

Витамины группы E (токоферолы).

Витамин «E» относится к жирорастворимым витаминам. Первые высокоактивные концентраты витамина «E» были получены из пшеничных зародышей в 1925 г. В 1936 г. Еванс и Этерсон выделили в виде кристаллических веществ эфиры α и β -токоферолов. В 1937-38 гг. Фернгольц изучил химическую структуру α -токоферола. В 1938 г. осуществлён синтез витамина «E» из триметилгидрохинона и фитилбромида в присутствии хлорида цинка. В настоящее время выделена из природных источников или получена синтетическим путём смесь различных веществ, обладающих E-витаминной активностью (токоферолов).

«Токоферол» - означает «производящий потомство», «несущий жизнь». В пищевых продуктах обнаружены α , β , γ -токоферолы, наиболее активен – α -токоферол.

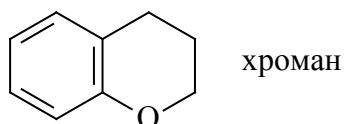
Витамин «E» находится практически во всех пищевых продуктах, особенно в растительных маслах, листьях салата и зародышах злаковых растений. Витамин «E» участвует в регуляции окислительных процессов, он тормозит окисление ненасыщенных жирных кислот, а также влияет на клеточное дыхание. α -токоферол является антикоагулянтом и предотвращает коагуляцию крови в сосудах, предохраняет витамин «A» и ненасыщенные жирные кислоты от окисления.

Витамин «E» называют антистерильным витамином, недостаток его у самок ведёт к нарушению процесса беременности, а у самцов поражаются семенники.

Применяется в медицинской практике при лечении сердечных заболеваний, при сосудистых расстройствах, самопроизвольных абортах, при ревматоидных артритах. При хроническом E-авитаминозе нарушается функция половых желёз, у мужчин наступает мышечная дистрофия. В последнее время «E» находит применение в косметике, пищевой промышленности и животноводстве. Существует мнение, что витамин «E» оправданно называют «эликсиром молодости».

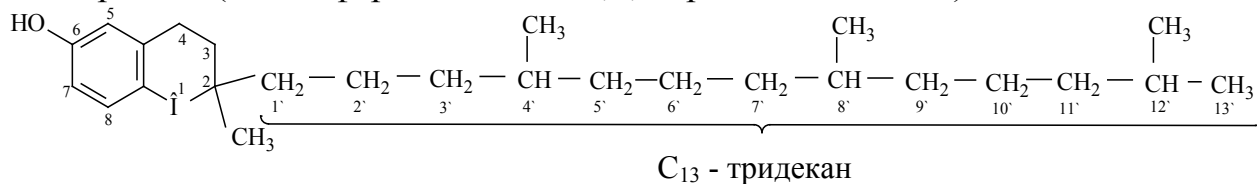
2.1 Строение и свойства.

По химическому строению витамины «E» представляют собой производные хромана (бензо- γ -дигидропирана), который включает ядро бензола, конденсированное с гидрированным ядром γ -пирана:



Хроман можно получить из масла зародышей пшеницы или кукурузы, подвергая их гидролизу и экстрагируя витамин «E» из неомыляемого остатка масел органическим растворителем.

Основой химической структуры всех семи токоферолов является «токол», представляющий собой 2-метил-2-(4'-8'-12'-триметилтридецил)-6-оксихроман. (α -токоферол является 5,7,8-триметилтоколом).



Отличаются токоферолы количеством метильных групп, которые располагаются в положениях 5, 7, 8, в зависимости от степени метилирования:

	положение
α -токоферол	CH ₃ – 5, 7, 8
β -токоферол	CH ₃ – 5, 8
γ -токоферол	CH ₃ – 7, 8

Количество метильных групп в молекуле токоферола оказывает существенное влияние на биологическую активность.

α -токоферол, содержащий три метильные группы, полностью замещающих бензольное ядро, имеет наибольшую активность.

В молекуле токола и, следовательно, в молекуле α -токоферола присутствуют три асимметрических атома углерода в положениях 2, 4' и 8'. Полученный из природных продуктов α -токоферол имеет D-конфигурацию у всех трёх асимметрических атомов углерода. Однако при синтезе α -токоферола получают смесь всех возможных стереоизомеров α -токоферола, а именно 2-DL, 4'-DL, 8'-DL-токоферол, которую принято обозначать DL- α -токоферол, или полный рацемат α -токоферола. Естественно, что природный α -токоферол как по физическим свойствам, так и по биологической активности несколько отличается от синтетического DL- α -токоферола. В связи с этим в настоящее время природный D- α -токоферол называют α -токоферолом, синтетический – DL- α -токоферолом или полным рацематом α -токоферола.

Кроме α -токоферола, известно ещё 7 родственных ему природных соединений, обладающих биологической активностью витамина «Е», а также их стереоизомеры.

В настоящее время все перечисленные химические аналоги α -токоферола выделены в очищенном виде (из растительных масел) или получены синтетически. Отмечено, что биологическая активность токоферолов снижается с уменьшением количества метильных групп в бензольном ядре молекулы токола. В то же время антиоксидантная эффективность токоферолов, напротив, увеличивается по мере уменьшения количества метильных групп.

Таким образом, в понятие «витамин Е», по современным представлениям, объединена сравнительно большая группа природных и синтетических веществ, являющихся производными токола и обладающих в разной степени биологической активностью α -токоферола.

