

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2003

М. А. Надточий¹, Е. Л. Кузьмичева², И. П. Рудакова¹

ПОЛУЧЕНИЕ 3,4-КСИЛИЛ-D-РИБИТИЛАМИНА НА ПАЛЛАДИЕВОМ КАТАЛИЗАТОРЕ

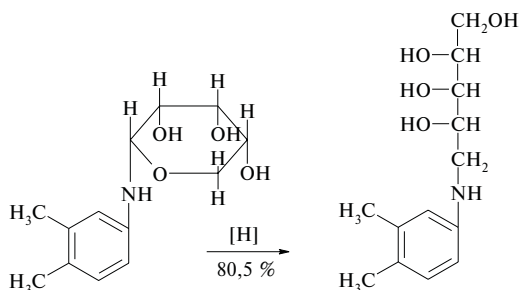
¹ ГУП ГНИИ Витаминов, Москва;

² Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт, Ташкент

Анализ процессов получения флавинов показывает [1], что в настоящее время в процессе их производства нашли применение только сплавные палладиевые или никельсодержащие катализаторы. В то же время, анализ патентных данных показывает общую тенденцию в мире и перспективность перехода на нанесенные катализаторы. В связи с высокой температурой восстановления соединений палладия с носителем, при разработке низкотемпературных процессов гидрирования сложных и нестойких к температуре флавинов необходимо прибегать к способам приготовления катализаторов, предохраняющим от образования объемных соединений палладия с носителем. Это может быть достигнуто варьированием состояния металла в пропитывающем растворе, модифицированием поверхности носителей, а также изменением способа нанесения металла и его активации.

Существует несколько способов получения 3,4-ксилил-D-рибителиамина (КРА) — полупродукта синтеза рибофлавина [2].

Важнейшее практическое значение для получения КРА и его производных имеет способ, по которому 3,4-ксилидин конденсируют с D-рибозой, и образующийся N-рибозид восстанавливают в КРА [3, 4] по следующей схеме:



На Болоховском Витаминном Комбинате (БВК) восстановление проводили на скелетных никелевом или никель-титановом катализаторах. Процесс их производства характеризуется низкой производительностью и высокой пожарной опасностью вследствие получения и использования пирофорного, быстро дезактивирующегося скелетного никелевого катализатора. Поэтому существует необходимость замены данных катализаторов на более эффективные, позволяющие создать безотходные и малоотходные технологии, раз-

работать процессы, осуществляемые в более мягких условиях (температура, давление). Перспективны для этого катализаторы, содержащие палладий.

Целью настоящей работы являлось изучение влияния различных носителей на формирование палладиевых структур и определение их участия в реакции гидрирования 3,4-ксилидин-N-D-рибопиранозида.

Методика эксперимента

Катализаторы были приготовлены различными способами: пропиткой соответствующего носителя раствором H_2PdCl_6 ; пропиткой и дальнейшим осаждением палладия раствором гидроокиси натрия; пропиткой, осаждением и дальнейшим восстановлением палладия на поверхности. Содержание палладия варьировалось от 0,5 до 4 %.

В качестве носителей были использованы промышленная окись алюминия, силикагель, алюмосиликат и алюмосиликат шариковый, наполненный цеолитом (АШНЦ).

Исследование катализаторов проводилось методом термопрограммированного восстановления (ТПВ) [5].

Эксперименты гидрирования 3,4-ксилидин-N-D-рибопиранозида, полученного с БВК, проводили при атмосферном давлении на порошкообразном катализаторе в стеклянном аппарате типа “Утка”, а при повышенном давлении на гранулированном катализаторе в автоклаве РЦГ или на порошкообразном катализаторе во вращающемся автоклаве типа Бергиуса. Для сравнения испытывали промышленные никелевый и никель-титановый катализаторы, которые применялись на БВК. Гидрирование проводили в спиртовом растворе в щелочной среде при температуре 50 – 55 °С в течение 3 – 8 ч с последующим отделением гидрогенизата от катализатора. Продукт кристаллизовался при 8 °С в течение 5 ч, маточник упаривали в два раза и ставили на повторную кристаллизацию. Полученный 3,4-ксилил-D-рибителиамин имел температуру плавления 141 – 143 °С.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлена кривая ТПВ хлористого палладия. Видно, что при комнатной температуре идет

