(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
C07D 213/56

(45) 공고일자 2001년09월10일
(11) 등록번호 10-0296162
(24) 등록일자 2001년05월08일

(21) 출원번호 10-1996-0050318
(22) 출원일자 1996년10월30일

(65) 공개번호 특1997-0027056
(43) 공개일자 1997년06월24일

(30) 우선권주장 3090/95 1995년11월01일 스위스(CH)

(73) 특허권자
론자 아게
토마스 케플러, 자비네 루츠
스위스 체하-3945 감펠/발리스

(72) 발명자
헤펠링 조셉
스위스 3904 나터스 (칸톤 발리스) 쉴로스베크 6
아름브루스터 에리히
스위스 3904 나터스 (칸톤 발리스) 푸르카슈트라쎄 64
우티커 루카스
스위스 3912 터멘 (칸톤 발리스) 터머슈트라쎄 71
로오너 마르쿠스
체첸 28161 코우림 스포요바키 556
데트빌러 한스-루돌프
스위스 3902 브리크-글리스 (칸톤 발리스) 헹아르트 15
척 로데릭 죤
스위스 3902 브리크-글리스 (칸톤 발리스) 예주이텐베크 162

(74) 대리인
박해선
조영원

심사관 : 강춘원

(54) 니코틴아미드의제조방법

요약

제 1 단계에서 2-메틸-1,5-디아미노펜탄이 촉매 반응으로 3-피콜린으로 전환되고, 3-피콜린이 암몬산화되어 3-시아노피리딘으로 전환되며, 최종적으로 3-시아노피리딘이 미생물학적으로 최종생성물로 전환되는 것을 특징으로 하는, 니코틴아미드를 제조하기 위한 신규 방법이 기재되어 있다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명의 목적은 한편으로 완전히 터득하기에 상대적으로 간단한 기술을 기초로 하며 다른 한편으로는 경제적 방법의 모든 기준 및 필요조건을 충족하는 산업적으로 이용가능한 니코틴아미드의 제조 방법을 개발하는 것이다.

이 목적은 청구범위 제 1 항에 따른 방법으로 달성된다.

사람과 동물에게 필수적인 B 군 비타민 중의 하나인 니코틴아미드의 수많은 제조 방법이 공지되어 있다. 본질적으로 단 두가지 방법이 산업적 중요성을 가지는데, 이는 알킬피리딘의 니트르산 산화 또는 알킬피리딘의 암몬산화 (참조 : Ullmann's Encyklopadie der technischen Chemie, 4th edition, Vol. 23, p. 708 ff. 또는 Vol. 19, p. 602 ff.) 이다.
특히 2-메틸-5-에틸피리딘의 니트르산 산화가 매우 선택적인 방법이지만 그의 실시를 위해서는 우수한 인력, 최적의 시설 및 고도의 노하우가 필수불가결한 선행조건이므로, 리스크를 동반한다. 그러므로 상기 방법은 예를 들어, 상기 선행조건이 부분적으로 실현될 수 있는 곳으로의 기술 전이가 부적합하다.

특히 3-피콜린의 암몬산화는 수많은 공보(참조 : Ullmann's Encyklo- padie der technischen Chemie, 4th edition, Vol. 19, p. 602 ff.) 에 수율이 90 % 을 초과하는 정량적 전환이 기재되어 있지만, 이제까지 니트르산 산화의 산업적 중요성에 근접하지 못했다. 산업적으로 사용가능한 촉매로서의 필수조건은 전환도 및 선택성 뿐만아니라 마찬가지로 촉매 상의 수득가능한 공간속도 (출발물질의 양 / 촉매 부피/시간 = $kgl^{-1}h^{-1}$) 및 작동 수명도 있다. 특히 마지막 두 가지 기준에서 볼 때, 공지된 종래의 암몬산화 촉매는 만족스럽지 못하다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

제 1 단계에서 2-메틸-1,5-디아미노펜탄을 촉매 반응으로 3-피콜린으로 전환시키고, 3-피콜린을 암몬산화시켜 3-시아노피리딘으로 전환시키며, 최종적으로 3-시아노피리딘을 미생물학적으로 최종생성물로 전환시킨다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 니코틴아미드의 신규 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따라서, 제 1 단계에서

a) 300 - 400 ℃ 및 0 - 10 바 게이지 압력하, 기체 상태의 2-메틸-1,5-디아미노펜탄을, 활성 성분로서 적어도 Al 및/또는 Si 의 산화물을 함유하고 염기성 중심부에 대한 산성 중심부의 비가 2 초과이며 비표면적이 40 m^2/g 초과인 촉매 상에 통과시킴으로써 3-메틸피페리딘으로 전환시키고, 이 후에 곧 이 생성물을 탈수소화 촉매 상에서 220 - 400 ℃ 에서 통과시켜 3-피콜린으로 전환시키고,