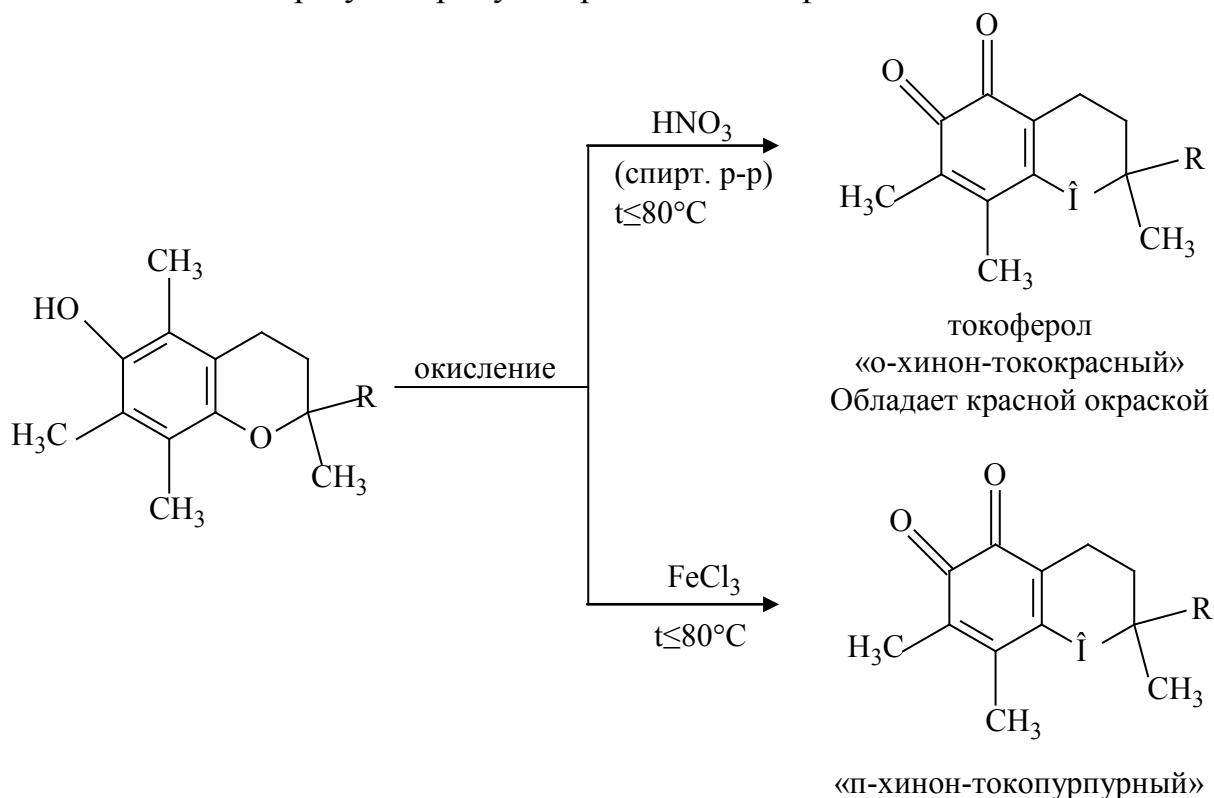
Выпускная форма – ацетат α -токоферола.

2.2 Физические свойства α-токоферола

D, L-токоферол – прозрачная маслянистая жидкость, светло-желтого цвета; не растворим в воде, хорошо растворяется в большинстве органических растворителей. Устойчив к нагреванию. Нагревание до 170°C не лишает его биологической активности.

2.3 Химические свойства.

2.3.1 Все токоферолы легко окисляются, но в зависимости от природы окислителя образуют продукты различного строения.

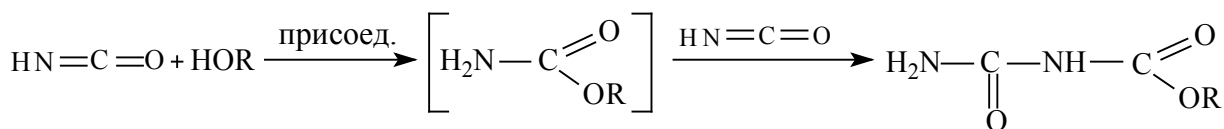


При мягком окислении расщепляется хромановый цикл, образуются различные продукты окисления.

2.3.2 Устойчив к восстановителям.

2.3.3 Легко образует сложные и простые эфиры.

2.3.4 С циановой кислотой ($\text{H}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$) образуются т. наз. аллофонаты



Аллофонаты хорошо кристаллизуются, служат для идентификации иитамина «E».

2.3.5 Кислоты и щёлочи не оказывают разрушающего действия на токоферолы.

2.4 Выделение токоферолов.

Из природных продуктов витамин «Е» можно выделить различными методами:

а) Экстракцией органическими растворителями неомыляемого остатка масел, после отгонки растворителя и отделения стеринах кристаллизацией из спирта, витамин «Е» очищают высоковакуумной перегонкой (молекулярной дистилляцией).

Для получения более чистых концентратов витамина «Е» применяют адсорбционную хроматографию. Концентрат витамина «Е» стабилизируют антиоксидантами – гидрохиноном или аскорбиновой кислотой.

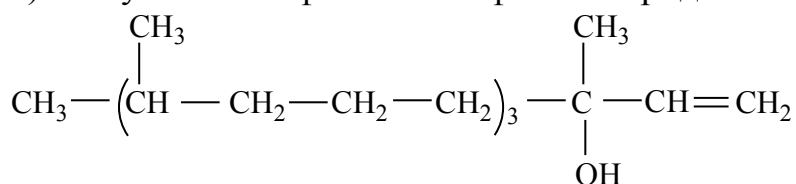
б) Прямой молекулярной дистилляцией растительных масел при $t=200-240^{\circ}\text{C}$ ($p_{\text{ост}}=0,004$ мм. рт. ст.) отбирают нужную фракцию. Двойная дистилляция даёт содержание токоферолов до 60%.

2.5 Методы синтеза α -токоферола.

Важнейшие методы синтеза α -токоферола заключаются в конденсации алкилзамещённого гидрохинона с аллильной алифатической цепью, представляющей собой по строению углеродного скелета четыре конденсированных изопреновых звена. В качестве такой цепочки применяют фитол и его производные – изофитол, фитилхлорид или фитилбромид.

