



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195229

(11) (B1)

/22/ Přihlášeno 10 05 78
/21/ /EV 2957-78/

(10) Zveřejněno 28 04 79

(45) Vydáno 15 05 82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 487/04

(75)

Autor vynálezu

GABRIEL JIŘÍ dr., COUFALOVÁ MARIE dr. a MAYER JIŘÍ ing., OLOMOUČ

(54) Způsob přípravy riboflavinu

1

Vynález se týká způsobu přípravy riboflavinu reakcí 1-/D-ribitylamino/-6-fenylazo-3,4-dimetylbenzenu s kyselinou barbiturovou ve směsi organických rozpouštědel typu alifatických alkoholů, aromatických uhlovodíků a esterů octové kyseliny za katalytického působení organických kyselin s disociační konstantou $1,2 \cdot 10^{-5}$ až $6,89 \cdot 10^{-5}$.

V průmyslové praxi se riboflavin vyrábí ponejvíce redukční cyklizací 1-/D-ribitylamino/-6-fenylazo-3,4-dimetylbenzenu s kyselinou barbiturovou, když ostatní syntézy jsou ekonomicky méně výhodné. Jako reakčního prostředí se nejčastěji používá dioxanu /M. Tishler: J. Am. Chem. Soc. 69, 1487 /1947/, alifatických alkoholů /V. M. Berezovskij, E. P. Rodionova: Aut. osv. SSSR 93306/, esterů octové kyseliny, 1,2-ethandiolu, dibutyléteru apod. /V. M. Berezovskij: Chimija vitaminov, Piščevaja promyšlenost, Moskva 1973/. Reakce je katalyzována nejčastěji kyselinou octovou a konverze riboflavinu je udávána v rozmezí 66 až 71 % th.

Čs. patent č. 131 622 uvádí, že je možno získat syntetický riboflavin ve vyšší výťažnosti reakcí 1-/D-ribitylamino/-6-fenylazo-3,4-dimetylbenzenu s kyselinou barbiturovou v prostředí esterů alkoxyoctových kyselin, např. metoxyoctanu metylnatého. Nevýhodou tohoto postupu je skutečnost, že rozpouštědla tohoto typu jsou poměrně drahá, jejich ztráty během výroby nepříznivě ovlivňují její ekonomiku a nutnost regenerace vyžaduje potřebu nákladů na poměrně složité regenerační zařízení a jeho obsluhu.

2

Dalším pokrokem je způsob výroby riboflavinu podle čs. autorského osvědčení č. 156 800, který je založen rovněž na reakci 1-/D-ribitylamino/-6-fenylazo-3,4-dimetylbenzenu s kyselinou barbiturovou, ale v prostředí směsi nižších alifatických alkoholů s toluenem nebo xylenem. Tato rozpouštědla jsou ekonomicky výhodná, není nutno je regenerovat a konverze riboflavinu při práci v tomto reakčním prostředí dosahuje až 86,0 % th.

Optimální konverze riboflavinu se dosahuje v prostředí nižších alifatických alkoholů nebo esterů alkoxyoctových kyselin při molárním poměru reagujících komponent 1-/D-ribitylamino/-6-fenylazo-3,4-dimetylbenzen : kyselině barbiturové = 1,0 : 1,6 nebo ještě více /V. M. Berezovskij a spol.: Žur. obšč. chim. 31,3689 /1961/, čs. patent č. 131 622/. Tento faktor značně zhoršuje ekonomiku výroby a z chemickotechnologického hlediska ztěžuje zpracování surového riboflavinu na lékopisný produkt.

Nadbytek kyseliny barbiturové na jedné straně napomáhá v uvedených systémech rozpouštědel posunutí rovnováhy ve prospěch vzniku riboflavinu, na druhé straně pak je nadbytečná kyselina barbiturová a z ní vzniklé vedlejší reakční produkty příčinou obtížné rafinace surového riboflavinu.

Byly hledány jiné typy rozpouštědel nebo jejich směsí, které by umožnily zvýšit konverzi riboflavinu i snížit molární přebytek kyseliny barbiturové. Bylo dbáno na to, aby rozpouštědla byla levná, snadno dostupná, dodavatelná přímo jako suroviny a aby jejich teplota varu byla pro

časový průběh reakce optimální a nemuselo být pracováno pod tlakem. Bylo přihlíženo i k možnosti azeotropického odstraňování reakční i případně další přítomné vody a tím k posunutí reakční rovnováhy ve prospěch vznikajícího produktu.

Překvapivě bylo zjištěno, že zvýšení konverze riboflavinu ve srovnání s dřívějšími postupy lze dosáhnout při použití ekonomicky výhodných rozpouštědel, a to i v případě podstatného snížení molárního přebytku kyseliny barbiturové.

