



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК⁷ C07C51/235, C07C59/215, C07C59/105

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: по данным на 17.05.2012 - прекратил действие, но может быть восстановлен
Пошлина: учтена за 10 год с 03.04.2010 по 02.04.2011

(21), (22) Заявка: 2001108838/04, 02.04.2001

71) Заявитель(и):

Тверской государственный технический университет РАН,
Институт элементоорганических соединений им.А.Н. Несмеянова РАН

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.04.2001

(45) Опубликовано: 20.07.2002

(72) Автор(ы):

Сульман Э.М.,
Валецкий П.М.,
Бронштейн Л.М.,
Лакина Н.В.,
Матвеева В.Г.,
Сидоров С.Н.,
Чернышов Д.М.,
Анкудинова Т.В.,
Кирсанов А.Т.,
Сидоров А.И.,
Сульман М.Г.

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 4599446 А, 08.07.1986. US 4348509 А, 07.09.1982. SU 61969 А, 16.10.1937. US 1975853 А, 09.10.1934. US 5194675 А, 16.03.1933. RU 2129541 С1, 27.04.1999.

Адрес для переписки:
170026, г.Тверь, наб. А.Никитина, 22, ТГТУ, отдел охраны авторских прав и защиты информации, Е.Н.Ратовой

(73) Патентообладатель(и):

Тверской государственный технический университет РАН,
Институт элементоорганических соединений им.А.Н. Несмеянова РАН

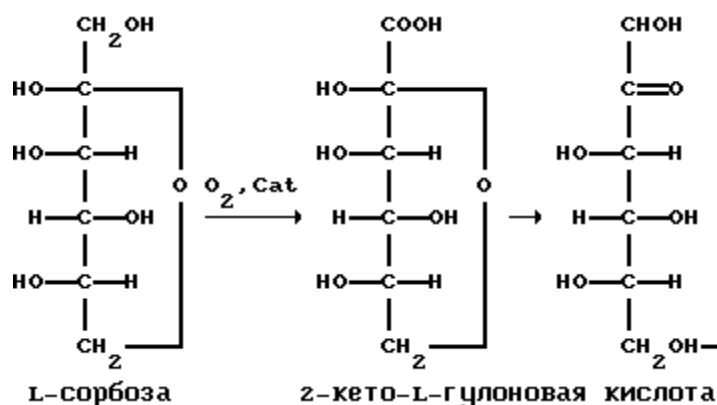
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-КЕТО-L-ГУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения 2-кето-L-гулоновой кислоты, являющейся полупродуктом синтеза витамина С, окислением L-сорбозы в присутствии платиносодержащего катализатора в водно-щелочной среде с эквимольным содержанием NaHCO₃, при атмосферном давлении, интенсивном перемешивании и барботаже окислительного агента - чистого кислорода - со скоростью 440-460 мл/мин.

Платинополимерный катализатор получают введением H₂PtCl₆ · 6H₂O в количестве 0,005 моль/л в водный раствор блок-сополимера, полиэтиленоксид-поли-2(4)-винилпиридина, содержащий 0,017-0,0175 моль 2(4)-винилпиридиновых групп на литр и 0,06-0,065 моль полиэтиленоксидных групп на литр, и восстановлением NaBH₄, взятым в пятикратном мольном избытке с получением наночастиц металла, стабилизированных в растворе полиэтиленоксид-поли-2(4)-винилпиридина, с последующим нанесением на Al₂O₃. Катализатор используют преимущественно в количестве 25-45 г/л, при этом содержание платины в катализаторе составляет 2-3%. Способ позволяет увеличить выход 2-кето-L-гулоновой кислоты до 99%, а также удешевить используемый катализатор за счет возможности его циклического применения. 7 з.п. ф-лы, 1 табл., 1 ил.