Промышленный метод включает основные технологические стадии:

1) Получение изофитола или фитилхлорида или фитилбромида:

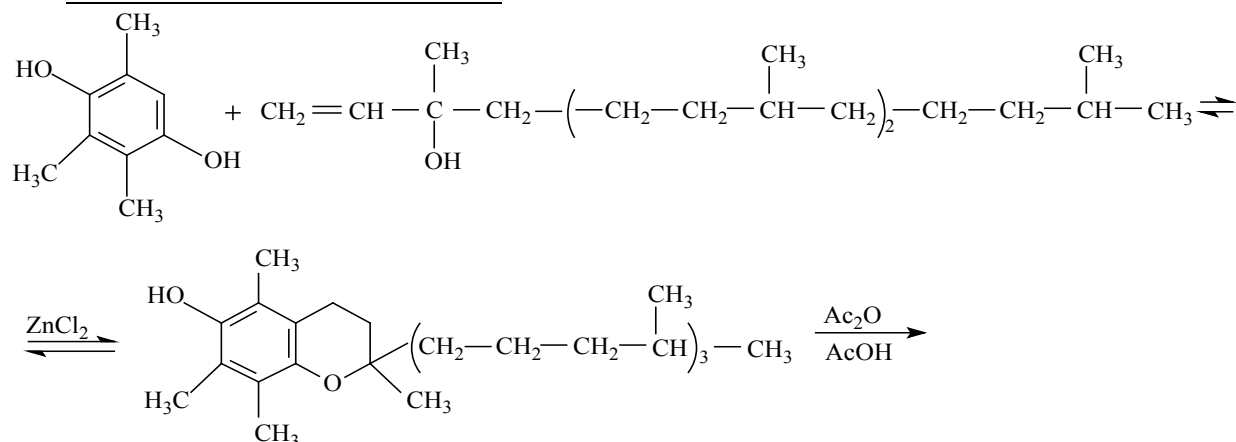


2) Получение 2, 3, 5 триметил-п-гидрохинона (псевдокумилгидрохинона)

3) Получение α -токоферола.

4) Получение α -токоферола ацетата.

2.6 Химическая схема синтеза.



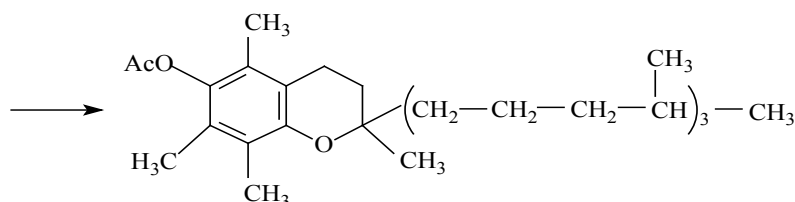
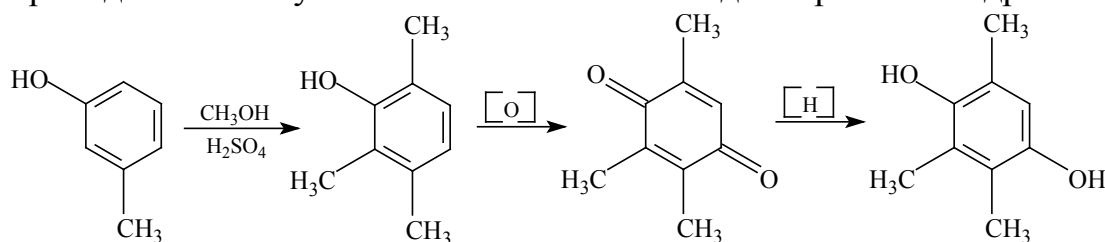


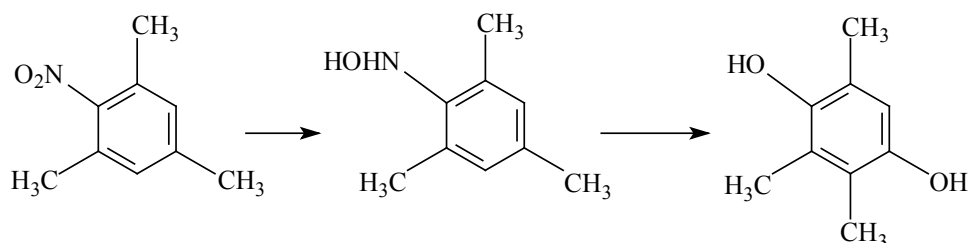
Схема включает синтез триметилгидрохинона, изофитола и их конденсацию в присутствии катализатора $ZnCl_2$ и дальнейшее ацилирование токаферола уксусным ангидридом. Выход на изофитол – 69,5 – 70%.

2.6.1 Получение 2,3,5-триметилгидрохинона.

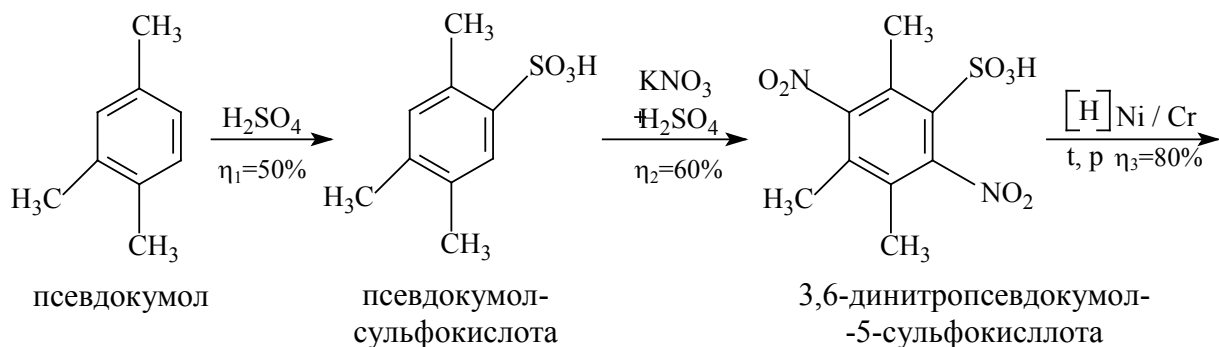
Существуют несколько схем синтеза триметилгидрохинона. Одна из них основана на использовании м-крезола. При его метилировании образуется смесь продуктов, из которой выделяют триметилфенол, окисление которого приводит к хинону. Восстановление хинона даёт триметилгидрохинон.

