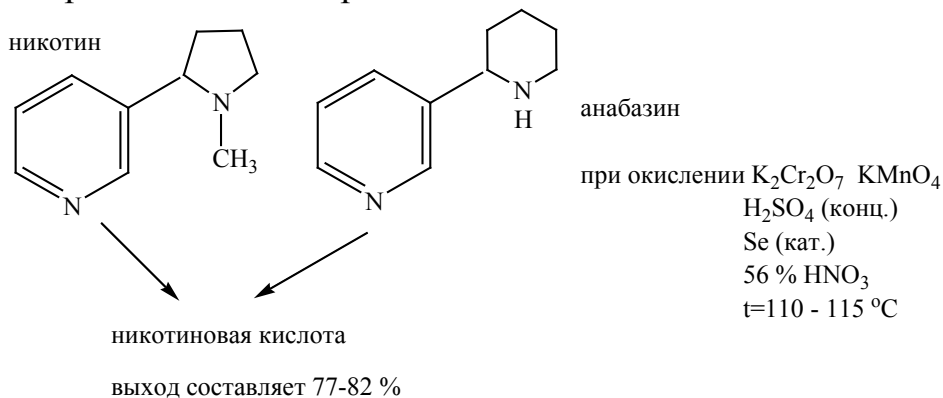
Представляет собой бесцветные иглы с температурой плавления 131–132 °С. Растворим в воде 1:1, спирте.

Чтобы отличить никотиновую кислоту от никотинамида, добавляют раствор NaOH и нагревают; в присутствии никотинамида выделяется NH₃ – лакмусовая бумага синее.

Методы синтеза никотиновой кислоты, ее амида и выбор рационального метода для производства

Для синтеза никотиновой кислоты могут быть использованы различные виды сырья: пиридин, β-пиколин, хинолин, 2-метил-5-этилпиридин. Они могут быть получены либо из природного сырья, либо синтетическим путем.

Впервые она синтезирована из никотина и анабазина:



Методы получения никотиновой кислоты из пиридина через 3-пиридинсульфоокислоту или 3-бромпиридин и 3-цианопиридин не нашли прак-

тического применения вследствие небольших выходов, технологической и экологической сложности процессов.

Синтез из алкилпиридинов.

Никотиновая кислота может быть получена из β -пиколина, который является наиболее эффективным с точки зрения расхода окислителей. Источники сырья для его получения (пиколиновая фракция каменноугольной смолы) весьма ограничены. Кроме того, β -пиколин в них содержится вместе с α -пиколином и 2,6-лутидином в соотношении 3:2:5.

Выделение и очистка β -пиколина довольно сложна, а она необходима, т.к. в противном случае образуется смесь кислот (пиколиновой, изоникотиновой). Поэтому используют синтетический его заменитель МЭП – 2-метил-5-этилпиридин.

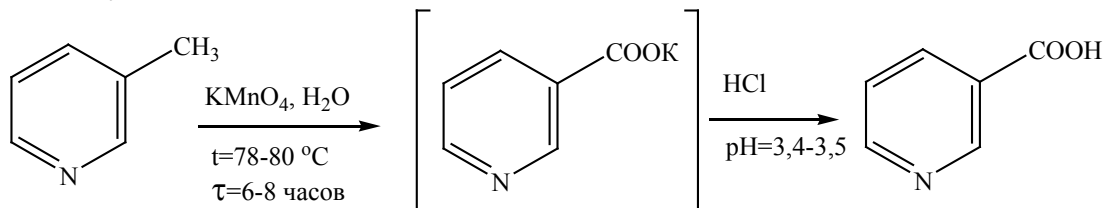
Ресурсы β -пиколина крайне ограничены: β -пиколин, который содержится в каменноугольной смоле, не может удовлетворить производство никотиновой кислоты. Поэтому проблема сырья может быть решена лишь на базе синтетического сырья.

Большое значение имеет его выбор и методы производства.

Так как никотиновая кислота производится в стране из β -пиколиновой фракции, рассмотрим различные методы ее получения на основе β -пиколина.

Окисление β -пиколина перманганатом калия.

1. Получение никотиновой кислоты:



К 11 % раствору β -пиколина в воде постепенно добавляют KMnO_4 . Выдерживают реакционную массу при температуре $78-80\text{ }^\circ\text{C}$ 6–8 часов. MnO_2 отфильтровывают. Из маточного раствора отгоняют непрореагировавший β -пиколин с водой ($90-95\text{ }^\circ\text{C}$), упаривают полученный раствор калиевой соли никотиновой кислоты и осветляют углем. Отфильтровывают уголь на друк-фильтре. Подкисляют раствор соляной кислотой до pH 3,4–3,5. Выпавший осадок никотиновой кислоты отфильтровывают, промывают водой и получают техническую никотиновую кислоту. Продукт очищают перекристаллизацией ее из воды. Выход ее составляет 70 % в расчете на β -пиколин (с учетом переработки маточников).

Достоинства метода:

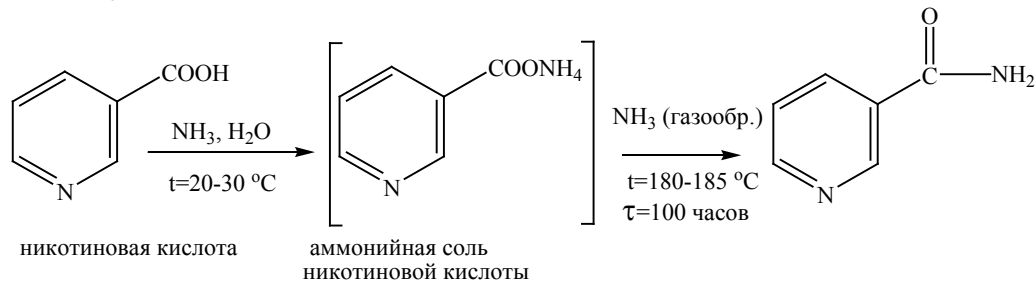
- освоенность технологии;
- сравнительно высокий выход;
- технологичность процессов;
- невысокая энергоемкость;
- технологическая и экологическая безопасность.

Недостатки:

- высокий расход KMnO_4 (3,3 т на 1 т никотиновой кислоты);
- трудность реализации непрерывной технологии;

- сложность схемы переработки маточников;
- большое количество отходов MnO_2 (2,1 т на 1 т);
- трудность механизации и автоматизации процесса;
- высокая себестоимость никотиновой кислоты.

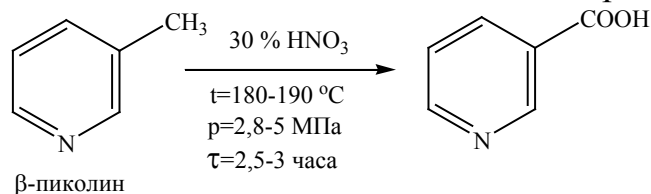
2. Получение никотиламида:



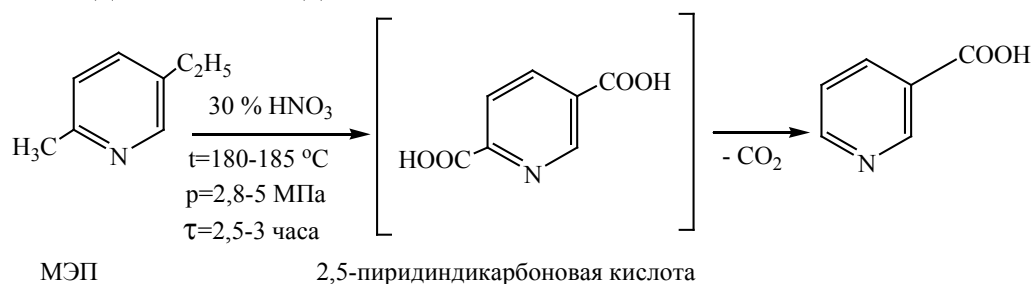
Степень превращения достигает 96 %. Продукт выделяют кристаллизацией из водного аммиака с выходом до 75–80 % (после очистки).

Окисление 30 % азотной кислотой.

Окисление 30 % азотной кислотой реализовано в промышленности в 2-х вариантах: с использованием в качестве сырья β -пиколина и МЭП.



Выход составляет до 80 %.



Установлено, что легче отщепляется CO_2 в α -положении, чем в β . Выход технической никотиновой кислоты 75–77 %. В отечественной промышленности использовалась первая схема, за рубежом (США, Италия, Швейцария и др.) – в основном вторая.

Достоинства:

- наличие хорошо отработанной технологии с высоким уровнем непрерывности, механизации, автоматизации производства;
- сравнительно высокие выходы и низкая стоимость продукции;
- доступное сырье.

Недостатки:

- высокая агрессивность среды с применением HNO_3 , что требует использования дорогостоящего коррозионноустойчивого оборудования со специальными покрытиями (титан, кобальт или тантал).
- необходимость использования сложных абсорбционных систем для окислов азота, сложных систем для регенерации азотной кислоты, система очистки газовых выбросов;

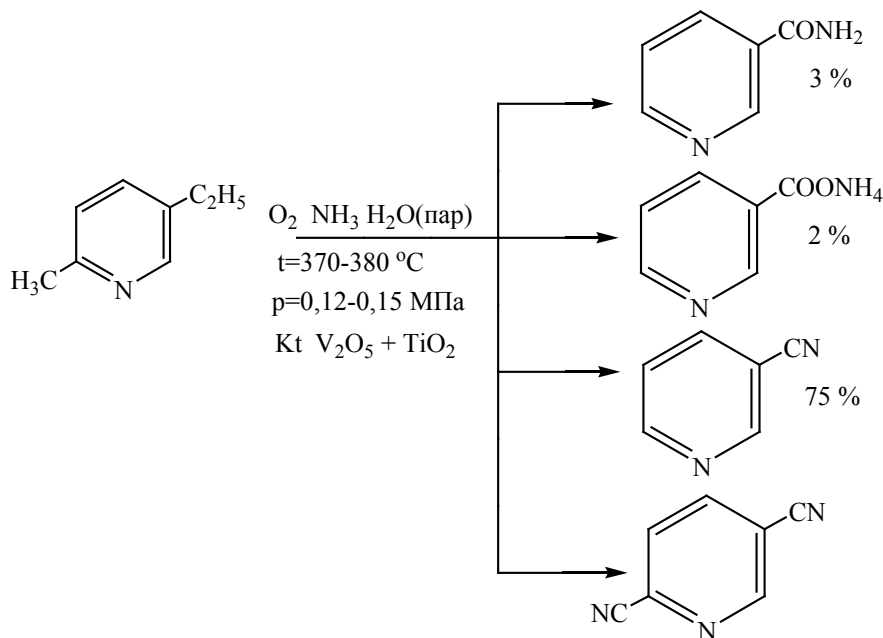
– большое количество отходов, кислых сточных вод (до 25 м³/т никотиновой кислоты);

– большая потенциальная взрывоопасность процесса.

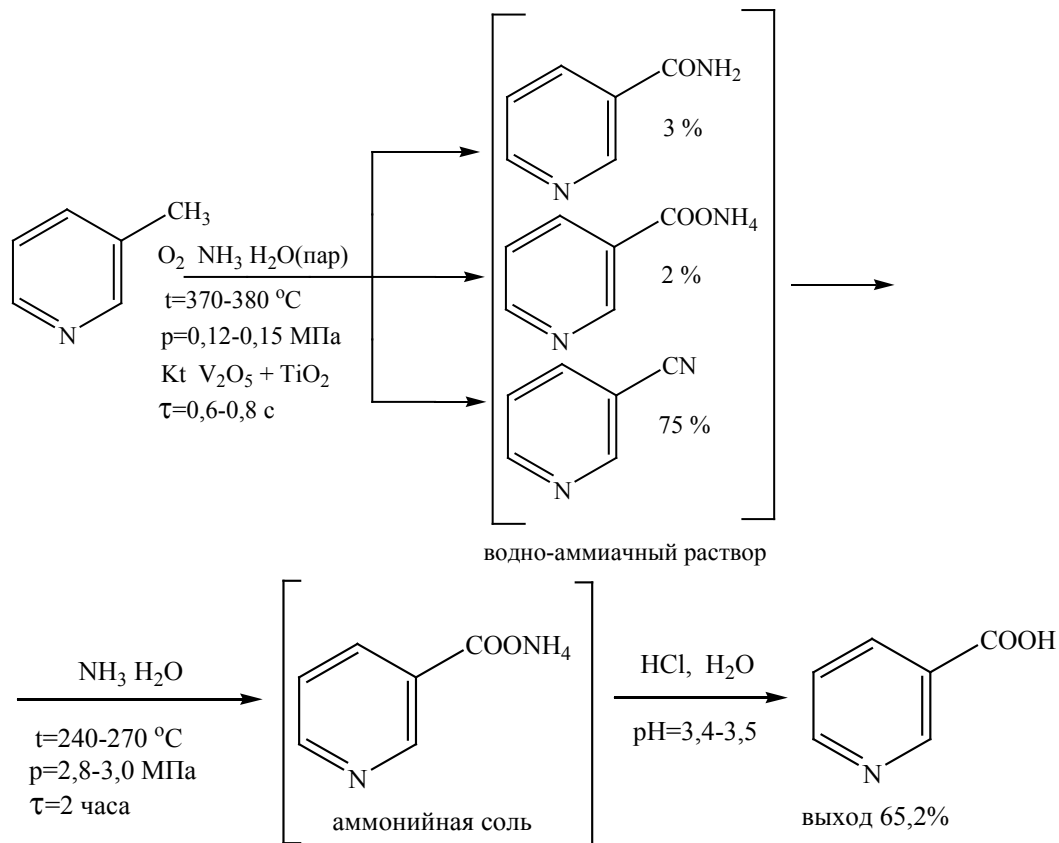
В настоящее время разработана оригинальная технология производства никотиновой кислоты методом окислительного аммонолиза. В качестве исходного сырья можно использовать наряду с β-пиколином и синтетический МЭП, а так же хинолин. Хинолин уже сейчас является гораздо более дешевым и доступным, чем β-пиколин. Но технология окисления хинолина недостаточно отработана в отечественной промышленности.

Получение никотиновой кислоты методом окислительного аммонолиза

Получение никотиновой кислоты методом окислительного аммонолиза разработано так же в 2-х вариантах с использованием в качестве сырья β-пиколина и МЭП.



Рассмотрим более подробно производство никотиновой кислоты из β-пиколина:



по литературным данным выход 80% и более

Схема включает 3 основные стадии:

1. Непосредственно реакцию аммонолиза.
2. Гидролиз продуктов аммонолиза до аммонийной соли никотиновой кислоты и ее выделение.
3. Перекристаллизацию никотиновой кислоты из воды.

Рассмотрим, как проводится аммонолиз. Промышленная установка получения никотиновой кислоты включает три аппаратных узла, которые соответствуют трем ступеням химических превращений.

Принципиальная схема узла аммонолиза представлена на рис. 1.

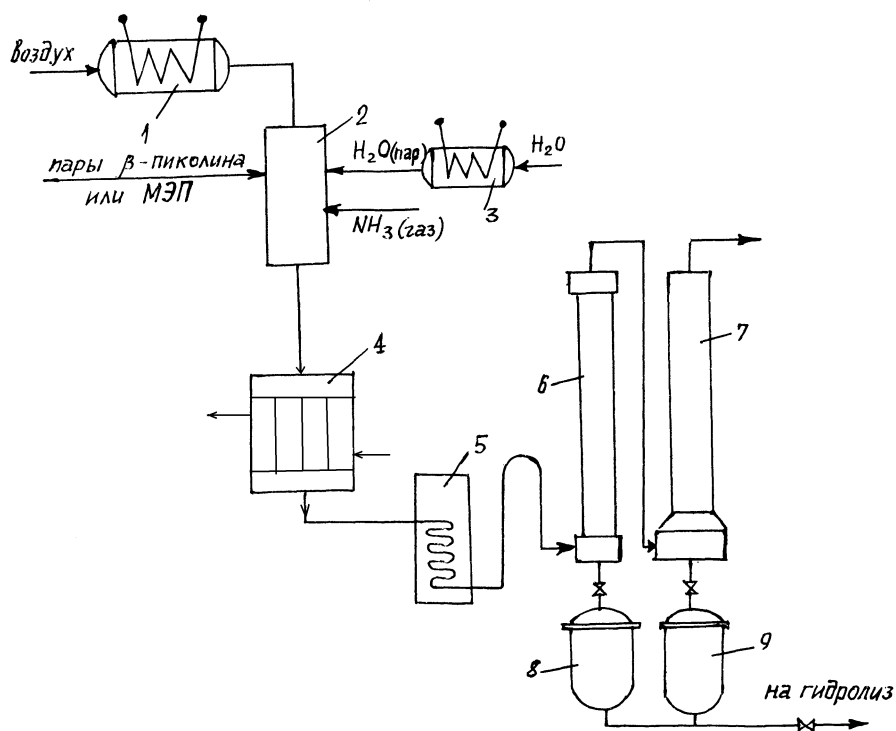


Рис. 1. Принципиальная схема узла аммонолиза

Предварительно подогретый в электронагревателе (1) воздух и пары β -пиколина (он испаряется в специальном испарителе) смешивается в смесителе (2) с перегретыми парами воды, поступающими из аппарата (3) и газообразным аммиаком, а затем с температурой около $350\text{ }^{\circ}\text{C}$ поступают в трубчатую часть контактного аппарата (конвертора 4). Конвертор (4) представляет собой цилиндрический аппарат с внутренними трубками, заполненными неподвижным слоем катализатора (1500 трубок диаметром 21 мм). В качестве катализаторов можно использовать оксид ванадия и различные окислы (Al_2O_3 , SnO_2 , MoO_3 , SiO_2 , TiO_2). Оптимальным оказалось применение смеси пентаоксида ванадия и диоксида титана (мольное соотношение 1:16).

Для отвода тепла используется расплав солей NaNO_2 и KNO_3 (1:1), который подается в межтрубное пространство, и змеевик, в который подается перегретый пар.

Для улучшения теплообмена туда же помещена мешалка с переменной скоростью вращения (200–400 об/мин).

Недостатком конверторов трубчатого типа с неподвижным слоем катализатора является неравномерность температурного поля в зоне реакции, в результате чего часть катализатора фактически не работает, а другая – перегревается. Это вызывает падение выхода. Для выравнивания температурного поля в верхней части трубок используется разбавление таблетированного катализатора брусочками алюминия.

Более совершенны конверторы с гранулированным катализатором в псевдооживленном слое. В них работает весь катализатор, и создаются условия, позволяющие значительно легче отводить теплоту и лучше поддерживать необ-

ходимую температуру для исключения окислительной деструкции сырья и продуктов.

Парогазовая смесь продуктов реакции из конвертора с температурой 360–380 °С охлаждается в пароохладителе (5) и поступает в последовательно соединенные насадочные колонны (скрубберы 6,7), орошаемые водой. Каждая колонна имеет сборник, куда поступают водно-аммиачные растворы продуктов реакции. Часть растворов из сборников (8 и 9) направляют на пароохладитель для охлаждения парогазовой смеси. Абгазы (NH_3 , H_2O , HCN , CO , CO_2 и оксиды азота), не поглощенные в колоннах-скрубберах, через каплеотделитель, ловушки и санитарную емкость выбрасывают в атмосферу.

Схема конвертора (контактного аппарата) приведена на рис. 2.

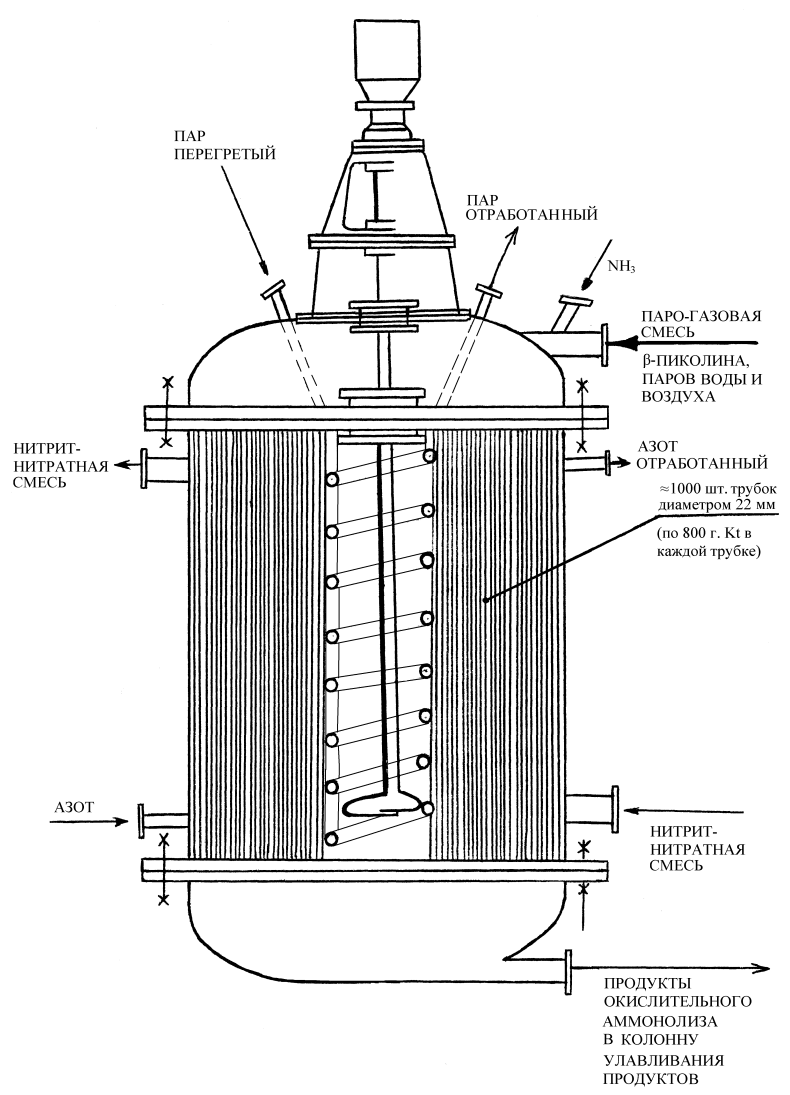


Рис. 2. Схема конвертора (контактного аппарата)

Гидролиз проводится в аппарате-гидролизере трубчатого типа или в аппарате, состоящем из пяти секций теплообменников. Дальнейшая обработка полученного водно-аммиачного раствора аммонийной соли никотиновой кислоты включает его частичную упарку, двухступенчатую очистку активированным углем и выделение целевого продукта путем подкисления соляной кислотой (до $\text{pH} = 3,4\text{--}3,5$) при охлаждении. Операции очистки никотиновой кислоты

осуществляются в стандартном технологическом оборудовании периодическим методом, что является недостатком схемы. Себестоимость производства медицинской никотиновой кислоты из β -пиколина меньше, чем при окислении перманганатом калия.

