

Запропонований винахід відноситься до органічного синтезу, конкретно, до удосконаленого методу одержання 1,2,5,6-ді-0-ізопропіліденглюкофуранози (ДІПГ), що використовується у виробництві Д-глюкоуронової кислоти [1], Д-рибози (одержання рибофлавіну [2]), 2-дезоксид-рибози (вуглеводневий залишок азидотимідину та Д4Т [3]).

В [1] приведений огляд способів одержання ДІПГ, Д-глюкоза вступає в реакцію з ацетоном в присутності мінеральних кислот, хлористого цинку, хлорного заліза, п'ятиокису фосфору та іонообмінних смол. Більшість способів характеризуються невисоким виходом ДІПГ (22-61,2%). Характеристика найбільш цікавих способів, як із огляду [1], так і з пізніших робіт [4, 5], приведені в табл. 1. Літературні дані розміщені в порядку зростання питомої продуктивності одиниці маси реакційної суміші  $\sigma = m_g / (M \cdot \tau)$  (де  $m_g$  - маса ДІПГ, кг;  $M$  - маса реакційної суміші, кг;  $\tau$  - тривання синтезу, година).

Виділення кінцевої речовини в усіх випадках пов'язане з відділенням каталізатора, виділенням (в деяких випадках) солей, випаровуванням розчинів солей, екстрагуванням ДІПГ, його перекристалізацією.

Кращі показники характеризують спосіб 8. Але спроби (6) відтворити результати цього способу закінчувались невдачею. Вихід ДІПГ був набагато нижчим 90%. Подібний результат отримали і ми при відтворенні умов способу 8 (тиск 0,18-0,21 МПа, швидкість обертання розмішувача 100-3000 об/хв.).

Пришвидшення швидкості розчинення Д-глюкози за рахунок ультразвуку [спосіб 7] сприятливо відбивається на показниках синтезу. Але помітно ускладнює його реалізацію. До недоліків методу також слід віднести невисокий вихід і необхідність в значному надлишку ацетону. Умови способів [1-6] призводять до гірших показників.

По технічній суті та досягнутому результату найбільш близьким до заявленого являється спосіб одержання ДІПГ [8], оснований на взаємодії Д-глюкози з ацетоном в присутності сірчаної та оцтової кислот при кімнатній температурі. До 50 л безводного ацетону при перемішуванні додають 2,5 л концентрованої сірчаної кислоти. Потім в реакційну суміш вводять 2,5 кг Д-глюкози ( $A = 49,7$ ). Після двох годин перемішування реакційну суміш приливають до охолодженого розчину соди (32 г  $H_2O$  і 13 кг  $Na_2CO_3$ ) так, щоб рН середовища було не нижче 7.

Температура нейтралізації  $10^\circ C$ . Рідку фазу відокремлюють і випарюють під вакуумом до сухого останку. Речовину із останку екстрагують гарячим циклогексаном (3 рази по 10 л). При охолодженні випадає осад, після сушіння при  $50^\circ C$  одержують 2,26 кг ДІПГ (вихід 63%)  $T_{пл} = 108-110^\circ C$ ,  $\sigma = 23,4 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$ . На думку авторів [8] оцтова кислота збільшує розчинність Д-глюкози. До недоліків способу слід віднести:

- 1) невисокий вихід цільового продукту (63%);
- 2) недостатньо висока питома продуктивність ( $\sigma = 23,4 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$ );
- 3) використання для екстрагування і перекристалізації вогневибухового циклогексану.

В основу винаходу покладена задача: підвищити вихід цільового продукту та питому продуктивність одиниці реакційної суміші, виключити операцію екстрагування та спростити процедуру перекристалізації ДІПГ.

Задача вирішується проведенням процесу з дозуванням сірчаної кислоти і видаленням після нейтралізації ацетону із рідкої фази.

Спочатку при кімнатній температурі в ацетон при перемішуванні кладуть оцтову кислоту і Д-глюкозу ( $A \leq 49,7$ ), потім протягом 1-1,5 години поступово вводять сірчану кислоту. Суміш перемішують 20-30 хвилин, знижують температуру до  $-10 - 10^\circ C$  і витримують при перемішуванні ще 20-30 хвилин. Після нейтралізації та виділення солей, із рідкої фази випарюють весь ацетон. Осад, що випав із водного розчину, відфільтровують і сушать. Вихід ДІПГ 70-85%,  $\sigma = (25-40) \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$ .

Даний спосіб відрізняється від прототипу тим, що процес проводять з дозуванням сірчаної кислоти, випарювання розчинника після нейтралізації проводять до повного видалення ацетону, залишаючи воду, із одержаного водного розчину викристалізовується цільовий продукт, не потребуючий екстракції і перекристалізації із циклогексану.