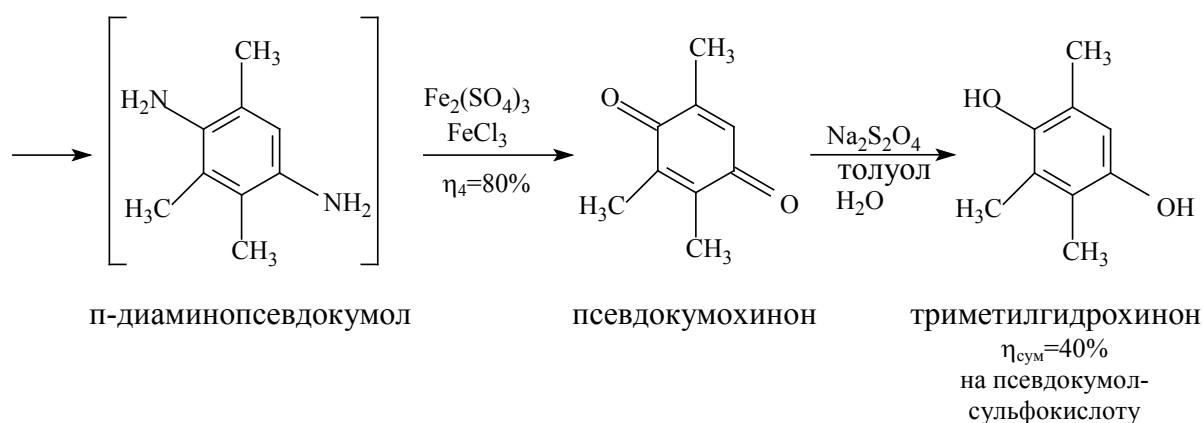


Вторая схема основана на получении триметилгидрохинона из нитро-мезителена. Путём избирательного восстановления его в мезитилгидроксиамин и превращение его в триметилгидрохинон по реакции Бамбергера – перегруппировкой хинонов в соответствующие гидрохиноны:



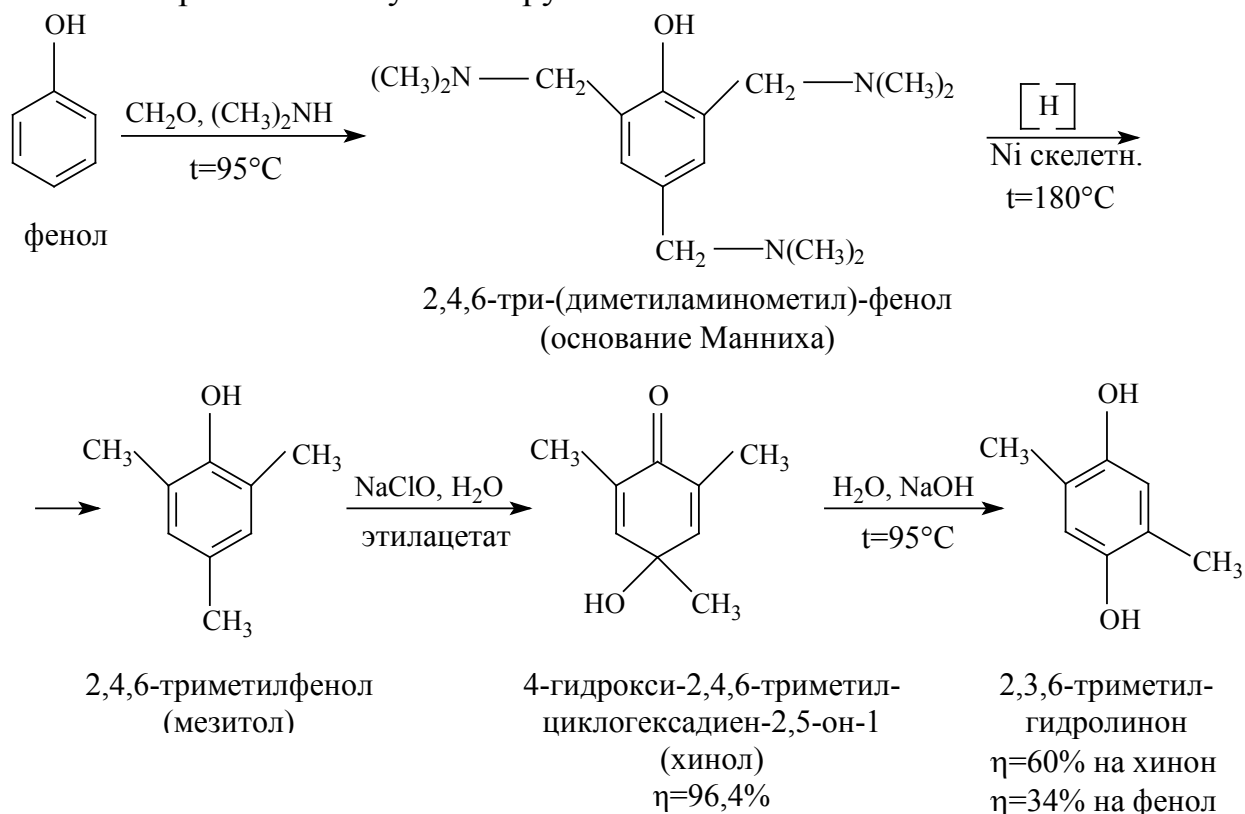
Более простая схема получения триметилгидрохинона из псевдокумола методом сульфирования (или бромирования), нитрования, восстановительного замещения аминогруппы на оксогруппы и их восстановления по схеме:



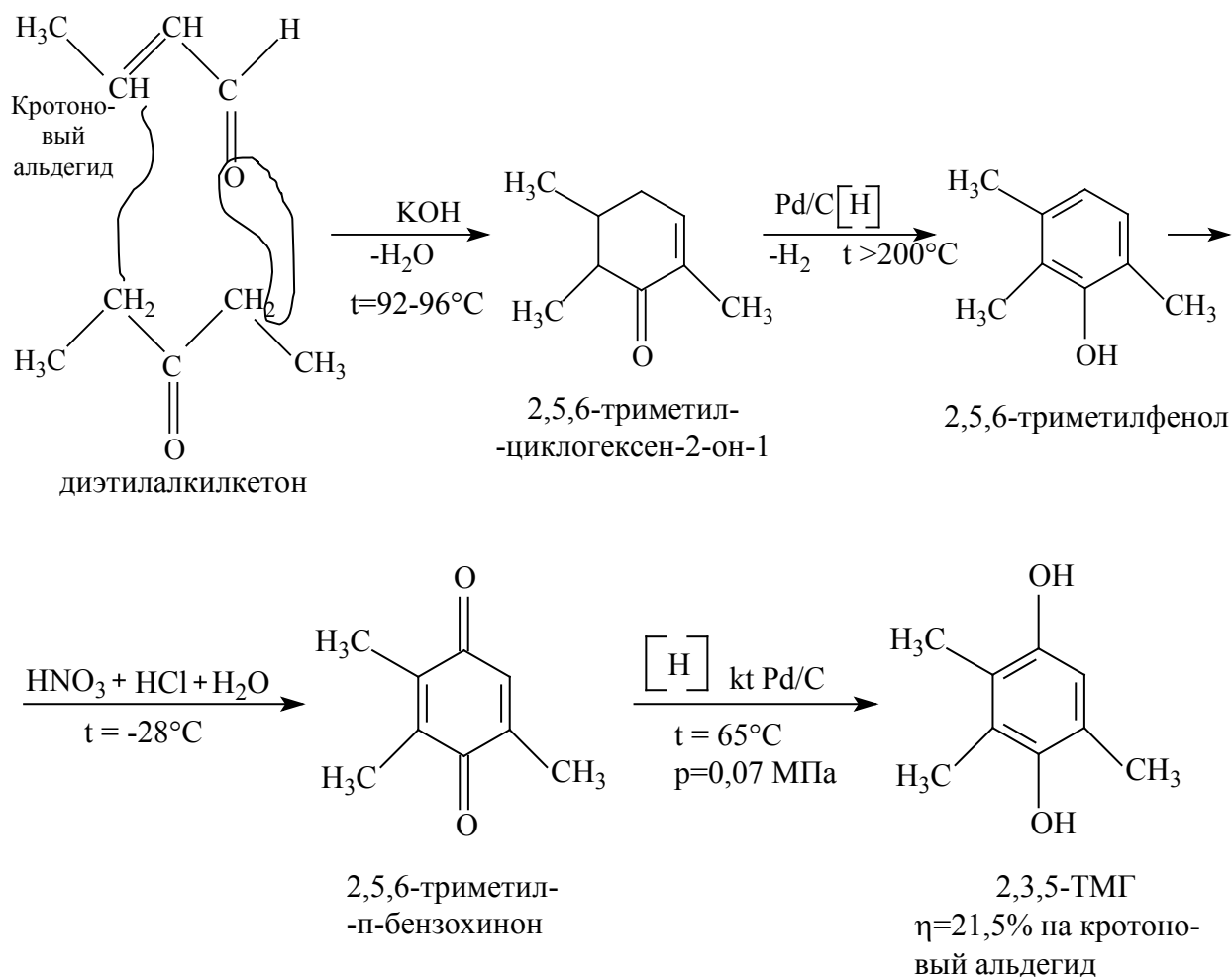


Псевдокумол является легкодоступным продуктом перегонки каменного угля. Сульфирование его позволяет выделить псевдокумол из соответствующей фракции в виде чистой псевдокумол-5 сульфокислоты, которую далее можно превратить в триметилгидрохинон. Однако, процесс этот многостадийен и отличается большой трудоёмкостью и пожаровзрывоопасностью.

Наиболее совершенным является метод синтеза триметилгидрохинона (ТМГ) из фенола через основание Манниха, метизол и хинол. Этот метод синтеза широко используется за рубежом.



Разработан и другой метод синтеза ТМГ, исходя из диэтилкетона и кротонового альдегида или из метил-винилкетона через триметил-циклогексанон. Однако, из-за дефицита исходного сырья в отечественной промышленности эта схема не применялась, но была опробована на опытно-промышленной установке. За рубежом эта схема внедрена в производство.



В связи с тем, что схемы получения ТМГ из псевдокумола и крононового альдегида являются промышленными, рассмотрим технологию этих схем.

Технология получения ТМГ из псевдокумола.

В реактор с мешалкой и обратным теплообменником загружают из мерника конц. серную кислоту, нагревают до 50°C и при этой температуре загружают псевдокумол, выдерживают 1-1,5 часа при $t=50^\circ\text{C}$. Затем реакционную массу передают в нитратор, охлаждают до 15°C подачей рассола в рубашку нитратора. Процесс нитрования ведут подачей азотной кислоты из мерника при температуре $15-25^\circ\text{C}$ и загрузкой азотнокислого калия через люк аппарата. Реакционную массу перемешивают до полного загустения, затем через регулирующий клапан загружают в нитратор воду, не допуская превышения температуры выше 80°C .

Затем реакционную массу передают в кристаллизатор, охлаждают до $2-4^\circ\text{C}$ и фильтруют на центрифуге. Остаток калиевой соли 3,6-динитропсевдокумол-5-сульфо кислоты промывают водой до слабокислой реакции и направляют на гидрирование. 3,6-диаминопсевдокумол получают восстановлением калиевой соли 3,6-динитропсевдокумол-5-сульфо кислоты в водном растворе в присутствии никель-хромового катализатора.

В реактор загружают воду, 3,6-динитропсевдокумол-5-сульфо кислоту, нагревают реакционную массу до кипения и выдерживают до полного растворения нитропродукта. Затем отключают мешалку и отстаивают массу в течение 20-30 минут, охлаждая раствор до 70-75°C. После этого массу передают в автоклав, куда загружают водную суспензию никель-хромового катализатора. Продувают автоклав азотом и создают давление водорода до 60 атм. Нагревают реакционную массу до 70-80°C и ведут гидрирование до прекращения поглощения водорода при $t=150^{\circ}\text{C}$ в течение 1,5 часов.

По окончании процесса сбрасывают через воздушку давление водорода, охлаждая реакционную массу до 60-70°C и передают её на нутч-фильтр. Водный раствор 3,6-диаминопсевдокумола передают на окисление.

Окисление 3,6-диаминопсевдокумола проводят диоксидом марганца в присутствии серной кислоты.

В реактор загружают водный раствор 3,6-диаминопсевдокумола и из мерника загружают кислый маточный раствор, полученный после фильтрации калиевой соли динитропсевдокумол-5-сульфо кислоты. Через люк аппарата загружают диоксид марганца. Реакционную массу перемешивают в течение 2-3 часов при $t=18-20^{\circ}\text{C}$, затем передают в реактор для отгонки псевдокумохинона. Отгонку псевдокумохинона ведут с острым паром в сборник с толуолом. Толуольный раствор псевдокумохинона передают на получение 2,3,5-триметилгидрохинона.

2,3,5-триметилгидрохинон получают путём восстановления псевдокумохинона гидросульфитом натрия.