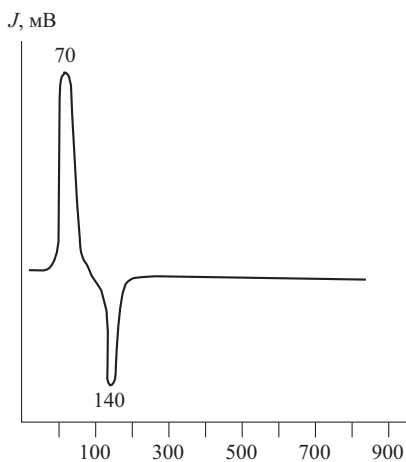


Рис. 1. Кривая ТПВ PdCl_2 . Здесь и на рис. 2 – 5 по оси абсцисс — температура ($^{\circ}\text{C}$); количество поглощенного водорода — площадь, ограниченная получаемой кривой и нулевой линией потенциометра

интенсивное поглощение водорода, связанное с восстановлением Pd^{2+} до Pd^0 , а также растворением водорода во вновь образуемой фазе металлического палладия. При 130°C начинается процесс десорбции растворенного водорода (максимум при 140°C).

На рис. 2 приведены кривые ТПВ катализатора $\text{PdCl}_2 - \text{Al}_2\text{O}_3$, выдержанного в смеси $\text{H}_2 + \text{Ag}$ при комнатной температуре для восстановления свободной фазы PdCl_2 . Как и в случае исходной соли, некоторая часть палладия восстанавливается уже при комнатной температуре (образец чернеет). В кривых ТПВ наблюдаются пики поглощения водорода с максимумами при 180 и 560°C и непрерывное слабое поглощение в высокотемпературной области. Максимум десорбции водорода смещается в низкотемпературную область (до 110°C). Следует указать, что поглощение ($60 - 200^{\circ}\text{C}$) и десорбция ($100 - 120^{\circ}\text{C}$) водорода протекают в одной температурной области, вследствие чего пики обоих процессов накладываются друг на друга. Для их дифференцирования была снята кривая ТПВ после предварительного восстановления образца при 180°C (рис. 2, б). Легко заметить, что как десорбционный, так и высокотемпературный пики поглощения при этом полностью сохраняются. На рис. 3 представлены характерные кривые ТПВ для катализаторов $\text{PdCl}_2 - \text{SiO}_2$. Кривая в этом случае характеризуется 3 пиками поглощения с максимумами 160 , 320 и 890°C и 1 пиком десорбции с максимумом 120°C .

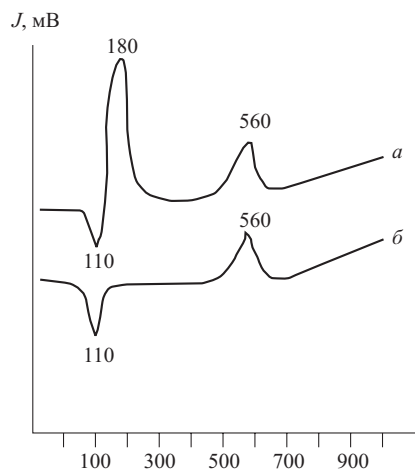


Рис. 2. Кривые ТПВ катализатора $\text{PdCl}_2 - \text{Al}_2\text{O}_3$. Здесь и на рис. 3 – 5: *a* — исходный, *б* — восстановленный при 180°C (1 ч)

На рис. 4 и 5 представлены кривые ТПВ катализаторов $\text{PdCl}_2 - \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2$ и $\text{PdCl}_2 - \text{АШНЦ}$. Картина для высокотемпературной области в обоих случаях одна и та же. Наблюдаются два пика поглощения с максимумами 560 и 880°C . Отличия кривых проявляются в области $20 - 230^{\circ}\text{C}$. Налагающиеся пики поглощения (110°C) и десорбции (105°C) для катализатора $\text{PdCl}_2 - \text{АШНЦ}$ лежат в более низкотемпературной области. В табл. 1 представлены значения наблюдаемых максимумов поглощения и десорбции водорода для исследованных палладиевых катализаторов.

Аналогично тому, как это было замечено для фазы окисла палладия [5], процесс восстановления PdCl_2 происходит при комнатной температуре, и на кривой ТПВ наблюдается один пик десорбции водорода с металлического палладия. Кривая ТПВ $\text{PdCl}_2 - \text{Al}_2\text{O}_3$ также очень близка к кривой $\text{PdO} - \text{Al}_2\text{O}_3$ [6]. Однако, в работе [6] отсутствуют дифференциальные кривые поглощения и десорбции, вследствие чего налагающиеся пики отнесены к десорбции водорода. Из результатов наших исследований (сравнение кривых *a* и *б*) следует, что в низкотемпературной области наряду с десорбцией имеет место интенсивное поглощение водорода.

