



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 C 91/10

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

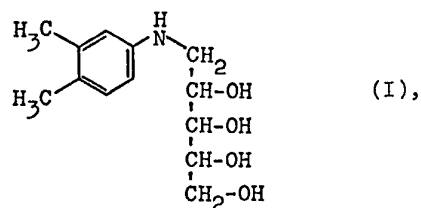
623 300

⑳ Gesuchsnummer:	16098/76	㉗ Inhaber:	BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen a.Rh. (DE)
㉑ Anmeldungsdatum:	21.12.1976	㉘ Erfinder:	Dr.chem. Herbert Scholz, Ludwigshafen (DE)
㉓ Priorität(en):	24.12.1975 DE 2558515 24.12.1975 DE 2558516	㉙ Vertreter:	Brühwiler & Co., Zürich
㉔ Patent erteilt:	29.05.1981		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	29.05.1981		

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von N-(3,4-Dimethylphenyl)-D-ribamin.**

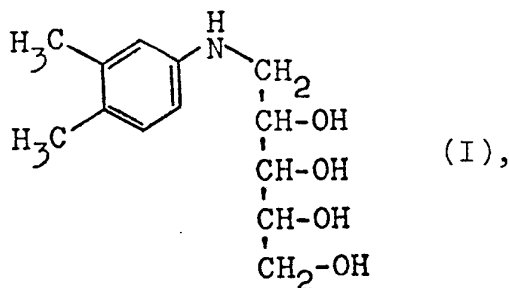
⑤⑦ N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin der Formel I wird durch katalytisches Hydrieren von einem Gemisch von 3,4-Dimethylanilin und/oder 3,4-Dimethylnitrobenzol und einem D-Ribonsäurederivat oder von D-Ribonsäure-3,4-dimethylanilid hergestellt. Die Hydrierung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von über 100 bis 155°C.

Die erhaltene Verbindung ist ein Zwischenprodukt für die Herstellung von Vitamin B₂.

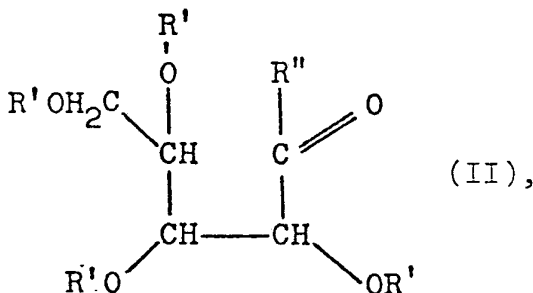


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin der Formel I



dadurch gekennzeichnet, dass man ein Gemisch aus 3,4-Dimethylanilin und/oder 3,4-Dimethylnitrobenzol und einem D-Ribonsäurederivat der Formel II

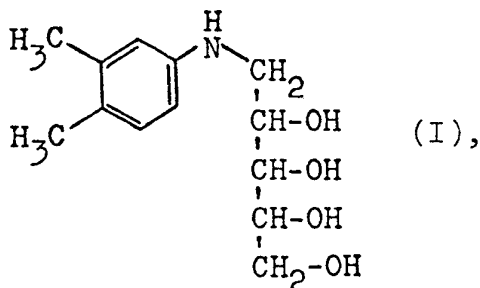


worin die Reste R' Wasserstoffatome oder einer der Reste R' zusammen mit R'' eine Einfachbindung, R'' eine Hydroxylgruppe, ein R'''-O-Rest oder zusammen mit einem Rest R' eine Einfachbindung und R''' ein gegebenenfalls durch Hydroxylgruppen substituierter Kohlenstoffrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von über 100 bis 155° C katalytisch hydriert.

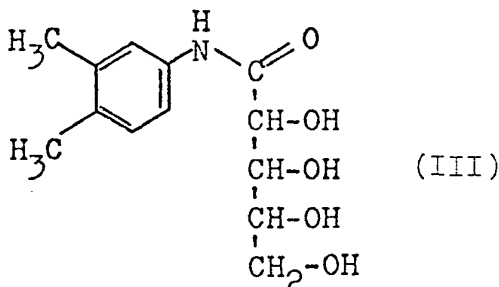
2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung mit Katalysatoren vornimmt, die Kupferoxid und/oder Kupfer enthalten.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als D-Ribonsäurederivat das D-Ribonsäure-γ-lacton verwendet.