Разработанная технология предусматривает получение никотиновой кислоты для сельского хозяйства путем концентрирования до 20–25 % водно-аммиачного раствора аммонийной соли с последующей распылительной сушкой воздухом с температурой 105–107 °С.

Медицинскую никотиновую кислоту получают перекристаллизацией технической никотиновой кислоты из дистиллированной воды с обработкой активированным углем. Осветленный раствор фильтруют от угля, кристаллизуют при 15–20 °С, продукт отфильтровывают на центрифуге, промывают охлажденной водой и сушат.

Достоинства:

- использование непрерывных процессов с элементами энерготехнологии;
- применение высокопроизводительных каталитических процессов;
- невысокая коррозионная активность сред и материалов;
- возможность параллельного производства амида никотиновой кислоты из нитрила никотиновой кислоты – основного компонента в составе водно-аммиачного раствора продуктов аммонолиза с выходом до 70–75 % н β -пиколин;

Недостатки:

- относительная сложность аппаратного оформления;
- высокая энергоемкость производства;
- довольно значительное количество газовых выбросов;
- невысокая селективность;
- большой показатель водоотведения.

Сравнение показывает, что метод окислительного аммонолиза β -пиколина уже при нынешних оптовых ценах приближается по сырьевым затратам к методу окисления МЭП азотной кислотой, а метод на основе МЭП уступает последнему.

Метод окислительного аммонолиза реализован в крупных масштабах в Японии, Польше, России и ряде других стран.

Рассмотренная разработка хорошо иллюстрирует перспективы принципиально новых подходов к ускорению развития витаминных производств: использование самых современных достижений научно-технического прогресса, новых химических схем, малоотходной технологии, новых видов сырья и оборудования, интенсификации путем перевода на непрерывные процессы.

Контрольные вопросы:

1. В чем проявляются амфотерные свойства никотиновой кислоты?
2. Предложите методы синтеза никотиновой кислоты, исходя из β -пиколина.
3. Какие методы синтеза никотиновой кислоты являются промышленными?

4. Охарактеризуйте достоинства и недостатки каждого из предложенных промышленных методов.

Оксиметилпиридиновые витамины (витамин В₆)

Витамин В₆ (пиридоксин) был открыт в 1934 г. Гиорги, в 1938 г. он был выделен из рисовых отрубей, идентифицирован как витамин В₆ в 1939 г., в этом же году американцы Гаррис и Фолькерс разработали его синтез. Его строение было установлено Е. Стиллером и Г. Вендтом.

Пиридоксин и его производные участвуют в ряде важнейших превращений аминокислот. При участии коферментной группы, образующейся из витамина В₆, в организме осуществляются две важнейшие реакции азотистого обмена: переаминирование и декарбоксилирование аминокислот. Пиридоксин принимает активное участие в обмене аминокислоты триптофана, а также метионина, цистеина, глютаминовой кислоты и др. аминокислот. Глютаминовая кислота играет существенную роль в обмене веществ мозга. Следовательно, пиридоксин необходим для нормальной функции центральной нервной системы. Он участвует также в некоторых процессах жирового обмена.

У людей недостаточность В₆ наблюдается очень редко, она может возникнуть у детей (наблюдаются судороги, дерматит), однако показано, что у больных, страдающих эпилепсией, а также при воздействии проникающей радиации и при лучевой болезни и др. заболеваниях, наблюдается недостаток витамина В₆. Недостаточность В₆ может возникнуть при длительном лечении противотуберкулезными препаратами, в последнее время отличают ингибирующее влияние больших доз пиридоксина на развитие некоторых опухолей.

Вещества с В₆-витаминной активностью в больших количествах содержатся в дрожжах, зернах, злаках бобовых культур, бананах, рыбе, печени, почках.

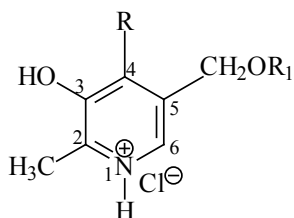
В медицинской практике применяют пиридоксин гидрохлорид. Он показан при недостаточности витамина В₆, на фоне приема гидразида изоникотиновой кислоты, антибиотиков, при большой физической нагрузке, при токсикозах беременности, а также при лечении болезни Паркинсона, невритов, радикулита, лучевой болезни, гепатита, большого ряда кожных заболеваний и ряда других патологических состояний.

Суточная профилактическая доза витамина В₆ для взрослого человека составляет 2 мг, лечебная доза составляет 25–50 или 100 мг в день.

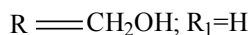
Строение и свойства.

Витамин В₆ относится к производным пиридина – гидроксиметилпиридиновым витаминам. Существует в виде трех соединений: пиридоксина, пиридоксаля и пиридоксамина.

Общая формула пиридина:

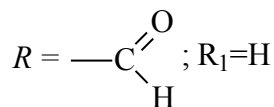


2-Ме-3-гидрокси-4,5-
ди(гидроксиметил)-пиридина
гидрохлорид



ГХ пиридоксина
(пиридоксол)

2-метил-3-гидрокси-4-
формил-5-гидроксиметил-пиридин



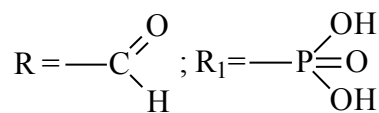
пиридоксаль

2-метил-3-гидрокси-4-амино-
метил-5-гидроксиметил-пиридин

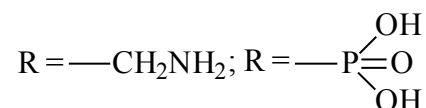


пиридоксамин

Фосфопиридоксаль (кодекарбоксилаза)
участвует в разнообразных химических
превращениях аминокислот

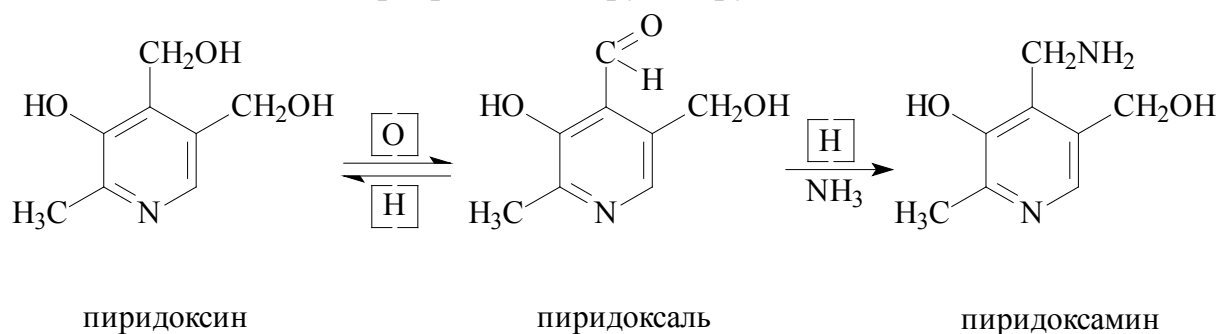


фосфопиридоксаль



фосфопиридоксамин

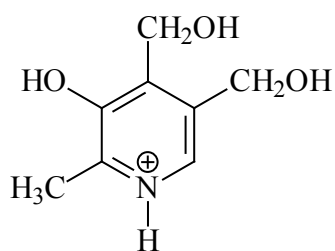
Пиридоксина ГХ – бесцветные кристаллы с температурой плавления 204–206 °С (с разложением). Хорошо растворим в воде и хлороформе, плохо в ацетоне, спирте, нерастворим в эфире. Водные растворы имеют рН 3,2–3,0, устойчив в кислых и щелочных растворах. Характерное свойство витаминов группы В₆ – их способность взаимопревращаться друг в друга по схеме:



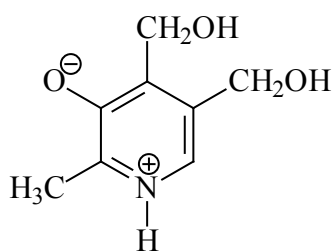
Пиридоксаль в щелочной среде частично разрушается, фосфорные эфиры пиридоксаля и пиридоксамина в кислой среде гидролизуются.

Из химических свойств можно отметить следующие:

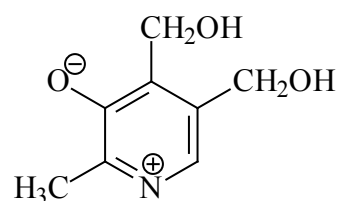
1. В зависимости от рН среды образуются различные формы:



катион (pH < 2,1)
кислая форма



цвиттер-ион
(в нейтральной среде)
pH = 6,6-6,75



анион (pH > 10)
щелочная среда

2. Образует простые и сложные эфиры;
3. Сочетается с солями диазония;
4. Полимеризуется при температуре 100–120 °С;
5. Может окисляться до лактона, далее в пиридоксаль. Чувствителен к действию света (особенно, в растворе).

Пиридоксин относят к провитаминам, а пиридоксаль и пиридоксамин – к витаминам. 80 % витамина В₆ в организме находится в форме пиридоксаля и пиридоксамина.

Методы синтеза В₆ и выбор рационального метода

Химическая структура молекулы В₆ открывает перспективу многих путей синтеза этого витамина. Наиболее эффективным, казалось, должен быть путь синтеза через производные пиридина (2-метил-5-этилпиридин или β-пиколин). Однако, введение заместителей в пиридиновый цикл (кроме β-положения) является весьма сложным и малодоступным.

Осуществлены многочисленные синтезы витамина В₆; в промышленности же чаще используются два принципиально различающихся метода – метод С. Харриса и “оксазоловый” метод, разработанные в ИОХ им. Зелинского. Другие методы, например из фурановых соединений, имеют меньшее значение.

При использовании метода С. Харриса исходят из метоксиацетилацетона и цианацетамида; в оксазоловом – из этилового эфира N-формил-D,L-α-аланина, который подвергают внутримолекулярной циклизации в присутствии Р₂О₅ в хлороформе. Полученный 4-метил-5-этоксиксазол вводят в конденсацию с различными диенофилами. Получающиеся продукты при гидролизе в присутствии концентрированной соляной кислоты дают производные пиридоксина и далее пиридоксин.

Однако, исходные оксазолы мало доступны, технология этого метода разработана недостаточно, поэтому метод пока что не нашел широкого промышленного применения.

Третий метод синтеза – из фурановых соединений – заслуживает пристального внимания, в последние годы появились работы, направленные на разработку и усовершенствование этого метода. Однако, промышленное производство по этому методу не организовано.

– ввести гидроксил в положение 3, что достигается путем нитрования и восстановления группы NO_2 в аминогруппу (NH_2), с последующим диазотированием и замещением диазогруппы на OH -группу;

– превратить цианогруппу в оксиметильную (CH_2OH), что достигается восстановлением CN -группы до аминометильной с дальнейшим переводом ее в оксиметильную диазотированием;

– заместить гидроксильную группу в шестом положении на водород, что обеспечивается получением хлорида и восстановлением его;

– гидролизовать метоксиметильную группу в положении 4 с превращением ее в оксиметильную.

Из всех указанных реакций в первую очередь должно быть проведено нитрование для того, чтобы не потребовалась защита функциональных групп пиридоксина от окисляющего действия азотной кислоты.

Метод включает следующие стадии:

1. Получение метилового эфира метоксиуксусной кислоты из монохлоруксусной кислоты.

2. Получение цианацетамида из монохлоруксусной кислоты.

3. Получение натрийметоксиацетилацетона из метилового эфира метоксиуксусной кислоты.

4. Получение 2-метил-4-метоксиметил-5-циан-6-пиридона («пиридона»).

5. Получение 2-метил-3-нитро-4-метоксиметил-5-циан-6-пиридона (нитропиридона).

6. Получение 2-метил-3-нитро-4-метоксиметил-5-циан-6-хлор-пиридина (нитрохлорпиридина).

7. Получение 2-метил-3-окси-4-метоксиметил-5-гидроксиметилпиридина (метилового эфира пиридоксина).

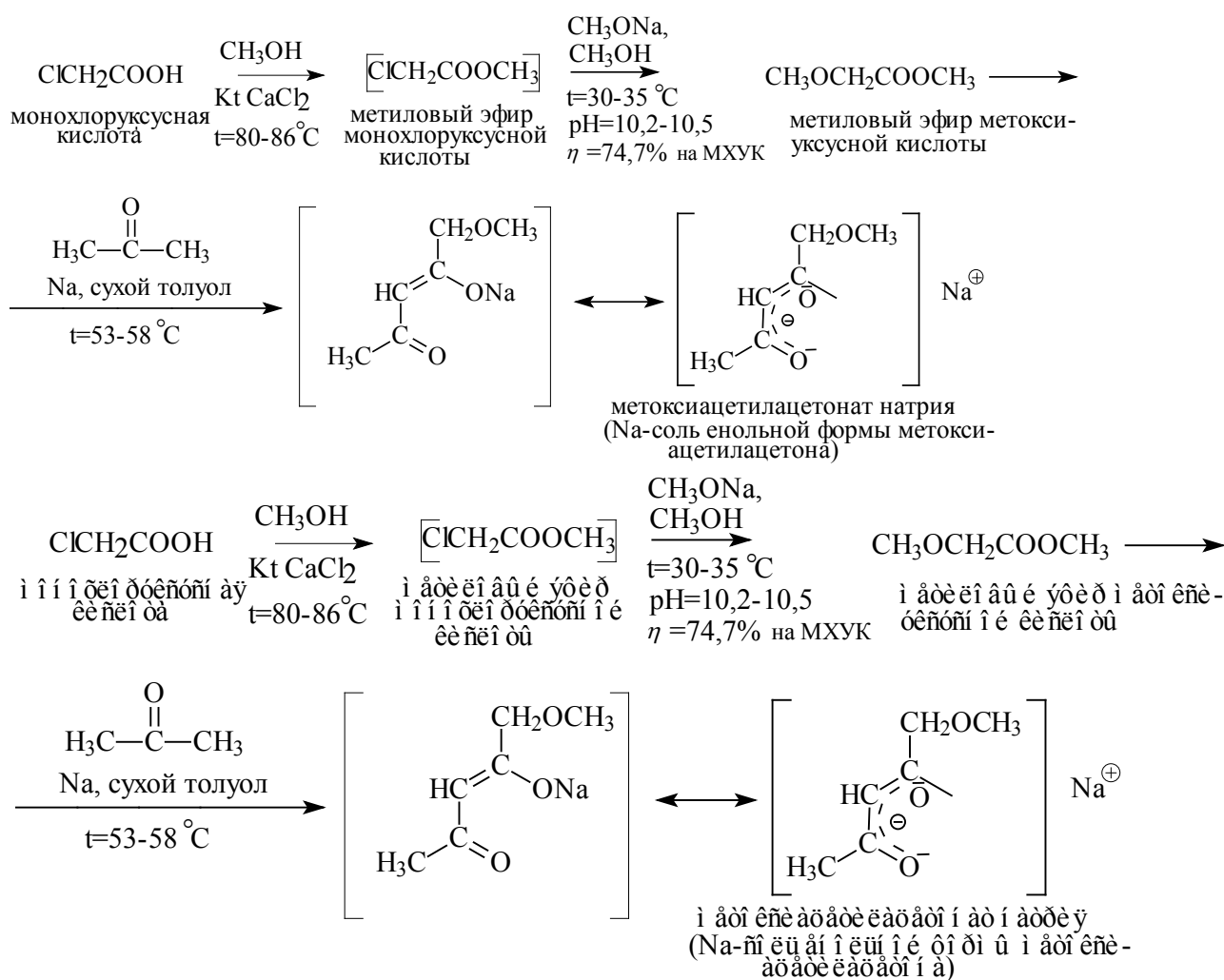
8. Получение технического витамина B_6 .

9. Получение медицинского витамина B_6 .

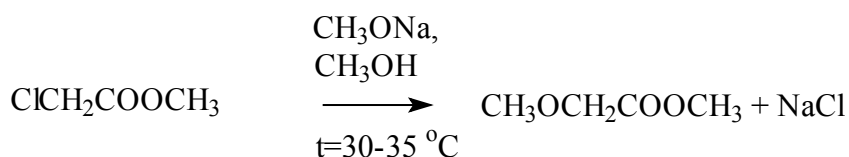
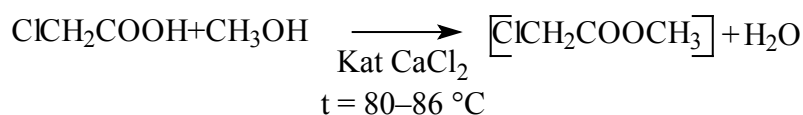
Химическая схема синтеза алифатических фрагментов для получения ключевого полупродукта витамина B_6 – «пиридона».

1. Химическая схема синтеза метоксиацетилацетоната натрия:

2. Химическая схема синтеза цианацетамида:



Технология производства натрийметоксиацетилацетона и цианацетамиды



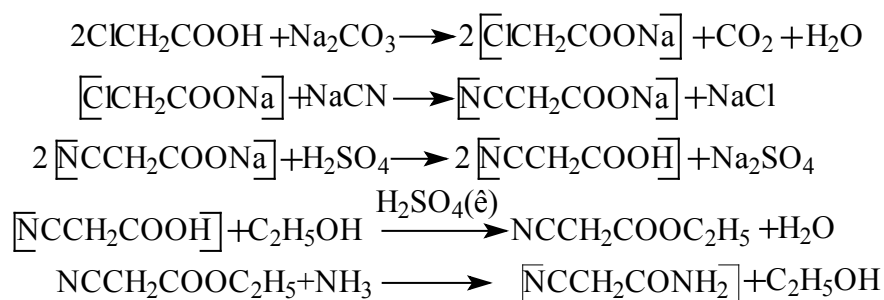
1. Синтез метилового эфира метоксиуксусной кислоты

Метиловый эфир метоксиуксусной кислоты получают из монохлоруксусной кислоты при действии на нее метилового спирта в присутствии хлорида кальция, с последующим метоксилированием полученного эфира метилатом натрия. Метиловый эфир метоксиуксусной кислоты – бесцветная жидкость с температурой кипения 131 °С при 0,1 МПа, и 56–58 °С при 6,66 кПа. Показатель преломления – 1,3963. Выход 74,7 % на монохлоруксусную кислоту.

В реактор, снабженный обратным теплообменником, загружают из мерника абсолютный метиловый спирт, к нему из другого мерника постепенно приливают раствор монохлоруксусной кислоты в метаноле, и загружают безводный хлорид кальция. Реакционную массу кипятят при перемешивании 2 ча-

са, затем отгоняют метанол с водой при температуре 80–86 °С. Охлаждают реакционную массу, добавляют воду, отстаивают и отделяют органический слой от водного. Водный слой сливают в канализацию. К органическому слою добавляют из мерника предварительно приготовленный спиртовой раствор метилата натрия. Процесс метоксилирования ведут в течение 2–3-х часов при температуре 30–35 °С. Проверяют рН в конце процесса, рН должен быть 10,2–10,5. Охлаждают реакционную массу до 20 °С, нейтрализуют до рН = 7 метанольным раствором хлористого водорода, отфильтровывают реакционную массу от хлорида натрия через друк-фильтр в вакуум-перегонный аппарат, отгоняют под вакуумом метанол, вновь фильтруют от солей, а затем разгоняют кубовый остаток (остаточное давление 6,66 кПа.). Отбирают фракцию при температуре 56–58 °С.

2. Синтез цианацетамида:



Цианцетамид получают из этилового эфира циануксусной кислоты при взаимодействии его с аммиаком и передают на стадию получения «пиридона» в водно-спиртовом растворе аммиака.

Этиловый эфир циануксусной кислоты получают без выделения промежуточных продуктов цианированием натриевой соли монохлоруксусной кислоты с последующей этерификацией циануксусной кислоты этиловым спиртом в присутствии серной кислоты. Он представляет собой прозрачную жидкость, не смешивающуюся с водой, спиртом, с температурой кипения 206 °С при 0,1 МПа. Выход его от теории 50,2 % на монохлоруксусную кислоту.

