

Винахід відноситься до способів одержання продуктів опромінення 7-дегідрохолестерину, більш конкретно до області удосконалення способу синтезу вітаміну D₃ і може бути використаний в хіміко-фармацевтичній промисловості для одержання вітамінної продукції.

Відомий спосіб синтезу концентрату вітаміну D₃, описаний у книзі "Химия витаминов D", автор Р. І. Яхимович, УДК 577.161.2, Київ, "Наукова думка", 1978р. Відомий спосіб передбачає стадії етерифікації (бензоїлювання) холестерину, бромовання отриманого ефіру (бензоату холестерину) у положення C₇, дегідробромовання за рахунок відщиплення броду з утвореного 7-бром-похідного, фільтрацію, омилення одержаного таким чином 7-дегідрохолестеринбензоату, опромінення ультрафіолетовим світлом розчину 7-дегідрохолестерину (фотохімічна ізомеризація) та наступне перетворення провітаміну шляхом термічної ізомеризації у вітамін D₃. При цьому перша стадія включає бензоїлювання хлористим бензоїлом 20%-ного розчину холестерину в піридині в співвідношенні холестерину до хлористого бензоїлу в молях 1:3,15, наступне висаджування бензоату холестерину з розчину (відфільтровування кристалів) з промиванням на фільтрі для видалення бензойної кислоти 10%-ним розчином двовуглекислого натрію і гарячої води до нейтральної реакції та сушіння. На другій стадії бензоат холестерину алільно бромують у реакторі при температурі обігріву реактора 100-105°C 1,3-дибром-5,5'-диметилгідантоїном у киплячому чотирьоххлористому вуглеці в присутності динітрилу α,α' -азоізомасляної кислоти або перекису бензоїну при опроміненні УФ-світлом протягом 2-3хв. Розчин 7-бромхолестеринбензоату у чотирьоххлористому вуглеці, що утворився на цій стадії, дегідробромують (третя стадія) двовуглекислим натрієм у присутності α -піколіну в молярному співвідношенні (відповідно) 1:5:(0,2-0,7), причому броммасу (7-бромхолестеринбензоат) доливають, коли температура реакційної маси в реакторі досягає 108-110°C. Після закінчення реакції реакційну суміш фільтрують на нутч-фільтрі та промивають гарячим ксилолом. Четверту стадію - омилення отриманого 7-дегідрохолестеринбензоату здійснюють при температурі обігріву реактора не вище 95°C (5-7)%-ним розчином їдкоого калі в етиловому спирті або у суміші метанолу з толуолом при кипінні у потоці азоту протягом 30-45 хвилин, причому молярне співвідношення 7-бромхолестеринбензоату до їдкоого калі складає 1:4. На основі 7-дегідрохолестерину, що утворився в результаті омилення, готують 0,1% спиртовий розчин, який потім піддають фотохімічній ізомеризації опромінюванням ультрафіолетовим світлом із довжиною хвилі 275-310нм до 90-95% конверсії. Надалі здійснюють термічну ізомеризацію, для чого спиртовий розчин упарюють у 50 разів у вакуум-випарному апараті при температурі 78°C протягом 2,5 годин. Одержаний описаним способом спиртовий концентрат містить 45-55% вітаміну D₃. Вихід вітаміну D₃ по стадії фотосинтезу дорівнює 41%; загальний вихід по синтезу дорівнює 11%.

Вищезначений спосіб більш раціональний в умовах напіввиробництва, технологічно недостатньо відпрацьований, тому що не забезпечує високий відсоток виходу та якість цільового продукту в умовах промислового виробництва.

Задачею винаходу є створення високотехнологічного способу синтезу концентрату вітаміну D₃ в умовах прокислового виробництва, який забезпечує максимальний процент виходу цільового продукту.

Задача, яка покладена, досягається тим, що в способі синтезу концентрату вітаміну D₃, який передбачає бензоїлювання хлористим бензоїлом холестерину в розчині піридину, бромовання бензоату холестерину 1,3-дибром-5,5'-диметилгідантоїном у киплячому чотирьоххлористому вуглеці у присутності динітрилу α,α' -азоізомасляної кислоти, дегідробромовання одержаного таким чином розчину 7-бромхолестеринбензоату двовуглекислим натрієм у присутності α -піколіну, омилення отриманого 7-дегідрохолестеринбензоату розчином їдкоого калі з наступним розчиненням утвореного 7-дегідрохолестерину в спирті, фотохімічну та термічну ізомеризації, відповідно до винаходу при дегідробромованні розчин 7-бромхолестеринбензоату в чотирьоххлористому вуглеці доливають у реакційну масу при температурі реакційної маси 120°C.