Изобретение относится к органической химии, а именно к способам окисления кетоз. Получаемый продукт является промежуточным в синтезе витамина С. 2-кето-L-гулоновую кислоту получают жидкофазным окислением L-сорбозы:



Известен способ окисления L-сорбозы на 10% Pd/C кислородом воздуха в водной щелочной среде, со следующим содержанием компонентов: сорбозы - 5г, NaHCO₃ - 3.5г, Pd/C (10%) - 1г, воды - 50 мл. Скорость барботажа 3 л/мин. Реакция проводится при температуре 70°C и атмосферном давлении. Длительность процесса составляет 5-6 часов, а выход кетогулоновой кислоты - 53% (Lengyel-Meszaros A., Losonczy B., Petro J. et al. The Catalytic Oxidation of Sorbose// Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae.-1978, V.97. - P. 213-220).

Недостатком этого способа является низкая селективность при длительном ведении процесса, а также высокое содержание палладия в катализаторе Pd/C. Кроме того, не приведены данные по стабильности используемого катализатора. Все это указывает на ограниченное применение такого способа окисления на практике.

Известен также способ получения алкоксиалкольной кислоты окислением кислородом соответствующего спирта при атмосферном давлении и температуре 60-100°C путем предварительной подготовки гетерогенного платинополимерного катализатора, например введением H₃PtCl₆ в виде водного раствора в полимер, с последующим восстановлением NaBH₄, в виде водного раствора. При этом количество платины варьируется в пределах от 1 до 20% и способ позволяет экономично использовать платину (Патент США 4348509, МПК⁶ С 07 С 51/235, 1982г.).

Недостатками этого способа являются большая длительность процесса - около 7.5 часов и отсутствие сведений о селективности проведения процесса. Кроме того, использование в качестве катализатора платины на макросетчатой сверхсшитой полимерной смоле не позволяет изготавливать промышленно применимые катализаторы на носителях с гарантированными технологическими свойствами.

Наиболее близким по технической сущности является способ получения 2-кето-L-гулоновой кислоты на приготовленном методом пропитки гетерогенном платиносодержащем катализаторе - 5% Pt, 3% PbCO₃/C в водно-щелочной среде - pH 7-8, со следующим содержанием компонентов: сорбозы - 0.33 моль/л, NaHCO₃ - эквимолярное количество, катализатора 5% Pt, 3% PdCO₃/C - 25 г/л, со скоростью барботажа окислительного агента (воздуха) 200 мл/мин, при интенсивном перемешивании со скоростью 500 об/мин, при температуре 40°C и атмосферном давлении. Длительность процесса 2,5 часа. Выход 2-кето-L-гулоновой кислоты составил 87% (Патент США 4599446, МПК⁶ С 07 С 51/235, С 07 С 59/125, 1986 г.).

Недостатком этого способа является недостаточно высокий выход 2-кето-L-гулоновой кислоты при значительном содержании платины в катализаторе, что приводит к его удорожанию.

Задачей изобретения является разработка условий проведения процесса получения 2-кето-L-гулоновой кислоты окислением L-сорбозы, позволяющих увеличить выход полупродукта синтеза витамина С, а также удешевить используемый катализатор за счет возможности его циклического применения.

Технический результат изобретения - получение 2-кето-L-гулоновой кислоты с высоким выходом.

Поставленная задача достигается тем, что в способе получения 2-кето-L-гулоновой кислоты путем предварительной подготовки гетерогенного платиносодержащего катализатора с последующим ведением процесса окисления L - сорбозы в водно-щелочной среде с эквимолярным содержанием NaHCO₃ при атмосферном давлении, интенсивном перемешивании и барботаже окислительного агента, согласно изобретению в качестве катализатора используют нанесенный на Al₂O₃ платинополимерный катализатор, в качестве окислительного агента используют чистый кислород, а реакцию окисления проводят при концентрации L-сорбозы 0,3-0,55 моль/л и температуре 55-80°C.

