



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 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

630 602

②1 Gesuchsnummer: 13363/77

(73) Inhaber:
BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen a.Rh.
(DE)

② Anmeldungsdatum: 02.11.1977

③〇 Priorität(en): 06.11.1976 DE 2650830

72 Erfinder:
Dr. Herbert Scholz, Ludwigshafen a.Rh. (DE)

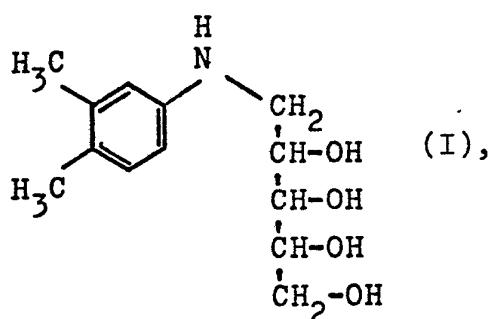
②4 Patent erteilt: 30.06.1982

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 30.06.1982

⑦4 Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

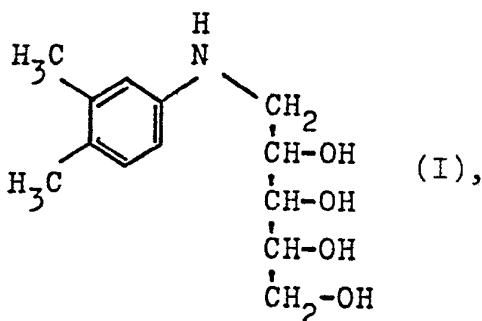
54 Verfahren zur Herstellung von N-(3,4-Dimethylphenyl)-D-ribamin.

57) N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin der Formel I wird in reiner Form und guter Ausbeute durch katalytische Hydrierung von D-Ribonsäure- γ -lacton hergestellt. Man arbeitet in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels und eines 3,4-Dimethyl-benzolderivates, dessen Nitrogruppe partiell reduziert ist. Die Symbole der Formel I haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.



PATENTANSPRÜCHE

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



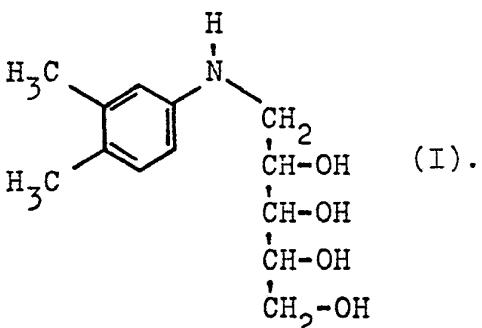
dadurch gekennzeichnet, dass man D-Ribonsäure- γ -lacton in einem organischen Lösungsmittel und in Gegenwart eines 3,4-Dimethylnitrobenzolderivates, dessen Nitrogruppe partiell reduziert ist, katalytisch hydriert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als partiell reduzierte Derivate des 3,4-Dimethylnitrobenzols 3,4-Dimethylbenzole verwendet, die in 1-Stellung eine Azoxy-, Azo-, Hydrazo-, Nitroso-, Hydroxylamino- oder Diazoaminogruppe enthalten.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als partiell reduziertes 3,4-Dimethylnitrobenzolderivat 3,4,3',4'-Tetramethylazoxobenzol oder 3,4,3',4'-Tetramethylazobenzol verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 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

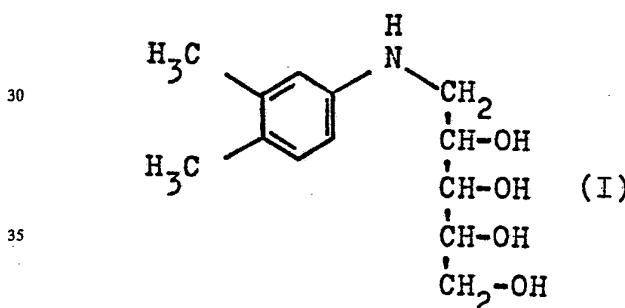


N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin, ein wichtiges Zwischenprodukt für die Herstellung von Vitamin B2, lässt sich z. B. nach einem in der US-PS 2 384 105 beschriebenen Verfahren durch Umsetzung von D-Ribose und 3,4-Dimethylanilin und anschliessende katalytische Hydrierung bei Temperaturen bis 100 °C herstellen. 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 zu 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 inertem 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.