Задача, що покладена, досягається також і тим, що проводять бензоїлювання 30%-ного розчину холестерину в піридині, доливаючи хлористий бензоїл у молярному співвідношенні холестерину до хлористого бензоїлу 1:2,44, при бромованні температуру обігріву реактора витримують у межах 105-110°C, дегідробромовання проводять при молярному співвідношенні 7-бромхолестеринбензоату до двовуглекислого натрію і α -піколіну відповідно 1:7,1:(0,08-0,1), фотохімічну ізомеризацію проводять до 70% конверсії, а перед термічною ізомеризацією здійснюють упарювання та виморожування, після чого неперетворений 7-дегідрохолестерин вилучають.

Введення при дегідробромованні в реакційну масу розчину 7-бромхолестеринбензоату в чотирьоххлористому вуглеці при температурі реакційної маси 120°C змінює динаміку процесу внаслідок того, що скорочується час витримки реакційної маси при низьких температурах і відповідно, знижується кількість утворених побічних речовин (4,6-дієн), а отже реакція йде у бік збільшення відсотка виходу цільового продукту (5,7-дієн), що дає всі підстави віднести ці ознаки до категорії суттєвих. Бензоїлювання 30% розчину холестерину в піридині, введення хлористого бензоїлу в молярному співвідношенні холестерину до хлористого бензоїлу 1:2,44 і дегідробромовання при молярному співвідношенні 7-бромхолестеринбензоату до двовуглекислого натрію і α -піколіну відповідно 1:7,1:(0,08-0,1) покращують технологічність процесу, створюючи умови для економії реактивів, не погіршуючи якості напівпродуктів. Підвищення температури обігріву реактора на стадії бромовання в межах 105-110°C створює умови для більш швидкого розриву подвійного зв'язку в молекулі динітрилу α,α' -азоізомасляної кислоти, що краще ініціює реакцію. Здійснення фотохімічної ізомеризації (опромінювання УФ-світлом) до 70% конверсії з наступним упарюванням, виморожуванням та вилученням неперетвореного 7-дегідрохолестерину з спиртового розчину підвищує процент виходу, тому що не допускається переопромінювання напівпродуктів, а вилучення неперетвореного 7-дегідрохолестерину з розчину шляхом виморожування та

відфільтровування сприяє підвищенню якості кінцевого напівпродукту.

У реактор, постачений зворотним холодильником, механічною мішалкою, оболонкою для охолодження стінок реактора і термopарою, завантажують сухий піридин і холестерин у співвідношенні, що забезпечує утворення 30%-ного розчину холестерину (на 118л сухого піридину - 35кг холестерину). Потім доливають хлористий бензоїл у молярному співвідношенні холестерину до хлористому бензоїлу 1:2,44 (26 літрів або 31,7кг хлористого бензоїлу) порціями по 7л протягом 1 години через кожні 15хв (остання - 5л). При цьому температура реакційної суміші підвищується і для охолодження реактора в його оболонку подають холодну воду, підтримуючи температуру реакції в межах 40-45°C. Реакційну масу перемішують протягом 3-х годин, охолоджують до температури 18-25°C, після чого залишають на 12-14 годин для кристалізації бензоату холестерину. Потім у реактор заливають біля 150л води для повного виділення бензоату холестерину з розчину та розпаду надлишку хлористого бензоїлу. Реакційну масу зливають на центрифугу, відфільтровують і промивають 2% розчином соляної кислоти, гарячою водою (60-70°C), а потім холодною - до нейтральної реакції (за індикатором) та ацетоном. Сушать продукт при температурі 30-40°C протягом 24 годин. В результаті одержують 44кг бензоату холестерину з вмістом основної речовини не менше 99%. Вихід по холестерину складає 98%.

На II стадії здійснюють бромовання бензоату холестерину, для чого в скляний реактор ємкістю 100л, постачений обігрівом оболонки, механічною мішалкою, ефективним зворотним холодильником і отворами для зливу суспензії 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (дибромантину), завантажують розчин бензоату холестерину в чотирьохлористому вуглеці (на 5кг бензоату холестерину 28л сухого чотирьохлористого вуглецю), після чого включають паровий обігрів реактора до температури 105-110°C, щоб температура на внутрішній стінці реактора була в межах 105°C. Одночасно готують суспензію із 1,6кг 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну, 0,03кг динітрилу α, α' -азоізомасляної кислоти і 5л чотирьохлористого вуглецю, потім швидко (протягом 20 сек) зливають її до киплячого розчину бензоату холестерину. Після закінчення реакції реакційну масу передають у реактор з охолодженням, охолоджують до температури не вище 20°C і фільтрують на нутч-фільтрі в ємкість броммаси з градуванням об'єму. Послідовно проводять три операції бромовання. Отриманий світлооранжевий розчин містить 85-87% 7-бромхолестеринбензоату.