Из приведенных результатов можно заключить, что наряду с фазой PdCl_2 , восстанавливаемой при комнатной температуре, в условиях приготовления нанесенных палладиевых катализаторов образуется ряд структур, в которых ионы палладия восстанавливаются при более высоких температурах. Для изученных нами систем можно выделить 4 температурные области восстановления катализатора: ниже 20 , $110 - 180$, $320 - 580$, 880°C и выше. Как уже отмечалось, поглощение до 20°C обусловлено восстановлением Pd^{2+} до Pd^0 не прореагировавшей с носителем соли PdCl_2 и растворением водорода во вновь образующейся фазе металла.

Поглощение с максимумом $110^{\circ} - 180^{\circ}\text{C}$, на наш взгляд, обусловлено восстановлением ассоциированных комплексов палладия, связанных с поверхностью

Т а б л и ц а 1

Значения максимумов кривых ТПВ палладиевых катализаторов

Система	Максимум адсорбции водорода, $^{\circ}\text{C}$	Максимум десорбции водорода, $^{\circ}\text{C}$
PdCl_2	—	140
$\text{PdCl}_2 - \text{Al}_2\text{O}_3$	180; 560; 1130	110
$\text{PdCl}_2 - \text{SiO}_2$	160; 320; 890	120
$\text{PdCl}_2 - \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2$	145; 560; 880	110
$\text{PdCl}_2 - \text{АШНЦ}$	110; 560; 880	105

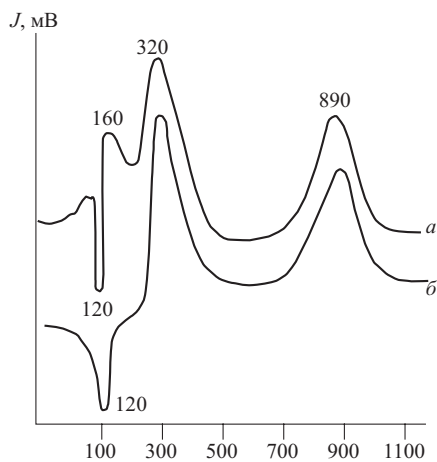


Рис. 3. Кривые ТПВ катализатора $\text{PdCl}_2 - \text{SiO}_2$

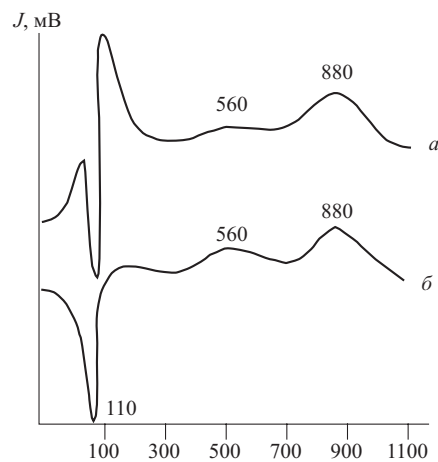


Рис. 4. Кривые ТПВ катализатора $\text{PdCl}_2 - \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2$

носителя. Возможно также образование полислоистых ансамблей, представляющих собой диспергированную носителем соль хлористого палладия, соединенную с поверхностью катализатора связями Pd–O–Met (где Met=Al, Si). Восстанавливаемость таких образований будет зависеть от их размеров и природы носителя. Чем больше размер диспергированной фазы, тем больше их сходство со свободной фазой PdCl_2 и, соответственно, тем ниже температура восстановления. И наоборот, ассоциаты, имеющие наибольшее количество связей с поверхностными группами носителя (в расчете на 1 атом Pd) и наименьшее сходство с хлористым палладием, восстанавливаются при более высоких температурах.