Суть даного способу пояснюємо наступними прикладами.

Приклад 1. Для отримання 1,2,5,6-ді-0-ізопропіліденглюкофуранози використовують наступні реагенти: ацетон марки ч ГОСТ 2604-70; Д-глюкозу марки ч ГОСТ 6038-79; сірчану кислоту, концентровану марки хч ГОСТ 4204-77; льодову оцтову кислоту, марки хч ГОСТ 61-75; карбонат натрію, марки ч ГОСТ 83-63; воду дистильовану.

В реактор місткістю 0,25 л вміщують 100 мл ацетону і при перемішуванні вводять 2,5 мл оцтової кислоти і 5 г Д-глюкози ( $A=49,7$ ). Потім, не перериваючи перемішування, протягом 70 хвилин приливають 6 мл сірчаної кислоти. Одержану суміш перемішують 20 хвилин, вміщують в льодову баню і перемішують ще 30 хвилин (температура суміші  $1-5^\circ C$ ). Далі реакційну суміш поступово приливають до водного розчину соди (26 г карбонату натрію в 70 мл води) так, щоб рН середовища не опускався нижче 7. Випавші в осад солі відфільтровують і промивають 15 мл ацетону. Одержаний розчин випарюють в вакуумі водострунного насоса до повного видалення ацетону. Залишений водний розчин ( $\sim 35$  мл) тримають 2 години, випавші в осад кристали відфільтровують і сушать при  $50^\circ C$ . Отримують 6,1 г речовини, чистоту якої визначають методом газорідинної хроматографії (хроматограф HRGC 5360 фірми С. Erba Strymentazione). Використовують капілярну колонку 25 м з фазою SE-52. Температурна програма:  $170^\circ C$  (4 хв.)  $\rightarrow 40^\circ / \text{хв} \rightarrow 250^\circ$  (4 хвилини); температура випарювача  $190^\circ C$ , полум'яно-іонізаційного детектора  $280^\circ C$ . Як стандартом користуються дифеніламіном. В приведених умовах час витримання ДІПГ - 6 хвилин, дифеніламін - 7 хвилин. Наявність ДІПГ в речовині - 98%. Вихід ДІПГ вираховують по формулі

$$\frac{m_g \cdot C \cdot 180}{260 \cdot 5} \cdot$$

де  $C$  - наявність ДІПГ в речовині, 180 і 260 - молекулярні маси Д-глюкози ДІПГ.

Вихід ДІПГ в реакції має 82,7%, питома продуктивність  $\sigma = 30,9 \cdot 10^{-3} \text{ год}^{-1}$ . Температура плавлення отриманої речовини -  $107-109^\circ C$ .

Приклад 2. Синтез проводили аналогічно, викладеному в прикладі 1, з тією різницею, що в реактор

загрузили 7,5 Д-глюкози ( $A = 33,1$ ). Отримали 7,1 г речовини з вмістом ДІПГ 98%, температура плавлення 107-109°C. Вихід бажаного продукту 64,2%, питома продуктивність  $\sigma = 35,1 \cdot 10^{-3}$ , год<sup>-1</sup>.

Приклад 3. Дослід проводять аналогічно, викладеному в прикладі 1, з тією різницею, що в реактор загрузили 7,5 г Д-глюкози, 3,75 мл оцтової кислоти ( $A = 33,1$ ), дозують 7,5 мл сірчаної кислоти, а при нейтралізації використовують водний розчин 39 г  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Отримують 8,1 г речовини з вмістом ДІПГ 97%, температура плавлення 106-108°C. Вихід ДІПГ - 72,5%, питома продуктивність  $\sigma = 37,5 \cdot 10^{-3}$ , год<sup>-1</sup>.

Приклад 4. Дослід проводять аналогічно, викладеному в прикладі 1, з тією різницею, що в реактор загрузають 5 мл оцтової кислоти, 10 г Д-глюкози ( $A = 24,8$ ), дозують 10 мл сірчаної кислоти, а при нейтралізації використовують водний розчин 52 г  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Отримують 9,8 г речовини з вмістом ДІПГ 95%, температура плавлення 103-105°C. Вихід ДІПГ - 64,5%, питома продуктивність  $\sigma = 40,5 \cdot 10^{-3}$ , год<sup>-1</sup>.

Приклади 5-25. Досліди проводять аналогічно досліді 1 із зміною одного із параметрів. В усіх дослідях  $A = 49,7$ .

Отримані результати зібрані в табл.2.

