



[12]发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89100127.1

[51] Int.Cl⁴
C07D307/62

[43]公开日 1989年9月20日

[22]申请日 89.1.5

[30]优先权

[32]88.1.6 [33]US [31]142098

[71]申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

共同申请人 路布里佐尔公司

[72]发明人 梅里尔·洛曾诺夫

[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 王 巍

说明书页数: 15 附图页数:

[54]发明名称 在基本无水条件下从 2-酮-L-古洛糖酸应用酸催化剂和具有低亲水-亲脂平衡值的亲脂表面活性剂制造抗坏血酸

[57]摘要

本文提供制造 L-抗坏血酸的方法,包括(a)由 2-酮-L-古洛糖酸与至少一种存在于任选含有共溶剂的上层有机物层中的具有从约 4.3 至约 10.2 的低亲水-亲脂平衡值的亲脂性表面活性剂形成基本上无水的浆液;(b)所述浆液与基本上无水的氯化氢气体酸催化剂反应,使所述的 2-酮-L-古洛糖酸转化为 L-抗坏血酸。

权 利 要 求 书

1. 一种制造L-抗坏血酸的方法，包括：

(a) 由2-酮-L-古洛糖酸和至少一种存在于上层有机物层中的具有从约4.3至约10.2的低亲水-亲脂平衡值的亲脂性表面活性剂形成基本上无水的浆液，

(b) 所述浆液与基本上无水的氯化氢气体酸催化剂反应，使所述的2-酮-L-古洛糖酸转化为L-抗坏血酸。

2. 按权利要求1的方法，其中所述亲脂性表面活性剂是选自脂肪酸脱水山梨醇酯类及其混合物。

3. 按权利要求1的方法，其中所述亲脂性表面活性剂是选自脂肪酸脱水山梨醇酯、氯化十六烷基三甲基铵、氯化十二烷基三甲基铵、氯化十八烷基三甲基铵、氯化二(氢化牛羊脂基)二甲基铵、氯化聚氧乙烯(15)十八烷基甲基铵、氯化十八烷基二(2-羟乙基)甲基铵、聚乙氧基化胺、油基二(2-羟乙基)胺和它们的混合物。

4. 按权利要求2的方法，所述亲脂性表面活性剂是选自单月桂酸脱水山梨醇酯、单油酸脱水山梨醇酯和它们的混合物。

5. 按权利要求1的方法，其中所述亲脂性表面活性剂是单月桂酸脱水山梨醇酯。

6. 按权利要求1的方法，其中所述亲脂性表面活性剂是油基二(2-羟乙基)胺。

7. 按权利要求1的方法，其中所述亲脂性表面活性剂是氯化二(氢化牛羊脂基)二甲基铵。

8. 按权利要求1的方法，其中所述亲脂性表面活性剂是单油酸脱水山梨醇酯。

9. 按权利要求1的方法，其中所述亲脂性表面活性剂是选自单月桂

酸脱水山梨醇酯、油基二(2-羟乙基)庚、氯化二(氯化牛羊脂基)二甲基铵、单月桂酸脱水山梨醇酯和它们的混合物。

10. 按权利要求1的方法，其中所述亲脂性表面活性剂是阳离子和非离子型表面活性剂的混合物。

11. 按权利要求10的方法，其中所述亲脂性表面活性剂是氯化十六烷基三甲基铵和单月桂酸脱水山梨醇酯的混合物。

12. 按权利要求1的方法，其中所述上层有机物层含有一种共溶剂。

13. 按权利要求12的方法，其中所述共溶剂选自醇类、醚类、酮类、酯类和它们的混合物。

14. 按权利要求13的方法，其中所述共溶剂是选自醇类及其混合物。

15. 按权利要求14的方法，其中所述共溶剂是选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、己醇、庚醇、辛醇和它们的混合物。

16. 按权利要求14的方法，其中所述共溶剂是选自己醇、辛醇及它们的混合物。

17. 按权利要求13的方法，其中所述共溶剂是选自丙酮、异丙醚和它们的混合物。

18. 按权利要求1的方法，其中所述亲脂性表面活性剂是选自阳离子型表面活性剂、非离子型表面活性剂和它们的混合物，其中所述上层有机物层含有的共溶剂是选自醇类、醚类、酮类和它们的混合物。