Третий и четвертый пики поглощения водорода обусловлены восстановлением окисно-палладиевых структур, образующихся в результате химического взаимодействия ионов палладия с носителем. Как видно из рис. 2–5, поглощение с максимумом 560 °C наблюдается для образцов, приготовленных на основе Al_2O_3 , $\text{Al}_2\text{O}_3 - \text{SiO}_2$ и АШНЦ. Отсутствие аналогичного пика в кривых ТПВ катализатора $\text{PdCl}_2 - \text{SiO}_2$ позволяет предположить, что он обусловлен восстановлением комплексов палладия, химически связанных с ионами алюминия. Отсутствие существенных различий в кривых ТПВ при использовании в качестве источника палладия PdCl_2 или PdO [6] свидетельствует об идентичности структур, образуемых в системах

$\text{PdO} - \text{Al}_2\text{O}_3$ и $\text{PdCl}_2 - \text{Al}_2\text{O}_3$. В обоих случаях координационная сфера комплексов палладия состоит из ионов кислорода решетки окиси алюминия. Малая интенсивность поглощения водорода свидетельствует о низкой концентрации подобных структур. Очевидно, в ходе нанесения небольшая часть палладия химически взаимодействует с носителем, занимая вакансии решетки в приповерхностном слое. Благодаря наличию большого количества пор часть палладия мигрирует вглубь носителя. Самой низкой восстанавливаемостью обладают такие структуры в матрице окиси алюминия, наибольшей — в матрице силикагеля.

Кривые ТПВ дают возможность оценить оптимальные условия восстановительной активации катализатора, свидетельствуют о его структурном составе, возможном участии тех или иных комплексов в каталитическом процессе и, наконец, в случае значительной термодесорбции водорода судить о количественной и качественной характеристике центров, активирующих водород (концентрации центров, энергии связи их с адсорбированным водородом) [5].

Таблица 2
Гидрирование 3,4-ксилидин-N-D-рибопиранозиды на катализаторах, содержащих 2 % Pd и отличающихся способом нанесения палладия на поверхность носителя

№ п/п	Способ нанесения палладия	Соотношение (с:к)	Растворитель, мл	Время реакции, ч	Выход КРА, %	Содержание КРА, %
1	$\text{PdCl}_2/\text{Al} - \text{Si}$	1:2	80	4	56,16	98,02
2		1:4	80	4	52,10	97,12
3		1:1	80	4	74,00	98,10
4	$\text{PdO}/\text{Al} - \text{Si}$	1:1	80	4	73,70	97,80
5	$\text{Pd}/\text{Al} - \text{Si}$	1:2	50	4	76,20	93,87
6		1:1	60	4	76,20	95,90

Таблица 3
Результаты гидрирования 3,4-ксилидин-N-D-рибопиранозиды в автоклаве типа РЦГ

Катализатор, (соотношение катализатор – сырье)	Давление, МПа	Загрузка сырья, г	Этиловый спирт, мл	Выход 3,4-ксилидин-N-D-рибопиранозид-амин
9АШ-4 (1:4)	2,0	30,0	165	74,30
то же 2 раз	2,0	30,0	165	73,20
то же 3 раз	2,0	30,0	165	74,70
4 раз + 10 % свежего	2,0	30,0	165	78,50
5 раз + 10 % свежего	2,0	30,0	165	79,00
то же 6 раз	2,0	30,0	165	75,90
то же 7 раз	2,0	30,0	165	83,68
то же 8 раз	2,0	30,0	165	77,40
то же 9 раз	2,0	30,0	165	79,30
Никель — Ренея	2,0	18,0	100	61,20
Никель — Ренея	2,0	30,0	165	56,60

Опыты проводились на аппарате РЦГ с перемешиванием 800 об/мин. Время реакции 4 ч, температура реакции 50–65 °C.

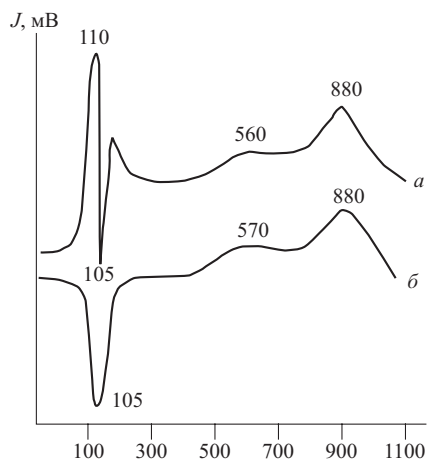


Рис. 5. Кривые ТПВ катализатора PdCl_2 – АШНЦ

Из рис. 1 – 5 и данных табл. 1 видно, что наряду с существенными изменениями пиков поглощения водорода аналогичную зависимость от природы носителя имеет и пик десорбции водорода. Поскольку в кривых ТПВ проявляется десорбция только металлического палладия, образующегося в ходе восстановления свободной фазы PdCl_2 , то по интенсивности пика можно судить о количестве соли, не прореагировавшей с носителем. Наибольшее количество исходной соли наблюдается при применении в качестве носителя Al_2O_3 – SiO_2 и АШНЦ и наименьшая — в случае окиси алюминия.

