



POPIS VYNÁLEZU

233 155

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita

(22) Přihlášeno 03 08 83

(21) (PV 5765-83)

(51) Int. Cl.³ C 07 H 5/06

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 01 12 86

(75)

Autor vynálezu

ŠTURC ANTONÍN ing.,
SMRŽ RUDOLF ing. CSc.,
VOLF JIŘÍ ing. CSc.,

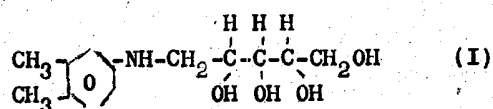
BEDRNÍK VÁCLAV ing., PRAHA
RYBA FRANTIŠEK ing., OLOMOUC

(54) Způsob výroby 1-deoxy-1-((3,4-dimetylfenyl)amino)-d-ribitolu

Využití katalyzátoru Raneyova

niklu ve výrobě vitamínu B₂.

Tlakovou hydrogenací se vyrábí meziprodukt syntézy, 1-deoxy-1-((3,4-dimetylfenyl)amino)-d-ribitol I:

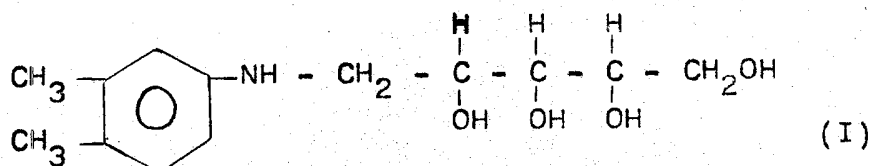


Vynález umožňuje oproti dosud známým výrobním postupům úspory katalyzátoru a snižuje pracnost výroby.

Podle vynálezu se užívá v diskontinuálních hydrogenacích opakovaně počáteční vysoká násada katalyzátoru Raneyova niklu.

Poměr váhového množství vlhkého kontaktu ku váze ribózy je 1 až 7, s výhodou 2 až 3. Jen tak vysoké násady katalyzátoru zajistí, že aktivita opakovaným užitím jen málo klesá, kontakt lze využít např. pro více jak 12 hydrogenací za sebou a na váhovou jednotku katalyzátoru se vyrobí více produktu než podle nynějších technologií.

Vynález se týká způsobu výroby látky o vzorci I,
1-deoxy-1-((3,4-dimetylfenyl) amino)-d-ribitolu, důležitého
meziproduktu syntézy vitamínu B₂.



Vynález umožňuje oproti dosud známým výrobním postupům
úspory katalyzátoru a snižuje pracnost výroby.

Výroba meziproduktu I, dříve nazývaného 3,4-dimetylfenyl-
d-ribamin, je obecně známá. Vychází se z d-ribózy a 3,4-xyli-
dinu, popř. 4-nitro-o-xylénu, nebo se předem kondenzací při-
pravuje ribozid. Výchozí látky se v roztocích hydrogenují
většinou na katalyzátoru Raneyův nikl. Podle patentových spisů
(US 2477560, Jap. 6665 (64), ČS 116812, POL. 222287 T) se zpra-
covává ribóza z redukce ribonolaktonu, nověji se získává ribóza
epimerizací arabinózy (DOS 2923266, 2923268, Eur. Pat. Appl.
20959, 46495).

Katalytická tlaková redukce vyžaduje poměrně vysoké násady
katalyzátoru Raneyova niklu. Podle aktivit a podmínek reakcí
je nutno užívat asi 0,2 až 1,0 kg vlhkého katalyzátoru na kg ri-
bózy, popř. lze přidávat katalyzátor použitý nebo regenerovaný.
Za popsanych podmínek hydrogenací se katalyzátory značně
dezaktivují.

Jsou známy různé, obecné způsoby regenerací katalyzátoru
Raneyův nikl. Podle patentových spisů (DOS 2362255, Jap. Ko-
kai 7466,000, 76,112495, 7486,290) se regeneruje alkáliemi.
Podle Jap.pat. spisu 76,112495 byl užit též borohydrid.
Katalyzátor užívaný pro hydrogenaci invertního cukru bylo možno

aktivovat práškovým hořčíkem v okyselené směsi s cukrem (Austr. pat. spis 454,487). Byly navrženy aktivace karboxylovými kyselinami a hydroxidy alkalických kovů (DOS 2147644, US pat. spis 3796670). Regeneraci použitého katalyzátoru lze rovněž docílit tím způsobem, že se přidá k výchozí slitině při přípravě katalyzátoru. (Jap. pat. spis 7684,792).