이어서, 제 2 단계에서,

b) 암모니아 및 산소 함유 기체존재하, 3-피콜린을 1 : 1 : 2 내지 1 : 12 : 25 의 V_2O_5 : TiO_2 : ZrO_2 의 몰비로 바나듐, 티타늄, 지르코늄 및 몰리브덴의 산화물을 함유하고, V_2O_5 에 대해 0.54 중량 % 내지 2.6 중량 % 인 MoO_3 를 가지는 암몬산화 촉매 상에 280 - 400 ℃ 에서 통과시키고,

최종적으로 제 3 단계에서,

c) 수득되는 3-시아노피리딘이 속로도코쿠스(Rhodococcus) 라는 미생물에 의해 최종 생성물로 전환시킨다.

제 1 단계, 즉 2-메틸-1,5-디아미노펜탄로부터의 3-피콜린 제조방법은 포괄적으로 PCT 출원 WO 94/22824 에 기재되어 있다.

수득되는 3-피콜린을 중간생성물을 정제하지 않고 직접 암몬산화 단계에 공급할 수 있다. 하지만, 바람직하게는 예를 들어, 증류로써 중간생성물을 정제하며, 이는 다음 단계에서 촉매 수명에 좋은 영향을 미친다.

제 2 단계의 암몬산화는 PCT 출원 PCT/EP 95/01945 의 주제이다.

암몬산화 촉매로서 바람직하게, 1 : 3 : 4 내지 1 : 8 : 16 의 V_2O_5 : TiO_2 : ZrO_2 의 몰비로 바나듐, 티타늄, 지르코늄 및 몰리브덴의 산화물을 함유하고, V_2O_5 에 대해 0.54 중량 % 내지 1.20 중량 % 인 MoO_3 를 가지는 촉매 조성물을 사용한다.

촉매의 제조가 상기 PCT 출원 PCT/EP 95/01945 에 포괄적으로 기재되어 있다.

산소 함유 기체로서 바람직하게, 공기에 산소가 이미 불활성 기체로 희석된 이점을 가지므로 공기를 사용한다. 그러나 재순환되어 수득되는 무산소 공정 기체 또는 질소와 같은 불활성 기체에서 혼합함으로써 산소 분압을 더욱 조절할 수 있다.

3-피콜린, 암모니아 및 산소 함유 기체 (O_2 로 계산) 의 반응물은 유리하게 촉매 상에서 기체 형태로, 또한 280 - 400 ℃, 바람직하게는 310 - 380 ℃ 에서 1 : 1 : 1.5 내지 1 : 8.5 : 60 의 몰비로 통과된다.

바람직한 몰 조성의 공급 기체는 1 : 1 : 1.5 내지 1 : 4 : 25 의 몰비로 된 3-피콜린, 암모니아 및 산소 함유 기체 (O_2 로 계산) 이다.

물이 촉매 활성에 바람직한 영향을 줄 수 있고 유리하게 0 내지 5 , 바람직하게는 약 1.5 의 3-피콜린에 대한 몰비로 촉매 상에서 통과된다.

이 제 2 단계에서 3-피콜린 50 내지 150 $gl^{-1} h^{-1}$ 의 촉매 상 공간 속도로 99 %까지 도달하는 수율로 3-시아노피리딘이 수득된다. 마찬가지로 촉매 수명은 1 년 이상으로 비상하게 높다.

종래의 기술과 비교해 볼 때, 본 암몬산화 방법은 본 발명의 방법의 구성 요소로서, 산업적 반응의 모든 기준을 만족시키는 방법을 발달시킬 수도록 한다.

수득되는 3-시아노피리딘을 공급하여 수용액 형태로 직접 또는 작업 완료 단계, 즉 결정화, 추출 및 증류 이후에 생물적 가수분해할 수 있다. 바람직한 작업 완료는 3-시아노피리딘을, 예컨대 톨루엔으로 역류 추출한 후 진공 증류하는 것을 포함한다. 사용되는 용매, 예컨대 톨루엔을 완전히 재순환시킬 수 있다.