Важной характеристикой каждого катализатора, используемого для процесса гидрирования, является энергия активации десорбции водорода. Из табл. 1 видно, что переход от чистой соли PdCl_2 к нанесенным палладиевым катализаторам приводит к заметному снижению температуры, при которой водород десорбируется с металлического палладия: наименьшей энергией активации десорбции водорода обладал катализатор PdCl_2 – АШНЦ. Уменьшение энергии активации десорбции водорода дает возможность снизить температуру процесса каталитического гидрирования органических соединений.

Сравнение интенсивности пика десорбции свидетельствует о максимальном ее значении для образцов PdCl_2 – Al_2O_3 · SiO_2 , что позволяет предположить и максимальную концентрацию центров, ответственных за активацию водорода. Средняя концентрация таких центров образуется в катализаторе PdCl_2 – АШНЦ, а наименьшая — в образце PdCl_2 – Al_2O_3 .

Из результатов проведенного исследования можно предположить, что наилучшим катализатором низкотемпературного гидрирования (из серии изученных) будет PdCl_2 – Al_2O_3 · SiO_2 . В катализаторе PdCl_2 – SiO_2 значительная доля палладия расходуется впустую, еще больший расход палладия на неактивные структуры наблюдается в катализаторе PdCl_2 – Al_2O_3 .

Таким образом, данные изучения кривых ТПВ предполагают, что оптимальным из изученных катали-

заторов является палладий на алюмосиликате, что было подтверждено модельными опытами.

Гидрирование 3,4-ксилидин-N-D-рибопиранозид на катализаторе 4 % палладия на алюмосиликате прошло в течение 8 ч, выход КРА с температурой плавления 141 – 143 °С составил 75 %. Аналогичные результаты были получены на катализаторе, содержащем 2 % палладия. На катализаторе с содержанием палладия 0,5 % выход КРА составил всего 50 %.

На катализаторе палладий на окиси алюминия выход КРА составил 56 %, а на силикагеле — 45 %. При повторном использовании всех катализаторов выход КРА снижался.

Было также исследовано влияние способа нанесения палладия на результат гидрирования на образцах катализаторов, содержащих 2 % Pd на алюмосиликате (AL – Si). Образцы отличались способом нанесения палладия на поверхность (см. табл. 2).

Как видно из полученных данных, наилучшие результаты показал катализатор Pd/AL – Si, в котором палладий находился в металлическом состоянии.

Испытания данных катализаторов проводили на автоклаве Бергиуса с объемом загрузки 250 мл при температуре 55 °С под давлением 3 – 13 МПа. Изучалось влияние соотношения сырье – катализатор (с:к) и количество растворителя (этилового спирта) на процесс.

В дальнейшем катализатор испытывался на срок службы (см. табл. 3). Испытание катализатора Pd/AL – Si, названного 9АШ-4, показало, что при девятикратной работе образца, с добавлением 10 % свежего катализатора, выход КРА составлял в среднем 76 %, считая на 3,4-ксилидил-N-D-рибопиранозид, т.е. выход превышал 60 %-ный выход, полученный при тех же условиях на никеле Ренея.

Как видно из полученных данных, катализатор 9АШ-4 показал возможность работать 10 раз с выходами более высокими, чем никель Ренея.

Таким образом, нами разработан непирофорный эффективный катализатор многократного использования для получения КРА. Разработан метод предварительной оценки активности палладиевых катализаторов для данного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. А. Мелентьева, *Фармацевтическая химия*, Медицина, Москва (1968), с. 652.
2. В. М. Березовский, *Химия витаминов*, Пищевая промышленность, Москва (1973), с. 535.
3. В. М. Березовский, Г. Д. Глебова, *Ж. общей химии*, **32**, 3 (1964).
4. А. Flexer, Пат США № 2477560, 260, 211 (1948), *Chem. Abstr.*, 169 (1950).
5. Т. С. Исмаилов, Г. Ш. Талипов, Э. Х. Исмаилова, *Ж. общей химии*, **44**(12), 2738 – 2742 (1974).
6. Н. М. Попова, Д. В. Сокольский, *Проблемы кинетики и катализа*, **18**, 133 – 144 (1981).

Поступила 12.03.02