19. 按权利要求18的方法，其中所述亲脂性表面活性剂是选自脂肪酸脱水山梨醇酯，阳离子型表面活性剂和它们的混合物，其中所述共溶剂是选自醇类及其混合物。

20. 按权利要求19的方法，其中所述亲脂性表面活性剂是选自单月桂酸脱水山梨醇酯、三硬脂酸脱水山梨醇酯、单油酸脱水山梨醇酯、阳离子型表面活性剂和它们的混合物，其中所述的共溶剂是选自乙醇、异丙醇、丁醇、己醇、辛醇和它们的混合物。

21. 按权利要求1的方法, 其中所述2-酮-L-古洛糖酸是一种水合物。

22. 按权利要求21的方法, 其中所述水合物是2-酮-L-古洛糖酸· $n\text{H}_2\text{O}$, 其中 n 是从约0.1至约2.0。

23. 按权利要求21的方法, 其中所述水合物是2-酮-L-古洛糖酸· $n\text{H}_2\text{O}$, 其中 n 是从约0.8至约1.75。

24. 按权利要求21的方法, 其中所述水合物是2-酮-L-古洛糖酸· $n\text{H}_2\text{O}$, 其中 n 是从约0.8至约1.5。

25. 按权利要求1的方法, 其中所述上层有机物层是选自芳族烃溶剂、脂族烃溶剂及它们的混合物。

26. 按权利要求25的方法, 其中所述上层有机物层是选自甲苯、二甲苯、己烷、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷和它们的混合物。

27. 按权利要求25的方法, 其中所述上层物是甲苯。

28. 按权利要求25的方法, 其中所述亲脂性表面活性剂是选自脂肪酸脱水山梨醇酯及其混合物。

29. 按权利要求1的方法, 其中所述基本上无水的浆液所含的水仅是所述的2-酮-L-古洛糖酸的水合水。

30. 按权利要求1的方法, 其中2-酮-L-古洛糖酸转化至L-抗坏血酸的反应进行时间为从约1-约5小时。

31. 按权利要求30的方法, 其中2-酮-L-古洛糖酸转化至L-抗坏血酸的反应进行时间为从约2-约4小时。

32. 按权利要求1的方法, 其中L-抗坏血酸的制造收率大于90%。

33. 按权利要求32的方法, 其中L-抗坏血酸的制造收率大于93%。

34. 按权利要求1的方法, 其中所述L-抗坏血酸基本上为浅灰或浅褐色。

35. 按权利要求1的方法, 其中所述L-抗坏血酸基本上为白色。

36. 按权利要求1的方法，反应是在密闭系统中并在高于大气压力进行的。

37. 按权利要求1的方法，其中所述2-酮-L-古洛糖酸是一种水合物，所述上层有机物层是一种芳族烃溶剂，并且所述上层有机物层含有一种共溶剂。

38. 按权利要求37的方法，其中所述2-酮-L-古洛糖酸水合物是约1.5水合态。

39. 按权利要求37的方法，其中所述芳族烃溶剂是甲苯，所述表面活性剂是选自脂肪酸脱水山梨醇酯和它们的混合物，所述共溶剂是选自醇类及其混合物。

40. 按权利要求39的方法，其中所述表面活性剂是选自单月桂酸脱水山梨醇酯、三硬脂酸脱水山梨醇酯、单油酸脱水山梨醇酯和它们的混合物。

41. 一种制造L-抗坏血酸的方法，包括：

(a) 由2-酮-L-古洛糖酸和在含有共溶剂的上层有机物层中的具有低亲水-亲脂平衡值的亲脂性表面活性剂形成基本上无水的浆液；

(b) 所述浆液与基本上无水的氯化氢气体酸催化剂反应，将所述2-酮-L-古洛糖酸转化为L-抗坏血酸。

42. 按权利要求41的方法，其中所述共溶剂是选自醇类、醚类、酮类、酯类和它们的混合物。

43. 按权利要求42的方法，其中所述共溶剂是选自醇类及某混合物。

44. 按权利要求43的方法，其中所述共溶剂是选自甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、己醇、庚醇、辛醇和它们的混合物。