니코틴을 수득하기 위해 기질로서 3-시아노피리딘을 종로도코쿠스 로도크로우스(Rhodococcus rhodochrous),로도코쿠스종 S - 6 또는로도코쿠스 에쿠이 (Rhodococcus equi), 바람직하게는 종로도코쿠스종 S - 6 (FERM BP-687),로도코쿠스 로도크로우스J1 (FERM BP-1478) 또는 종로도코쿠스 에쿠이TG328 (FERM BP-3791) 를 사용하여 생물적 가수분해한다. 특히 종로도코쿠스 로도크로우스(FERM BP-1478)을 사용하여 반응을 수행한다. 종로도코쿠스종 S - 6 (FERM BP-687),로도코쿠스 로도크로우스J1 (FERM BP-1478) 및 종로도코쿠스 에쿠이TG328(FERM BP-3791) 는 문헌에 기재된 미생물들이다.로도코쿠스 로도크로우스J1 (FERM BP-1478) 는 EP-B 307 926 에,로도코쿠스종 S - 6 (FERM BP-687) 는 EP-A 0 188 316 에, 또한로도코쿠스 에쿠이TG328 (FERM BP-3791) 는 US-A 5 258 305 에 포괄적으로 기재되어 있다.

기능적으로 동등한 이 미생물들의 변종 및 돌연변이종도 마찬가지로 본 방법에 적합하다. 본 발명의 목적을 위해 " 기능적으로 동등한 변종 및 돌연변이종" 는 본질적으로 원 미생물과 동등한 성질 및 기능을 가지는 미생물들이다. 이러한 변종 및 돌연변이종는 우연히 발생하거나, 예를 들어 자외선 조사로 발생할 수 있다.

이 미생물들은 통상적으로 배양되고 EP-B 307 926 에 기재와 같이 사실상의 생물학적 전환 이전에 유도된 효과적인 효소이다. 종래의 기술과 마찬가지로 고정된 미생물 세포를 사용하여 생물학적 전환을 바람직하게 수행할 수 있다.

생물학적 전환을 유리하게 6 내지 10, 바람직하게는 6.5 내지 8.5 의 pH 범위에서 수행한다. 여기서 유리하게 적합한 인산염 완충액을 사용하여 pH 를 맞춘다.

5 내지 50 ℃, 바람직하게는 15 내지 30 ℃ 의 온도에서 생물학적 전환을 수행할 수 있다.

바람직하게 5 내지 30 중량 % 의 농도로 수용액에 유리하게 존재하는 3-시아노피리딘의 생물적 가수분해를 각기 생물촉매를 함유하는 2 내지 5 개의 연결 교반 반응기로 되어 있는 캐스캐이드 반응기 내에서 수행한다. 특히 바람직하게 3 또는 4 개의 교반 용기를 포함하는 반응기 캐스캐이드를 사용한다. 수용액의 3-시아노피리딘 함량은 특히 바람직하게 10 내지 20 중량 % 에서 변화한다.

5 내지 30 시간의 체류 시간 후에 니코틴아미드를, 예컨대 결정화함으로써 생성물 액류로부터 분리한다. 바람직하게 활성탄 또는 폴리스티렌 수지 (예 : Amberlite) 상에서 반응 용액을 정제하고 니코틴아미드를 통상적인 방법으로 수성상에서 분리한다.

생물적 가수분해 시의 전환은 실질적으로 정량적으로 순도 99.5 % 를 초과하는 니코틴아미드를 생성시킨다.

실시예 :

실시예 1a

MPDA (메틸디아미노펜탄) 을 3-피콜린으로 :

반응기 (13 mm??) 를 4 g 의 Pd 촉매 (1 % Pd/Al_2O_3) 로 충전하고 이의 상단에 3 g 의 H-ZSM-5 [54.5 % 의 펜타실 (Si/Al = 18) + 45.5 % 의 결합제] 로 충진한다. (항상 출발물질을 상단에서 반응기로 공급한다.) 반응 조건은, 온도 : 305 - 320 ℃, 15 ml/min 의 N_2, 압력 : 5 bar 이다. 305 - 320 ℃ 의 온도 범위에서, 또한 0.6 g/(g · h) 의 MHSV (촉매 상에서의 질량 시간당 공간 속도) 에서 97 % 까지 달하는 수율의 3-피콜린을 수득하고, 이에 단 한가지 부가 생성물은 2.9 % 의 MPI (메틸피레리딘) 이다. 따라서, MPDA 은 목적 생성물로 완전히 전환된다. 10 일 간의 기간 중에 촉매의 불활성화는 전혀 관찰되지 않는다. 또한, 운반 기체로서 N_2 대신에 H_2 를 사용할 수 있다.