4. Verfahren zur Herstellung von N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin der Formel I



dadurch gekennzeichnet, dass man D-Ribonsäure-3,4-dimethylanilid der Formel III

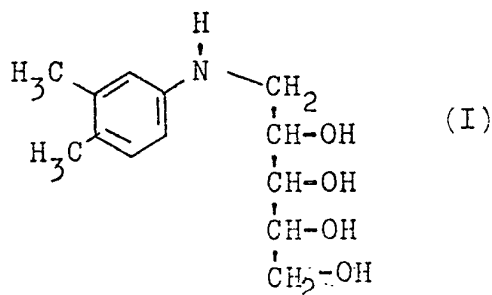


2

in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von über 100 bis 155° C katalytisch hydriert.

5. Verfahren nach Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung mit Katalysatoren vornimmt, die Kupferoxid und/oder Kupfer enthalten.

Diese Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin der Formel I



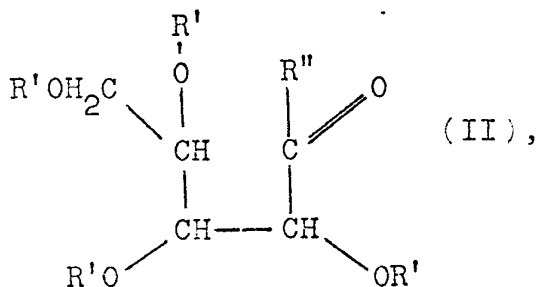
N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin, ein wichtiges Zwischenprodukt für die Herstellung von Vitamin B2, lässt sich z. B. nach einem in der US-PS 2 384 105 beschriebenen Verfahren durch Umsetzung von D-Ribose und 3,4-Dimethylanilin und anschließender katalytischer Hydrierung bei Temperaturen bis 100° C herstellen. Da D-Ribose bekanntlich schwer zugänglich ist, wird nach dem Verfahren der US-PS 2 411 611 3,4-Dimethylanilin mit D-Ribonsäure-γ-lacton zur D-Ribonsäure-3,4-dimethylanilid kondensiert. Aus dem Anilid wird dann durch Acetylieren, Chlorieren, Hydrieren und Desacetylieren das N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin hergestellt. Nach diesem umständlichen Verfahren lässt sich N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin nicht wirtschaftlich herstellen.

Man hat auch schon vorgeschlagen, 3,4-Dimethylanilin oder die entsprechende Nitroverbindung im Gemisch mit D-Ribonsäure-γ-lacton in einem inerten Lösungsmittel unter Verwendung von Platinoxid zu hydrieren. Bei diesem aus der US-PS 2 422 997 bekannten Verfahren, das zur Vermeidung von Nebenreaktionen bei Temperaturen unter 100° C durchgeführt wird, erhält man N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin in mässigen Ausbeuten.

Es bestand deshalb die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin zur Verfügung zu stellen, das es gestattet, dieses wichtige Vitaminvorprodukt auf möglichst einfache Weise und in guter Ausbeute und Reinheit herzustellen.

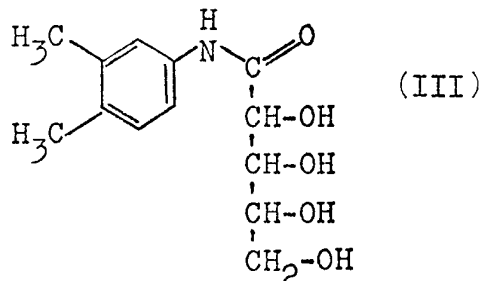
Es wurde nun gefunden, dass sich N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin der Formel I vorteilhaft herstellen lässt, wenn man

a) ein Gemisch aus 3,4-Dimethylanilin und/oder 3,4-Dimethylnitrobenzol und einem D-Ribonsäurederivat der Formel II



in der die Reste R' Wasserstoffatome oder einer der Reste R' zusammen mit R'' eine Einfachbindung, R'' eine Hydroxylgruppe, ein R'''-O-Rest zusammen mit einem Rest R' eine Einfachbindung und R''' ein gegebenenfalls durch Hydroxylgruppen substituierter Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

b) D-Ribonsäure-3,4-dimethylanilid der Formel III



in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von über 100 bis 155° C katalytisch hydriert.

Als Ausgangsverbindungen der Formel II kommen Lactone der D-Ribonsäure, die D-Ribonsäure oder Ester der D-Ribonsäure in Betracht. Die Alkoholreste R''' können geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatomen sein, die gegebenenfalls durch Hydroxylgruppen substituiert sind. Beispielsweise seien als Reste R''' Alkylgruppen, wie Methyl- oder Butylgruppen genannt. Das D-Ribonsäure- γ -lacton ist als Ausgangsverbindung bevorzugt.

