

Фомина Лариса Валерьевна,
к.х.н., доцент, Ангарский государственный технический университет,
e-mail: flvbaan@mail.ru

Зачиняев Максим Владимирович,
магистрант, Ангарский государственный технический университет,
e-mail: maks-0905@mail.ru

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ХОЛИНХЛОРИДА

Fomina L.V., Zachinyaev M.V.

METHODS FOR OBTAINING CHOLINCHLORIDE

Аннотация. Проанализированы условия и параметры промышленных способов получения холинхлорида. Синтез холинхлорида высокой степени чистоты с выходом, близким к теоретическому, ведут при умеренных давлениях, температурах 30-100 °С в системах газ-жидкость, жидкость-жидкость.

Ключевые слова: холинхлорид, холин, триметиламин, этиленоксид, этиленхлоргидрин, дихлорэтан, синтез, технология.

Abstract. The conditions and parameters of industrial methods for the production of choline chloride are analyzed. The synthesis of high purity choline chloride with a yield close to theoretical is carried out at moderate pressures, temperatures of 30-100 °C in gas-liquid, liquid-liquid systems.

Keywords: choline chloride, choline, trimethylamine, ethylene oxide, ethylene chlorohydrin, dichloroethane, synthesis, technology.

Холинхлорид (XX) – органическое соединение, четвертичная аммониевая соль, состоящая из катиона холина и хлорид-аниона, – хлорид триметил-2-гидроксиэтиламмония, формула которого $[(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+\text{Cl}^-$. Является бифункциональным соединением: содержит функциональную группу четвертичного аммония и гидроксильную группу. Холин (гидроксид триметил-2-гидроксиэтиламмония) в живой природе содержится в тканях растений, животных, микроорганизмах [1], предшественник ацетилхолина – одного из важнейших химических передатчиков нервных импульсов, липотропное вещество, предотвращающее жировое перерождение печени. В организмы животных и человека холин должен поступать с пищей, так как его синтез самим организмом ограничен. На основе XX выпускают лекарственные препараты в виде порошка и 20 %-ного водного раствора [2, 3].

Кроме выпуска лекарственных препаратов [3] XX находит применение по следующим направлениям: 1) в животноводстве – входит в состав кормовых добавок [4]; 2) хорошо зарекомендовал себя, как безопасный и эффективный стабилизатор глин в составе буровых растворов в нефтегазодобывающей промышленности [5]; 3) в составе глубоких эвтектических растворителей (deep eutectic solvents, DESs), используемых при введении ионов металлов в раствор для осаждения, растворения, обработки, извлечения металлов, при переработке оксидов металлов [6]; 4) в составе DESs, применяемых в качестве каталитических комплексов и сред синтеза органических веществ [6]; 5) в составе DESs

при извлечении органических компонентов из природных и промышленных смесей [6, 7], при обработке табачных материалов [8]; 6) в составе ингибитора коррозии для обеспечения антикоррозионного эффекта на металлической поверхности, находящейся в контакте с насыщенной кислородом нефтепромысловой жидкостью [9]; 7) в составе модифицированных неформальдегидных реагентов для обработки хлопковых тканей и придания им износостойкости [10].

На Российском рынке ХХ для выпуска кормовых добавок представлен поставками из Китая (98 %). Общий тоннаж в 2016 году составил порядка 18,8 тыс. тонн. По итогам первого полугодия 2017 года объем импорта ХХ для кормов увеличился на 50 % по сравнению с аналогичным периодом 2016 года [11]. В 2021 году мировой рынок ХХ составлял 494,4 миллиона долларов и достигнет к 2031 году 916,9 миллионов долларов. Рост мирового рынка холинхлорида обусловлен увеличением использования ХХ в отраслях личной гигиены и конечного фармацевтического применения [12]. В связи с востребованностью ХХ и разнообразными направлениями его применения интерес представляет организация синтеза ХХ в России, так как его выпуск в РФ приостановлен с 2000-х гг. [13].

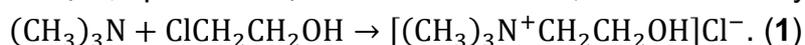
Все существующие промышленные методы получения холина и его солей представлены преимущественно патентной информацией. Большинство описанных в литературе синтезов ХХ основаны на взаимодействии триметиламина (ТМА) с этиленхлоргидрином (ЭХГ) или с окисью этилена (ОЭ) и хлороводородом. Цель данной работы – провести сравнительный анализ промышленных методов синтеза ХХ.