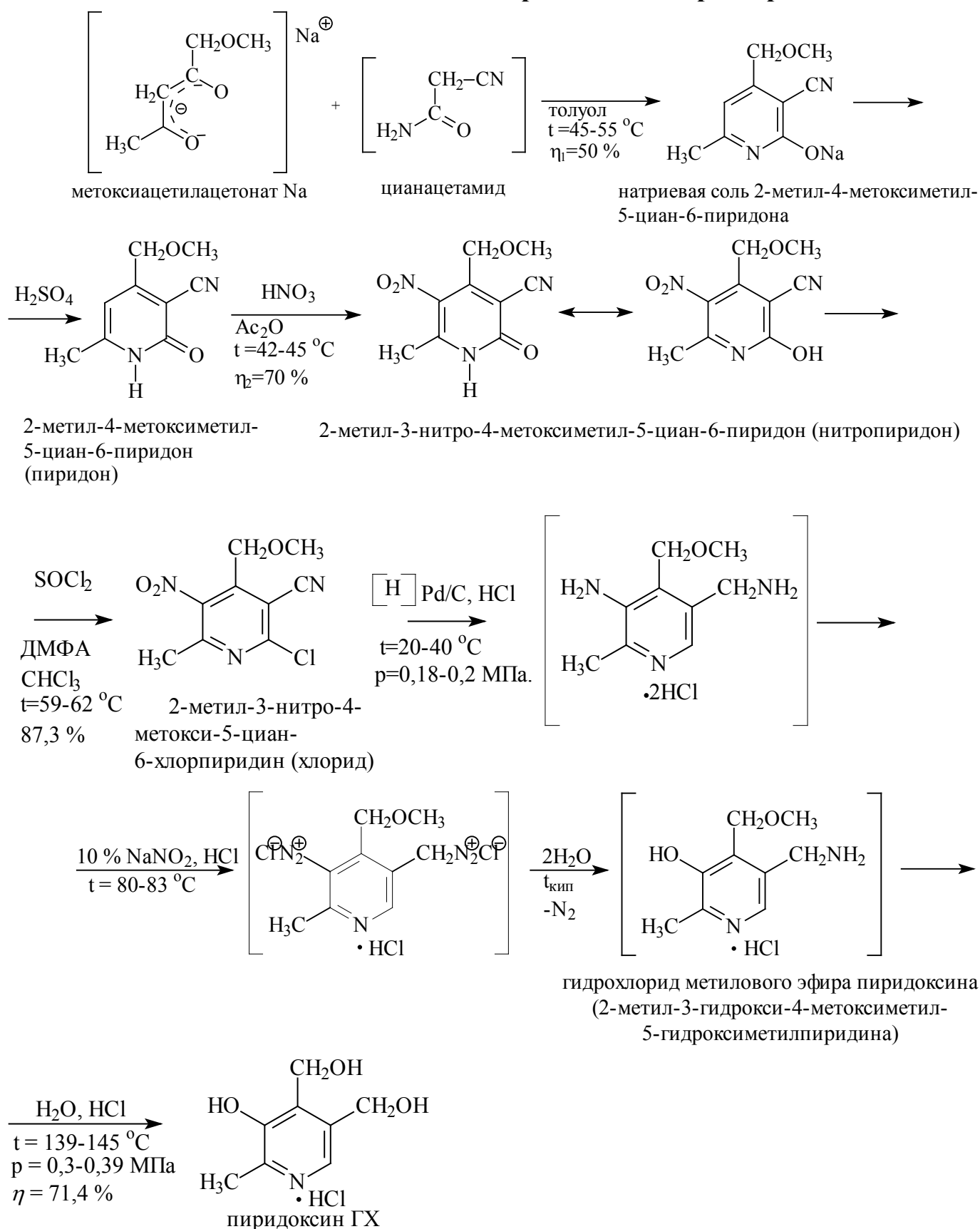
В реактор загружают монохлоруксусную кислоту, воду и кальцинированную соду при перемешивании. При температуре 50–60 °С получают раствор натриевой соли монохлоруксусной кислоты, контролируют рН, он должен быть в интервале 6,5–7,0, затем барботируют через раствор воздух и отдувают углекислый газ, при этом величина рН возрастает до 7,5–8,2. Водный раствор натриевой соли монохлоруксусной кислоты передают на цианирование.

В реакторе готовят 30 % раствор цианистого натрия в воде при температуре 35–40 °С и к нему из мерника при перемешивании приливают раствор натриевой соли монохлоруксусной кислоты, (температура в реакционной массе не должна превышать 85 °С). Дают выдержку в течение часа, охлаждают реакционную массу до 50 °С и добавляют из мерника концентрированную серную кислоту до рН = 6–6,5. Образующийся в процессе реакции цианистый водород отдувают, барботируя воздух, затем ведут отгонку воды с цианистым водородом, упаривают раствор циануксусной кислоты до остаточного содержания воды

12 %, охлаждают до 55–50 °С, отфильтровывают на друк-филт্রে от сульфата натрия и передают в реактор на получение этилового эфира циануксусной кислоты. В реактор загружают этиловый спирт, концентрированную H_2SO_4 и ведут процесс этерификации при кипении реакционной массы в течение трех часов.

По окончании процесса этерификации отгоняют частично этанол, фильтруют реакционную массу от сульфата натрия на друк-филт্রে, упаривают до содержания влаги 3 %, отфильтровывают от остатков сульфата натрия, затем разбавляют реакционную массу водой, нейтрализуют 30 % раствором карбоната натрия и передают в делительную воронку, где отстаивают и делят слои. Органический слой – технический этиловый эфир циануксусной кислоты – передают в вакуум-перегонный аппарат, а из водного слоя дополнительно экстрагируют эфир бензолом. Бензольный экстракт присоединяют к техническому продукту. Затем отгоняют бензол под вакуумом, кубовый остаток перегоняют под вакуумом (остаточное давление 3,99–4,88 кПа). Отбирают фракцию при температуре кипения 58–60 °С (при 6,66 кПа). Полученный эфир собирают в сборник, а затем передают в мерник для получения цианацетамида. В реактор загружают 25 % раствор аммиака и из мерника этиловый эфир циануксусной кислоты. Перемешивают реакционную массу в течение часа, охлаждают до 0 °С, выпавший осадок цианацетамида растворяют при температуре 36–40 °С в спирте и водно-спиртовой раствор цианацетамида передают на стадию получения «пиридо́на».

Химическая схема синтеза пиридоксина гидрохлорида

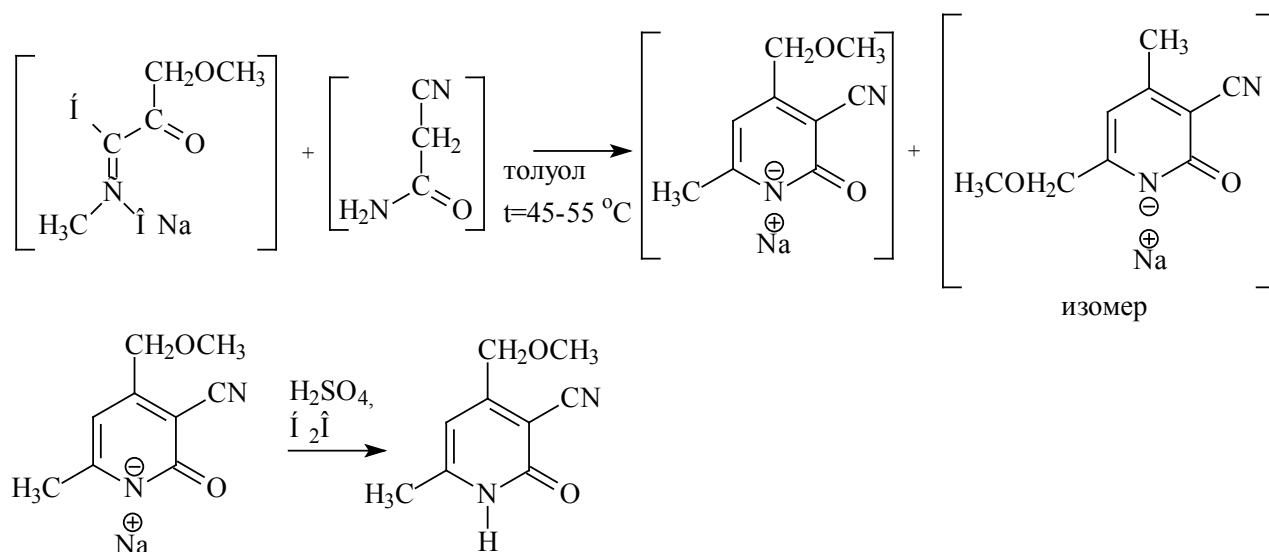


$\eta_{\text{общ}} = 0,148-14,82\%$ на цианацетамид

Технология производства пиридоксина ГХ.

1. Синтез 2-метил-4-метоксиметил-5-циан-6-пиридона (пиридона).

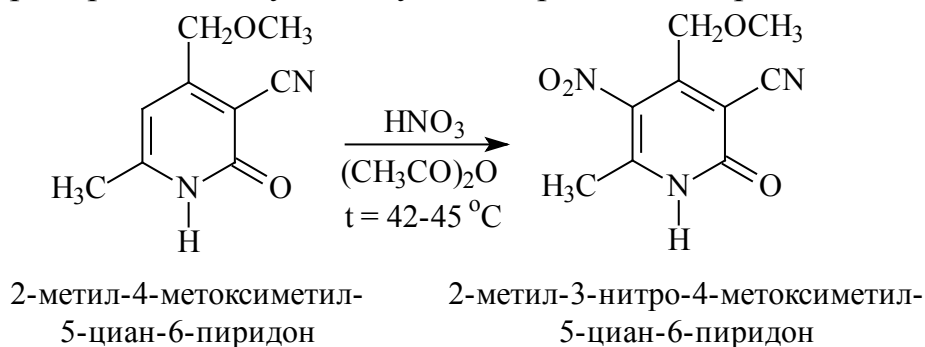
«Пиридон» получают путем взаимодействия натриевой соли метоксимацетона и цианацетамида с последующим выделением «пиридона» с серной кислотой согласно химической схеме:



В реактор, снабженный мешалкой и обратным холодильником, загружают натриевую соль метоксиацетилацетона в толуоле и водно-спиртовой раствор цианацетамида, массу подогревают до температуры 45–50 °С, выдерживают в течение 30 минут, затем разбавляют водой, перемешивают, отстаивают и делят слои. Водный слой отделяют от толуольного, толуольный слой тщательно отмывают водой, промывные воды присоединяют к основному водно-аммиачному слою, толуольный слой отправляют на регенерацию. Водно-аммиачный слой возвращают в реактор, нагревают реакционную массу до 65–75 °С, добавляют серную кислоту до pH = 5,5–6, отфильтровывают выпавший осадок в горячем виде от раствора побочного «изомера», промывают осадок на фильтре отгонами растворителей (метанолом, ацетоном) и водой. «Пиридон» сушат в сушилке с кипящим слоем. Он представляет собой белый кристаллический порошок с температурой плавления 230–232 °С. Выход составляет 65 % на цианацетамид.

2. Синтез 2-метил-3-нитро-4-метоксиметил-5-циан-6-пиридона. (нитропиридона).

«Нитропиридон» получают путем нитрования «пиридона» согласно схеме:



Нитрование можно осуществлять периодическим и непрерывным методами.

Периодический метод.

В стальной эмалированный реактор загружают уксусный ангидрид, пиридон и мочевины. Нагревают массу до 55–60 °С и при перемешивании получают суспензию «пиридона» в уксусном ангидриде. Охлаждают суспензию до 42–45 °С и к ней из мерника медленно отдельными порциями сливают 98–99 % азотную кислоту. При перемешивании выдерживают реакционную массу при температуре 42–45 °С в течение двух часов.

По охлаждении процесса реакционную массу передают в реактор на охлажденную до 0–2 °С воду. Кристаллизуют в течение 10 часов. Выпавшие кристаллы «нитропиридона» отфильтровывают на друк-фильтре, промывают ледяной водой и сушат в вакуум-сушилке при температуре 80–90 °С. Выход «нитропиридона» – 70 %. Он представляет собой белые кристаллы с температурой плавления 203–204 °С.

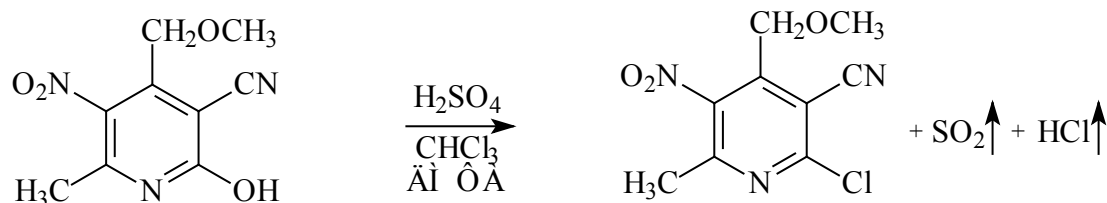
При проведении процесса нитрования должны быть предусмотрены все меры для безопасной работы. Установка противозрывных мембран, интенсивное перемешивание реакционной массы, автоматическое регулирование температуры, скорости подачи азотной кислоты, улавливание окислов азота из аппаратов, и др.

Непрерывный метод.

Нитрование «пиридона» проводится в реакторах специальной конструкции (секционного типа). Концентрированная азотная кислота и суспензия «пиридона» в уксусном ангидриде подается в 4 секции. Регулируются скорость подачи суспензии «пиридона» и HNO₃ и температура в секциях, а также скорость подачи теплой воды в рубашку аппарата; имеется схема дистанционного автоматического управления всем ходом процесса нитрования.

3. Синтез 2-метил-3-нитро-4-метоксиметил-5-циан-6-хлорпиридина.

Хлорирование «нитропиридона» можно вести различными хлорирующими агентами: хлорокисью фосфора в присутствии пиридина, хинолина; пятихлористым фосфором в среде хлороформа; тионилхлоридом в среде хлороформа или метиленхлорида. Наиболее высокий выход достигнут при использовании тионилхлорида (92 %) в среде хлороформа в присутствии диметилформамида:



2-метил-3-нитро-4-метоксиметил-
5-циан-6-гидроксипиридин

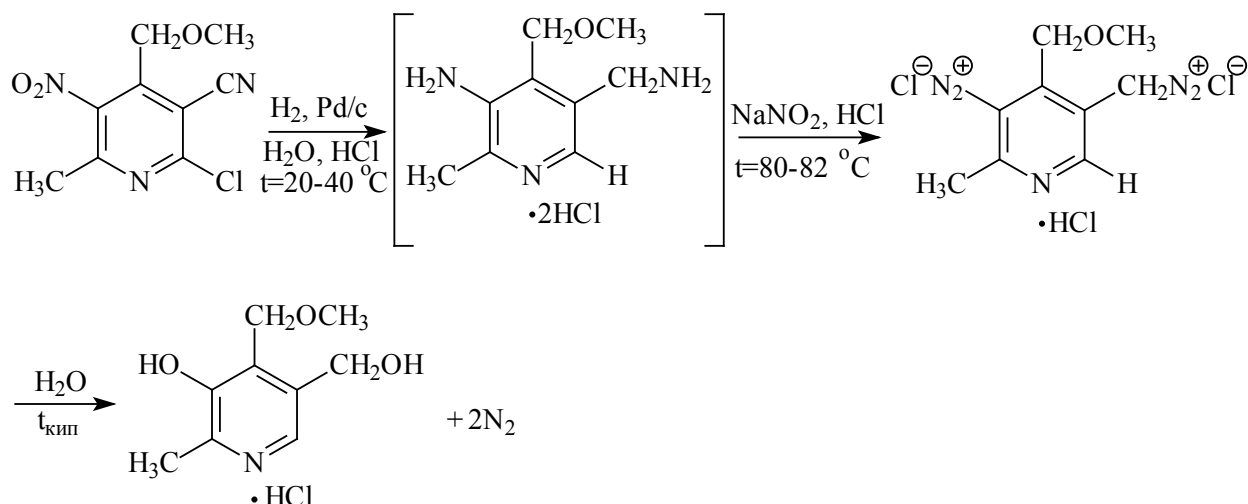
2-метил-3-нитро-4-метоксиметил-
5-циан-6-хлорпиридин

В реактор, снабженный обратным холодильником и ловушкой для поглощения выделяющегося SO₂ и HCl, загружают сухой хлороформ и сухой нитропродукт, нагревают массу до 59–62 °С, отгоняют часть хлороформа (с целью удаления влаги, оставшейся в нитропродукте), охлаждают, сливают диметилформамид и тионилхлорид, массу вновь нагревают до 59–62 °С и выдерживают

при этой температуре в течение 10 часов, затем охлаждают, сливают реакционную массу в делительную воронку на воду, отстаивают, делят слои. Хлороформный слой тщательно отмывают раствором щелочи до pH = 6–7 (двукратная промывка) и передают в вакуум-перегонный аппарат, где отгоняют хлороформ и подсушивают осадок. Затем к осадку добавляют из мерника изопропанол и активированный уголь, нагревают реакционную массу и передают ее на друк-фильтр, где фильтруют от угля, промывают уголь изопропанолом, фильтрат передают сжатым азотом в кристаллизатор. Продукт кристаллизуют в течение 8 часов при 0 °С. Кристаллы отфильтровывают на центрифуге, промывают изопропанолом и высушивают в вакуум-сушилке. 2-Метил-3-нитро-4-метоксиметил-5-циан-6-хлорпиридин представляет собой кристаллическое вещество светло-желтого цвета с температурой плавления 72–74 °С. Выход 87,3 % на «нитропиридон».

Из маточного раствора выкристаллизовывают не прореагировавший нитропиридон, который после выделения поступает на повторную переработку.

4. Синтез 2-метил-3-гидрокси-4-метоксиметил-5-гидроксиметилпиридина.



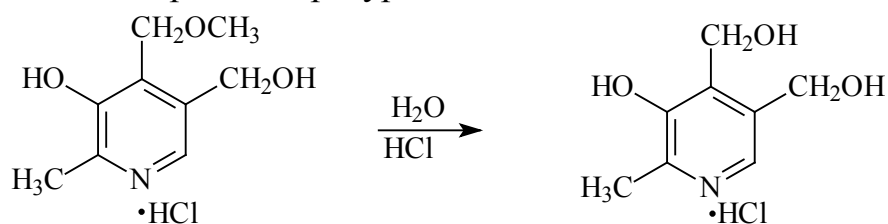
Гидрохлорид 2-метил-3-гидрокси-4-метоксиметил-5-гидроксиметилпиридина получают гидрированием 2-метил-3-нитро-4-метоксиметил-5-циан-6-хлорпиридина в присутствии катализатора Pd/C, с последующим диазотированием «диамина дигидрохлорида» нитритом натрия в водном растворе соляной кислоты и разложением диазосоединения в водно-кислой среде

В отдельном реакторе готовят раствор хлористого палладия в разбавленной соляной кислоте в присутствии небольших количеств хлорида натрия. Затем добавляют активированный уголь и барботируют водород из баллонов. Полученную суспензию катализатора передавливают азотом в автоклав, куда предварительно загружают «нитрохлорид пиридона», и при температуре 20 °С и давлении водорода 0,18–0,2 атм. Перемешивают реакционную массу в течение 1–2 часов до окончания процесса гидрирования, температура самопроизвольно возрастает до 40 °С. По окончании процесса реакционную массу из автоклава передают на друк-фильтр, отфильтровывают от катализатора, катализатор промывают водой и направляют на регенерацию. Фильтрат собирают в сборник и далее передают в реактор на диазотирование. В реактор для диазоти-

рования загружают соляную кислоту, нагревают реакционную массу до 80 °С и при перемешивании из мерника приливают 10 % раствор нитрита натрия. Диазотирование ведут при 80 °С, в течение 7–10 часов, конец реакции определяют по йодкрахмальной бумаге. Затем полученный раствор передают в реактор, где осветляют углем, отфильтровывают от угля на друк-фильтре и передают в сборник, а далее на роторно-пленочный испаритель, где упаривают раствор в два приема до уменьшения объема в 9 раз. Полученный концентрат гидрохлорида метилового эфира пиридоксина осветляют углем, отфильтровывают от угля на друк-фильтре и передают в аппарат для выделения основания. В аппарат добавляют при температуре на выше 5 °С раствор кальцинированной соды до рН = 5,5–6,5, полученное основание метилового эфира пиридоксина трижды экстрагируют хлороформом, делят слои. Хлороформный раствор «основания» передают в реактор, где проводят реэкстракцию 2,5 % раствором соляной кислоты, делят слои, водно-кислый слой освобождают от остатков хлороформа отгонкой «головки» (воды с хлороформом) под вакуумом. Получают 10 % раствор гидрохлорида метилового эфира пиридоксина в разбавленной соляной кислоте, который передают на гидролиз.

5. Синтез гидрохлорида 2-метил-3-гидрокси-4,5-ди-(гидроксиметил)-пиридина (гидрохлорида пиридоксина)

Гидрохлорид пиридоксина получают путем гидролиза эфира пиридоксина соляной кислотой при температуре 145–147 °С.