Das als Ausgangsverbindung zu verwendende D-Ribonsäure-3,4-dimethylanilid der Formel III ist z. B. auf bekannten Wegen durch Umsetzung von D-Ribonsäure- γ -lacton mit 3,4-Dimethylanilin leicht zugänglich [J. Org. Chem. 166 (1945)].

Als inerte Lösungsmittel sind an sich übliche organische Lösungsmittel geeignet, die sich unter den Umsetzungsbedingungen nicht oder in nicht wesentlichem Ausmass verändern. Beispielsweise seien genannt Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Propanol und Butanol oder Äther, wie Dioxan. Dioxan ist das bevorzugte Lösungsmittel.

Als für die katalytische Hydrierung geeignete Katalysatoren kommen z. B. Metalle der Übergangselemente, wie Kupfer, Chrom, Nickel, Eisen, Platin, Palladium, Rhodium, Cer, Thorium und Zink, die Metalle Aluminium und Magnesium oder die Oxide der genannten Metalle in Betracht. Gut geeignet sind auch Mischungen der genannten Metalle bzw. Metalloxide, wie die in Schwab: «Handbuch der Katalyse», Band 5 auf den Seiten 567–577 genannten Mischoxide. Als besonders vorteilhaft haben sich Kupferoxid und/oder Kupfer enthaltende Katalysatoren erwiesen, insbesondere solche, die feinverteiltes Kupferoxid und/oder Kupfer auf einem Katalysatorträger enthalten. Als Trägermaterial enthalten diese Katalysatoren z. B. hochschmelzende Oxide, wie Chromoxid, Aluminiumoxid oder Ceroxid. Derartige Katalysatoren werden z. B. von H. Adkins in Organic Reactions Volume VIII, 1954, Seiten 8 und 9 und in der DE-OS 2 024 282 beschrieben. Von diesen Katalysatoren sind solche, die Kupferoxid und Chromoxid sowie solche, die Kupferoxid und Aluminiumoxid enthalten, sehr gut geeignet.

Besonders zweckmässig ist es, die Katalysatoren vor dem Einsatz mit Wasserstoff zu behandeln. Diese Vorhydrierung wird z. B. bei Temperaturen bis zu 400° C, vorzugsweise bei 150 bis 250° C und einem Wasserstoffdruck von 0,01 bis 300 bar durchgeführt.

Die erfindungsgemässe Hydrierung wird bei Temperaturen von über 100 bis 155° C, vorzugsweise im Temperaturbereich 125 bis 145° C durchgeführt. Der Wasserstoffdruck beträgt vorteilhaft 1 bis 1000, vorzugsweise 100 bis 300 bar. Die

Ausgangsstoffe werden zweckmässig im stöchiometrischen Verhältnis zur Umsetzung gebracht. Zweckmässig verwendet man 100 bis 400 Gewichtsteile Lösungsmittel, bezogen auf 100 Gewichtsteile des Gemisches der Ausgangsstoffe.

Nach dem Verfahren der Erfindung erhält man reines N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin in guter Ausbeute. Dieses vorteilhafte Ergebnis ist überraschend, da bisher angenommen worden war, dass man bei der Hydrierung eines Gemisches aus 3,4-Dimethylanilin und D-Ribonsäure- γ -lacton bei Temperaturen über 100° C kein N-3,4-Dimethylphenyl-D-ribamin erhält [J. Am. Chem. Soc. 68, 1777 (1946)]. Ausserdem war eine Epimerisierung unter Bildung von D-Arabonsäure-3,4-dimethylanilid zu befürchten [J. Chem. Soc. 165 (1945)].

Beispiel 1

Eine Lösung von 29,6 g (0,2 Mol) D-Ribonsäure- γ -lacton und 24,2 g (0,2 Mol) 3,4-Dimethylanilin in 150 ml Dioxan wird in einem Hydrierautoklav unter guter Vermischung mit 18 g vorhydriertem, bariumhaltigen Kupferoxid-Chromoxid-Katalysator bei 135° C und einem Wasserstoffdruck von 250 bar 32 Stunden hydriert. Nach beendeter Hydrierung und Abkühlen setzt man 250 ml Äthanol zu und erwärmt, um zum Teil ausgefallenes N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin in Lösung zu bringen. Man saugt den Katalysator ab, engt das Filtrat ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um.

Ausbeute: 62% N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin.