Jsou známy závislosti aktivit katalyzátorů na obsazích vodíku, byla navržena aktivace Raneyova niklu odstraňováním vodíku (Belg. pat. spis 620574).

Při výrobě vitamínu B₂ tvoří katalyzátor značnou část výrobních nákladů. Využitý katalyzátor lze regenerovat a vracet do výroby, aktivace nebývají však úplné a nastávají též manipulační ztráty. Je nutné doplňování čerstvým katalyzátorem a naopak část použitého Raneyova niklu je nutno z výroby vyřadit. Spotřeba Raneyova niklu (popř. výchozí slitiny) vztažená na jednotku produkce je vysoká. Nepříznivá je vysoká pracnost při regeneracích a nebezpečnost při manipulacích s pyroforickým katalyzátorem.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob výroby 1-deoxy-1-((3,4-dimetylfenyl)amino)-d-ribitolu podle vynálezu, kdy se v diskontinuální katalytické hydrogenační kondenzací ribózy s 3,4-xylidinem, nebo 4-nitro-o-xylénem, za zvýšeného tlaku vodíku a za zvýšené teploty, využívá Raneyova niklu jako katalyzátoru. Proces se vyznačuje tím, že množství katalyzátoru je v hmotnostním poměru k ribóze 1 až 7:1, s výhodou 2 až 3:1. Vysoké množství katalyzátoru zajistí, že první jeho násadu lze opakovaně využívat v dalších hydrogenacích a katalyzátor málo ztrácí aktivitu. Způsob podle vynálezu je platný pro známé a využívané podmínky syntézy meziprojektu I.

Z měření reakčních rychlostí bylo zjištěno, že při násadách katalyzátoru menších, nebo max. rovných hmotě ribózy nastává (podle podmínek) ztráta aktivity po jednom užití o jednu až dvě třetiny původní hodnoty. Bylo objeveno, že při vyšších násadách Raneyova niklu (např. při hmotnostním poměru katalyzátoru ku ribóze rovném 1 až 3, při obvykle užívaných výchozích koncentracích ribózy do 10 % hmotnostních) zůstává aktivita více zachována a klesá s počtem hydrogenací jen mírně. Při násadách podle vynálezu lze uskutečnit s jednou várkou katalyzátoru např. více jak 20 hydrogenací. Není nutno přidávat

čerstvý, nebo regenerovaný katalyzátor. Vzhledem k vysokému počtu operací, které jsou v zásadě umožněny neobvykle vysokou násadou Raneyova niklu, vyrobí se na jednotku katalyzátoru (popř. vých. slitiny) vysoké množství produktu. Tím jsou dány úspory surovin proti současně známým výrobním postupům. Využitý katalyzátor je možno vyřadit (popř. i regenerovat).

Novost postupu podle vynálezu je ve využívání vysokých násad Raneyova niklu, čímž se otevírá možnost jeho mnohonásobného využití. Postup je protichůdný proti známé praxi v katalýze, kdy bývá snaha o snižování násad katalyzátorů.

Experimentálně zjištěná zákonitost je taková, že stupeň dezaktivace při vysokém hmotnostním poměru katalyzátoru ku substrátu je malý, se zmenšujícím se popsaným poměrem je vyšší a při jistém malém poměru katalyzátor prakticky nedostačuje.

Zvláště výhodný je tento způsob výroby při aplikaci 4-nitro-o-xylénu. Vysokým množstvím katalyzátoru se přednostně zajistí vysoká reakční rychlost pro redukci nitroskupiny, též jen s malou ztrátou aktivity při opakovaném užití katalyzátoru. Neprobíhají také tolik nežádoucí vedlejší reakce.

Pomocí experimentů v míchaném laboratorním autoklávu se prokázalo, že dezaktivace při nižších poměrech katalyzátoru ku substrátu není dána kvalitou zpracovávaných látek. Aktivity jsou dány pravděpodobně stavem vodíku na katalyzátoru za spolupůsobení reakčního prostředí.