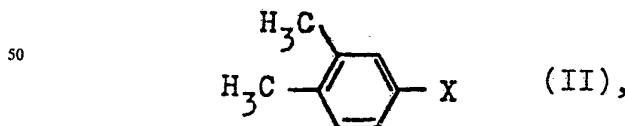
In der älteren nicht vorveröffentlichten DE-OS 2 558 515 wird ein Verfahren beschrieben, bei dem man N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin durch katalytische Hydrierung eines Gemisches aus 3,4-Dimethylanilin und/oder 3,4-Dimethylnitrobenzol und D-Ribonsäure, deren Ester oder D-Ribonsäure- γ -lacton bei 100 bis 155 °C erhält. Bei dieser Arbeitsweise sind die Ausbeuten verbessерungswürdig, wenn man vom 3,4-Dimethylnitrobenzol ausgeht. Verwendet man 3,4-Dimethylanilin, sind Nebenreaktionen nicht auszuschliessen. So kann 3,4-Dimethylanilin mit D-Ribonsäure- γ -lacton zum D-Ribonsäure-3,4-dimethylanilid reagieren (J. Chem. Soc. 1945, 167). Ausserdem katalysiert 3,4-Dimethylanilin bei Temperaturen von etwa 130 °C die Epimerisierung von D-Ribonsäure- γ -lacton zu D-Arabonsäure- γ -lacton, das in Gegenwart von 3,4-Dimethylanilin zum nicht erwünschten N-[3,4-Dimethylphenyl]-N-D-arabinamin hydriert wird.

Es wurde nun gefunden, dass man N-[3,4-Dimethylphenyl]-D-ribamin der Formel I



besonders vorteilhaft herstellen kann, wenn man D-Ribonsäure- γ -lacton in einem organischen Lösungsmittel und in Gegenwart eines 3,4-Dimethylnitrobenzolderivates, dessen Nitrogruppe partiell reduziert ist, katalytisch hydriert.

3,4-Dimethylnitrobenzolderivate, deren Nitrogruppe partiell reduziert ist, sind z. B. Derivate des 3,4-Dimethylbenzols, die in 1-Stellung eine Azoxy-, Azo-, Hydrazo-, Nitroso-, Hydroxylamino- oder Diazoaminogruppe enthalten, wie die Verbindungen der allgemeinen Formel II



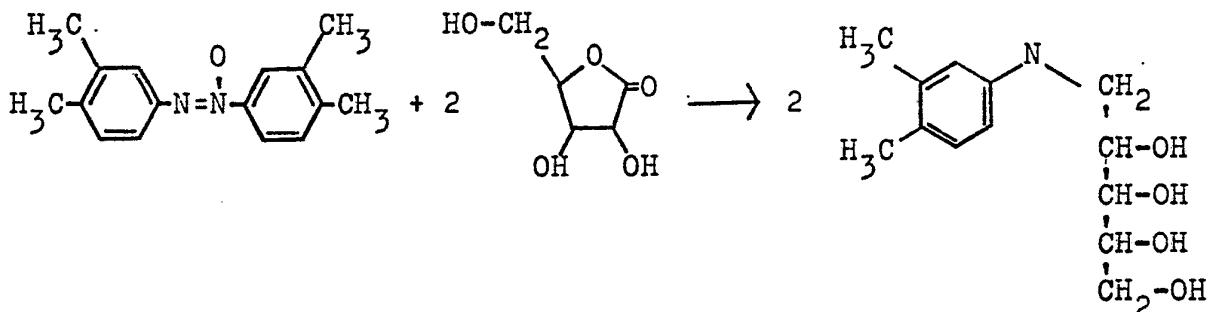
in der X für einen der Reste -NO, -NHOH, -NH-N=N-R, -NH-NH-R, -N=N-R oder -NO=N-R steht und R einen 3,4-Dimethylphenylrest bedeutet.