2-метил-3-гидрокси-4-метоксиметил-5-гидроксиметилпиридина гидрохлорид

2-метил-3-гидрокси-4,5-ди(гидрооксиметил)пиридина гидрохлорид (пиридоксина гидрохлорид)

В автоклав из эмалированной стали загружают с предыдущей стадии водный раствор эфира пиридоксина, добавляют концентрированную соляную кислоту из мерника, раствор нагревают до температуры 145–147 °С (давление 0,3–0,39 МПа). При этой температуре реакционную массу выдерживают в течение 6 часов. Затем раствор охлаждают и передают в реактор для очистки. Очистку проводят активированным углем при температуре 75 °С в течение 10 минут, фильтруют от активированного угля на друк-фильтре. Фильтрат через сборник поступает в вакуум-перегонный аппарат, где его упаривают в 5 раз. Концентрат направляют на кристаллизацию. Кристаллизацию проводят при 0 °С в течение 8 часов. Суспензию фильтруют на центрифуге и получают технический пиридоксина гидрохлорид, который поступает на перекристаллизацию. Маточный раствор очищают активированным углем, упаривают и кристаллизуют при тех же условиях. Кристаллы отфильтровывают на центрифуге и отправляют на перекристаллизацию. Маточный раствор является отходом производства.

Получение медицинского пиридоксина гидрохлорида

Перекристаллизацию технического пиридоксина проводят из 75 % спирта, при соотношении пиридоксина и спирта 1:5.

В реактор загружают 75 % этанол и технический пиридоксина гидрохлорид. Подогревают до 75 °С и добавляют активированный уголь (2 % к массе), перемешивают в течение 10 минут. Раствор фильтруют через друк-фильтр, фильтрат упаривают в вакуум-выпарном аппарате. Затем упаренную массу кристаллизуют при 0 °С в течение 8 часов, продукт отфильтровывают на центрифуге, промывают 96 % спиртом и сушат в вакуум-сушилке.

Дополнительные количества пиридоксина ГХ получают при обработке маточных растворов. Прямой выход пиридоксина ГХ составляет 9,5 % на МХУК. Суммарный выход с учетом переработки маточников на МХУК составляет 14,5 %.

Качество полученного продукта определяют методом ТСХ и ИК-спектроскопией.

Полученный гидрохлорид пиридоксина – кристаллы белого цвета с температурой плавления 204–208 °С.

Приведенная схема имеет ряд достоинств:

1. Сравнительная простота;
2. Отсутствие дефицитных или ограниченно доступных видов сырья;
3. Определенная отработанность технологии в мировой практике.

В то же время метод имеет серьезные недостатки:

1. Длительность цикла;
2. Большое число единиц оборудования;
3. Большое количество отходов;
4. Опасность ряда стадий (нитрование и др.). Использование пожаро-зрывоопасных растворителей – метанол, этанол, ацетон.

Разрабатываются новые схемы синтеза В₆, заслуживающие внимания, наиболее перспективна схема, в которой метиловый эфир метоксиуксусной кислоты получают из метилового эфира этиленгликоля – процесс может быть осуществлен в непрерывном исполнении, сырье более дешевое, чем МХУК. Разработан также метод получения циануксусного эфира из динитрила малоновой кислоты, схема проще, но сырье дороже.

На основе динитрила малоновой кислоты разрабатывается совершенно новый (прямой) метод получения «пиридона» из Na-соли метоксиацетилацетона, что значительно упрощает производство.

Контрольные вопросы:

1. В каких формах существует витамин В₆?
2. В чем заключается рациональный подход к синтезу витамина В₆?
3. Предложите метод синтеза ключевого полупродукта в синтезе витамина В₆ – «пиридона» из алифатических фрагментов.
4. Перечислите основные стадии производства витамина В₆ из «пиридона» и обоснуйте выбранную химическую схему синтеза.

РИБОФЛАВИН (ВИТАМИН В₂)

Рибофлавин был известен еще в 1879 году, когда Блисс обнаружил особый "желтый фермент", получивший название лактофлавина. В 1939 году из дрожжей был выделен желтый фермент и было показано, что он имеет большое значение в дыхании клеток. Было установлено, что он построен из двух частей – белка и желтого красителя. И позднее он был идентифицирован как витамин В₂. В 1933 году витамин В₂ был выделен из молочной сыворотки. Когда выяснилось, что в состав витамина В₂ входит рибоза, ему было дано название "рибофлавин". Синтез рибофлавина был осуществлен в 1935 году американским химиком Каррером и немецким ученым Куном.

Одновременно было установлено, что в свободном виде рибофлавин встречается лишь в молоке, моче и сетчатке глаз. Во всех других источниках он находится в виде моно- или динуклеотида – кофермента В₂. Особенно богаты витамином В₂ печень, почки, яйца, молочные продукты, дрожжи, зерновые злаки, мясо, рыба. Группу ферментов, в состав которых входит рибофлавин, обычно называют флавиновыми ферментами. Это красящие вещества желтого цвета. Рибофлавин входит в молекулу фермента в виде соединения с фосфорной и адениновой кислотами, в виде коферментов: флавиномононуклеотида (ФМН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД). В виде коферментов он принимает участие в окислительно-восстановительных процессах в составе дегидрогеназ и оксидаз, регулирует углеводный, белковый и жировой обмен, способствует окислению углеводов, аминокислот, оказывает большое влияние на утилизацию питательных веществ в организме. Рибофлавин поступает в организм с пищей, он не продуцируется в организме, но может синтезироваться бактериями кишечника. Для его усвоения необходимо наличие соляной кислоты в желудке. В свободном виде в организме находится несколько процентов рибофлавина от общего количества, остальное – в виде коферментов.

Особенно велика потребность в рибофлавине центральной нервной системы ввиду наличия в ней интенсивного тканевого дыхания. При недостатке его в организме развивается болезнь рибофлавиновой недостаточности, выражающаяся характерными изменениями слизистой оболочки полости рта и губ (трещины в углах рта, на губах), наблюдается глоссит (цвет языка пурпурный с синеватым оттенком), поражение кожи у носа, нередко возникает светобоязнь, слезотечение, иногда наблюдается нарушение зрения в темноте, нередко возникает анемия.

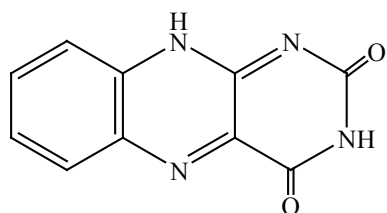
Рибофлавин применяется при лечении конъюнктивитов, кератитов, кожных и инфекционных заболеваний, лучевой болезни, при желудочно-кишечных заболеваниях. Показан при длительном применении антибиотиков, сульфаниламидов, для профилактики осложнений, а также при авитаминозах и гиповитаминозах. В виде рибофлавинмонофосфата оказывает более совершенное лечебное воздействие, нормализуя нарушение обмена, связанное с пониженной функцией желудочно-кишечного тракта. Используется также в пищевой промышленности для витаминизации хлеба, муки, в животноводстве как добавка в

корм для ускорения роста молодняка (в особенности в бройлерном производстве).

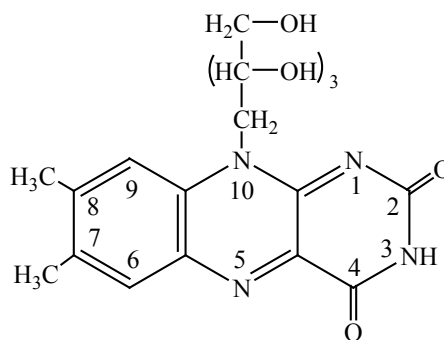
Суточная доза составляет 2–2,5 мг. (Для мужчин – 2,2–3,4 мг, для женщин – 1,9–2,5 мг). Она возрастает при облучении, УФ-освещении, в период материнства, при ряде заболеваний.

Строение и свойства.

Строение рибофлавина установлено в 1935 году в США и Германии одновременно. По своему строению он относится к производным изоаллоксазина. Гетероциклическая система изоаллоксазина представляет конденсированную систему, включающую два гетероцикла – пиразиновый и пиримидиновый – бензольный цикл, т.е. представляет собой бензоптеридин. Пиримидиновое ядро изоаллоксазина имеет характер лактамного цикла, т.к. включает две кетогруппы. Наряду с этим он содержит в своем составе остаток 5-атомного спирта – рибитол, т.е. в целом молекула состоит из трех компонентов (ароматического, алифатического и пиримидинового).

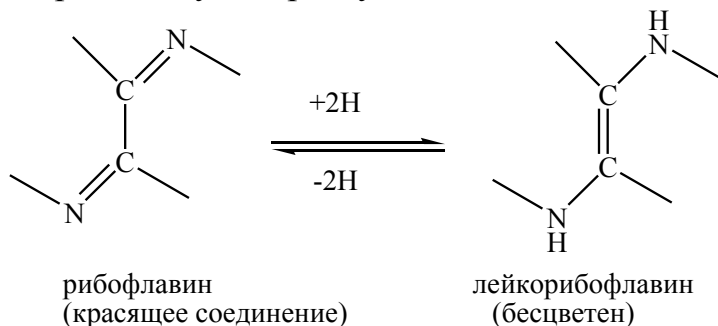


изоаллоксазин



7,8-диметил-10-N-(1-Д-рибитил)-
изоаллоксазин

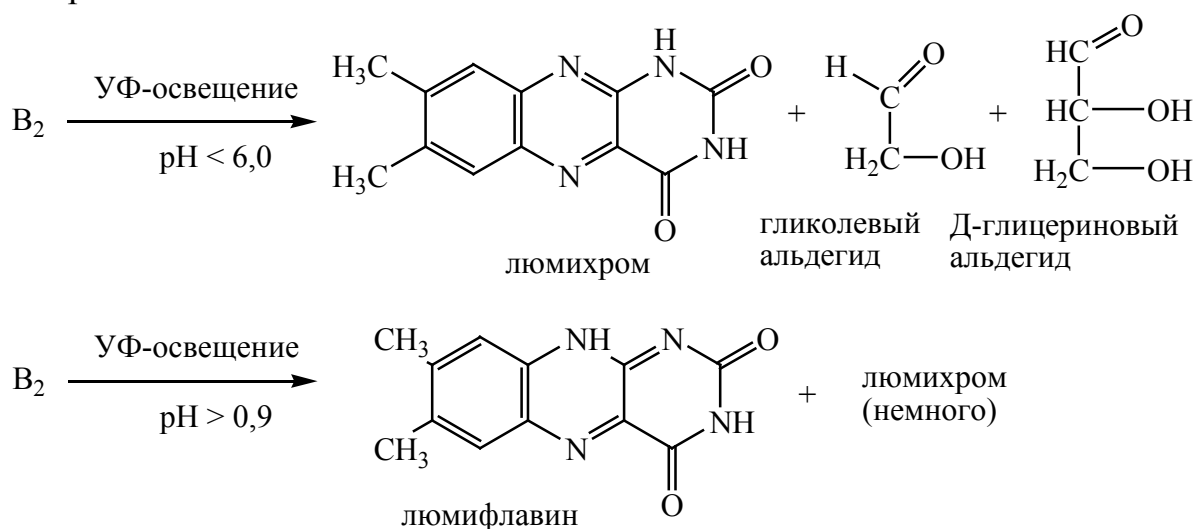
Химическая структура рибофлавина высоко специфична, даже незначительные изменения в структуре вызывают потерю витаминной активности, что связано с наличием лабильной группировки с двумя сопряженными двойными связями в изоаллоксазиновой системе. Эта группировка обуславливает окислительно-восстановительные свойства рибофлавина. При восстановлении рибофлавин, теряя желтую окраску, обесцвечивается и переходит в лейкорибофлавин.



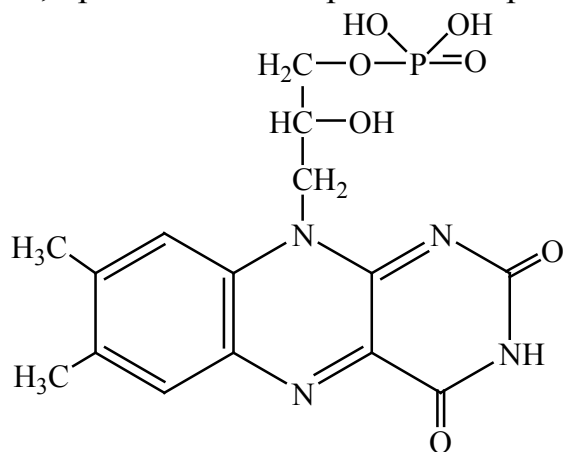
Лейкорибофлавин легко окисляется даже кислородом воздуха в рибофлавин. В процессе восстановления рибофлавина желтая окраска переходит в зеленую, затем в карминово-красную, далее раствор обесцвечивается, т.к. процесс идет с образованием ряда промежуточных комплексов радикального типа.

Рибофлавин представляет собой кристаллическое вещество желто-оранжевого цвета с температурой плавления 282 °С (с разложением), мало растворим в воде, спиртах и других растворителях. Умеренно растворим в уксусной кислоте, растворим в соляной кислоте и в водных растворах щелочей. Легко окисляется H_2CrO_4 , KMnO_4 , но устойчив к азотной кислоте, бромю и другим окислителям. Величина рН водного раствора – около 6,0. Нейтральные водные растворы имеют желто-зеленую окраску с характерной желто-зеленой флуоресценцией, что используется для аналитического определения рибофлавина.

Витамин B_2 очень чувствителен к действию растворов щелочей и света. В процессе фотолиза нейтральной и слабо-кислой средах происходит отщепление рибитильного остатка (дезалкилирование) с образованием люмихрома, в щелочной среде – расщепление его с образованием люмифлавина и частично люмихрома.



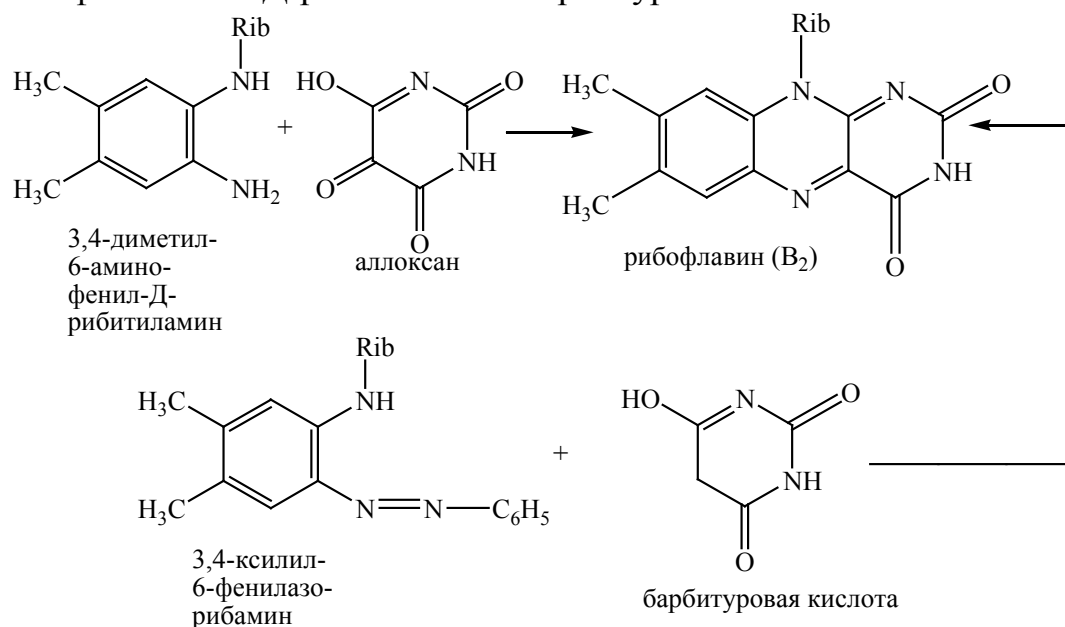
Наиболее важным свойством рибофлавина является реакция фосфорилирования, приводящая к образованию рибофлавин-5-фосфата (ФМН).



Коферментная форма витамина B_2 – флавинмононуклеотид находит широкое применение для лечения дерматозов, заболеваний глаз, при арибофлавинозах.

Методы синтеза витамина В₂ и выбор рационального метода

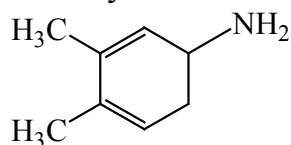
Существующие основные методы синтеза рибофлавина сводятся к получению 3,4-диметил-6-амино-фенил-Д-рибитамина и его конденсации с аллоксаном или 5,5-дихлорбарбитуровой кислотой; или к конденсации 3,4-ксилил-6-фенилазо-1-Д-рибитилмина барбитуровой кислотой по схеме:



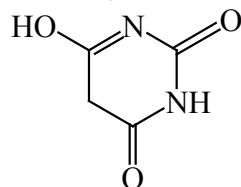
Описаны так же другие многочисленные методы синтеза рибофлавина. Применяемый в отечественной и мировой практике промышленный метод сводится к синтезу ключевых полупродуктов: 3,4-ксилил-6-фенилазо-1-(Д-рибитил)-амина и барбитуровой кислоты и их конденсации. Этот метод позволяет получить В₂ с наиболее высоким выходом. (61–62 % на "рибитамина")

Отечественный промышленный метод включает следующие основные технологические стадии:

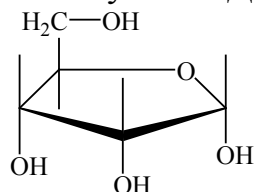
1. Получение 4-о-ксилидина;



2. Получение барбитуровой кислоты;



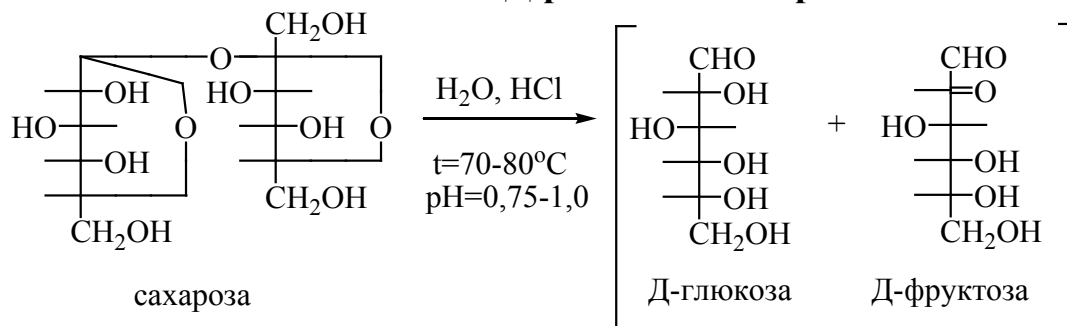
3. Получение Д-рибозы (из сахарозы путем сложного синтеза);



4. Получение 3,4-ксилил-1-(Д-рибитил)-амина;
5. Получение 3,4-ксилил-6-фенилазо-Д-рибитамина;
6. Получение технического рибофлавина;
7. Получение фармакопейного рибофлавина.

Химическая схема синтеза отдельных фрагментов для получения 3,4-ксилил-1-Д-рибамина

1. Химическая схема синтеза Д-рибозы из сахарозы.



Д-глюкозу в составе полученного водного раствора инвертного сахара (% инверсии 97–98) превращают в Д-рибозу по следующей химической схеме:

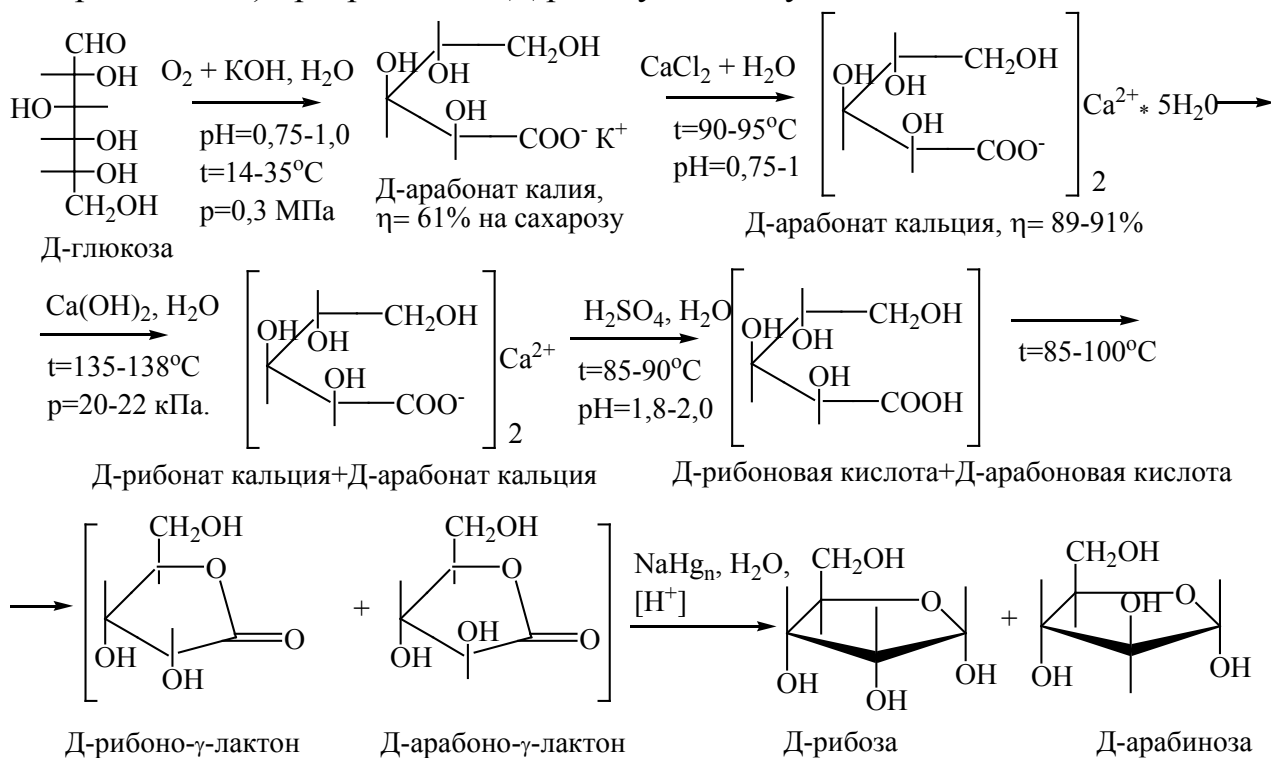
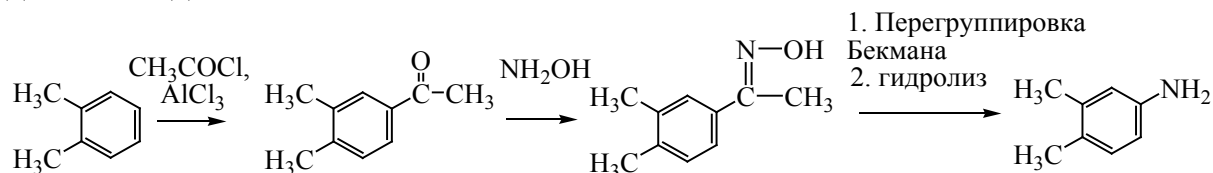


Схема включает окисление Д-глюкозы кислородом в водном растворе гидроксида калия в арабонат калия с последующим выделением Д-арабоната кальция. Последний эпитермизуют в Д-рибонат кальция с примесью Д-арабоната. Выделяют раствор Д-рибоновой кислоты, который подвергают лактонизации в кислой среде в Д-рибоно- γ -лактон с примесью Д-арабоно- γ -лактона. Лактон восстанавливают амальгамой натрия в кислой среде с образованием Д-рибозы с примесью Д-арабинозы с выходом до 36 % на Д-глюкозу.