Znamé, nebo využívané podmínky syntézy meziproduktu I znamenají např.:

- a) Je možno využívat surovin různých kvalit a původu (ribóza čistá, ribóza v roztoku po elektroredukci ribonolaktonu, produkt z epimerizace arabinózy, lze užit ribozidů a jejich známých komplexních solí např. sírany, kyselinu boritou, místo xylidinu je možno využívat 4-nitro-o-xylén.
- b) Jako reakční prostředí slouží vodné, vodně-organické roztoky, popř. se za přítomnosti pufrů upravuje hodnota pH. S výhodou se pracuje s vodně-metanolickými roztoky, pH má hodnotu 5 až 9, s výhodou 6 až 7.
- c) Je možno aplikovat nebo udržovat přebytek některé z komponent reakce (cukr, xylidin nebo nitroxylén). Výhodný je konečný molární poměr 1 : 1.

- d) Používané koncentrace jsou dány optimalizačními parametry jako: rozpustnost produktu, regenerace metanolu, selektivita reakce, návaznosti na předchozí a následující stupeň atd. Obvykle se zpracovávají roztoky o výchozí koncentraci ribózy do 10 % hmotnostních.
- e) Hydrogenuje se při teplotách do 100 °C, za tlaků např. do 20 MPa, s výhodou se pracuje při 40 až 85 °C a za tlaků např. 3 až 6 MPa. Výhodné je částečně adiabatické vedení reakce při použití nitroderivátů.
- f) Katalyzátor Raneyův nikl může být různé provenience, s výhodou se aplikuje nejaktivnější, čerstvý, rychle sedimentující, připravovaný ze slitiny s obsahem 50 % hliníku o zrnění pod 0,1 mm.
- g) Proces se sleduje např. manometricky, potřebné reakční časy jsou závislé na množství katalyzátoru, počtu operací a podmínkách reakce. Časy jsou v rozmezí např. 10 min. až 3 hod. S výhodou, zvláště za přítomnosti kyselin nebo kyselých solí se volí časy kratší než hodina. S výhodou se nechává katalyzátor v autoklávu sedimentovat a se zbytkem reakčního roztoku se užíje pro následující výrobní várku. Malé ztráty aktivit lze případně kompenzovat přidavky čerstvého nebo regenerovaného Raneyova niklu.
- h) Příkon míchání je třeba dostatečně dimenzovat.

Výhody postupu podle vynálezu jsou v nízkých nákladech na katalyzátor, dosahuje se vyšších výtěžků produktu a snižuje se pracnost ve výrobě.

Bližší podrobnosti postupu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů, které tento způsob pouze ilustrují, ale neomezuji.

Příklad 1

Roztok ribózy upravený po elektroredukci ribonolaktonu na hodnotu pH 6 (obsahující 5,72 g redukujících cukrů, z toho bylo asi 90 % ribózy, dále byl přítomen síran sodný, kys. boritá, ribonan sodný, ribitol a další látky) o objemu 78,6 ml byl přehřát na 70 °C a vlit do autoklávu. Násada katalyzátoru Raneyova niklu 15 g byla spláchnuta do autoklávu 65 ml vody a na konec byl přilít roztok 6 g xylidinu v 56 ml metanolu.

Katalyzátor byl připraven ze slitiny s polovičním obsahem niklu, zrnění bylo pod 0,05 mm.

Po přidání katalyzátoru byla do 4 min. zahájena hydrogenace, po třicetiminutovém procesu za teplot do 85 °C a za tlaků

5 až 6 MPa se nechal Raneyův nikl v autoklávu sedimentovat, roztok byl odtažen a zfiltrován (malé množství strženého katalyzátoru bylo vráceno do autoklávu). Do 30 min. po ukončení předchozí hydrogenace začala další. Po 8 hydrogenacích bylo přerušeno 15 hodin (sediment katalyzátoru byl pod tlakem vodíku) a znovu se hydrogenovalo 3x. Hydrogenace trvaly 30 až 50 min., katalyzátor byl ještě využitelný. Průměrný výtěžek produktu I, počítáno na obsah redukujících cukrů, byl 77,7 %.