На III стадії в емальований реактор для дегідробромовання на 250л, постачений оболонкою для обігріву реактора паром, мішалкою, прямим холодильником, термopарами для виміру температури в оболонці та у реакційній масі, завантажують 15кг мілкоподрібненого сухого двовуглекислого натрію і 65л ксилола. Включають обігрів реактора і механічну мішалку. В оболонці реактора протягом усього процесу підтримують температуру біля 160°C. Коли температура реакційної маси в реакторі досягає 120°C, доливають 0,2л α -піколіну і 105л розчину 7-бромхолестеринбензоату в чотирьохлористому вуглеці. При цьому температура реакційної маси знижується до 90°C, яку потрібно підвищити за 20 хвилин до 110-115°C, а потім протягом 1,0-1,3 години підвищувати до 135-145°C. Динаміка процесу технічного рішення, що заявляється, в порівнянні з прототипом змінюється. Зменшується час витримки реакційної маси при низьких температурах і відповідно знижується кількість утворення побічних речовин (4,6-дієн), а отже, реакція йде у бік збільшення відсотка виходу цільового продукту (5,7-дієн).

Після закінчення реакції дегідробромовання реакційну суміш при перемішуванні, не охолоджуючи, вивантажують на нутч-фільтр і фільтрують в кристалізатор. Кристалізацію ведуть в ацетоні при температурі 0-+5°C протягом 8-10 годин, потім фільтрують, промиваючи кристали 7-дегідрохолестеринбензоату ацетоном.

Отриманий 7-дегідрохолестеринбензоат омиляють (IV стадія) у реакторі для омилення, постаченому оболонкою для обігріву, механічною мішалкою та зворотним холодильником, для чого завантажують у реактор 114л метанол-толуольної суміші (об'ємне співвідношення 1,6:1) і 3,6кг їдкої калі, включають механічну мішалку і обігрів. До підігрітого до 45°C розчину завантажують 24кг технічного (70-80%-ного) 7-дегідрохолестеринбензоату і процес омилення ведуть при перемішуванні і температурі кипіння азеотропної суміші протягом 30-45хв. у потоці азоту. Температура теплоносія в оболонці реактора не повинна перевищувати 95°C. По закінченні реакції омилення реакційну масу зливають у кристалізатор для виділення кристалів 7-дегідрохолестерину, потім фільтрують у центрифугу, промиваючи водою і метанолом. Промитий і відфільтрований продукт сушать у вакуум-сушильній шафі протягом 8-10 годин при температурі не вище 35°C. Одержаний напівпродукт містить 87-93% 7-дегідрохолестерину. Вихід отриманого таким шляхом 7-дегідрохолестерину на стадії дорівнює 88%.

На V стадії фотохімічної ізомеризації готують 0,1% спиртовий розчин 7-дегідрохолестерину при перемішуванні і нагріванні розчину не вище 35-40°C. Після повного розчинення 7-дегідрохолестерину розчин охолоджують до 18-20°C і пропускають через нього потік азоту протягом 10-15хв. для видалення розчиненого кисню. Отриманий розчин опромінюють в апараті проточного типу в потоці інертного газу (азот, аргон) ультрафіолетовим світлом у діапазоні довжин хвиль 302-312нм при температурі 20-30°C. Швидкість потоку розчину повинна забезпечувати 70% перетворення початкового 7-дегідрохолестерину в превітамін D₃ і знаходиться в межах 15-25л/год.

Потім розчин упарюють при температурі 45-60°C і передають на виморожування неперетвореного провітаміну. Після виморожування (кристалізації) неперетворений 7-дегідрохолестерин відфільтровують, промивають холодним етанолом, висушують і передають на повторне використання, а спиртовий розчин превітаміну поступає на термічну ізомеризацію у вакуум-випарному апараті при температурі 78°C протягом 2,5 годин. Таким чином одержують концентрат вітаміну D₃ (вихід на стадії фотосинтезу - 47,5%), який використовують для приготування готових форм препаратів холекальциферолу: масляних розчинів, комплексу вітаміну D₃ із холестерином (відехол) та інших сухих форм.

Спосіб, що заявляється, був відпрацьований і впроваджений на Київському вітамінному заводі і

забезпечує більш високий - до 16,8% (на 5,8% вище у порівнянні з прототипом) процент виходу вітаміну D₃ в умовах промислового виробництва.