Основная сложность существующих промышленных методов получения холина и его солей [14] заключается в высоких требованиях, предъявляемых к чистоте целевого продукта, используемого преимущественно в качестве компонента кормов. Для того чтобы получить продукт, отвечающий всем требованиям со стадии синтеза, без дополнительной очистки, нужно применять исходные реагенты высокой чистоты и точно соблюдать условия процесса. Промышленные методы получения холинхлорида базируются на химических превращениях между ТМА и ЭХГ, ТМА и ОЭ в присутствии HCl, ТМА и дихлорэтаном (ДХЭ) и гидроксидом натрия. В таблице 1 приведены физико-химические свойства основных реагентов – участников синтеза ХХ.

В патенте [15] предложен следующий способ получения ХХ. Газообразный ТМА вводят в нагретый до 80 °С и заранее загруженный этиленхлоргидрином сосуд при нормальном давлении, где он абсорбируется. Неабсорбированная часть ТМА переходит во второй сосуд и полностью поглощается в нём ещё одной загрузкой ЭХГ. Введение ТМА заканчивают, когда в первом сосуде прекращается абсорбция с ЭХГ-ом. После охлаждения смеси, ее фильтруют. Фильтрат возвращают в первый сосуд, и его первоначальный объем восстанавливают свежим ЭХГ. Далее ТМА направляют во второй сосуд на абсорбцию,

а неабсорбированную часть – в первый. Процесс ведут, пока абсорбция полностью не прекратится во втором сосуде. После чего смесь охлаждают, фильтруют. Фильтрат возвращают во второй сосуд и его первоначальный объем пополняют свежим ЭХГ. Абсорбцию ведут таким образом, чтобы сосуды использовались попеременно.

В другом патенте [19] представлен способ получения ХХ в водном растворе ТМА: 25 %-ный раствор ТМА нагревают до 90 °С и загружают с одной стороны дозирующего устройства, а ЭХГ с другой. Дозирующее устройство настраивают так, чтобы соотношение ЭХГ к ТМА было 1:1,06. Длина трубки, из которой состояло дозирующее устройство, была такова, что время контакта реагента в зоне реакции составляло около двух минут, этого времени было достаточно для завершения реакции. Было обнаружено, что водный раствор, который был собран в приёмнике, представлял собой 45 %-ный раствор ХХ. Химическая реакция, протекающая в этих синтезах, описывается уравнением:



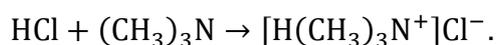
В методах получения ХХ на основе ОЭ [11, 12, 16] нужно сначала, чтобы ТМА вступил в реакцию с ОЭ, и получился холин, а затем действием соляной кислоты получают ХХ. Суммарная реакция синтеза:



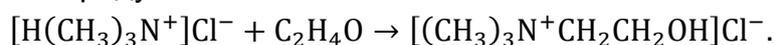
Разновидностью данного метода является синтез, в котором получают ХХ взаимодействием ОЭ с гидрохлоридом ТМА:



На сайте компании Johnson Matthey Davy Technologies представлена лицензия получения ХХ на основе ОЭ [20]. Реакционная система по получению ХХ состоит из единого непрерывного потока реагентов, проходящего последовательно через два реактора. На первой стадии (реактор 1) водный раствор HCl и безводный жидкий ТМА экзотермически реагируют с получением гидрохлорида ТМА:

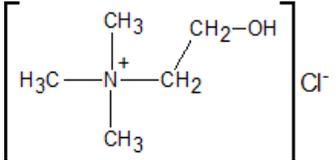
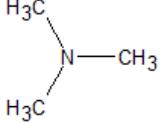
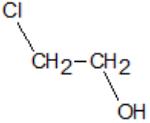
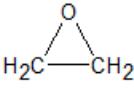
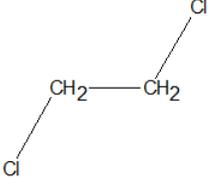


На второй стадии (реактор 2) гидрохлорид ТМА смешивается с чистым жидким ОЭ, в результате чего происходит ещё одна экзотермическая реакция с получением конечного продукта ХХ:



Затем продуктовая смесь проходит стадию очистки и концентрирования. Избыток ТМА, воды и органических примесей удаляют из неочищенного продукта, а при последующем нагревании раствор концентрируется путем выпаривания. Извлеченный ТМА возвращают на стадию синтеза ХХ. При хранении в ХХ дозируют химические вещества, регулирующие pH конечного продукта, предотвращающие окисление и сохраняющие его цвет.