Як видно з приведених прикладів дозування каталізатора (сірчаної кислоти) дозволяє помітно збільшити вихід кінцевої речовини, чистота якої залишається практично на рівні прототипу ( $T_{\text{пл}} = 107-109^\circ\text{C}$ ). При цьому підвищується питома продуктивність  $\sigma$ .

Збільшення загрузки Д-глюкози (приклади 2-4) дозволяє збільшити  $\sigma$  до  $(35,1-40) \cdot 10^{-3}$ , год<sup>-1</sup> і знизити  $A$  до  $(24,8-33,1)$ , однак супроводжується падінням виходу бажаної речовини і її чистоти.

Зменшення часу дозування каталізатору приклад 5 зменшує вихід ДІПГ хоч і приводить до  $\sigma = 35,5 \cdot 10^{-3}$ , год<sup>-1</sup>. Збільшення часу дозування (приклади 6-8) практично не змінює вихід бажаної речовини, однак, значно знижує продуктивність.

Зменшення часу перемішування суміші до і після її охолодження (приклади 9, 10 і 13, 14) приводять до зменшення виходу бажаної речовини, а його збільшення (приклади 11, 12 і 15, 16) знижують питому продуктивність  $\sigma$ .

Збільшення температури суміші після її охолодження (приклади 17-19) знижують вихід ДІПГ, зменшення (приклад 20) і збільшення кількості оцтової кислоти (приклад 21) приводять до аналогічного ефекту.

Дуже небажана наявність ацетону в водному розчині після його видалення (приклади 22-24), так як це приводить до значного зниження виходу бажаної речовини і питомої продуктивності. Зменшення концентрації води нижче 85% (приклад 25) погіршує чистоту одержуваного ДІПГа.

Таким чином, в порівнянні з прототипом даний спосіб дозволяє:

- 1) збільшити вихід 1,2,5,6-ді-0-ізопропіліденглюкофуранози з 63% до 64,2-84,1%;
- 2) збільшити питому продуктивність реакційної маси з  $23,4 \cdot 10^{-3}$  год<sup>-1</sup> до  $(25,5-40,5) \cdot 10^{-3}$  год<sup>-1</sup>;
- 3) виключити процедуру екстракції кінцевої речовини;
- 4) відмовитись від використання вогневибухового циклогексану;
- 5) спростити процедуру перекристалізації цільового продукту.

Характеристика відомих способів одержання ДІПГ

№№ п/п	Молярні співвідно- шення ацетон: Д-глюкоза, А	Каталізатор; його концентрація, %	Час синтезу, год.	Температура, °С	Вихід ДІПГ, %	Температу плавлення човини, °
1	136,6	FeCl <sub>3</sub> ; 0,09 CaSO <sub>4</sub> ·0,5 H <sub>2</sub> O 0,27	15	20	85	110–111
2	48,6	ZnCl <sub>2</sub> ; 6,5 P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ; 1,1 H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ; 1,8	20	25	75	–
3	16,3	ZnCl <sub>2</sub> ; 11,3 H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ; 0,7	30	25*	53,5	95–101
4	121,8	FeCl <sub>3</sub> ; 0,73	4	кипіння суміші	74	110
5	124,1	I <sub>2</sub> ; 0,73	2	кипіння суміші	80	109–110
6	49,7	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ; 7,8	3	20–25	61,2	104–106
7	74,5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ; 5,5 ультразвук	1	15–18	62	105–106
8	9	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ; 0,17	0,75	75–80 збільшений тиск	90	107–109

## Отримання ДІПГ

Номер досліджу	Змінюваний параметр	Значення параметру	Маса сухої речовини	Наявність ДІПГ в осаді, %
5	Час дозування сірчаної кислоти, хв.	50	5,9	0,97
6		100	6,2	0,98
7		180	6,2	0,97
8		240	6,3	0,95
9	Час перемішування суміші після введення сірчаної кислоти до її охолодження, хв.	0	5,3	0,98
10		10	5,8	0,98
11		30	6,2	0,98
12		40	6,3	0,97
13	Час перемішування суміші після її охолодження, хв.	5	5,5	0,98
14		15	5,7	0,98
15		45	6,1	0,98
16		60	6,2	0,97
17	Температура реакційної суміші після охолодження, °C	1	6,2	0,98
18		10	6,1	0,98
19		20	5,9	0,98
20	Кількість оцтової кислоти, мл.	0	5,7	0,98
21		5	6,0	0,97
22	Наявність ацетону в розчині:	0,974	5,0	0,98
23	після його випарювання по густоті	(80;75) 0,992 (70;84)	5,5	0,98
24	останньої фракції дистиляту, г/см <sup>3</sup>	0,999 (60;87)	5,8	0,98
25	(кількість водного розчину після виділення речовини, мл; концентрація води, %).	1 (20;90)	6,6	0,91