Příklad 2

Roztoky ribózy, podobně jako v příkladu 1, s obsahem 10,5 g redukujících cukrů, o objemech 139 ml, byly opakovaně hydrogenovány s 8,9 g xylidinu ve 42 ml metanolu. Bylo užito 20 g katalyzátoru podle příkladu 1, stáří katalyzátoru bylo však 2 měsíce.

Hydrogenovalo se celkem 13x, reakce trvaly 40 až 75 min. Po pěti prvních várkách trvalo přerušeno 14 hodin. Po deváté hydrogenaci bylo přidáno 2 g čerstvého katalyzátoru. Výtěžky reakcí s počtem opakování mírně klesaly. Průměrný výtěžek produktu I, počítán z obsahu redukujících cukrů, byl 74 %.

Příklad 3

Podobně jako v příkladech 1 a 2 se hydrogenovalo vždy 139 ml vodného roztoku redukujících cukrů s obsahem 9,6 g, s 8,6 g xylidinu v 55 ml metanolu.

Katalyzátor byl vyroben ze slitiny, která obsahovala asi 40 % niklu, zrnění bylo pod 0,25 mm. Navážka vlhkého katalyzátoru byla 20 g.

Významný pokles aktivity byl pozorován až asi po 9 hydrogenacích. Dvanáct hydrogenací, včetně přestávek, trvalo 12,5 hodiny. Další dvě redukce byly po 38 hodinách pauzy, katalyzátor byl stále vhodný pro další využití. Výtěžek produktu I, vztažen na obsah redukujících cukrů, činil 72,3 %.

Příklad 4

Roztok ribózy, podobně jako v příkladu 1, s obsahem 8 g redukujících cukrů ve 120 ml roztoku byl přilít (bez ohřevu) do autoklávu ke 16 g katalyzátoru, který měl přibližně poloviční

aktivitu než Raneyův nikl užitý v předchozích příkladech. Tento katalyzátor byl vyroben ze slitiny o zrnění pod 1,3 mm. Po přilití 8 g 4-nitro-o-xylénu v 62 ml metanolu se hydrogenovalo 60 min., podobně jako v předchozích příkladech, celkem 8x.

Výtěžek produktu I, počítán z obsahu redukujících cukrů, byl 69 %.

Příklad 5

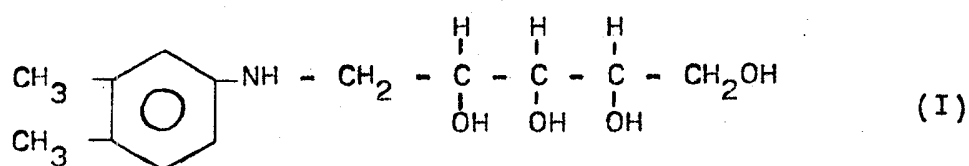
Vodně-metanolické roztoky ribózy, podobně jako v příkladu 1, obsahující 4 kg redukujících cukrů, byly po předehřívání opakovaně hydrogenovány s ekvivalentními množstvími xylidinu. Objemy reakčních suspenzí byly asi 100 litrů.

S násadou 12 kg vlhkého katalyzátoru Raneyova niklu dle příkladu 4 se uskutečnilo 24 hydrogenací.

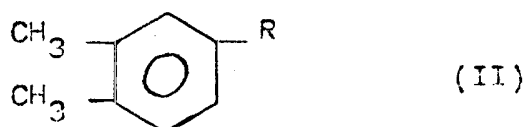
Výtěžek produktu I, vztažen na obsah redukujících cukrů, byl 73 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 1-deoxy-1-((3,4-dimetylfenyl)amino)-d-ribitolu, vzorce I



diskontinuální katalytickou hydrogenační kondenzací ribózy se substituovaným α -xylénem vzorce II,



kde R značí aminoskupinu nebo nitroskupinu, za zvýšeného tlaku a teploty, v přítomnosti Raneyova niklu jako katalyzátoru, vyznačující se tím, že množství katalyzátoru je v hmotnostním poměru k ribóze 1 až 7:1, s výhodou 2 až 3:1.