Ausgangsstoffe der Formel II sind folgende Verbindungen: 3,4,3',4'-Tetramethylazoxobenzol, 3,4,3',4'-Tetramethylazobenzol, 3,4,3',4'-Tetramethylhydrazobenzol, 3,4-Dimethylnitrosobenzol, 3,4,3',4'-Tetramethyldiazomacobenzol und 4-Hydroxylamino-o-xylol. Von diesen Verbindungen sind 3,4,3',4'-Tetramethylazoxobenzol und 3,4,3',4'-Tetramethylazobenzol bevorzugt.

Als Lösungsmittel sind an sich übliche organische Lösungsmittel geeignet, die sich unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung nicht oder in nicht wesentlichem Ausmass verändern. Beispielsweise seien genannt: Alkohole,

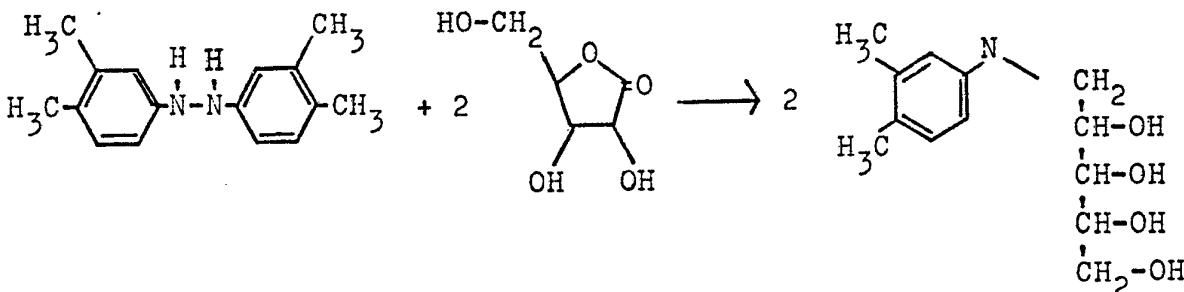
wie Methanol, Äthanol, Propanol und Butanol oder Äther, wie Dioxan. Dioxan ist das bevorzugte Lösungsmittel.

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.



18 g Kupferoxid-Aluminiumoxidkatalysator werden in 150 ml Dioxan 8 Stunden bei 220 °C und 150 bar Wasserstoffdruck vorhydriert. Dann gibt man 12,7 g (0,05 Mol) 3,4,3',4'-Tetramethyl-azoxy-benzol und 14,8 g (0,1 Mol) D-Ribonsäure- γ -lacton hinzu und hydriert 24 Stunden bei 135 °C und 250 bar Wasserstoffdruck. Nach beendeter Hydrierung und Abkühlen setzt man 125 ml Äthanol zu und erwärmt um z. T. ausgefallenes N-[3,4-Dimethylphenyl]-N-D-ribamin in Lösung zu bringen. Man saugt den Katalysator ab, engt das Filtrat ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um.

Ausbeute: 70% N-[3,4-Dimethylphenyl]-N-D-ribamin



24,03 g (0,1 Mol) 3,4,3',4'-Tetramethylhydrazobenzol und 29,6 g (0,2 Mol) D-Ribonsäure- γ -lacton werden mit 18 g eines wie in Beispiel 1 vorhydrierten Kupferoxid-Aluminiumoxid-Katalysators 24 Stunden bei 135 °C und 290 bar Wasserstoffdruck hydriert. Aufarbeitung wie in Beispiel 1.