실시예 1b

두 개의 개별 반응기 및 상업적 MPDA 를 사용한 3-피콜린의 제조 (MPI 를 분리하면서 2 단계로 MPDA 을 3-피콜린으로) :

제 1 단계 : 반응기 (13 mm??) 를 암모늄 형태인 3 g 의 ZSM-5 (입도 : 0.5 내지 1 mm)로 충전한다. MPDA 를 증발시켜 15 ml/min 의 N_2 운반 기류와 함께 촉매 상에서 5 바의 압력 및 335 ℃ 의 온도에서 통과시킨다. MHSV 는 4.2 g 의 MPDA/촉매의 g 수/시간 이다. 사용되는 MPDA 는 상표명 Dytek A 하의 Du Pont de Nemours 에서 수득가능한 시판품이다. 실험을 280 시간 동안 수행한다. 촉매의 불활성화가 일어나지 않는다. 생성물을 농축하여 생성되는 암모니아는 없앨 수 있다. MPI 의 수율은 실질적으로 정량적이다 (> 99.5 %).

제 2 단계 : 반응기 (13 mm??) 를 10 g 의 Pd-$MgCl_2/Al_2O_3$ 탈수소화 촉매로 충전한다. 제 1 단계로부터의 MPI 를 촉매 상에서 1 바의 압력 및 280 ℃ 의 온도에서 15 ml/min 의 N_2 운반 기류와 함께 증기 상태로 통과시킨다. MHSV 는 0.23 g 의 MPI/촉매의 g 수/시간 이다. 실험을 190 시간 동안 수행한다. 촉매의 불활성화가 일어나지 않는다. 190 시간 경과 후, 기체 크로마토그래피로 하기 생성물 조성을 측정한다 : 99.3 % 의 3-피콜린, 0.4 % 의 MPI.

실시예 1c

두 개의 개별 반응기 및 상업적 MPDA 를 사용한 3-피콜린의 제조 (MPI 를 분리하지 않으면서 2단계로 MPDA 을 3-피콜린으로) :

반응기 (13 mm??) 를 3 g 의 NH_4-ZSM-5 (입도 : 0.5 내지 1 mm) 로 충전한다. MPDA 를 증발시켜 15 ml/min 의 N_2 운반 기류와 함께 촉매 상에서 약 1 바의 압력 및 320 ℃ 의 온도에서 통과시킨다. MHSV 는 1 내지 2 g 의 MPDA/ZSM-5 의 g 수/시간 이다. 사용되는 MPDA 는 상표명 Dytek A 로 Du Pont de Nemours 에서 수득가능한 시판품이다. 순환 반응기에서 나온 생성물을 기체 상태로 유지시키고 곧바로 제 2 반응기로 보낸다. 이 반응기는 Al_2O_3 지지체 (입도 : 0.32 - 1 mm) 상의 Pd + $MgCl_2$ 로 구성된 탈수소화 촉매를 12 g 을 함유한다. 반응 조건은 280 ℃ 이고 약 1 바이다. 220 시간의 반응 후, 탈수소화 반응기로부터 나오는 축합물은 99.1 % 의 3-피콜린 및 0.9 % 의 MPI 를 함유한다 (기체 크로마토그래피에 의함). 반응 시간 중에 상기 두 촉매의 불활성화는 일어나지 않는다.

실시예 1d

2 단계로 연속적으로 2-메틸-1,5-디아미노펜탄 (MPDA)을 3-피콜린으로 :

반응기 (13 mm??) 를 입도가 0.315 - 1 mm 인 3 g 의 SiO_2/Al_2O_3 과립 (Engelhard 사의 Si-HP-87-069 T) 으로 충전한다. MPDA 를 증발시켜 15 ml/min 의 H_2 운반 기류와 함께 촉매 상에서 약 1 바의 압력 및 320 ℃ 의 온도에서 통과시키고 순환시켜 MPI를 형성한다. 사용되는 MPDA 는 상표명 Dytek A 하의 Du Pont de Nemours 에서 수득가능한 시판품이다. 순환 반응기에서 나온 생성물을 기체상으로 유지시키고 곧바로 제 2 반응기로 보낸다. 이 반응기는 WO 94/22 824 의 실시예 18 에 나오는 탈수소화 촉매 (입도 : 0.32 - 1 mm) 를 3 g 함유한다. 반응 온도는 280 ℃ 이고 압력은 1 바이다. 실험 과정 중에 출발 물질인 MPDA를 MPI 로 전환한 후, 하기 조성을 가지는 혼합물로 이루어진 조(粗)생성물 (조 3-MP) 로 전환한다 : 74.9 % 의 MPI, 13.9 % 의 MPDA, 5.1 % 의 유기 불순물 (주성분 : 메틸시클로펜탄디아민) 및 6.1 % 의 물. 이와 관련된 MHSV (제 1 반응기 기준의 MHSV) 와 함께 결과물은 하기 표에 나와 있다 :