Таблица 1 – Физико-химические свойства реагентов [16-18]

XX	ТМА	ЭХГ	ОЭ	ДХЭ
Химическая формула				
$[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]\text{Cl}^-$	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
Структурная формула				
				
Молекулярный вес, г/моль				
139,62	59,11	80,52	44,05	98,95
Температура плавления, °С				
302 (разлагается)	-117,1	-69	-111,3	-35,36
Температура кипения, °С				
-	2,9	128,7	10,7	83,47
Плотность чистого вещества, г/см ³				
1,1	0,6320	1,205	0,8824 (при 10 °С)	1,253
Растворимость в воде, г/л				
>650	410	100	Смешивается	870

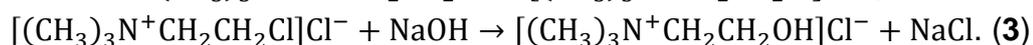
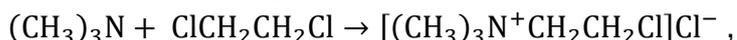
Синтез ХХ путем взаимодействия гидрохлорида триметиламина и окиси этилена в жидкой фазе, предложенный в патенте [21], протекает в двух последовательно расположенных реакторах согласно уравнению:



Данный способ заключается в том, что гидрохлорид триметиламина подвергают взаимодействию с окисью этилена в жидкой фазе при 60-80 °С, повышенном давлении, с перемешиванием. Затем полученную реакцию смесь нагревают при температуре, не ниже 80 °С и давлении 12 кгс/см², без перемешивания для доведения реакции до конца и разложения промежуточно образующегося ЭХГ. После устранения избытка ОЭ получают бесцветный раствор ХХ.

В патенте [22] представлен способ получения холинового основания с последующей нейтрализацией, верхний предел которой около 95 %. К 236 частям 25 %-ного раствора ТМА при 30 °С добавляют 40 частей ОЭ. Затем смесь перемешивают до тех пор, пока реакция практически не завершится, поддерживая температуру ниже 30 °С. Изобретение интересно тем, что полученный водный раствор холина можно непосредственно использовать для приготовления его различных солей путём нейтрализации соответствующей кислотой. При получении холина путем смешивания ТМА и ОЭ, было обнаружено, что использование двухэтапной процедуры нейтрализации, позволяет получить продукт высокого качества. В этом изобретении холин сначала частично нейтрализуют, а затем непрореагировавший ТМА удаляют вакуум-дистилляцией, а оставшееся холиновое основание нейтрализуют. По данному методу также заявлено получение и других солей на основе холина, таких как: монохолинфосфат, холина стеарат, дихолинфолат и др.

Известен способ получения ХХ [23], заключающийся во взаимодействии ТМА и ДХЭ при нагревании с последующим омылением щелочью:



В автоклав загружают 1980 г ДХЭ и 1180 г ТМА, смесь нагревают до 90 °С и выдерживают 4 часа. Затем в реакцию смесь добавляют раствор 795 г едкого натра в 1600 мл воды и выдерживают 2 часа при температуре 100 °С. Получают 5500 г раствора, содержащего 2780 г ХХ.

Анализ рассмотренных способов получения ХХ позволяет сделать следующие выводы: осуществляемые в реакторах процессы являются гомогенными гомофазными (жидкость / жидкость) или гомогенными гетерофазными (газ / жидкость); температурный интервал ведения синтеза составляет 30-100 °С; давление в аппаратах порядка 1-12 атм; базовый компонент синтеза для всех процессов – ТМА (применяют в разных фазовых состояниях); вторые компоненты – ЭО, ЭХГ, ДХЭ; дополняющие компоненты – HCl, NaOH. В таблице 2 представлена консолидированная информация по рассмотренным способам синтеза ХХ.