Предварительно проэкстрагированный толуолом раствор псевдокумохинона промывают водой. Промытый толуольный раствор псевдокумохинона загружают в реактор, к нему добавляют воду и гидросульфит натрия и перемешивают 1 час. Отстаивают реакционную массу и делят слои. Верхний толуольный слой 2,3,5-триметилгидрохинона промывают дважды водой и фильтруют от примесей. Толуольный раствор ТМГ упаривают и кристаллизуют ТМГ при $t=+5-10^{\circ}\text{C}$. Полученный ТМГ фильтруют на центрифуге и высушивают в вакуум-сушилке при $t=60-70^{\circ}\text{C}$ в токе азота.

Получают ТМГ с выходом 40% на псевдокумол и содержанием основного вещества – 96%.

Технология получения 2,3,5- ТМГ из кротонового альдегида.

Производство триметилгидрохинона состоит из следующих стадий:

1. Очистка кротонового альдегида.
2. Получение триметилциклогексенона.
3. Получение триметилхинона.
4. Получение триметилгидрохинона.

Очистка кротонового альдегида проводится на ректификационной колонне с насадкой Зульценра (сетчатая гафрированная насадка), что позволяет получить кроненовый альдегид с содержанием основного вещества не менее 99,5%.

Конденсация кротонового альдегида с дэтилкетонем производится в реакторе, куда загружают твёрдый гидроксид калия, диэтилкетон и нагревают массу при перемешивании до 94°C при работающем обратном теплообменнике. Затем медленно сливают в течение двух часов смесь кротонового альдегида и диэтилкетона. После двадцатиминутной выдержки массу охлаждают до 25°C и делят слои. Органический слой, содержащий триметилциклогексенон (ТМЦГ) нейтрализуют соляной кислотой до pH=6-7 и направляют на выделение ТМЦГ. Разделение смеси ТМЦГ, диэтилкетона и воды проводят на РПИ и ректификационной колонне. Получают ТМЦГ с выходом 51,6% на загруженный кротоновый альдегид с содержанием ТМЦГ 98%.

Триметилфенол (ТМФ) получают ароматизацией ТМЦГ в присутствии катализатора – палладия на активированном угле.

В реактор загружают предварительно приготовленную суспензию катализатора в толуоле и из мерника ТМЦГ. При работающем обратном теплообменнике в токе азота нагревают реакционную массу до кипения и дают выдержку при кипении в течение 5-8 часов.

Контролируют содержание ТМЦГ в реакционной массе. Заканчивают ароматизацию при содержании ТМЦГ ≈7%.

После охлаждения реакционной массы добавляют метиленхлорид и передают на друк-ф\ильтр. Фильтрат собирают в сборник и направляют на отгонку метиленхлорида. Отгоняют метиленхлорид в вакуум-перегонном аппарате.

Технический триметилфенол очищают на ректификационной колонне. Получают триметилфенол с выходом 69% на загруженный ТМЦГ.

Полученный триметилфенол передают на стадию окисления. Окисление триметилфенола в триметилбензохинон (ТМБХ) проводят в реакторе колонного типа непрерывного действия. Окислительную смесь подают сверху, а толуольный раствор ТМФ – в нижнюю часть колонны с помощью насоса. Выделяющиеся оксиды азота отводятся через воздушную линию на установку улавливания. Органический слой, содержащий ТМФ, отводится из верхней части колонны и направляется на нейтрализацию. Из нижней части колонны отводятся отработанные кислоты.

Нейтрализация органического слоя проводится 5% раствором соды в аппарате колонного типа.

После нейтрализации органический слой направляют на выделение ТМБХ.

Выделение ТМБХ из толуольного раствора проводят на ректификационной насадочной колонне и роторно-плёночном испарителе. Выход ТМБХ составляет 53,7% на загруженный ТМФ.

Триметилгидрохинон получают гидрированием ТМБХ в автоклаве при температуре 65±5°C водородом на катализаторе Pd/C. В автоклав загружают суспензию катализатора (3% Pd, осаждённый на угле) в толуоле. В реактор подают из мерника толуольный раствор ТМБХ и ацетон. При включенном обратном теплообменнике и постоянном перемешивании при температуре

65±5°C ведут процесс гидрирования водородом в течение 4-6 часов, поддерживая давление 0,6 кгс/см². Гидрирование заканчивают, когда содержание ТМБХ составит менее 0,03%. По окончании процесса реакционную массу передают на друк-фильтр, отфильтровывают катализатор, промывают его ацетоном. Фильтрат передают на отгонку ацетона в ректификационную колонну. После отгонки ацетона кристаллизуют ТМГХ из толуола при 20°C. Его отфильтровывают на центрифуге и сушат в вакуум-сушильном шкафу при 60°C.

Выход ТМГХ составляет 90% на загруженный ТМБХ. Содержание основного вещества – 97%.

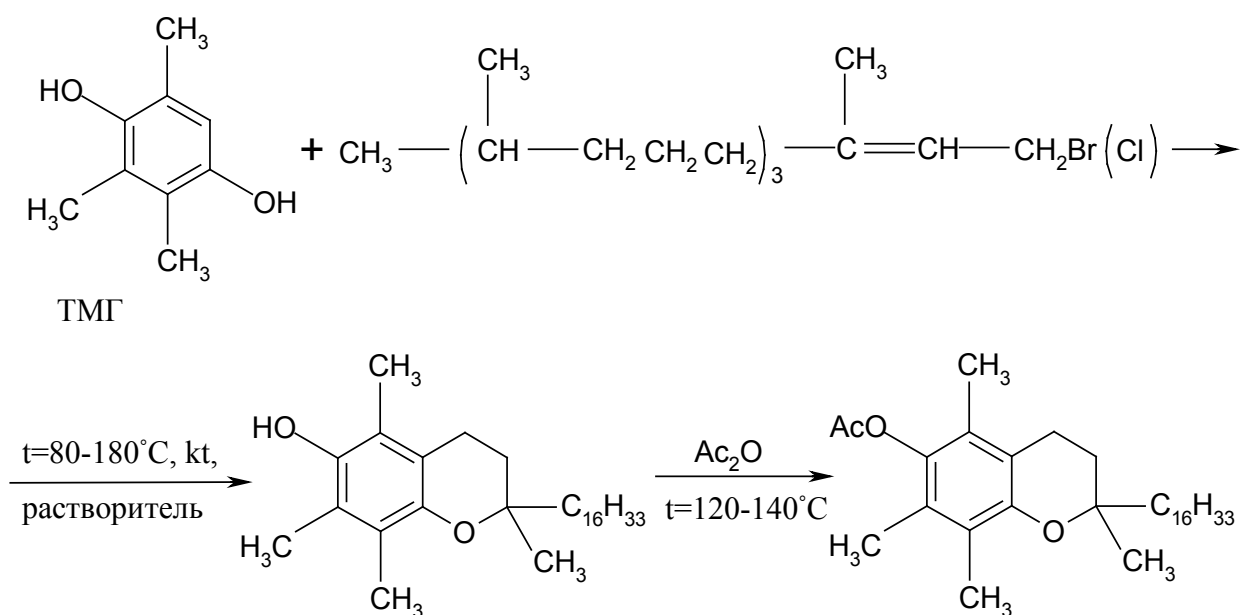
Эта схема более совершенна, если доступно сырьё – диэтилкетон.