Кроме того, платиносодержащий катализатор получают введением H₂PtCl₆·6H₂O в водный раствор блок-сополимера, при этом платиносодержащий катализатор используют в количестве 25-45 г/л. Причем водный раствор полимера должен содержать 0.017-0.0175 моль 2(4)-винилпиридиновых групп на литр и 0.06-0.065 моль полиэтиленоксидных групп на литр, а полученный раствор полимера после

введения H₂PtCl₆·6H₂O (0.005 моль/л) восстанавливают NaBH₄, взятым в пятикратном мольном избытке, с получением наночастиц металла, стабилизированных в растворе полиэтиленоксид-поли-2(4)-винилпиридина. Полученные наночастицы металла, стабилизированные в растворе полиэтиленоксид-поли-2(4)-винилпиридина, преимущественно наносят на Al₂O₃. Кроме того,

содержание платины в полимерном платиносодержащем катализаторе составляет 2-3%, скорость барботажа окислительного агента составляет 440-460 мл/мин, а интенсивность перемешивания - 870-1000 об/мин.

При уменьшении температуры окисления ниже 55°C происходит замедление процесса окисления, а при обратной изменении температуры увеличивается содержание побочных продуктов. Изменение соотношения концентрации катализатора и L-сорбозы как в большую, так и в меньшую стороны от оговоренных интервалов ведет к уменьшению выхода 2-кето-L-гулоновой кислоты. Применение для процесса других каталитических систем с различным содержанием Pt возможно (например: Pt/Al₂O₃, Pt/SiO₂), однако в случае их использования не удастся достичь достаточно высокой приведенной скорости процесса. Платиносодержащий полимерный контакт остается стабильным в течение 30-50 реакционных циклов. Использование в качестве окислительного агента чистого кислорода позволяет существенно интенсифицировать химическую реакцию, что является невозможным при применении кислорода воздуха. При понижении интенсивности перемешивания ниже 870 об/мин также происходит замедление процесса окисления, а повышение свыше 1000 об/мин не дает никакого положительного эффекта. Снижение содержания Pt в катализаторе приводит к существенному замедлению процесса окисления, а превышение содержания более 2-3% вызывает переокисление L-сорбозы и возникновение побочных продуктов.

Полимерный платиносодержащий катализатор синтезируют путем введения H₂PtCl₆·6H₂O (0.005 моль) в водный раствор блок-сополимера, полиэтиленоксид-поли-(2(4)-винилпиридина, содержащий 0.017-0.0175 моль 2(4)-винилпиридиновых групп на литр и 0.06-0.065 моль полиэтиленоксидных групп на литр, с последующим восстановлением наночастиц металла добавлением пятикратного мольного избытка NaBH₄ и нанесением на Al₂O₃. Для этого в пробирку Шленка, снабженную резиновым септумом, помещают водный раствор блок-сополимера (полиэтиленоксид-поливинилпиридина). Содержание

полимера в растворе - 5,6 г/л. При интенсивном перемешивании в раствор вводят H₂PtCl₆·6H₂O в таком количестве, чтобы концентрация составляла 3 г/л. Раствор полиэтиленоксид-поли-(2(4)-винилпиридина

+ H₂PtCl₆·6H₂O оставляют при перемешивании на сутки для установления равновесия. Восстановление полученного раствора осуществляют NaBH₄, взятом в пятикратном мольном избытке по отношению к платине (10.9 г/л). Для этого NaBH₄ присыпают к раствору при интенсивном перемешивании и смесь оставляют на мешалке до полного прекращения выделения пузырьков газа. Для очистки раствора от продуктов разложения NaBH₄ (боратов натрия и NaCl) раствор подвергают диализу. Для нанесения раствора на Al₂O₃ используют концентрацию Pt, равную 30 г/л, для этого в конечном итоге после диализа объем раствора уменьшают в 25 раз.

Для пояснения способа получения 2-кето-L-гулоновой кислоты приведен чертеж, где изображена установка для проведения процесса окисления L-сорбозы до 2-кето-L-гулоновой кислоты (общий вид).

Установка окисления состоит из реактора 1, снабженного магнитной мешалкой 2 и подключенного к ней лабораторного трансформатора 3. Обратный холодильник 4 присоединяют к штуцеру 5 реактора 1, через штуцер 6 реактора 1 загружают реагенты, а через штуцер 7 осуществляют подвод кислорода из газового баллона 8. Измерение количества подачи кислорода осуществляют ротаметром 9, при этом реактор 1 термостатируют водой, подаваемой с термостата 10. Для введения в реакционную массу подщелачивающего агента в состав установки входит блок автоматического титрования 11, который посредством pH-метра 12, снабженного электродами 13, контролирует и посредством бюретки 14 и закрепленного на ней электромагнитного клапана 15 вводит подщелачивающий агент в реактор 1 через штуцер 16.