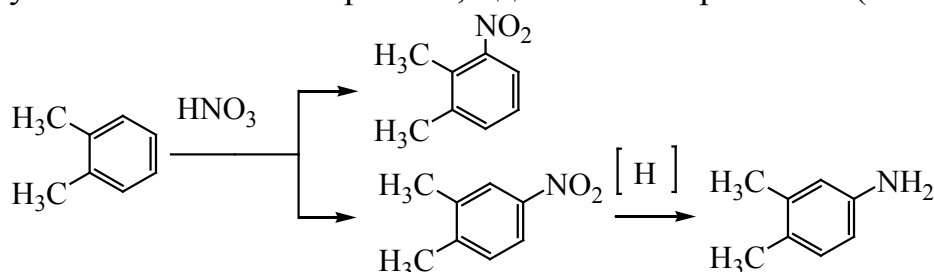
2. Получение 4-о-ксилидина.

Основным и доступным сырьем является о-ксилол. Известны различные методы получения 4-о-ксилидина из о-ксилола:

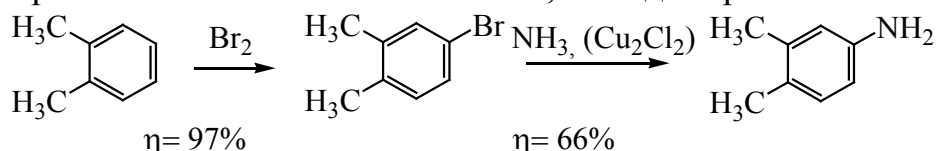
1. Метод ацетилирования о-ксилола действием ацетилхлорида в присутствии хлористого алюминия с получением 3,4-диметилацетофенона, оксим которого через стадию перегруппировки Бекмана и гидролиза превращают в 4-о-ксилидин. Выход 40 % на о-ксилол.



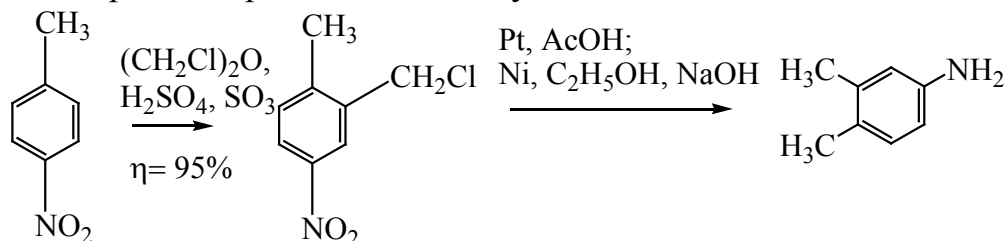
2. Метод нитрования о-ксилола и последующего восстановления 3,4-диметилнитробензола в 4-о-ксилидин с выходом 30 %. При нитровании о-ксилола получается так же изомерный 2,3-диметил-нитробензол (около 58 %).



3. Метод бромирования о-ксилола в 3,4-диметилбромбензол с последующим его аминированием водным аммиаком в присутствии катализатора – однохлористой меди и металлической меди. Продолжительность реакции бромирования при 30–40 °С составляет 1–2 часа, выход 4-бром-о-ксилола – около 90 %.



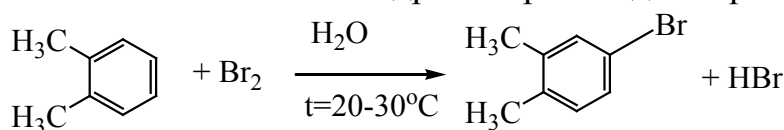
4. Метод, исходящий из п-нитротолуола, подвергаемого хлорметилированию и последующему восстановлению 2-хлорметил-4-нитротолуола в 3,4-ксилидин. Процесс протекает по следующей схеме:



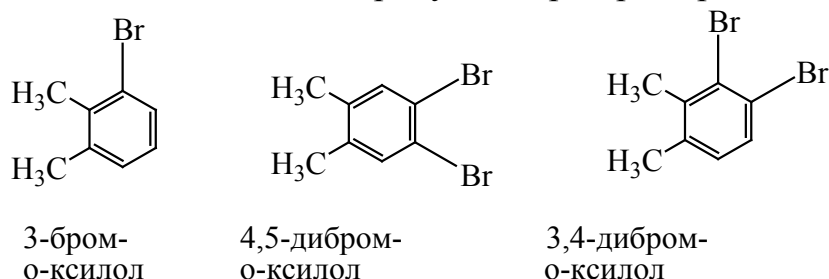
В молекулу п-нитротолуола вводят хлорметильную группу в о-положение к метильной хлорметилированием симметричным дихлорметилловым эфиром в присутствии протонных катализаторов -низкопроцентного олеума или хлорсульфоновой кислоты; выход 2-хлорметил-4-нитротолуола почти количественный. 2-Хлорметил-4-нитротолуол подвергают восстановлению различными методами, причем одновременно элиминируется атом хлора и нитрогруппа восстанавливается в аминогруппу с образованием 4-о-ксилидина.

Бромирование о-ксилола в присутствии катализаторов (Fe, I₂) осуществлялось элементарным бромом при температуре 0–5 °С в течение до 20 часов. С целью повышения мощности производства и большей экономичности была разработана и внедрена в промышленность технология бромирования о-ксилола при повышенной температуре (30–40 °С), позволившая сократить продолжительность процесса в несколько раз (до 1–2 часов). Выходы до 90 %.

В СПХФА была разработана технология бромирования о-ксилола в присутствии воды без катализатора при интенсивном перемешивании и температуре 20–30 °С. Технический 4-бром-о-ксилол после отделения водного слоя и промывки используется для получения 3,4-ксилидина без вакуум-разгонки. Бромирование ведется стехиометрическим количеством брома. Этот вариант более технологичен и был внедрен в производство рибофлавина.



В качестве побочных продуктов при бромировании образуются:

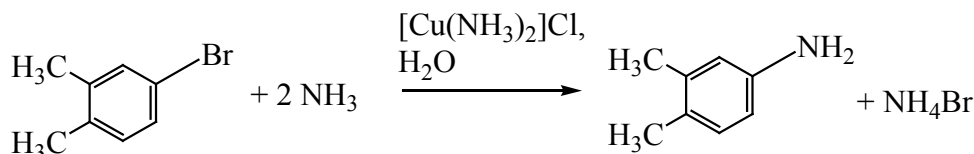


При избытке брома происходит дальнейшее бромирование бром-о-ксилолов, что приводит к возрастанию содержания дибромпроизводных, поэтому реакцию бромирования проводят при эквимолекулярном соотношении брома (без его избытка) и о-ксилола.

Поскольку промышленным методом является получение 4-о-ксилидина через 4-бром-о-ксилол, ниже эта схема рассмотрена более подробно.

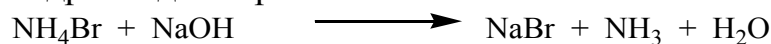
Аминирование 4-бром-о-ксилола производят в специальных автоклавах (для обогрева которых применяют ВОТ) при 160–190 °С и давлении 3,0–4,0 МПа. Изучалась оптимизация процесса аминирования, которая может быть достигнута за счет приливания в автоклав жидкого аммиака.

В промышленности 3,4-ксилидин получают аммонолизом 4-бром-о-ксилола водным раствором аммиака при температуре 155–190 °С и давлении 2,5–3,9 МПа в течение от 8 до 10 часов в присутствии катализатора – комплексной медноаммиачной соли [Cu(NH₃)₂]Cl, которая образуется при взаимодействии однохлористой меди с раствором аммиака. Реакцию проводят при восьмикратном избытке аммиака по схеме:

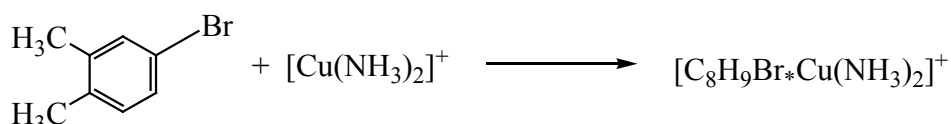


Так как исходный бромксилол содержит примеси 3-бром-о-ксилола, реакционная масса после аммонолиза содержит примеси 3-о-ксилидина, который

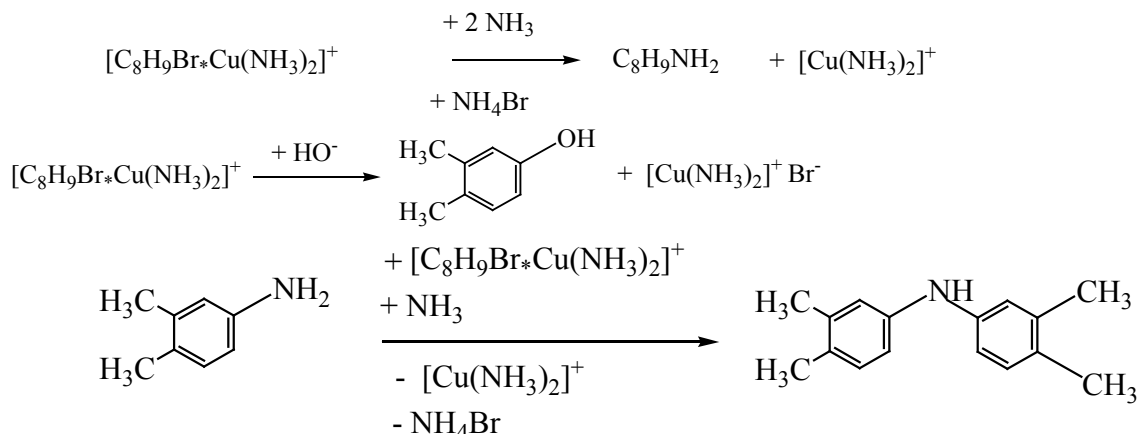
отделяется при фильтрации целевого ксилидина в маточный раствор (ксилидиновое масло). Образовавшуюся реакционную смесь разделяют на два слоя: верхний – органический слой ксилидина, нижний – водно-солевой слой. Оба слоя подвергают разгонке с водяным паром после обработки гидроксидом натрия. При этом одновременно с ксилидином отгоняется и аммиак, который выделяется из содержащегося в реакционной смеси бромистого аммония при действии гидроксида натрия:



В первой фазе реакции получения 4-о-ксилидина происходит образование продукта присоединения катализатора-иона $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_2]^+$ к молекуле бромксилола.

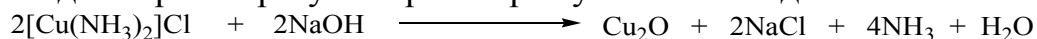


В полученном продукте бром весьма подвижен и легко реагирует с нуклеофилами – аммиаком, ионом гидроксила и уже образовавшимся ароматическим амином.



Выход ксилидина зависит от концентрации и избытка аммиака, поэтому в реакцию берется большой его избыток – около 8 молей аммиака на 1 моль бромксилола. Кроме того, так как исходный бромксилол содержит примеси 3-бром-о-ксилола, реакционная масса после аминирования содержит примеси 3-о-ксилидина, который отделяется при фильтрации ксилидина с маточным раствором (в виде ксилидинового масла).

Образовавшийся растворимый медноаммиачный комплекс при действии гидроксида натрия образует нерастворимую закись меди:



Технология производства 4-о-ксилидина

В броматор, снабженный мешалкой и соединенный с системой газоулавливания, загружают воду и о-ксилол. Смесь перемешивают и охлаждают рассолом, подаваемым в рубашку реактора, до 10–15 °С. Затем из мерника через ограничительную шайбу приливают бром (со скоростью 20 л/ч).

Процесс бромирования ведут при постоянном перемешивании в течение 6 – 8 часов, поддерживая температуру 25–30 °С. Реакционную массу по окончании слива брома выдерживают при температуре не выше 50 °С в течение двух

часов. Контролируют плотность реакционной массы, она должна быть от 1,37 до 1,38 г/см³. Пары брома, часть бромистого водорода улавливают водой в скруббере. Выделившийся HBr, в основном, растворяется в воде. Бромоводород в виде водный и воднощелочных растворов бромистого натрия передают на утилизацию.

Реакционную массу по окончании процесса передают в аппарат для промывки, загружают воду, массу перемешивают и отстаивают в течение 30 минут, затем делят слои. Нижний слой (бром-о-ксилол) сливают в сборник, а верхний (водно-кислый) – через флорентину (в которой улавливают остатки бром-ксилола), передают в сборник и далее направляют на регенерацию брома. 4-Бром-о-ксилол передают в делительную воронку, промывают водой, раствором гидроксида натрия до pH 6–7, отделяют органический нижний слой 4-бром-о-ксилола, определяют его плотность (1,35–1,37) и передают на стадию аминирования. Выход 4-бром-о-ксилола до 93–94 %.

Для проведения процесса аминирования предварительно готовят в отдельном реакторе 40–45 % раствор аммиака, насыщая воду при температуре 5–20 °С жидким или газообразным аммиаком под давлением; в аппарат загружают так же однохлористую медь; процесс насыщения ведут при перемешивании.

В реактор загружают о-бромксилол и 40–45 % раствор аммиака (воздушка при этом выведена на систему улавливания аммиака). Создают давление в автоклаве 2,5–3,0 МПа. При работающей мешалке массу нагревают до 155–190 °С в течение 2–4 часов и ведут процесс аминирования 8–10 часов. Нагрев реактора осуществляют дифенильной смесью. По окончании процесса аминирования реакционную массу в автоклаве охлаждают холодной дифенильной смесью и передают в промежуточный сборник, в котором выдерживают реакционную массу в течение 30 минут и делят слои. Нижний – водно-солевой – передают в аппарат для отгонки, куда предварительно загружают раствор гидроксида натрия. Верхний – органический слой – передают в другой аппарат так же на раствор гидроксида натрия. Через барботер в реактор подают острый водяной пар при одновременной подаче сухого пара в рубашку аппарата. Ведут отгонку ксилидина и аммиака с водяным паром из органического и водно-солевого слоев через теплообменник. Ксилидин отгоняют при температуре в реакторе не выше 125 °С, температура погона в парах 50–80 °С. Конденсат собирают в кристаллизаторе и охлаждают при перемешивании рассолом. Ксилидин (отгоняемый в виде масла) при охлаждении постепенно кристаллизуется в течение 1 часа. Кубовый остаток после отгонки ксилидина отправляют на сжигание.

Полученный в кристаллизаторе 4-о-ксилидин отфильтровывают на центрифуге, промывают водой. Получают 4-о-ксилидин с влажностью до 10 % и выходом 63–66 %. Его передают на получение «рибителиамина».

Аммиак из автоклава через ловушки поступает на улавливание водой насадочную колонку, сюда же поступает отогнанный аммиак. Полученный раствор аммиака вновь используют в процессе после донасыщения.

Как указано выше, бромоводород и бромид натрия в виде водных растворов регенерируют, окисляя хлором до брома в специальной непрерывной уста-

новке. Полученный в процессе регенерации бром вновь используют при бромировании.

Основные достоинства процесса – отсутствие катализатора, проведение процесса в водной среде, высокий выход 4-бром-о-ксилола.

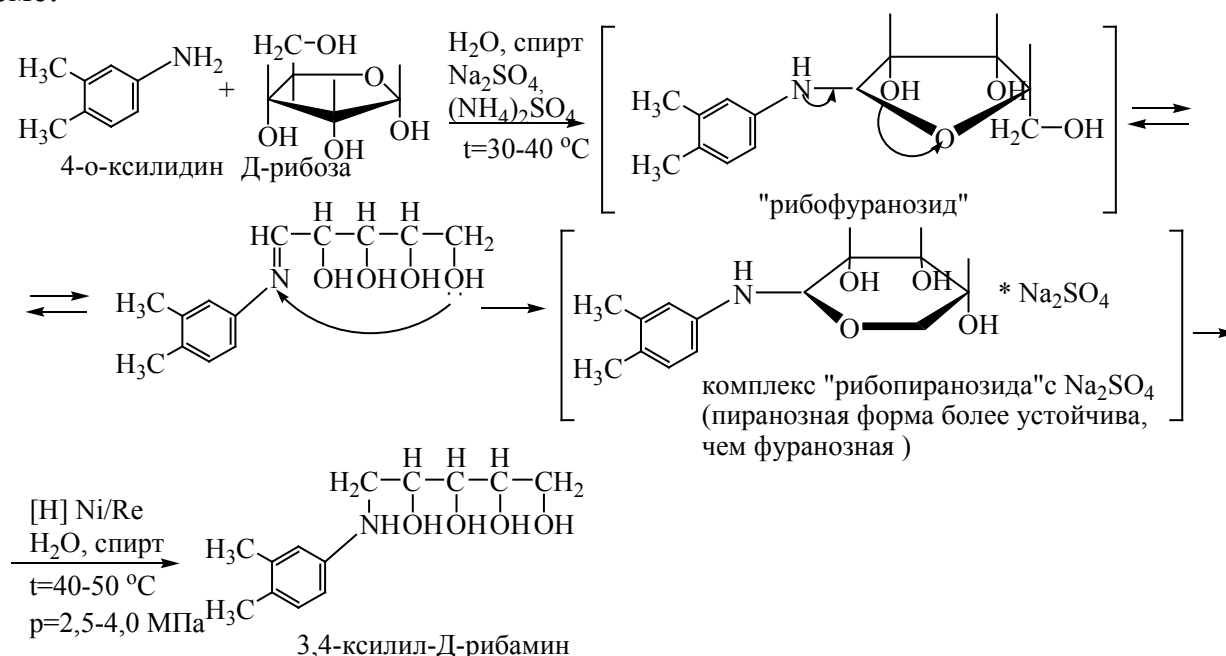
К недостаткам процесса можно отнести:

- образование ряда побочных продуктов при получении 4-бром-о-ксилола (3-бром-о-ксилола > 10 %, 4,5- и 3,4-дибром-о-ксилолов до 5 %);
- процесс периодический;
- использование брома, сложность его загрузки и утилизации;
- образование побочных продуктов при получении 4-о-ксилидина (4-о-ксиленол и других amino- и гидроксисоединений из побочных бромпроизводных).

Для упрощения технологии с применением брома и возвращения брома в процесс применяют так же окислительное бромирование бромом в присутствии окислителей – гипохлорита натрия или перекиси водорода. Это приводит к полному использованию брома, но ухудшает условия проведения процесса при использовании гипохлорита натрия, возможен так же побочный процесс хлорирования).