Получение токоферола ацетата.

Процесс получения витамина «Е» ацетата протекает по химической схеме (см. стр. 4).

Он включает стадии конденсации ТМГ с изофитолом (фитолом, фитилбромидом) в присутствии катализаторов и ацетилирования токоферола уксусным ангидридом.

В зарубежной практике применяют, в основном, метод конденсации ТМГ с фитилбромидом или хлоридом в присутствии еислот Льюиса, в основном BF_3 в виде комплексов с эфиром или уксусной кислотой.



Получают ацетат токоферола с выходом 65-69% на фитолбромид.

В отечественной промышленности были разработаны в МИТХТ и изучены методы конденсации ТМГ с изофитолом в присутствии различных катализаторов ($\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$, HBr , HCl (небольших количеств), H_2SO_4 (микроколичеств) и ZnCl_2). Эти методы были освоены в производстве. Каждый из методов имеет достоинства и недостатки.

Рассмотрим эти методы более подробно.

При использовании в качестве катализатора $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ процесс конденсации ТМГ фитилхлоридом проводят при температуре 115-118°C до полного выделения хлороводорода, полученный технический токоферол подвергают ацилированию уксусным ангидридом при температуре 120-130°C с отгонкой избытка уксусного ангидрида и уксусной кислоты. Продукт экстрагируют толуолом, его отгоняют под вакуумом. Технический ацетат токоферола очищают глубоковакуумной перегонкой. Выход на изофитол составляет 65-69%.

Недостатки этой технологии:

1. Длительность цикла 25-45 часов.
2. Применение ядовитого и дефицитного BF_3 .
3. Значительное количество кислых отходов производства.
4. Применение толуола для экстракции и необходимость его регенерации.

Второй метод предполагает использование при прямой конденсации ТМГ и изофитола небольшого количества (каталитического) HBr или HCl .

Процесс конденсации ТМГ и изофитола ведут в уксусной кислоте в присутствии небольших количеств HBr или HCl при $t=80-85^\circ$ в течении 2-2,5 часов с последующей отгонкой уксусной кислоты при $t=95-100^\circ\text{C}$.

Ацилирование токоферола проводится уксусным ангидридом при $t=120-130^\circ\text{C}$ в присутствии ацетата натрия в течение 3-3,5 часов с последующей отгонкой уксусного ангидрида и уксусной кислоты под вакуумом. Ацетат токоферола отмывают водой до $\text{pH}=6,5-7$. Технический продукт очищают вакуумной перегонкой. Выход его составляет 74-75% на изофитол.

Преимущества этого метода заключаются в:

1. упрощении технологического процесса.
2. достижении более высокого выхода (74-75%).
3. сокращение количества кислых отходов.
4. сокращение длительности цикла.
5. исключение толуола для экстракции.

Один из вариантов этого метода – замена HBr и HCl микроколичествами H_2SO_4 (конц.).

Конденсацию ТМГ с изофитолом проводят в реакторе конденсации и ацетилирования при перемешивании и работающем обратном теплообменнике. В реактор загружают уксусную кислоту, ТМГ и добавляют катализатор H_2SO_4 . Массу нагревают в атмосфере азота до 80-85°C. Проводят выдержку в течение часа, затем увеличивают нагрев до 100-115°C в течение часа и далее до 115-120°C. Делают анализ на окончание процесса конденсации. При положительном анализе проводят отгонку уксусной кислоты. Массу охлаждают до 80-90°C и сливают уксусный ангидрид. Затем по мере слива уксусного ангидрида нагревают реакционную массу до 120-125°C, выдерживают 15 минут и делают анализ на конец ацетилирования. При содержании α -токоферола 0,5% процесс заканчивают. Охлаждают массу до 20°C, приливают

водный раствор аммиака, доводят температуру до 90-110°C и отгоняют остатки уксусной кислоты и уксусный ангидрид. После отгонки отдувают оставшиеся пары уксусного ангидрида, охлаждают массу до 60-65°C.

Полученный технический витамин «Е»-ацетат подвергают фракционной вакуумной разгонке. Собирают основную фракцию при $t=220-230^{\circ}\text{C}$ при остаточном давлении 0,5-0,7 мм.рт.ст. с содержанием основного вещества 98%. Выход витамина «Е»-ацетата составляет 83-84%.

Основной недостаток процесса – образование диацетата ТМГХ.

Более хорошего качества «Е»-ацетат получают при проведении конденсации ТМГ с изофитом в присутствии катализатора ZnCl_2 в среде различных растворителей: карбоновых кислот, о-ксилола,бутилацетата и др.

Наилучшие результаты были достигнуты при использовании бутилацетата в присутствии небольших добавок $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и о-ксилоле. Выход «Е»-ацетата при проведении конденсации в бутилацетате достигнут 87-88% на изофитол.

Недостатком процесса является частичный гидролиз бутилацетата.

Рассмотрим более подробно конденсацию ТМГ с изофитолом в присутствии ZnCl_2 в о-ксилоле.