Способ получения 2-кето-L-гулоновой кислоты включает проведение процесса в водно-щелочной среде с эквимольным содержанием NaHCO₃ при непрерывном перемешивании с интенсивностью 870-1000 об/мин на гетерогенном полимерном платиновом катализаторе (2-3% Pt), нанесенном на Al₂O₃, в

количестве 25-45 г/л, полученном введением H₂PtCl₆·6H₂O (0.005 моль/л) в водный раствор блок-полимера, содержащий 0.017-0.0175 моль 2(4)-винилпиридиновых групп на литр и 0.06-0.065 моль полиэтиленоксидных групп на литр и восстановленный NaBH₄, остающегося стабильным в течение 30-50 реакционных циклов, при концентрации L-сорбозы 0.30-0.55 моль/л, температуре 55-80°C, когда в качестве окислительного агента используется чистый кислород, скорость барботажа которого составляет 440-460 мл/мин, является новым по сравнению с прототипом.

Способ осуществляют следующим образом: реактор 1 термостатируют до температуры от 55 до 80°C. Затем через штуцер 6 в него загружают реагенты и необходимый объем воды. Температуру реакционной смеси поддерживают подачей в рубашку реактора 1 из термостата 10. Устанавливают перемешивание реакционной массы подключением магнитной мешалки 2. Затем подают кислород через штуцер 7 из газового баллона 8, скорость барботажа кислорода контролируют ротаметром 9. Интенсивное перемешивание содержимого реактора позволяет вести процесс в кинетической области. Проведение процесса каталитического окисления L-сорбозы при описанных условиях обеспечивает селективное ведение процесса и высокий выход 2-кето-L-гулоновой кислоты.

Лучший

вариант

осуществления

способа

Процесс проводят при атмосферном давлении. Реактор 1 термостатируют до температуры 55-80°C и через штуцер 6 загружают 0.30-0.55 моль/л L-сорбозы и 25-45 г/л катализатора, 13 мл воды. Затем отдельно растворяют эквимолярное количество подщелачивающего агента NaHCO₃ в 12 мл воды, через штуцер 6 приливают 0,6 мл этого раствора. В дальнейшем через каждые 10 мин в течение 3 часов 20 минут приливают 0,6 мл NaHCO₃. Температуру реакционной смеси поддерживают подачей теплоносителя в рубашку реактора 1 из термостата 10. Устанавливают перемешивание реакционной массы подключением магнитной мешалки 2 с количеством оборотов 900-1000 об/мин. После чего подается кислород через штуцер 7 из газового баллона 8, с помощью ротаметра 9 устанавливают скорость 440-460 мл/мин. Выход 2-кето-L-гулоновой кислоты составил 96-99%.

Пример 1 получения 2-кето-L-гулоновой кислоты.

Процесс проводят при атмосферном давлении. Реактор 1 термостатируют до температуры 70°C и через штуцер 6 загружают 0.36 моль/л L-сорбозы и 30 г/л катализатора, 13 мл воды. Затем отдельно растворяют в 12 мл воды 0.36 моль/л подщелачивающего агента NaHCO₃, через штуцер 6 приливают 0.6 мл этого раствора. В дальнейшем через каждые 10 мин в течение 3 часов 20 минут приливают 0.6 мл NaHCO₃. Температуру реакционной смеси поддерживают подачей теплоносителя в рубашку реактора 1 из термостата 10. Устанавливают перемешивание реакционной массы подключением магнитной мешалки 2 с количеством оборотов 1000 об/мин. После чего подают кислород через штуцер 7 из газового баллона 8, с помощью ротаметра 9 устанавливают скорость 450 мл/мин. Выход 2-кето-L-гулоновой кислоты составил 99.0%.