Jako optimální typ reakčního prostředí se ukázala směs alifatických alkoholů s 3 až 5 atomy uhlíku s xylenem a/nebo toluenem, za katalytického působení organických kyselin s disociační konstantou $1,2 \cdot 10^{-5}$ až $6,89 \cdot 10^{-5}$, s výhodou kyselin: octové, s obsahem 5 až 40 % hmotnostních esteru nebo esterů obecného vzorce CH_3COOR , kde R je alkyl s 3 až 5 atomy uhlíku. Molární přebytek kyseliny barbiturové proti 1-/D-ribitylamino/-6-fenylazo-3,4-dimetylbenzenu může být snížen na 0,05 až 0,25.

Reakce uspokojivě probíhá při teplotách nad 80 °C, s výhodou při teplotě varu jednotlivých reakčních směsí. Vodu v reakci přítomnou nebo vznikající lze snadno vydestilovat ve formě azeotropní směsi. Směs rozpouštědel, používanou jako reakční prostředí, je možno po separaci produktu regenerovat a po doplnění na optimální poměr jednotlivých složek použít znovu pro další reakci.

Souhrnně je možno konstatovat, že kromě zvýšení výtěžnosti a podstatné úspory kyseliny barbiturové přináší tento postup zjednodušení čistících operací a zlepšení kvality produktu.

Následující příklady ilustrují, ale nikterak neomezuji rozsah předmětu vynálezu.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

Ve směsi 60 ml n-butanolu, 60 ml xyle-

nu, 30 ml octanu butylnatého a 30 ml kyseliny octové ledové bylo zahříváno za varu po dobu 4 hodin 36,0 g 1-/D-ribitylamino/-6-fenylazo-3,4-dimetylbenzenu/0,100 molu/ a 14,0 g kyseliny barbiturové/0,109 molu/ při teplotě 117,5 až 121,0 °C. Během reakce se postupně oddělilo 4,4 ml vodné vrstvy, která se odstranila, organická vrstva se vracela zpět do reakce. Po ochlazení na 25 °C se surový produkt odsál, promyl vodou a vyvařil ve 200 ml metanolu. Po opětovném odsátí byl produkt vysušen na vzduchu. Výtěžek 32,9 g /87,4 % th./; produkt poskytl po rafinaci běžným postupem oxidací chlorem ve zředěné kyselině chlorovodíkové lékopisný riboflavin.

P ř í k l a d 2

Ve směsi 60 ml n-propanolu, 60 ml toluenu, 15 ml octanu propylnatého a 15 ml kyseliny octové bylo zahříváno za varu po dobu 12 hodin 36,0 g 1-/D-ribitylamino/-6-fenylazo-3,4-dimetylbenzenu/0,100 molu/ a 13,5 g kyseliny barbiturové/0,105 molu/ při teplotě 92,0 až 94,5 °C. Během reakce se postupně oddělilo 3,8 ml vodné vrstvy, která se separovala, organická vrstva se vracela zpět do reakce.

Další zpracování bylo stejné jako u příkladu 1.

Výtěžek 32,5 g /86,3 % th./; produkt poskytl v příkladu 1 uvedenou čistící operací rovněž lékopisný riboflavin.

P ř í k l a d 3

Ve směsi 40 ml isoamylalkoholu, 60 ml xyleny, 40 ml octanu n-amylnatého a 20 ml kyseliny octové bylo zahříváno při teplotě 120 až 124 °C po dobu 3 hodin 36,0 g 1-/D-ribitylamino/-6-fenylazo-3,4-dimetylbenzenu/0,100 molu/ a 14,0 g kyseliny barbiturové/0,109 molu/. Po ochlazení na 25 °C se surový produkt odsál, promyl vodou, metanolem a vysušil při 100 °C. Výtěžek 32,4 g /86,1 % th./; produkt poskytl po rafinaci běžným postupem oxidací chlorem ve zředěné kyselině chlorovodíkové lékopisný riboflavin.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy riboflavinu reakcí 1-/D-ribitylamino/-6-fenylazo-3,4-dimetylbenzenu s kyselinou barbiturovou ve směsi alifatických alkoholů s 3 až 5 atomy uhlíku s xylenem a/nebo toluenem za katalytického působení organických kyselin s disociační konstantou $1,2 \cdot 10^{-5}$ až $6,89 \cdot 10^{-5}$, s výhodou kyseliny octové, vyznačující se tím, že se reakce provádí za přítomnosti

5 až 40 % hmotnostních esteru nebo esterů obecného vzorce CH_3COOR , kde R je alkyl s 3 až 5 atomy uhlíku, v uvedené směsi rozpouštědel za teploty 80 až 130 °C, s výhodou při teplotě varu směsi, přičemž molární přebytek kyseliny barbiturové k 1-/D-ribitylamino/-6-fenylazo-3,4-dimetylbenzenu je v rozmezí 0,05 až 0,25.