Таблица 2 – Условия и параметры процесса синтеза ХХ

Номер реакции	1		2		3
Фазовое состояние	Ж – Ж	Ж – Г	Ж – Ж	Ж – Ж	Ж – Ж
Основной аппарат	РИВ	Абсорбер	РИС-П	РИС-Н, РИВ	Автоклав
Температура, °С	90	80	30	60-80	90-100
Давление, атм	1	1	> 1	≈ 12	> 1
Состояние ХХ	Раствор, 45 %	Кристаллы	Кристаллы	Раствор, 70 %	Раствор, 50 %
Выход ХХ, %	90-100	≈ 100	≈ 100	70	≈ 100
Чистота продукта, %	≥ 98	Высокая	Высокая	≥ 99,5	–
Литература	[19]	[15]	[22]	[21]	[23]

ХХ выпускается в виде 70 и 75 % -ных растворов, а также в виде кристаллического вещества [14, 24]. Процесс ведут как периодически, так и непрерывным способом. Время протекания основной реакции варьируется в широких пределах: от нескольких минут до десятков часов в зависимости от технологического режима. Выход продукта во всех рассмотренных способах высокий. Чистоту продукта обеспечивают качеством исходного сырья, ведением синтеза в две стадии, применением дополнительных методов очистки продуктовой смеси.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биология: Энциклопедия / Под ред. М.С. Гиларова. – Текст : непосредственный. – М.: Большая Российская энциклопедия, 2003. – 864 с.
2. Лекарственные средства: свойства, применение, противопоказания. Справочник / Под ред. М.А. Ключева. – Текст : непосредственный. – Красноярск: редакционно-издательский центр «Гротеск», 1993. – 576 с.
3. Холина хлорид (Cholini chloridum) [Электронный ресурс] // Регистр лекарственных средств России (РЛС). – Текст : электронный. URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/xolina-xlorid-1726> (дата обращения: 1.03.2023).
4. Холин хлористый: свойства и применение [Электронный ресурс] // Система оптимум. – Текст : электронный. URL: <https://www.systopt.com.ua/ru/article-holyn-hloristyj-svojstva-y-primenenye> (дата обращения: 1.03.2023).
5. Какие преимущества у холинхлорида по сравнению с другими стабилизаторами глин. [Электронный ресурс] // МАС АЛЬБИОН. – Текст : электронный. URL: <https://albionchem.ru/news/19878/> (дата обращения: 1.03.2023).
6. **Emma L. Smith.** Ryder Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications / Emma L. Smith, Andrew P. Abbott, and Karl S. Ryder. – Текст : электронный // Chem. Rev. – 2014, 114. – P. 11060–11082. – URL: [dx.doi.org/10.1021/cr300162p](https://doi.org/10.1021/cr300162p) (дата обращения: 01.05.2023).

7. **Usman, M.A.** Binary mixtures of choline chloride-based deep eutectic solvents as green extractants for the extraction of benzene from n-hexane / Usman M. A., Fagoroye O. K., Ajayi T. O. et al. – Текст : электронный // Applied Petrochemical Research. – 2021. – Vol. 11. – P. 165–182. URL: <https://doi.org/10.1007/s13203-021-00270-2> (дата обращения: 09.03.2023).

8. **Заявка 2015125059 Российская Федерация, МПК А24В 15/18.** Обработка табачного материала / Коатс С. [и др.] (GB); заявитель Бритиш Америкэн Тобэкко (ИНВЕСТМЕНТС) ЛИМИТЕД (GB); заяв. 25.11.2013; опубли. 10.01.2017, Бюл. № 01; приоритет 26.11.2012 (GB) 1221209.8. 2 с. URL: https://www.fips.ru/ofpstorage/Doc/IZPM/RUNWA/000/002/015/125/059/A_20161228_2015125059/document.pdf (дата обращения: 19.03.2023).

9. **Заявка 2017143409 Российская Федерация, МПК С23F 11/10.** Составы ингибитора коррозии / Хетчмен К. (GB); заявитель Родиа Операсьон (FR); заявл. 12.05.2016; опубли. 17.06.2019, Бюл. № 17; приоритет 13.05.2015 (US) 62/160,837. 2 с. URL: https://www1.fips.ru/ofpstorage/Doc/IZPM/RUNWA/000/002/017/143/409/A_20190617_2017143409/document.pdf (дата обрац.: 19.03.2023).

10. **Application MX20200002778 (A), Int. Cl. D06M15/39; D06M101/06.** Improving the balance of durable press properties of cotton fabrics using non-formaldehyde technology / Greeson Jr Harold Kenneth (US) et al.; Applicant(s) Cotton INC (US) ; Int. Filing Date 12.03.2020 ; Int. Publication Date 06.11.2020. 61 p. URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=MX&NR=2020002778A&KC=A&FT=D&ND=3&date=20201106&DB=&locale=en_EP (дата обращения: 19.03.2023).