[표 1]

출발 물질	MHSV[1/h]	PIC	MPI	조작 시간[h]	불활성화(PIC % / h)
		GC 면적 %			
Dytek A〃〃MPI〃조 3-MP	2.13.154.24.13.52 4.2	99.799.698.695.298.693. 9	- 0.21.43.80.61. 5	71254839217 0	000-00.0172

실시예 2a

3-피콜린의 3-시아노피리딘으로의 암몬산화 :

36.4 g 의 오산화바나듐, 48.0 g 의 이산화티탄, 197.2 g 의 이산화지르코늄 및 0.42 g 의 삼산화몰리브덴을 볼(ball) 분쇄기로 분쇄한다. V_2O_5 : TiO_2 : ZrO_2 의 몰비는 1 : 3 : 8 이고 V_2O_5 에 대한 MoO_3 의 함량은 1.15 중량 % 이다. 5 × 5 mm 규격의 펠렛이 혼합물로부터 형성된다. 이를 열처리 (100 - 120 ℃, 공기 기류에서 6 시간 동안) 한다. 이와 같이 예비처리된 60 cm^3 (82 g) 의 촉매를 튜브 반응기 (스테인레스 스틸, 내경 20 mm, 길이 1000 mm) 에 놓는다. 이어서, 촉매상 온도가 330 ℃ 일 때 3-피콜린, 공기 및 암모니아의 혼합물을 84 gl^{-1} h^{-1} 의 3-피콜린 ; 2000 l 의 공기 ; 9.92 gl^{-1} h^{-1} 의 암모니아의 공급 속도 (g/촉매의 l/시간 = gl^{-1} h^{-1}) 로 통과시킨다. 공급 기체의 몰 조성은 3-피콜린 : O_2 : NH_3 = 1 : 40 : 1.3 이다. 따라서 10 시간내 촉매 상에서 25.5 g 의 3-피콜린이 통과된다. 전환율이 100 % 이다. 26.8 g 의 3-시아노피리딘을 95.0 % 에 상당하는 수율로 수득한다.

실시예 2b

3-피콜린의 3-시아노피리딘으로의 암몬산화 (촉매를 부가적으로 열처리하지 않고 다중튜브 반응기에서) :

11.67 kg 의 오산화바나듐, 메타티탄산으로서 25.12 kg 의 산화티탄, 63.22 kg 의 산화지르코늄 및 1124 g 의 삼산화몰리브덴 (암모늄 파라몰리브데이트로서) 을 볼 분쇄기로 분쇄한다. V_2O_5 : TiO_2 : ZrO_2 의 몰비는 1 : 4 : 8 이고 V_2O_5 에 대한 MoO_3 의 함량이 1.13 중량 % 이다. 6 × 6 mm 규격의 펠렛이 혼합물로부터 형성된다. 이를 열처리 (100 - 120 ℃, 공기 기류에서 6 시간 동안) 한다.

일정량 (72 kg, 53 리터) 을 튜브 반응기 (스테인레스 스틸, 내경 21 mm, 길이 3000 mm, 튜브 수 51 개) 에 놓는다. 이어서, 촉매상 온도가 340 ℃ 일 때 3-피콜린, 공기, 재순환된 폐가스 및 암모니아의 혼합물을 3.1 kgh^{-1} (60 $gl^{-1}h^{-1}$)의 3-피콜린, 7.6 kgh^{-1} 의 공기, 67.0 kgh^{-1} 의 폐가스 및 0.84 kgh^{-1} 의 암모니아의 공급 속도 (g/촉매의 l/시간 = $gl^{-1}h^{-1}$) 로 촉매 상에서 통과시킨다. 공급 기체의 몰 조성은 3-피콜린 : O_2 : NH_3 = 1 : 1.9 : 1.5 이다. 따라서 600 시간내 촉매 상에서 1860 kg 의 3-피콜린이 통과된다. 1880 kg 의 3-시아노피리딘을 90.4 % 에 상당하는 수율로 수득한다.