Пример 2 получения 2-кето-L-гулоновой кислоты.

Процесс проводят при атмосферном давлении. Реактор 1 термостатируют до температуры 65°C и через штуцер 6 загружают 0.36 моль/л L-сорбозы и 30 г/л катализатора, 13 мл воды. Затем отдельно растворяют в 12 мл воды 0.36 моль/л подщелачивающего агента NaHCO₃, через штуцер 6 приливают 0.6 мл этого раствора. В дальнейшем через каждые 10 мин в течение 3 часов 20 минут приливают 0.6 мл NaHCO₃. Температуру реакционной смеси поддерживают подачей теплоносителя в рубашку реактора 1 из термостата 10. Устанавливают перемешивание реакционной массы подключением магнитной мешалки 2 с количеством оборотов 1000 об/мин. После чего подают кислород через штуцер 7 из газового баллона 8, с помощью ротаметра 9 устанавливают скорость 440 мл/мин. Выход 2-кето-L-гулоновой кислоты составил 97%.

Пример 3 получения 2-кето-L-гулоновой кислоты.

Процесс проводят при атмосферном давлении. Реактор 1 термостатируют до температуры 75°C и через штуцер 6 загружают 0.36 моль/л L-сорбозы и 30 г/л катализатора, 13 мл воды. Затем отдельно растворяют в 12 мл воды 0.36 моль/л подщелачивающего агента NaHCO₃, через штуцер 6 приливают 0.6 мл этого раствора. В дальнейшем через каждые 10 мин в течение 3 часов 20 минут приливают 0.6 мл NaHCO₃. Температуру реакционной смеси поддерживают подачей теплоносителя в рубашку реактора 1 из термостата 10. Устанавливают перемешивание реакционной массы подключением магнитной мешалки 2 с количеством оборотов 900 об/мин. После чего подают кислород через штуцер 7 из газового баллона 8, с помощью ротаметра 9 устанавливают скорость 460 мл/мин. Выход 2-кето-L-гулоновой кислоты составил 98%.

Результаты получения 2-кето-L-гулоновой кислоты реакцией окисления L-сорбозы приведены в табл.1.

Предлагаемый способ можно широко применять в производстве витаминов и лекарственных препаратов, когда в него входит стадия окисления L-сорбозы до 2-кето-L-гулоновой кислоты, с высоким выходом конечного продукта.

Формула изобретения

1. Способ получения 2-кето-L-гулоновой кислоты окислением L - сорбозы в присутствии платиносодержащего катализатора в водно-щелочной среде с эквимолярным содержанием NaHCO₃ при атмосферном давлении, интенсивном перемешивании и барботаже окислительного агента, отличающийся тем, что в качестве катализатора используют предварительно подготовленный, нанесенный на Al₂O₃ платинополимерный катализатор, в качестве окислительного агента используют чистый кислород, скорость барботажа которого составляет 440-460 мл/мин, а реакцию окисления проводят при концентрации L-сорбозы 0,3-0,55 моль/л и температуре 55-80°C.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что платиносодержащий катализатор получают введением

$\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в водный раствор блок-сополимера.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что платиносодержащий катализатор используют в количестве 25-45 г/л.

4. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что водный раствор полимера содержит 0,017-0,0175 моль 2(4)-винилпиридиновых групп на литр и 0,06-0,065 моль полиэтиленоксидных групп на литр.

5. Способ по пп. 1-4, отличающийся тем, что полученный раствор полимера после введения

$\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в количестве 0,005 моль/л восстанавливают NaBH₄, взятым в пятикратном мольном избытке, с получением наночастиц металла, стабилизированных в растворе полиэтиленоксид-поли-2(4)-винилпиридина.

6. Способ по пп. 1 и 5, отличающийся тем, что полученные наночастицы металла, стабилизированные в растворе полиэтиленоксид-поли-2(4)-винилпиридина, наносят на Al_2O_3 .
7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что содержание платины в полимерном платинасодержащем катализаторе составляет 2-3%.
8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что интенсивность перемешивания составляет 870-1000 об/мин.