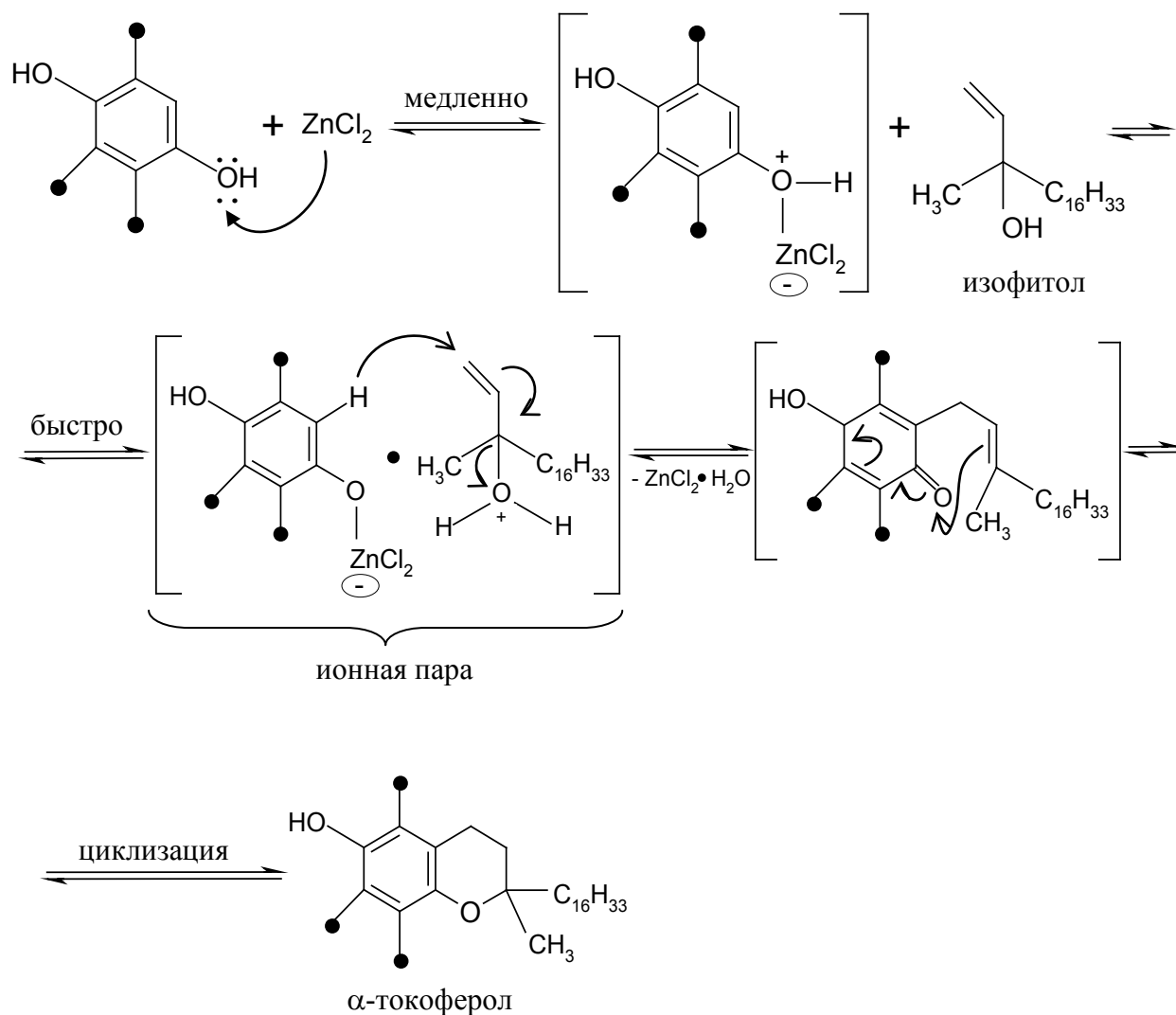
В реактор с мешалкой и обратным теплообменником, соединённым с водоотделителем загружают ТМГ, хлорид цинка и о-ксилол. Массу нагревают при постоянном перемешивании до 135-140°C и постепенно в течение 1 часа сливают из мерника изофитол, в который добавляют раствор 0,01-0,1 г I_2 в о-ксилоле. Процесс ведут с азеотропной отгонкой воды в течение 1 часа. По окончании процесса конденсации массу передают в делительную воронку, отмывают органический слой от ZnCl_2 и I_2 смесью уксусной кислоты и этанола, передают органический слой в вакуум-отгонный аппарат, полностью отгоняют о-ксилол, токоферол передают сжатым азотом в реактор для ацетилирования. Процесс ацетилирования проводят уксусным ангидридом в течение 0,5 часа при $t = 130-138^{\circ}\text{C}$ до остаточного содержания α -токоферола 0,5%.

По окончании процесса реакцию массу охлаждают до 20-25°C, из мерника сливают водный раствор аммиака для нейтрализации серной кислоты. Нагревают реакцию массу до 90-140°C и отгоняют образовавшуюся уксусную кислоту и уксусный ангидрид до прекращения погона. После этого отдувают из реакционной массы остатки уксусной кислоты с помощью азота.

Полученный технический токоферол ацетат охлаждают до температуры 63-66°C и передают на вакуумную разгонку. Получают фармакопейный продукт с выходом 91-93,5%.

Процесс получения α -токоферола можно рассматривать как 2-х стадийный процесс, включающий реакции Кляйзена и дегидратации.

Предположительно процесс протекает следующим образом:



Установлено, что:

1. Получение комплекса ТМГ с ZnCl_2 достаточно медленный процесс (в о-ксилоле, BuOAc при $100-130^\circ\text{C}$ протекает за ~ 15 мин.)
2. Алкилирование (конденсация комплекса с активированным изофитолом - очень быстрый процесс, протекает почти мгновенно).
3. Циклизация промежуточного продукта лимитируется скоростью удаления воды для смещения равновесия процесса алкилирования вправо.

Поэтому конденсацию следует проводить в 2 этапа:

1. Смешивать исходные вещества с б/в ZnCl_2 (при этом образуется промежуточный продукт).
2. В другом аппарате нагревать реакционную массу с сокатализатором (I_2) или без него.

Преимущества этой схемы:

1. Высокий выход витамина «Е»
2. Процесс может проводиться непрерывным способом.

Все рассмотренные методы получения витамина «Е» осуществлены в промышленных условиях.