실시예 2c

3-피콜린의 3-시아노피리딘으로의 암몬산화 (촉매를 부가적으로 열처리하고 단일튜브 반응기에서) :

실시예 2b 에서 수득되는 일정량 (135 cm^3, 160 g) 의 촉매를 공기 기류로 620 ℃ 에서 6 시간 동안 열처리한다. 이후 이것을 튜브 반응기 (내경 21 mm, 길이 1000 mm) 에 놓는다. 촉매상 온도가 375 ℃ 일 때 3-피콜린, 공기, 질소 및 암모니아의 혼합물을 촉매 상에서 통과시킨다. 공급 속도는 11 gh^{-1} 의 3-피콜린 (81 g의 피콜린/촉매의 l/시간 에 해당됨), 30 lh^{-1} 의 공기, 285 lh^{-1} 의 질소, 4 gh^{-1} 의 암모니아로 3-피콜린 : O_2 : NH_3 = 1 : 2 : 2.6 에 상당한다. 24 시간 후, 264 g 의 피콜린이 촉매층 상에 통과된다. 전환율이 99 % 이다. 89 % 의 수율로 261 g 의 3-시아노피리딘을 수득한다. 3-시아노피리딘의 생산량은 80 $gl^{-1}h^{-1}$ 이다.

실시예 2d

3-피콜린의 3-시아노피리딘으로의 암몬산화 (보다 적은 펠렛과 높은 피콜린 생산성으로 단일 튜브 반응기에서) :

3 - 4 mm 규격의 펠렛이 실시예 2b 로부터 수득되는 촉매로부터 형성된다. 일정량 (1 리터, 1.5 kg) 을 튜브 반응기 (스테인레스 스틸, 내경 21 mm, 길이 3000 mm) 에 놓는다. 촉매상 온도가 353 ℃ 일 때 3-피콜린, 공기, 질소 및 암모니아의 혼합물을 촉매 상에서 통과시킨다. 공급 속도는 96 gh^{-1} 의 3-피콜린 (96 g의 피콜린/촉매의 l/시간 에 해당됨), 210 lh^{-1} 의 공기, 1340 lh^{-1} 의 질소, 60 gh^{-1} 의 암모니아이다. 따라서 24 시간내, 2305 g 의 3-피콜린이 촉매층 상에 통과된다. 90 % 에 상당하는 수율로 2380 g 의 3-시아노피리딘을 수득한다. 3-피콜린의 전환율이 97.5 % 이다.

[표 2]

피콜린 (3-피콜린) 의 산화성 암몬분해

실시예	촉매 조성				공급기체 (g/촉매의 l/h)			온도 (℃)	전환율 (%)	3-시아노피리딘	
	몰 수			V_2O_5에대한 중량 %	3-피콜린	공기 또는 공기 혼합물	암모니아			몰수율 (%)	생산량(g/촉매의 l/h)
	V_2O_5	TiO2	ZrO2	MoO_3							
2abcd	1111	3444	8888	1.151.131.131.13	84608196	1667140719441550	9.915.829.660.0	330340375353	1001009997.5	9590.489.090.0	89.360.780.696.6

실시예 3a

3-시아노피리딘으로부터의 NA 의 제조

한 개의 1.125 l 반응기 및 두 개의 0.357 l 반응기로 구성된 캐스캐이드에서 3-시아노피리딘의 10 % 농도 용액이 NA 로 전환된다. 출발물질 용액의 처리 속도 300 ml/h 로, 시아노피리딘을 양적으로 NA 로 전환시킨다 ; 각기 제 1 반응기는 45 g (건조중량) 의 고정된 미생물을 포함하고, 다른 2 개의 반응기는 각기 7.5 g (건조중량) 의 고정된 미생물을 포함한다. 생물촉매가 시험 전반에 걸쳐 각각의 반응기에 남는다. 생물촉매는 종로도코쿠스 로도크로우스J1 이라는 고정된 미생물을 함유한다.

반응은 25 ± 1 ℃ 의 온도 및 8 내지 8.5 의 pH 에서 일어난다. pH 를 인산 및 수산화나트륨 용액을 사용하여 맞춘다. 이 시험 중에 시아노피리딘 반응을 2400 시간동안 지속시키며 생성 액류는 0.05 % 이하의 시아노피리딘을 함유하는데, 이것은 99.5 % 초과의 전환율에 상당한다. 촉매 활성은 이 시간이 다하면 없어진다.