Химическая схема получения 3,4-ксилил-Д-рибитамина

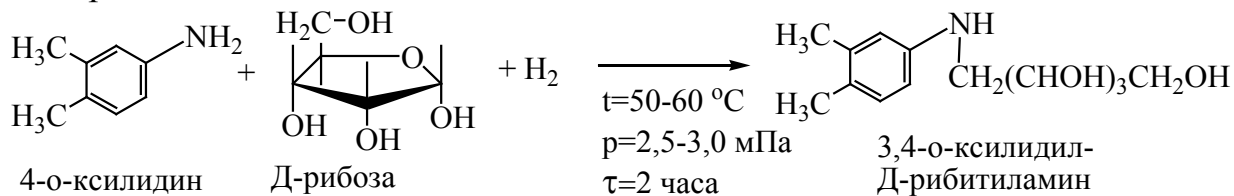
3,4-ксилил-Д-рибитамин получают конденсацией Д-рибозы с 4-о-ксилидином с последующим каталитическим восстановлением водородом образовавшегося в процессе конденсации «рибопиранозида» в присутствии скелетного никелевого катализатора с образованием 3,4-ксилил-Д-рибитамина по схеме:



Большая часть образующегося при конденсации побочного "арабопиранозида" отделяется от комплекса "рибопиранозида с сульфатом натрия" при фильтрации последнего, так как не образует подобного нерастворимого ком-

плекса в условиях кристаллизации. Остающаяся примесь "арабопиранозида" восстанавливается далее с образованием соответствующего "арабитиламина".

Если содержание Д-арабинозы в технической Д-рибозе не превышает 6–8 %, то стадия получения комплекса "рибопиранозида с Na_2SO_4 " может быть исключена, ее совмещают с восстановлением. Метод восстановительной конденсации протекает по схеме:



Очистку "рибитиламина" от "арабитиламина" проводят дополнительной кристаллизацией.

Технология получения 3,4-ксилилрибитиламина.

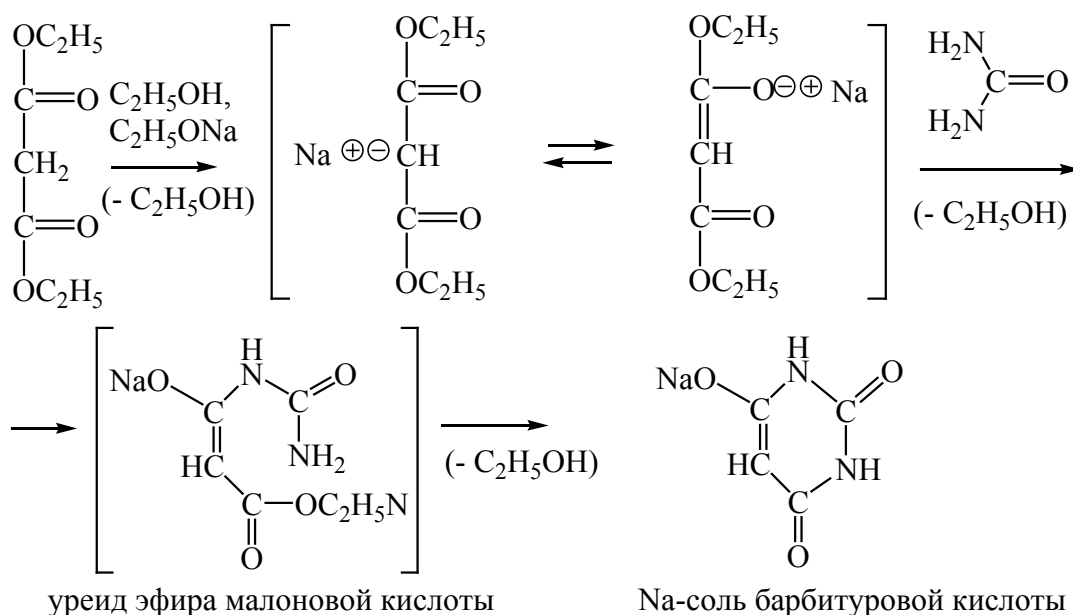
В реактор, снабженный мешалкой и обратным теплообменником, загружают Д-рибозу, 4-о-ксилидин, воду и сульфат натрия или аммония. Интенсивно перемешивают и нагревают реакционную массу до 30–40 °С. При этом происходит реакция конденсации Д-рибозы и 4-о-ксилидина. Далее сливают из мерника этиловый спирт, растворяют при перемешивании реакционную массу и затем охлаждают рассолом до комнатной температуры.

Выпавший осадок – комплекс "рибопиранозида с Na_2SO_4 " (или $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$) – отфильтровывают, на нутч-филтре, промывают водным спиртом и передают на восстановление в автоклав. Выход 67–68 % на Д-рибозу.

Процесс восстановления комплекса "рибопиранозида с Na_2SO_4 " ведут в автоклаве в водно-спиртовой среде, для чего в автоклав загружают воду, спирт, "комплекс" и при перемешивании загружают катализатор – никель Ренея. Создают давление водорода в автоклаве 2,5–4,0 МПа и при перемешивании пропускают водород. Выдерживают реакционную массу при температуре 40–50 °С в течение 8–9 часов. По окончании процесса восстановления и "промывки" автоклава азотом реакционную массу фильтруют в горячем виде на друк-филтре от катализатора, промывают катализатор спиртом, полученный раствор "рибитиламина" передают в кристаллизатор и кристаллизуют продукт при температуре 0–5 °С в течение 10–12 часов. После кристаллизации "рибитиламин" отфильтровывают на центрифуге, промывают водным спиртом и очищают перекристаллизацией из спирта. 3,4-Ксилил-Д-рибитиламин представляет собой бесцветные блестящие пластинки с температурой плавления 144 °С. Хорошо растворим в горячей воде и спирте, мало растворим в холодной воде и спирте. Его передают на стадию получения 3,4-ксилил-6-фенилазо-1-Д-рибитиламина.

3. Синтез барбитуровой кислоты.

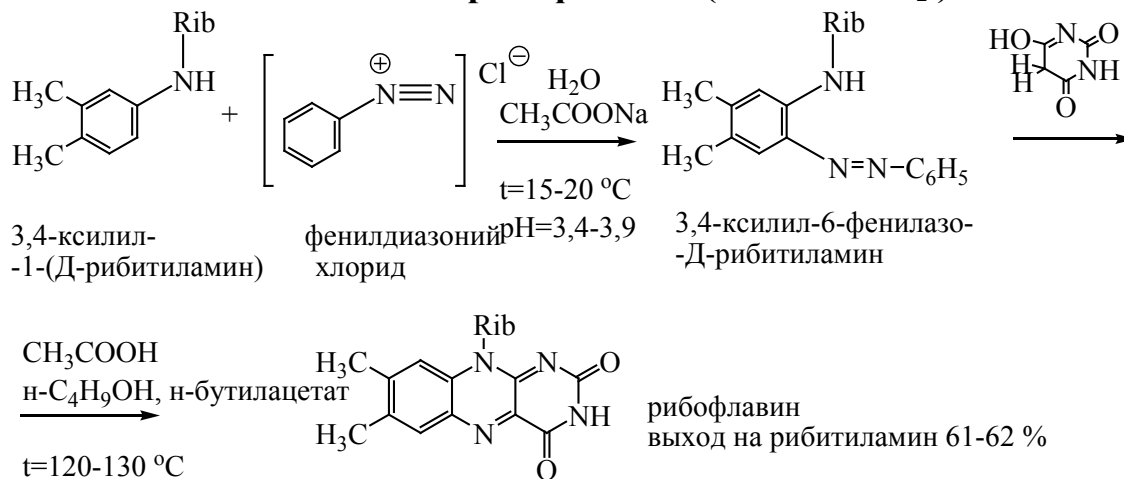
Барбитуровую кислоту получают взаимодействием малонового эфира с мочевиной в присутствии этилата натрия (берут малоновый эфир, этилат Na, сухую мочевины и конденсируют при кипячении в спирте). Этот метод является классическим и применяется в синтезе витамина В₂.



Роль этилата натрия, вероятно, сводится к отрыву протонов от аминогруппы мочевины или уреида эфира малоновой кислоты с образованием более активных нуклеофильных частиц.

Барбитуровую кислоту выделяют в виде кристаллогидрата с двумя молекулами воды подкислением реакционной массы соляной кислотой с последующей кристаллизацией. После фильтрации и промывки сушат при температуре 105–110 °С в вакуум-сушилке для удаления кристаллизационной воды. Выход 76–80 % на малоновый эфир.

Химическая схема синтеза рибофлавина (витамина В₂)



Технология производства рибофлавина

1. Синтез 3,4-ксилил-6-фенилазо-Д-рибитиламина.

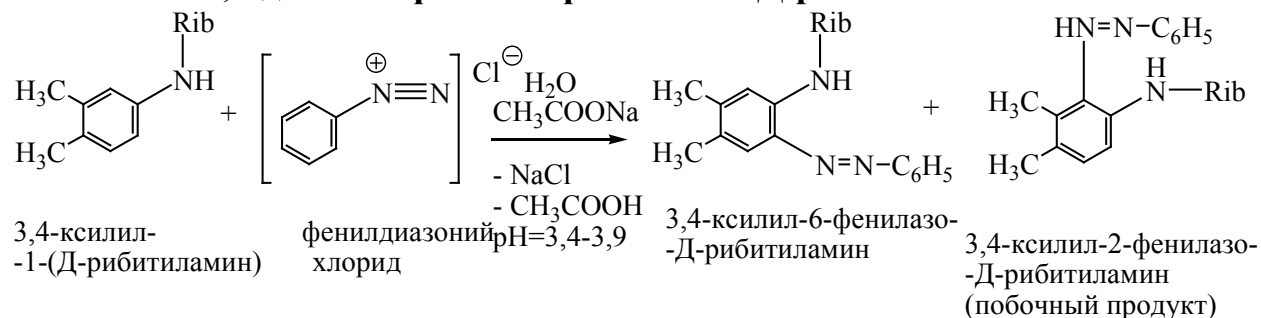
3,4-Ксиллил-6-фенилазо-Д-рибитиламин (азорибитиламин) получают взаимодействием 3,4-ксилил-1-(Д-рибитил)амина с солянокислым раствором хлористого фенилдиазония с последующим выделением азорибитиламина и его очисткой из этилового или бутилового спирта. Выход его составляет 85 % на рибитиламин. "Азорибитиламин" представляет собой кристаллическое вещество кирпично-красного цвета с температурой плавления 174–175 °С. Нераство-

рим в воде, мало растворим в этиловом и бутиловом спиртах, растворим в спирте при нагревании.

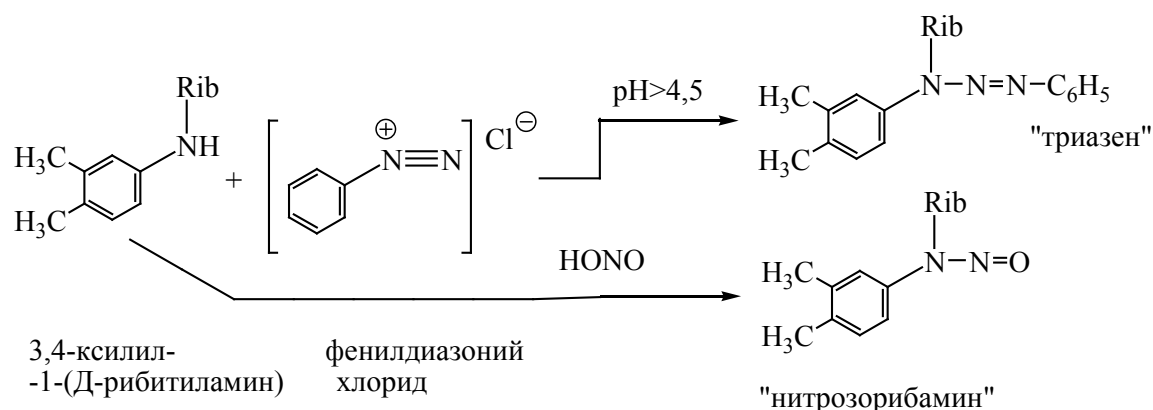
1.1. Синтез фенилдиазонийхлорида.

В реактор, снабженный мешалкой, загружают из мерника воду и концентрированную соляную кислоту. В рубашку аппарата подают рассол, охлаждают раствор соляной кислоты до (-2) – (-5) °С и из мерника приливают анилин (или загружают через люк аппарата солянокислый анилин). Массу перемешивают до полного растворения солянокислого анилина и проверяют величину рН. При рН = 1–2, в реактор загружают воду и при температуре $(-7,5)$ – $(-2,5)$ °С медленно сливают из мерника предварительно приготовленный 60 % раствор нитрита натрия. В процессе диазотирования контролируют постоянно рН среды и отсутствие избытка нитрита натрия (по индикаторной йодкрахмальной бумаге). Процесс диазотирования считают законченным, когда небольшой избыток нитрита натрия в реакционной массе сохраняется в течение 5 минут (синее пятно на йодкрахмальной бумаге). Полученный раствор передают на получение азорибитиламина.

1.2. Синтез 3,4-диметилфенил-6-фенилазо-1-Д-рибитиламина.



Кроме образования "2-фенилазорибитиламина возможны побочные процессы:



Побочные продукты в процессе конденсации с барбитуровой кислотой не образуют рибофлавин, но, вероятно, способны образовывать другие побочные продукты.

В реакторе для конденсации загружают рибитиламин и воду (образуется суспензия), из мерника при интенсивном перемешивании приливают охлажденный раствор хлористого фенилдиазония в течение 3–5 минут. При этом температура повышается до 16–18 °С. Затем в течение 30 минут при перемешивании добавляют 30 % водный раствор ацетата натрия, поддерживая темпера-

туру 20–24 °С, и рН = 3,4–3,9. По мере добавления ацетата натрия выпадает кирпично-красного цвета осадок "азорибитиламина". Его отфильтровывают на нутч-филт্রে, тщательно промывают водой до светло-желтой окраски промывных вод.

Технический "азорибитиламин" подвергают перекристаллизации из спирта с целью очистки от изомера 3,4-диметилфенил-2-фенилазо-1-Д-рибитиламина. 3,4-Диметилфенил-6-фенилазо-1-Д-рибитиламин кристаллизуется в виде кристаллов (игл) оранжево-красного цвета. После фильтрации и промывки его сушат и передают на получение рибофлавина.

1.3. Синтез технического рибофлавина.

В реакторе готовят суспензию азорибитиламина в бутанол-бутилацетатной смеси, которую предварительно сливают в реактор из мерника. Массу перемешивают в течение 30 минут до образования однородной суспензии.

К полученной суспензии загружают через люк при перемешивании в токе азота барбитуровую кислоту, затем из мерника сливают уксусную кислоту. Реакционную массу нагревают в течение 2–2,5 часов паром через рубашку и подсушивают азеотропной отгонкой воды в течение 5 минут. По окончании отгонки переключают теплообменник на обратный, нагревают реакционную массу до $117,5 \pm 2,5$ °С и ведут 7–8 часов. По окончании процесса охлаждают реакционную массу до 25 °С и передают на центрифугирование. Технический рибофлавин отфильтровывают, промывают горячей водой с температурой 80 °С до светло-желтого цвета промывных вод. Бутанол-бутилацетатную смесь (маточный раствор) передают на регенерацию.

Выход технического рибофлавина составляет около 75 % на азорибитиламин. Далее проводят очистку технического рибофлавина.

1.4. Получение фармакопейного рибофлавина.

В аппарат загружают воду и концентрированную соляную кислоту. Через люк загружают влажный технический рибофлавин. Массу перемешивают в течение часа до полного растворения рибофлавина (массовая доля соляной кислоты должна быть не менее 18 %, цвет раствора – темно-зеленый).

Затем в реактор добавляют в два приема 15 % перекись водорода, выдерживают реакционную массу в течение 30 минут при перемешивании. Цвет раствора из темно-зеленого переходит в желто-коричневый. Полноту очистки контролируют визуально по вытеку на фильтровальной бумаге, он должен быть желтого цвета. В процессе обработки раствором перекиси происходит окисление частично восстановленных форм витамина В₂ в рибофлавин.

Полученную реакционную массу фильтруют от примесей и смол на нутч-филт্রে, осадок промывают 18 % соляной кислотой, промывной раствор присоединяют к основному фильтрату. Фильтрат собирают в сборник.

В кристаллизатор загружают воду (соотношение фильтрата и воды – 1:5), нагревают до $97,5 \pm 2,5$ °С, затем из сборника загружают соляно-кислый раствор технического В₂. Проверяют массовую долю соляной кислоты (она должна быть около 3,3 %). Массу в кристаллизаторе выдерживают при температуре 98–

99 °С от одного до трех часов, затем охлаждают до 40 °С и выдерживают в течение одного часа.

Выделившийся осадок рибофлавина отфильтровывают на центрифуге, промывают водой до отсутствия кислой реакции, затем промывают спиртово-хлороформной смесью. Промытый и отжатый рибофлавин просеивают через сито, сушат в сушилке при температуре $87,5 \pm 2,5$ °С до массовой доли 1,5 %. Выход его составляет 70 %, считая на загруженный азорибитиламин.

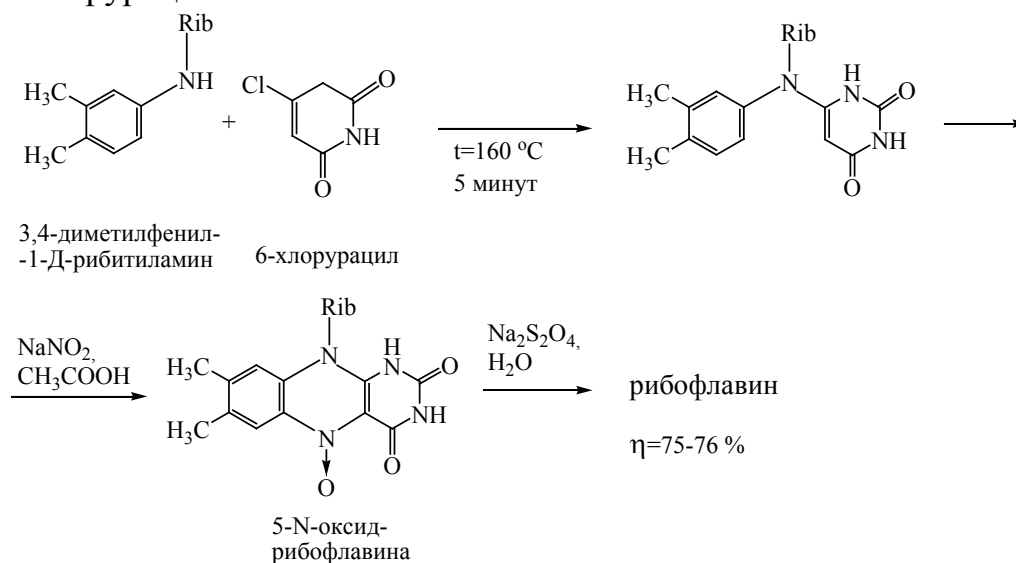
Рассмотренная промышленная технология синтеза рибофлавина имеет ряд преимуществ перед другими технологиями:

- доступность сырья и материалов;
- сравнительная простота схемы и отработанность технологии;
- сравнительно высокий выход на стадиях получения азорибитиламина и конденсации его с барбитуровой кислотой.

Недостатки:

- необходимость получения комплекса Д-рибозы с сульфатом натрия;
- большое число химических и технологических стадий;
- невысокий суммарный выход.

Заслуживает внимания новый способ синтеза рибофлавина с использованием 6-хлорурацила по схеме:



Контрольные вопросы:

1. Охарактеризуйте строение рибофлавина. В чем особенность его строения, влияющая на витаминную активность?
2. В чем различие методов синтеза рибофлавина?
3. Основные подходы к синтезу рибофлавина.
4. Перечислите основные полупродукты для синтеза рибофлавина. Как их получают?
5. Основные особенности стадии получения 3,4-ксилил-Д-рибитиламина.
6. Каковы особенности стадии получения технического и фармакопейного рибофлавина?

ТИАМИН (ВИТАМИН В₁)

В 1882 г. было замечено, что возникновение бери-бери связано с рисовым питанием. Большинство врачей склонялось к инфекционному происхождению болезни. Только в 1906 г. было выяснено, что возникновение этого заболевания связано с неполноценным питанием. Препарат, излечивающий эту болезнь, был выделен в 1922–1912 гг. из дрожжей и по предложению Мак-Коллума был назван витамином В₁. В 1932 г. Виндаус выделил витамин В₁ в чистом виде и установил его формулу.

Витамин В₁ имеет очень важное значение для животного организма. Он входит в состав кофермента – кокарбоксилазы, катализирующего реакции декарбоксилирования пировиноградной кислоты и других α-кетокислот.

При недостаточности тиамин нарушается углеводный обмен, а затем и другие виды метаболизма. При этом в тканях накапливаются пировиноградная и молочная кислоты, это отражается неблагоприятно на функциональном состоянии нервной и сердечно-сосудистой системы. Он участвует так же в белковом обмене, способствуя отщеплению карбоксильных групп кетокислот.

При В₁-авитаминозе (полиневрите) наиболее глубокие нарушения наступают в белковом обмене. Наиболее выражено страдает нервная система, наступает мышечная слабость, нарушается чувствительность, могут возникнуть психические нарушения, тошнота, рвота, потеря аппетита и т.д. В тяжелых случаях возникают парезы, параличи, нередко развивается сердечная недостаточность, которая сопровождается тахикардией, отеками.

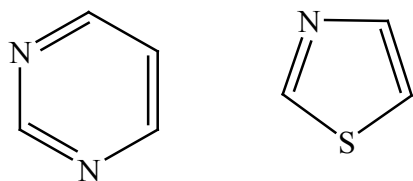
Витамин В₁ широко применяется в медицине при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, ревматизма, язвенной болезни, нервно-психических заболеваний. Токсические эффекты при его применении не обнаружены.