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 (ohne Lösungsmittel) bis 300 bar (Suspension in einem Lösungsmittel) durchgeführt.

Die erfundungsgemäße Hydrierung wird vorzugsweise bei Temperaturen von 70 bis 160 °C, vor allem im Temperaturbereich 125 bis 145 °C durchgeführt. Der Wasserstoffdruck beträgt zweckmässigerweise 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.

Beispiel 1

Hydrierung von 3,4,3',4'-Tetramethyl-azoxy-benzol mit D-Ribonsäure- γ -lacton zu N-[3,4-Dimethylphenyl]-N-D-ribamin

$\delta_D = -23,54^\circ$ (C = 0,4; Methanol)
Analyse $C_{13}H_{21}NO_4$ MG: 255,31
gef.: C 61,1 H 8,1 O 25,1 N 5,9 %
ber.: C 61,15 H 8,29 O 25,07 N 5,49%

^{13}C -NMR-Spektrum (DDMSO; TMS-Standard) Chemische Verschiebung (ppm): 147,2; 136,0; 129,8; 114,1; 109,9; 73,5; 72,8; 70,3; 63,2; 46,0; 19,7; 18,3.

Beispiel 2

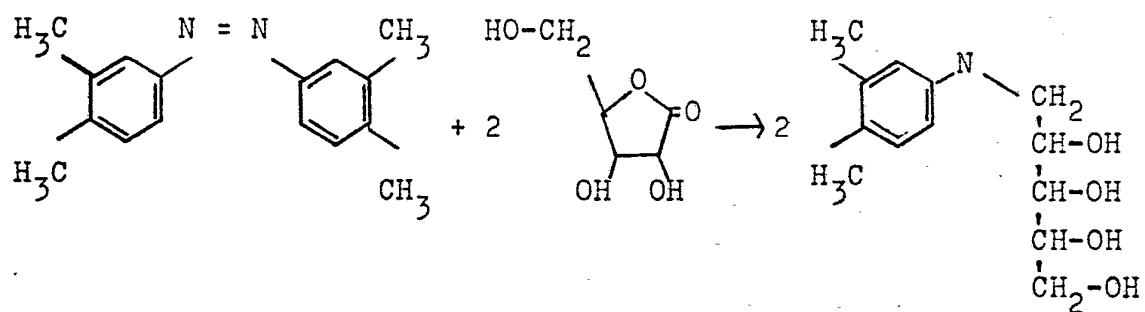
Hydrierung von 3,4,3',4'-Tetramethylhydrazobenzol mit D-Ribonsäure- γ -lacton zu N-[3,4-Dimethylphenyl]-N-D-ribamin

Ausbeute: 75% N-[3,4-Dimethylphenyl]-N-D-ribamin.

Beispiel 3

Hydrierung von 3,4,3',4'-Tetramethylazobenzol mit D-Ribonsäure- γ -lacton zu N-[3,4-Dimethylphenyl]-N-D-ribamin

630 602



29,6 g (0,2 Mol) D-Ribonsäure- γ -lacton und 23,8 g (0,1 Mol) 3,4,3',4'-Tetramethylazobenzol werden mit 18 g (8 Stunden bei 200 °C in Dioxan) vorhydriertem Kupferoxid-katalysator 24 Stunden bei 135 °C und 300 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach beendeter Hydrierung setzt man 300 ml Äthanol hinzu, erwärmt, saugt den Katalysator ab und engt ein. Der Rückstand wird aus 150 ml Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 60% N-[3,4-Dimethylphenyl]-N-D-ribamin
IR und ^{13}C -NMR-Spektrum stimmen mit der Struktur von N-[3,4-Dimethylphenyl]-N-D-ribamin überein.

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

gef.: C 61,1 H 8,1 O 25,3 N 5,3 %
ber.: C 61,15 H 8,29 O 25,07 N 5,49%