14 내지 15 % 의 NA 를 함유하는 생성 용액을 0.2 ㎛ 의 살균 여과기를 통해 여과한다. 이에 수득되는 투명한 생성 용액을 연속적으로 증발시켜 건조한다. 이에 수득되는 생성물은 99.7 % 초과의 NA (적정) 을 함유하며 약제학적 품질에 상당한다.

실시예 3b

3-시아노피리딘으로부터의 NA 의 제조

한 개의 150 l 반응기 및 두 개의 45 l 반응기로 구성된 캐스캐이드에서 3-시아노피리딘의 15 % 농도 용액을 NA 로 전환시킨다. 출발물질 용액의 처리 속도 25 l/h 로, 시아노피리딘을 양적으로 NA 로 전환시킨다 ; 각기 제 1 반응기는 6 kg (건조중량) 의 고정된 미생물을 포함하고, 다른 2 개의 반응기는 0.9 kg (건조중량) 의 고정된 미생물을 포함한다. 생물촉매가 시험 전반에 걸쳐 각각의 반응기에 남는다. 생물촉매는 종로도코쿠스 로도크로우스J1 이라는 고정된 미생물을 함유한다.

반응은 24 ± 2 ℃ 의 온도 및 7 내지 8.5 의 pH 에서 일어난다. pH 를 인산 및 수산화나트륨 용액을 사용하여 맞추고, 완충하는데 인산이수소칼륨을 또한 사용한다 (1 - 3 mg/l). 이 시험 중에 시아노피리딘 반응을 1800 시간동안 지속시키며 생성 액류는 0.1 % 이하의 시아노피리딘을 함유하는데, 이것은 99.0 % 초과의 전환율에 상당한다. 촉매 활성은 이 시간이 다하면 없어진다.

이 후 18 내지 20 % 의 NA 를 함유하는 생성 용액을 0.5 내지 4 % 의 활성탄 (생성물의 양을 기준으로 함) 및 0.5 내지 2 % 의 Amberlite XAD2를 사용하여 고정상 흡수기 (각각의 체적 : 15.7 l)에서 연속적으로 정제한다.

또한, 정제된 NA 용액을 이후 연속적으로 여과한다. 생성 용액을 먼저 GAF 여과기 (구멍 크기 : 10 - 30 ㎛) 에 주입하고 이 후 살균 여과기 (구멍 크기 : 0.2 ㎛) 에, 최종적으로 초여과기 (구멍 크기 : 10000 - 30000 Dalton) 에 주입하는 3단계 여과시스템을 사용한다.

여과된 생성물 용액을 낙하막형 증발기에서 60 내지 80 % 의 NA 로 농축시킨다. 생성물로부터 제거된 물을 재순환시켜 생물적 가수분해시킨다. 생성물을 집적 유동상이 있는 분무건조기 (유동 분무건조기) 로 분리한다.

이에 수득되는 생성물은 99.7 % 초과의 NA (적정) 을 함유하며 약제학적 품질에 상당한다.

발명의 효과

완전히 터득하기에 까다롭지 않은 기술을 기초로 하며, 경제적인 방법의 모든 기준 및 필요 조건을 충족하는 본 발명의 니코틴아미드의 제조 방법은 산업적으로 이용가능하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 단계를 포함함을 특징으로 하는 니코틴아미드의 제조 방법 :

제 1 단계에서, a) 300 - 400 ℃ 및 0 - 10 바 게이지 압력 하, 기체 상태의 2-메틸-1,5-디아미노펜탄을, 활성 성분로서 1종이상의 Al 및/또는 Si 의 산화물을 함유하고 염기성 중심부에 대한 산성 중심부의 비가 표면에서 2 초과이며 비표면적이 40 m^2/g 초과인 촉매상에 통과시킴으로써 3-메틸피페리딘으로 전환시키고, 이후에 바로 이 생성물을 탈수소화 촉매 상에 220 - 400 ℃ 에서 통과시켜 3-피콜린으로 전환시키고, 이어서,