Fp.: 137° C $[\alpha]_D = -21,94^\circ$ (C = 0,4; Methanol)

Analyse: C₁₃H₂₁NO₄ MG = 255,31

gef.: C 61,2 H 8,1 O 25,4 N 5,5 %

ber.: C 61,15 H 8,29 O 25,07 N 5,49 %

¹³C-NMR-Spektrum (DDMSO; TMS-Standard)

Chemische Verschiebung (ppm): 147,2; 136,1; 129,8;

122,9; 114,2; 110,0; 73,5; 72,8; 70,4; 63,3; 46,2; 19,6; 18,3.

Zur Vorhydrierung des Katalysators werden 18 g Kupferoxid-Chromoxidkatalysator in 150 ml Dioxan bei 200° C mit Wasserstoff bei einem Wasserstoffdruck von 200 bar unter guter Vermischung 1 Stunde lang behandelt.

Der auf diese Weise vorhydrierte Kupferoxid-Metalloxidkatalysator wird unter Luftausschluss in den Hydrierautoklav gebracht und sofort für die Hydrierung eingesetzt.

In den folgenden Beispielen wird entsprechend Beispiel 1 gearbeitet. Es werden deshalb nur die Abweichungen gegenüber der beschriebenen Arbeitsweise angegeben.

Beispiel 2

Katalysator:

18 g eines vorreduzierten Kupferoxid-Aluminiumoxid-Kontaktes, der durch Erhitzen der Verbindung mit der Zusammensetzung Cu₆Al₂(CO₃)(OH)₁₆ · 4 H₂O erhalten wurde.

Zeit: 9 Stunden

Ausbeute: 72%

Fp.: 138° C.

IR-Spektrum, ¹³C-NMR-Spektrum und Analyse bestätigen die Struktur von N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin.

$[\alpha]_D = -22,3^\circ$ (C = 0,41; Methanol).

Zur Vorhydrierung des Katalysators leitet man in einem Ofen bei 200° C über 18 g Kupferoxid-Aluminiumoxid-Katalysator 12 Stunden lang einen Wasserstoffstrom.

Beispiel 3

Temperatur: 140° C

Ausbeute: 56%

Fp.: 136° C.

Beispiel 4

Temperatur: 130° C

Ausbeute: 71%

Fp.: 140° C

$[\alpha]_D = -22,4^\circ$ (C = 0,39; Methanol)

Beispiel 5

Statt 3,4-Dimethylanilin werden 0,2 Mol 3,4-Dimethylnitrobenzol eingesetzt.

Hydrierung: 24 Stunden Raumtemperatur, 80 bar Wasserstoffdruck, 15 Stunden bei 140° C und 240 bar Wasserstoffdruck.

Die Ausbeute an N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin ist etwas geringer als in Beispiel 1.

Beispiel 6

12 g vorhydrierter Kupferoxid-Chromoxid-Katalysator.
Ausbeute: 59%.

Beispiel 7

Lösungsmittel für Hydrierung: Methanol.

Die Ausbeute ist etwa geringer als in Beispiel 1.

Beispiel 8

Ansatz: 44,4 g (0,3 Mol) D-Ribonsäure- γ -lacton
24,2 g (0,2 Mol) 3,4-Dimethylanilin
15 Stunden Hydrierung bei 300 bar H₂ und 135° C.
Ausbeute: 60%.

Beispiel 9

18 g Kupferoxid-Chromoxidkatalysator werden in 150 ml Dioxan bei 200° C und 200 bar Wasserstoffdruck 1 Stunde lang vorhydriert. Mit dem frischen, vorhydrierten Kupferoxid-Chromoxidkatalysator werden 53,9 g (0,2 Mol) D-Ribonsäure-3,4-dimethylanilid 36 Stunden lang bei 135° C und 300 bar Wasserstoffdruck unter guter Durchmischung hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

10 Ausbeute: 50% N-3,4-Dimethylphenyl-D-ribamin.

Fp.: 138° C [α] = -21,8° (C = 0,4; Methanol)

Analyse: C₁₃H₂₁NO₄ MG = 255,31

gef.: C 61,2 H 8,1 O 25,4 N 5,5 %

ber.: C 61,15 H 8,29 O 25,07 N 5,49%

15 ¹³C-NMR-Spektrum (DDMSO; TMS-Standard)

Chemische Verschiebung (ppm): 147,2; 136,1; 129,8;
122,9; 114,2; 110,0; 73,5; 72,8; 70,4; 63,3; 46,2; 19,6; 18,3.

Das IR-Spektrum beweist die Struktur von N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin.

20