Витамин В₁ широко распространен в природе, содержится в семенах злаков, в дрожжах, яичном желтке, ржаном хлебе, печени, почках, молоке, сердечной мышце, икре, картофеле. Потребность в нем увеличивается при лихорадочном состоянии, болезнях желудочно-кишечного тракта, во время беременности и кормления грудью.

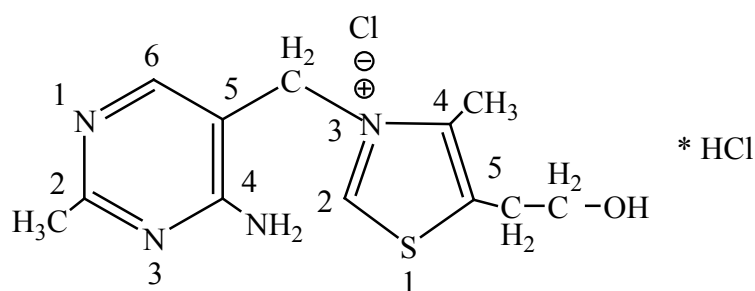
В медицинской практике его применяют в виде двух препаратов: тиамин бромид и тиамин хлорид, реже в виде тиамин нитрата.

Строение, свойства.

Основу химической структуры составляют 2 гетероцикла: пиридин и тиазол.



Они связаны в структуре тиамин радикалом, поэтому тиамин относят к пиридиотиазоловым или пиримидилметилтиазолиевым витаминам.

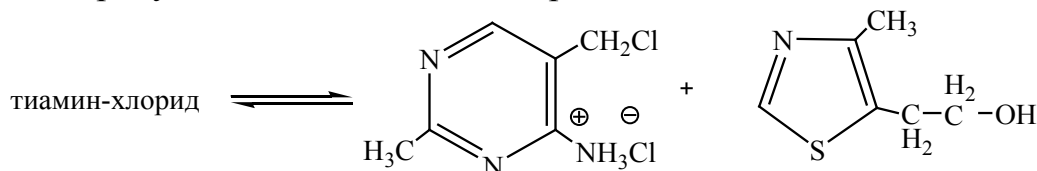


4-метил-5-(2-гидроксиэтил)-N-(2-метил-4-амино-5-метилпиримидил)-тиазолий хлорида гидрохлорид

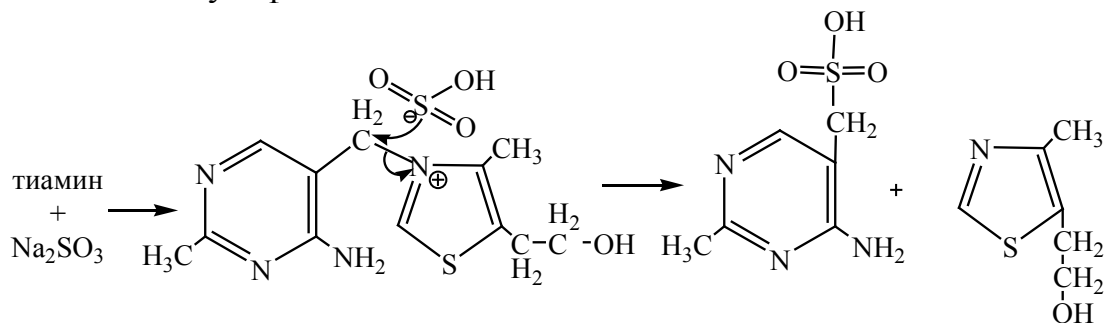
Химическая структура тиамин бромид отличается только наличием двух бромид-ионов вместо хлорид-ионов. Температура плавления тиаминхлорида 240–244 °С (250–252 °С), тиаминбромид – 229–231 °С. Тиамин выпускается в виде мононитрата для нужд животноводства и витаминизации пищевых продуктов. Выпускные формы тиамин представляют собой белые кристаллические вещества со слабым характерным запахом. Тиамин-хлорид несколько более гигроскопичен, чем бромид. Оба препарата легко растворимы в воде, трудно – в этиловом спирте и практически не растворимы в других органических растворителях. Величина рН водных растворов 2,7–3,4. В кислых растворах они устойчивы, в щелочных и нейтральных – легко разрушаются.

Химические свойства:

1. Концентрированные кислоты расщепляют молекулу тиамин с выделением аммиака. Ряд реакций идет без расщепления тиазольного цикла.
2. В присутствии $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ тиамин расщепляется на 2 цикла:



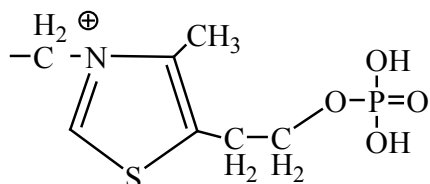
Сульфит-ион в почти нейтральном водном растворе атакует мостиковый атом углерода, в результате высвобождается тиазольное кольцо и образуется пиримидинаминосulfоновая кислота.



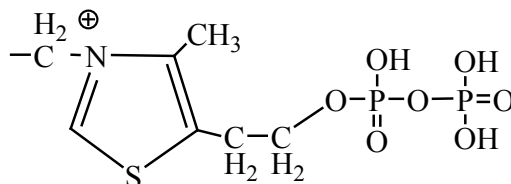
Это связано с тем, что мостиковый углеродный атом тиамин подвержен нуклеофильной атаке вследствие мощного электроноакцепторного воздействия положительно заряженного атома азота.

3. По положению 2 тиазольного цикла могут идти реакции азосочетания с диазосоединениями.

4. По спиртовой группе тиазольного цикла тиамин образует эфиры:



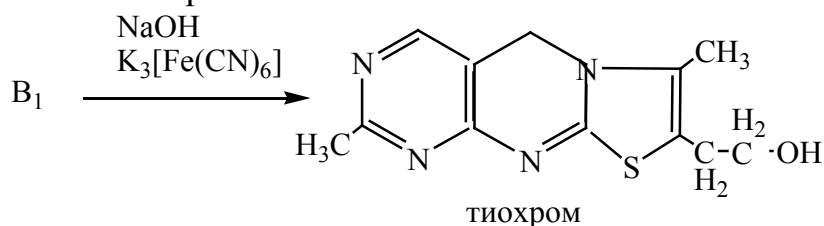
монофосфорный эфир



пирофосфорный эфир

Монофосфат тиамин близок к природным метаболитам.

5. В щелочной среде в присутствии $K_3[Fe(CN)_6]$ витамин B_1 легко превращается в тиохром:



тиохром

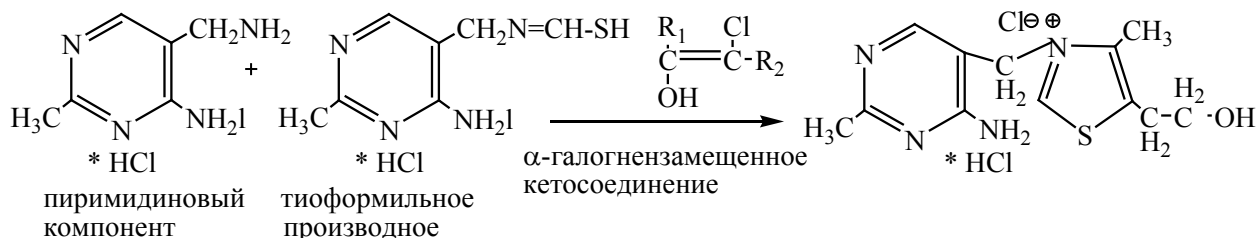
Это качественная реакция на тиамин.

6. Витамин B_1 очень чувствителен к окислителям и восстановителям. Окисление перманганатом калия или азотной кислотой приводит к глубокому разрушению молекулы.

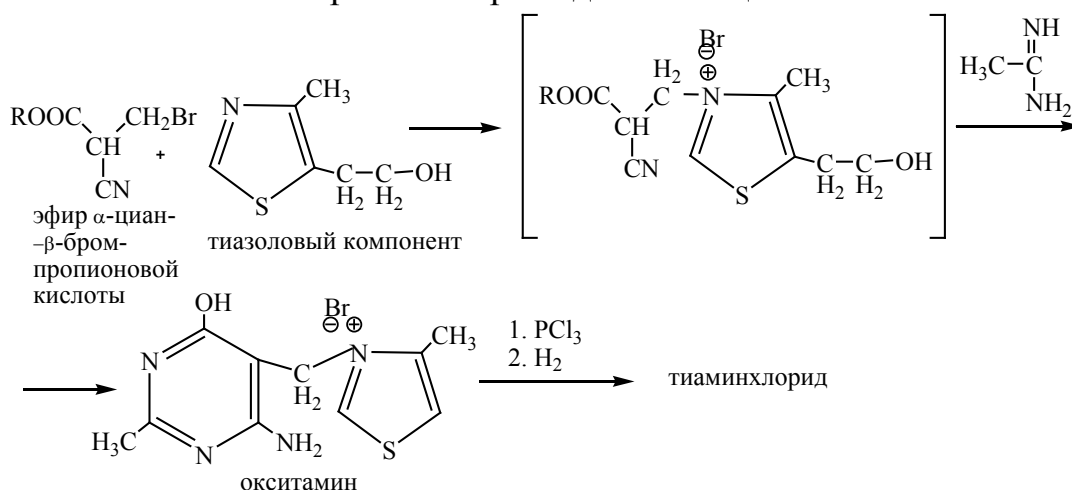
Методы синтеза витамина B_1 и выбор рационального метода

Существует три направления синтеза витамина B_1 :

1. Постепенное построение тиазолового цикла на азоте пиридинового цикла через тиоформильное производное с конденсацией его с α -галогензамещенным кетосоединением по схеме:

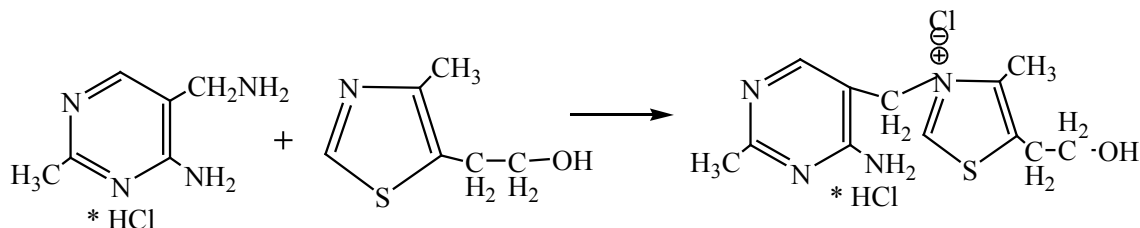


2. Постепенное построение пиридинового цикла на тиазоловом:



Этот вариант синтеза витамина В₁ развития не получил в виду его сложности.

3. Раздельный синтез пириимидинового и тиазолового компонентов с последующей их конденсацией по схеме:



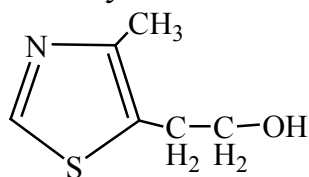
Первый и третий вариант синтеза витамина В₁ нашли практическое применение и осуществлены в промышленности.

Однако первый метод синтеза, предусматривающий построение молекулы тиаминна на пириимидиновом цикле является маловариантным и получил промышленное применение лишь в некоторых странах.

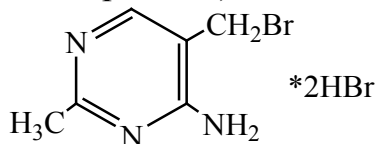
Наибольшее применение получил 3 метод, он осуществлен в отечественной промышленности и позволяет получать витамин В₁ с наибольшим выходом.

Применяемый в отечественной и мировой практике 3 метод включает в себя:

1. Получение тиазолового компонента:



2. Получение пириимидинового компонента (по отношению к производству тиамин-бромид):

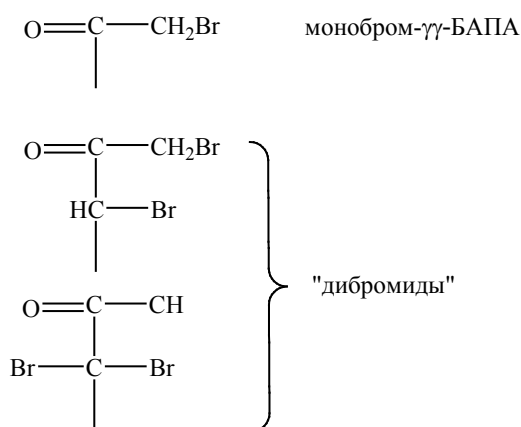


3. Конденсация этих компонентов в среде органического растворителя и получение целевого продукта в виде тиамин-бромид или тиамин-хлорида.

Химическая схема синтеза отдельных компонентов

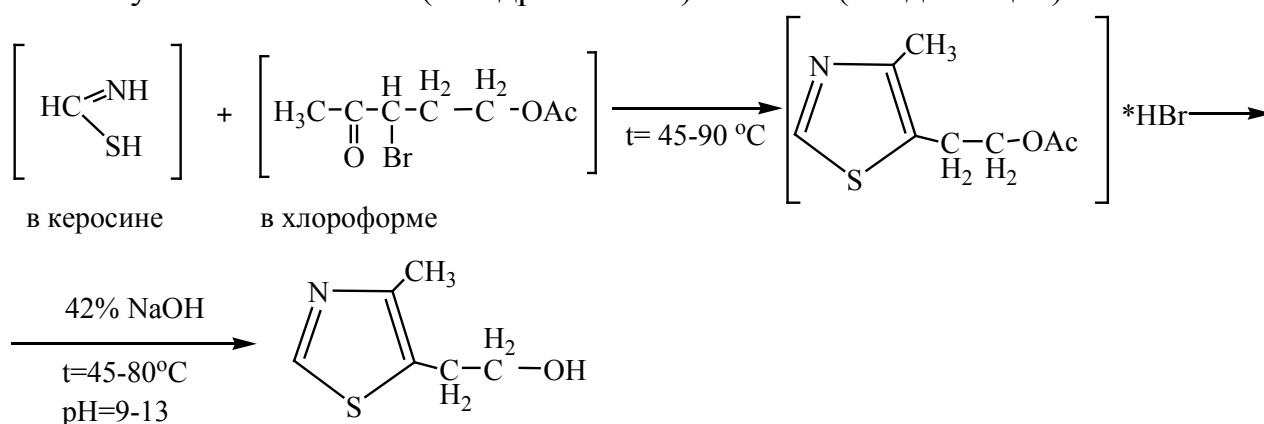
1. Химическая схема синтеза 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)-тиазола.

Методы синтеза 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)-тиазола можно объединить в две группы. Первая группа объединяет варианты на основе тиоформамида. Эти синтезы приводят к построению тиазолового цикла с необходимыми заместителями в одну стадию и базируются на общем методе получения производных тиазола по Ганчу, который заключается во взаимодействии тиоамидов кислот с α -галогензамещенными кетонами:



Кроме того в техническом БАПА содержится до 10 % исходного ацетопропилацетата.

1.3. Получение 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)-тиазола (конденсация).



Технология получения "тиазолового" компонента

1.1. Процесс получения формамида проводят непрерывным методом. В колонный реактор подают из мерника этилформиат, из баллонов в нижнюю часть колонны противотоком подают аммиак. Наиболее эффективно процесс протекает в пленке в насадочной колонне при добавлении каталитических количеств воды. Соотношение этилформиата и аммиака 1:1. Процесс проводят при температуре 10–15 °С. Реакционную массу собирают в сборник, а затем передают в вакуум-перегонный аппарат для отгонки легколетучих компонентов. Кубовый остаток, содержащий 95 % формамида, представляет собой бесцветную жидкость с температурой кипения 114 °С при остаточном давлении 2,4 кПа. Процесс тионирования проводят в реакторе, куда загружают керосин и при перемешивании постепенно добавляют мелко измельченный пятисернистый фосфор, поддерживая температуру 17–18 °С. Затем из мерника при перемешивании в течение 40–60 минут приливают формамид. Температура самопроизвольно повышается до 28–40 °С. По окончании слива массу перемешивают 1–1,5 часа.

Недостатком процесса является то, что он протекает в гетерогенных условиях. Разработан способ тионирования с использованием в качестве растворителя этилацетата – процесс протекает в условиях близких к гомогенным и позволяет получать тиоформамид с более высоким выходом.

1.2. При получении БАПА в начале проводят ацетилирование - ацетопропанола с целью защиты ОН-группы, так как при дальнейшем бромировании γ -ацетопропанола выделяющийся HBr может изомеризовать - ацетопропанол во вторичный спирт. Ацетилирование проводят с помощью уксусного ангидрида. В реактор, снабженный теплообменником, загружают - ацетопропанол, пиридин и уксусный ангидрид при температуре 20–30 °С. Процесс ведут при температуре 120–130 °С с отгонкой уксусной кислоты и избытка уксусного ангидрида в слабом вакууме в течение 2–3 часов. По окончании процесса γ -ацетопропилацетат перегоняют в сборник при остаточном давлении 0,67 кПа. Выход 82 %.

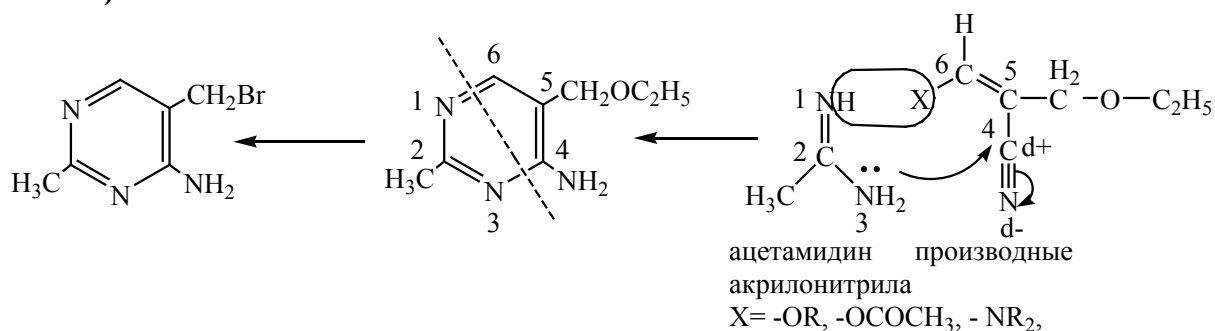
Бромирование γ -АПА проводят в реакторе с мешалкой, куда загружают γ -ацетопропилацетат, хлороформ, а затем мел. Медленно загружают из бутылок бром, ведут процесс бромирования при температуре 50–55 °С в течение 3–4 часов. По окончании процесса отстаивают реакционную массу, отделяют технический γ -БАПА, промывают его водой и передают на конденсацию. Технический БАПА содержит 45–50 % БАПА, 10 % непрореагировавшего АПА, побочные продукты и хлороформ.

Недостатком метода является применение брома, образование побочных продуктов, которые способны вступать в конденсацию с тиоформамидом с образованием побочных продуктов и смол. Кроме того, бром необходимо утилизировать.

1.3. В реактор с полученным тиоформамидом в керосине постепенно приливают технический БАПА, при этом температура реакции повышается до 50 °С, и ее поддерживают в пределах 45–90 °С скоростью слива БАПА и подачей холодной воды в рубашку аппарата. Затем нагревают реакционную массу до 80–90 °С в течение 1–1,5 часов, разбавляют водой для разложения остатков тиоформамида, пентасернистого фосфора и фосфорного ангидрида. Охлаждают реакционную массу до 40 °С, фильтруют от смол на друк-фильтре и передают в делительную воронку, где фильтрат отстаивают и делят слои. Водно-кислый слой, содержащий гидробромид ацетата 4-метил-2-(гидроксиэтил)-тиазола, собирают в сборник и передают на гидролиз, а органический слой (керосиновый) отправляют на сжигание. В реактор для гидролиза загружают гидробромид "ацетата" тиазола, к нему из мерника приливают 2 % раствор гидроксида натрия, контролируя его расход по рН реакционной массы (рН = 9–13). Выдерживают реакционную массу при температуре 80 °С в течение 2–3 часов, охлаждают, нейтрализуют избыточную щелочь концентрированной соляной кислотой до рН = 7,5–8. Образовавшийся в процессе гидролиза "тиазоловый" компонент экстрагируют два раза хлороформом, экстракт фильтруют от солей, отстаивают и отделяют остатки воды. Экстракт "тиазолового" компонента в хлороформе передают на вакуум-перегонный аппарат, отгоняют хлороформ, кубовый остаток отфильтровывают от солей, возвращают в вакуум-перегонный аппарат и отгоняют 4-метил-2-(гидроксиэтил)-тиазол при остаточном давлении 0,3–0,6 кПа в сборник. "Тиазоловый" компонент представляет собой густую маслянистую почти бесцветную жидкость с характерным запахом, с температурой кипения 123–124 °С при остаточном давлении 0,3 кПа. Показатель преломления – 1,544.

Содержание основного вещества 94–96 %. Растворим в спирте, хлороформе, дихлорэтане, эфире и воде.