제 2 단계에서, b) 암모니아 및 산소 함유 기체 존재 하, 1 : 1 : 2 내지 1 : 12 : 25 의 V_2O_5 : TiO_2 : ZrO_2 의 몰비로 바나듐, 티타늄, 지르코늄 및 몰리브덴의 산화물을 함유하고, V_2O_5 에 대해 0.54 중량 % 내지 2.6 중량 % 의 MoO_3 를 함유하는 암몬산화 촉매 상에 3-피콜린을 280 - 400 ℃ 에서 통과시키며,

최종적으로 제 3 단계에서, c) 수득되는 3-시아노피리딘을 속로도코쿠스 (Rhodococcus)라는 미생물에 의해 최종 생성물로 전환시킨다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 제 1 단계에서 사용되는 탈수소화 촉매가 지지체 상의 귀금속 촉매인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 사용되는 암몬산화 촉매가 1 : 3 : 4 내지 1 : 8 : 16 의 V_2O_5 : TiO_2 : ZrO_2 몰비로 바나듐, 티타늄, 지르코늄 및 몰리브덴의 산화물을 함유하고, V_2O_5 에 대해 0.54 중량 % 내지 1.20 중량 % 의 MoO_3 를 함유하는 촉매 조성물인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 4.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 제 2 단계에서 3-피콜린, 암모니아 및 산소 함유 기체 (O_2 로 계산) 를 1 : 1 : 1.5 내지 1 : 8.5 : 60 의 몰비로 촉매 상에 310 - 380 ℃ 에서 통과시키는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 5.

제 4 항에 있어서, 3-피콜린, 암모니아 및 산소 함유 기체 (O_2 로 계산) 를 1 : 1 : 10 내지 1 : 4 : 60 의 몰비로 촉매 상에 310 - 380 ℃ 에서 통과시키는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 6.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 제 3 단계에서 종로도코쿠스 로도크로우스 (Rhodococcus rhodochrous)라는 미생물을 사용하거나 기능적으로 동등한 이의 변종 및 돌연변이종을 사용하여 미생물 반응을 수행하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 7.

제 6 항에 있어서, 종로도코쿠스 로도크로우스라는 고정된 미생물을 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 제 3 단계에서 미생물 반응을 6 내지 10 의 pH 및 5 내지 50 ℃ 의 온도에서 수행하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 9.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 제 3 단계에서 미생물 반응을 2 내지 5 개의 연결 교반 반응기로 구성된 반응기 캐스캐이드에서 수행하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 10.

암모니아 및 산소 함유 기체 존재 하, 280 내지 400 ℃ 에서 1 : 1 : 2 내지 1 : 12 : 25 의 V_2O_5 : TiO_2 : ZrO_2 의 몰비로 바나듐, 티타늄, 지르코늄 및 몰리브덴의 산화물을 함유하고 V_2O_5 에 대해 MoO_3 함량이 0.54 중량 % 내지 2.6 중량 % 인 암몬산화 촉매 상에 3-피콜린을 통과시키고, 이에 수득되는 3-시아노피리딘을 연속적으로 속로도코쿠스라는 미생물에 의해 최종 생성물로 전환시키는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 11.

제 10 항에 있어서, 사용되는 암몬산화 촉매가 1 : 3 : 4 내지 1 : 8 : 16 의 V_2O_5 : TiO_2 : ZrO_2 의 몰비로 바나듐, 티타늄, 지르코늄 및 몰리브덴의 산화물을 함유하고 V_2O_5 에 대해 MoO_3 함량이 0.54 중량 % 내지 1.20 중량 % 인 촉매 조성물인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 12.

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서, 3-피콜린, 암모니아 및 산소 함유 기체 (O_2 로 계산) 를 촉매 상에 310 - 380 ℃ 에서 1 : 1 : 1.5 내지 1 : 8.5 : 60 의 몰비로 통과시키는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 13.

제 12 항에 있어서, 3-피콜린, 암모니아 및 산소 함유 기체 (O_2 로 계산) 를 촉매 상에 1 : 1 : 10 내지 1 : 4 : 60 의 몰비로 통과시키는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 14.

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서, 종로도코쿠스 로도크로우스라는 미생물을 사용하거나 기능적으로 동등한 이의 변종 및 돌연변이종을 사용하여 미생물 반응을 수행하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 15.

제 14 항에 있어서, 종로도코쿠스 로도크로우스라는 고정된 미생물을 사용하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 16.

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서, 6 내지 10 의 pH 및 5 내지 50 ℃ 의 온도에서 미생물 반응을 수행하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 17.

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서, 2 내지 5 개의 연결 교반 반응기로 구성된 반응기 캐스캐이드에서 미생물 반응을 수행하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.