11. Обзор рынка холинхлорида [Электронный ресурс] // МАС АЛЬБИОН. – Текст : электронный. URL: <https://albionchem.ru/news/18215/> (дата обращения: 1.03.2023).

12. Insights on the Choline Chloride Global Market to 2031 (Информация о мировом рынке хлорида холина до 2031 года) [Электронный ресурс] // Research and Markets (Исследования и рынки). – Текст : электронный. URL: <https://www.globenewswire.com/en/news-release/2023/01/06/2584248/28124/en/Insights-on-the-Choline-Chloride-Global-Market-to-2031-Increasing-Use-of-Choline-Chloride-in-Personal-Care-and-Pharmaceutical-End-Use-Industries-Drives-Growth.html> (дата обращения: 1.04.2023).

13. Каталог продукции ООО «Химпром», г. Кемерово. Инт-т ресурс: https://extream.ru/PRO-DUKTSIYA_4.htm (дата обращения: 25.10.18).

14. Холинхлорид. Свойства, применение, методы получения. Обзор патентной и журнальной литературы за период 1950-1983 гг. / Составители: Л.А. Лаврентьева, С.А. Поддубная, Н.А. Уринг. – Текст : непосредственный. – М.: Научно-исследовательский институт технико-экономических исследований, 1984. – 26 с.

15. Patent US 2655541, Cl. 260-576.6. Preparation of choline chloride / Heinrich Hopff, Ludwigshafen (Rhine), and Karl Vierling, am Muehlrain, Neckargemuend (Germany); Applicant(s) Heinrich Hopff, Karl Vierling; Int. Filing Date 13.10.1949; Int. Publication Date 13.10.1953. A priority 14.10.1948 (Germany) Serial № 121222. 1 p.

16. Холинхлорид [Электронный ресурс] // Информация по химической безопасности от межправительственных организаций. – Текст : электронный. URL: <https://web.archive.org/web/20170712141325/http://www.inchem.org/documents/sids/sids/67481.pdf> (дата обращения: 1.04.2023).

17. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей. Том I. Органические вещества. / Под ред. Н.В. Лазарева и Э.Н. Левиной. Текст : непосредственный. – Л.: Химия, 1976. – 592 с.

18. Химическая энциклопедия. Том III. / Под ред. И.Л. Кнунянц. – Текст : непосредственный. – М.: Большая Российская энциклопедия, 1992. – 639 с.

19. **Application 2623901 US, Int. Cl.**; Production of choline chloride / Howard C. Klein (US), Roland Kapp, Newark, N.J.; Current Assignee Nopco Chemical Company; Int. Filing Date 28.01.1950; Int. Publication Date 30.12.1952, Serial № 141,152. 3 p. URL: <https://patents.google.com/patent/US2623901A/en> (дата обрац.: 01.03.2023).

20. Лицензированные процессы: холинхлорид // Johnson Matthey Davy Technologies. Текст : электронный. URL: <http://www.davyprotech.com/what-we-do/licensed-processes-and-core-technologies/licensed-processes/choline-chloride/specification/> (дата обращения: 1.03.2023).

21. **Патент 478463 СССР, М. Кл. C07c87/30.** Способ получения хлористого холина / Кирилл Ван Эйген; Заявитель «Юшб Юнион Шимик – Хемише Бедрижвен А.О.» (Бельгия); заяв. 19.10.65; опубл. 25.07.75, Бюл. № 27. 2 с. URL: <https://patents.su/2-478463-sposob-polucheniya-khloristogo-kholina.html>

22. **Application 2774759 US, Int. Cl.**; Preparation of choline base and choline salts / Eben G. Blackett (US), Arnold J. Soliday (US); Current Assignee Wyeth Holdings LLC; Int. Filing Date 06.01.1955; Int. Publication Date 18.12.1956, Serial № 480268; 2 p. URL: <https://patents.google.com/patent/US2774759A/en> (дата обращения: 01.03.2023).

23. **Патент 176591 СССР, МПК C07c.** Способ получения холинхлорида / Алексеев Н.Ф. и др.; Заявитель Кемеровский научно-исследовательский институт химической промышленности; заяв. 18.1.1965; опубл. 17.11.1965; Бюл. № 23. 1 с.

24. **Юрченко И.В.** Получение холинхлорида / И.В. Юрченко, Л.В. Фомина. Текст непосредственный. – Текст : непосредственный // Вестник АНГТУ. – 2018. – № 12. – С. 136-141.