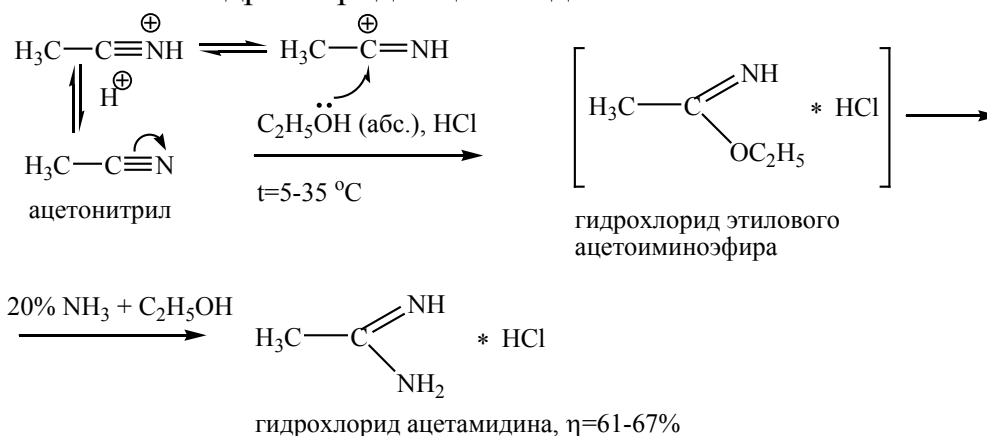
2. Химическая схема синтеза гидробромида 2-метил-4-амино-5-бромметил-пиримидина (бромамина пиримидина – пиридинового компонента).



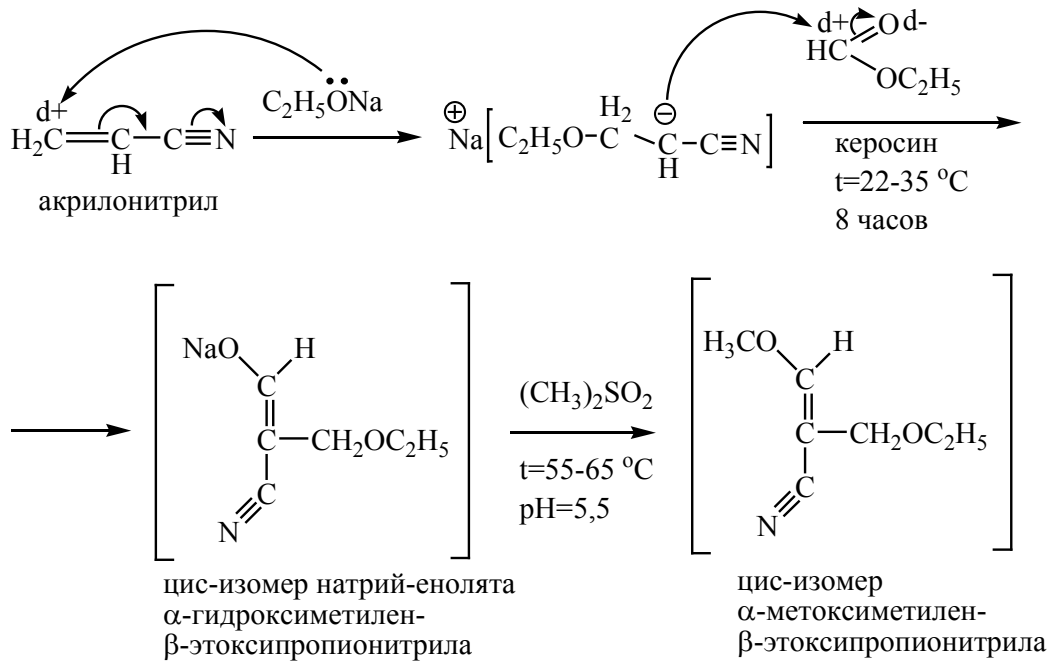
Химическая схема пиримидинового компонента включает синтез:

- гидроклорида ацетамидина из ацетонитрила;
- α -метоксиметилен- β -этоксипропионитрила из акрилонитрила, этилформиата и диметилсульфата;
- 2-метил-4-амино-5-этоксиметилпиримидина (аминопиримидина) из гидроклорида ацетамидина и α -метоксиметилен- β -этоксипропионитрила;
- дигидробромида 2-метил-4-амино-5-бромметилпиримидина из "аминопиримидина" и бромоводорода.

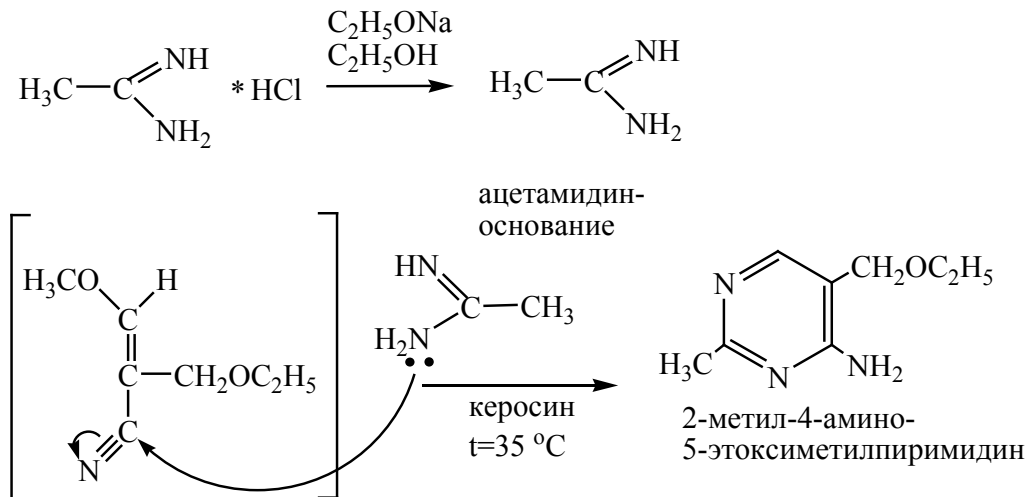
2.1. Синтез гидроклорида ацетамидина.



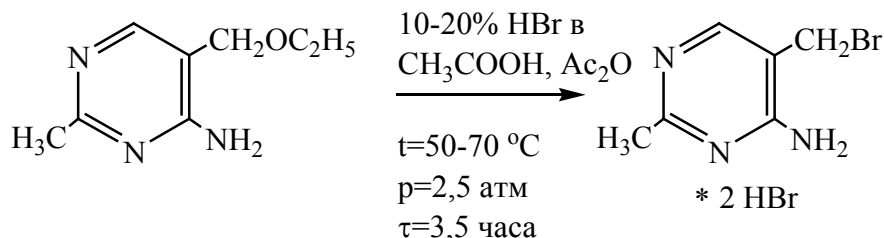
2.2. Синтез α -метоксиметилен- β -этоксипропионитрила.



2.3. Синтез 2-метил-4-амино-5-этоксиметилпиримидина (аминопиримидина).



2.4. Синтез гидробромида 2-метил-4-амино-5-бромметилпиримидина (бромаминопиримидина).



Технология получения "пиримидинового компонента"

2.1. Гидрохлорид ацетоиминового эфира получают непрерывным способом. В колонну из эмалированной стали, снабженную рубашкой для охлаждения и заполненной насадкой из колец Рашига, из мерников непрерывно подают

ацетонитрил и абсолютный этиловый спирт. Снизу подают газообразный хлороводород. Насыщение хлороводородом ведется до концентрации HCl 37–40 % при температуре 14–18 °С.

Реакционную массу из колонны сразу передают в реактор на аминирование. Ацетоиминоэфир легко разлагается в присутствии влаги, а так же при хранении. Его можно выделить кристаллизацией. Это белое кристаллическое вещество, очень гигроскопичное, на воздухе расплывается. Поэтому его не выделяют. Гидрохлорид ацетамида получают при взаимодействии гидрохлорида ацетоиминоэфира и 20 % спиртового раствора аммиака при температуре 10 °С. В реактор загружают абсолютный этанол, и из баллонов подают аммиак. Насыщение спирта аммиаком ведут до 20 % концентрации. Спиртовой раствор аммиака передают в реактор, охлаждают рассолом до 10 °С и постепенно добавляют к нему ацетоиминоэфир. Реакционную массу перемешивают при нагревании при температуре 75–80 °С в реакторе с обратным теплообменником в течение 3–4 часов, отфильтровывают на друк-филт্রে осадок хлористого аммония, осадок тщательно промывают горячим спиртом (до полного извлечения гидрохлорида ацетамида). Фильтрат и промывной спирт собирают в сборник, а затем передают в вакуум-аппарат, где отгоняют спирт в сборник, а гидрохлорид ацетамида подвергают вакуумной сушке при перемешивании при температуре 30–70 °С.

Гидрохлорид ацетамида представляет собой белое кристаллическое вещество, очень гигроскопичное, с температурой плавления 160–167 °С. Выход 61–67 %.

2.2. В реактор, снабженный обратным теплообменником, загружают суспензию сухого этилата натрия в сухом керосине, добавляют из мерника абсолютный этиловый спирт, охлаждают до 15 °С, затем постепенно в течение 3 часов добавляют предварительно приготовленную смесь β -этоксипропионитрила и этилформиата. Реакционную массу перемешивают 2–3 часа при температуре 20–22 °С и выдерживают в течение 8 часов при температуре 35 °С. Реакционную массу, содержащую 85 % натрий-енолята α -гидроксиметилен- β -этоксипропионитрила в виде цис-изомера и 15 % транс-изомера фильтруют на нутч-филт্রে, промывают сухим керосином и высушивают в вакуум-сушилке. Это порошок желтого цвета, хорошо растворимый в воде, очень неустойчивый. Поэтому его можно не выделять из реакционной массы и сразу передавать на метилирование.

Процесс метилирования Na-соли α -гидроксиметилен- β -этоксипропионитрила проводят диметилсульфатом в том же реакторе (в случае, если процесс ведут без выделения Na-соли) при температуре 35–40 °С в течение 3–4 часов, контролируя pH (pH = 5,5–6,0). По окончании процесса отфильтровывают натриевую соль метилсерной кислоты на друк-филт্রে, промывают ее керосином. Маточный раствор, содержащий α -метоксиметилен- β -этоксипропионитрил передают на получение "аминопиримидина".

2.3. Аминопиримидин получают конденсацией α -метоксиметилен- β -этоксипропионитрила с ацетамином-основанием. Ацетамидин гидрохлорид переводят вначале в основание с помощью этилата натрия, а затем вводят в ре-

акцию конденсации.

В реактор загружают гидрохлорид ацетамидина, добавляют абсолютный этиловый спирт в соотношении 1:2,5, массу нагревают до полного растворения ацетамидина. Затем приливают из сборника спиртовой раствор этилата натрия. Массу перемешивают 10–15 минут, охлаждают до 35 °С и фильтруют через друк-фильтр для отделения осадка хлористого натрия. Осадок промывают спиртом, а фильтрат передают в сборник.

В реактор, снабженный теплообменником, загружают α -метоксиметилен- β -этоксипропионитрил в керосине и приливают раствор ацетамидина-основания в спирте, перемешивают и выдерживают в течение 10 часов. Затем ведут отгонку под вакуумом метилового и этилового спиртов в сборник.

Продукт – "аминопиримидин" пятикратно экстрагируют керосином при 90 °С, экстракт охлаждают, кристаллизуют "аминопиридин" и отфильтровывают на центрифуге.

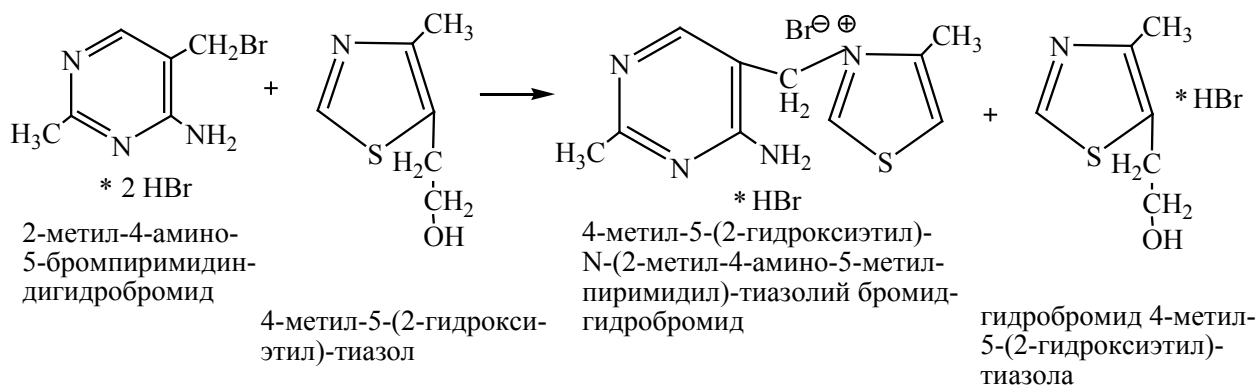
"Аминопиридин" представляет собой бесцветные игольчатые кристаллы с температурой плавления 89–90 °С. Выход его на акрилонитрил составляет 40 %. Низкий выход можно объяснить тем, что промежуточный продукт – α -метоксиметилен- β -этоксипропионитрил – существует в цис- и транс-изомерных формах, причем образовывать пиримидиновый цикл способна только цис-форма.

Значительный недостаток этого метода получения аминопиримидина заключается в том, что промежуточный продукт не выделяют, отсутствует так же очистка α -метоксиметилен- β -этоксипропионитрила, поэтому технический "аминопиримидин" содержит значительное количество примесей. "Аминопиримидин" передают на получение дигидробромида бромаминопиримидина.

2.4. В реактор загружают "аминопиримидин", при перемешивании сливают из мерника 18 % раствор бромоводорода в ледяной уксусной кислоте и небольшое количество уксусного ангидрида. Реакционную массу при перемешивании нагревают до 85–90 °С и при этой температуре и давлении не выше 0,25 МПа ведут процесс бромирования в течение 4 часов. Пары бромоводорода улавливают в щелочных ловушках. По окончании бромирования реакционную массу в реакторе охлаждают до 30 °С и передают с помощью азота на друк-фильтр. Кристаллы дигидробромида на друк-фильтре промывают уксусной кислотой, уксусно-кислые маточки собирают в сборник.

По окончании промывки уксусной кислотой кристаллы дигидробромида бромаминопиримидина промывают на друк-фильтре сухим керосином, остатки керосина в продукте отдувают азотом, продукт выгружают и передают на получение тиамин бромид.

3. Химическая схема синтеза тиамин бромид.



Технология получения технического и фармакопейного тиамин бромид

В реактор из мерника сливают сухой толуол и 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)-тиазол, перемешивают в течение 5–10 минут. Включают обратный теплообменник и загружают при перемешивании через люк в течение 20–30 минут "дигидробромид". Реакционную массу перемешивают 10–20 минут, затем нагревают подачей пара в рубашку аппарата до 100–110 °С, отгоняют "головку" (40 % тиазола). Выдерживают реакционную массу при этой температуре в течение 1,5 часа. По окончании выдержки отгоняют толуол при температуре 112–118 °С, в конце отгонки подключают вакуум. После отгонки толуола массу выдерживают при температуре 110–118 °С в течение часа, охлаждают до 80–88 °С и сливают в реактор из мерника 70 % изопропанол. Кипятят реакционную массу 1–1,5 часа, затем охлаждают до 40 °С, перемешивают в течение 30 минут и передают суспензию тиамин бромид с помощью сжатого азота на центрифугу. Отфильтровывают кристаллы тиамин бромид, промывают его изопропанолом. Отжатый на центрифуге продукт передают на получение фармакопейного продукта. Маточный раствор собирают в сборник и далее – на утилизацию "тиазолового компонента".

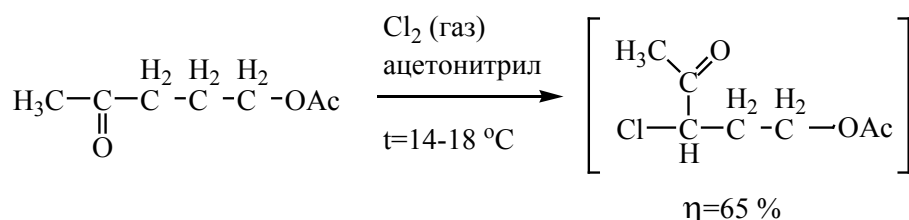
Перекристаллизовывают технический тиамин бромид с активированным углем из 82 % этилового спирта. Получают фармакопейный тиамин бромид с выходом 64–65 % и содержанием основного вещества 98 %.

Он представляет собой белый со слегка желтоватым оттенком порошок с температурой плавления 229–231 °С.

Промышленная схема синтеза тиамин-бромид имеет ряд недостатков:

- использование технического БАПА, содержащего целый ряд побочных продуктов;
- применение брома и технологические трудности при работе с ним;
- проведение целого ряда процессов в гетерогенных условиях (синтез «тиазолового» компонента и «аминопиридина»).

Возможна модернизация этого метода с применением вместо БАПА - хлорацетопропилацетата, получаемого из γ-ацетопропилацетата, и дальнейшее его использование в синтезе «тиазолового» компонента:

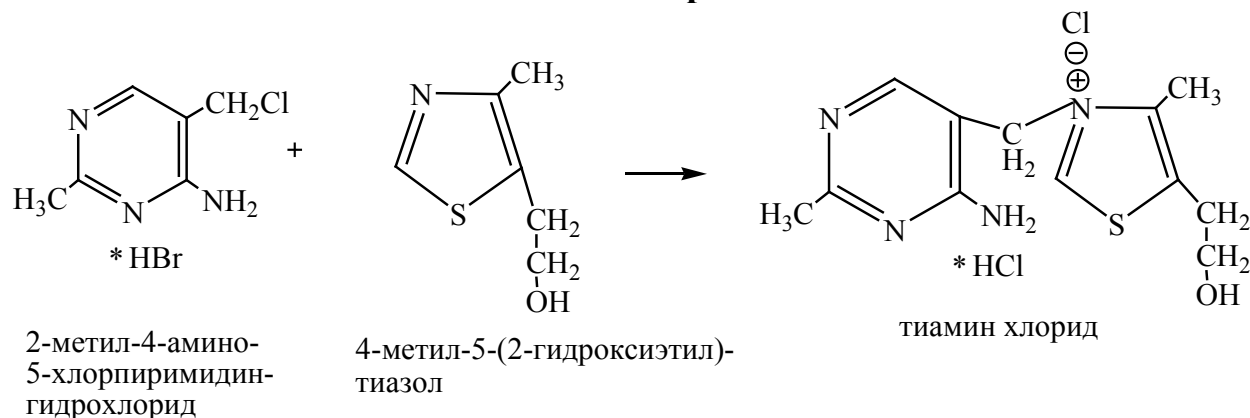


В дальнейшем отдувают не прореагировавший Cl_2 и хлороводород, проводят нейтрализацию продукта аммиаком, фильтруют от хлорида аммония, отгоняют растворитель и технический γ -ХАПА с содержанием 60 % основного вещества используют в конденсации с тиоформамидом в среде этилацетата.

Однако, при хлорировании γ -ацетопропилацетата наряду с основным продуктом образуются побочные продукты хлорирования, которые снижают в дальнейшем выход «тиазолового» компонента и его качество.

Можно использовать вместо γ -ХАПА для конденсации с тиоформамидом γ -хлор- γ -ацетобутиролактон с предварительным гидролизом его в γ -хлорацетопропиловый спирт. Однако, промышленного применения эти методы не нашли из-за применения газообразного хлора и более низкого выхода 4-метил-2-(гидроксиэтил)-тиазола вследствие меньшей реакционной способности хлорпроизводных, нежели бромпроизводных.

Химическая схема синтеза тиамин-хлорида.



Технология получения тиамин-хлорида

Процесс конденсации «тиазолового» и «пиримидинового» компонентов ведут в среде толуола. В реактор, снабженный теплообменником, загружают толуол, тиазол, перемешивают и постепенно добавляют «хлораминопиримидин» и при температуре 110–115 °С перемешивают в течение пяти часов. После этого реакционную массу охлаждают, фильтруют на центрифуге, осадок промывают спиртом. Затем продукт для очистки загружают в реактор, обрабатывают этиловым спиртом при кипячении в течение 2–3 часов. Реакционную массу охлаждают до 20 °С, кристаллизуют и отфильтровывают осадок технического тиамин хлорида.

Фармакопейный продукт получают трехкратной перекристаллизацией технического витамина B_1 из 80 % этанола с выходом 58–60 % на хлораминопиримидин. Он представляет собой бесцветные кристаллы с температурой плавления 233–234 °С.

Контрольные вопросы:

1. В чем особенность строения витамина В₁. Каково поведение этого витамина в нейтральных и щелочных растворах?
2. Каковы три направления синтеза витамина В₁?
3. Охарактеризуйте выбор методов синтеза «тиазолового» и «пиримидинового» компонентов.
4. В чем особенности промышленного метода синтеза «тиазолового» и «пиримидинового» компонентов?
5. Охарактеризуйте особенности технологии синтеза тиамин бромид и тиамин хлорид.
6. Дайте критический анализ промышленной технологии синтеза тиамин бромид.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шнайдман Л.О, «Производство витаминов». М – Пищевая промышленность, 1973.
2. Березовский В.М. «Химия витаминов». М – Пищевая промышленность, 1973.
3. Смирнов М.И. «Витамины». М – Медицина, 1974.
4. Евсигнеева Р.П. «Тонкий органический синтез». М – Химия, 1991.
5. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. «Основы органической химии». М – Химия, 2001.

Содержание

Введение	3
Витамины пиридинового ряда	4
Никотиновая кислота и никотинамид (витамин РР)	4
Оксиметилпиридиновые витамины (витамин В ₆).....	14
Рибофлавин (витамин В ₂).....	28
Тиамин (витамин В ₁)	43
Литература.....	57