45. 按权利要求43的方法，其中所述共溶剂是选自己醇、辛醇和它们的混合物，

46. 按权利要求42的方法，其中所述共溶剂是选自丙酮、异丙醚和

它们的混合物。

47. 按权利要求1的方法，其中所述L-抗坏血酸是从所述的浆液中分离的。

48. 按权利要求47的方法，其中所述L-抗坏血酸是通过将L-抗坏血酸溶于水中并用一种脱色剂将溶解的L-抗坏血酸进行脱色来纯化的。

49. 按权利要求48的方法，其中所述脱色剂是活性炭。

50. 按权利要求48的方法，其中所述经脱色的L-抗坏血酸溶液进行过滤然后用水洗涤。

51. 按权利要求50的方法，其中将所述经过滤与洗涤的L-抗坏血酸溶液进行浓缩。

52. 按权利要求51的方法，其中L-抗坏血酸是从所述的L-抗坏血酸浓缩溶液中进行结晶的。

53. 按权利要求52的方法，其中所述结晶的L-抗坏血酸用一种溶剂洗涤。

54. 按权利要求53的方法，其中所述溶剂是选自丙酮、甲醇、乙醇和异丙醇。

55. 按权利要求53的方法，其中所述经洗涤的L-抗坏血酸包括基本上无外来异物的白色至浅黄色结晶颗粒。

56. 按权利要求55的方法，其中所述白色至浅黄色结晶的L-抗坏血酸颗粒的综合收率大于90%。

57. 按权利要求56的方法，其中所述综合收率是在约91.0至约93.6%的范围。

58. 按权利要求55的方法，其中所述白色至浅黄色结晶的L-抗坏血酸颗粒的纯度不低于95%。

59. 按权利要求58的方法，其中所述纯度是在约98.7%至约99.3%的范围。

在基本无水条件下从2-酮-L- 古洛糖酸
应用酸催化剂和具有低亲水- 亲脂平衡
值的亲脂表面活性剂制造抗坏血酸

本发明涉及从2-酮-L- 古洛糖酸制造L-抗坏血酸，更具体讲是涉及在基本无水条件下，从2-酮-L- 古洛糖酸应用具有低亲水- 亲脂平衡值的亲脂表面活性剂及基本无水的氯化氢催化剂制造L-抗坏血酸。

制造L-抗坏血酸的最成功和通用的方法是依据由Paichstein和Grussner在*Helv. Chim.-Acta.*, 17, 311-328 (1934) 上叙述的从d-古洛糖通过山梨糖和2-酮-L- 古洛糖酸的多步合成法。L-抗坏血酸可以通过在水中于 100℃加热2-酮-L- 古洛糖酸而得到，或可以通过2-酮-L- 古洛糖酸(L- 木-2- 己酮糖酸) 的酯化而得到，后一种方法是将2-酮-L- 古洛糖酸于甲醇中用甲醇钠处理，再用氯化氢气体酸化转化成L-抗坏血酸。

在*Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Vol. 37, pp. 79-155 (1980) 中提供了制造L-抗坏血酸的各种技术的综述。L-抗坏血酸除了用作为维生素(维生素C) 之外，还有许多另外的工业和商业用途。

基于1970年10月5 日提交的申请号为87,371的日本专利公布件48(1973)-15931中有关的L-抗坏血酸的制造已刊登在*Chemical Abstracts*, Vol. 79, 1973, P. 352 (53169Z) 上。该专利公布件揭示了在不活泼的溶剂和表面活性剂存在下，通过用浓盐酸处理双丙酮-2- 酮-1- 古洛糖酸水合物、2-酮-L- 古洛糖酸水合物或2-酮-L- 古洛糖酸来制备L-抗坏血酸。上述专利公布件通过之实施例揭示了将100g双丙酮-2- 酮-L

- 古洛糖酸, 300ml 苯, 0.3g 十八烷基丙二酸二油酸酯和10ml 浓盐酸在65℃加热5小时, 得到58.7g L-抗坏血酸(纯度97.5%)。

1987年2月12日公布的专利合作条约国际申请W087/00839(对先前的1985年8月9日提交的美国专利申请系列号764,262要求优先权),是叙述在基本上无水条件下,用表面活性剂和基本上无水的氯化氢酸性气体催化剂,由2-酮-L-古洛酮酸一步转化成为L-抗坏血酸的方法。

上述这些文献既没有叙述或建议在基本上无水条件下,用具有从约4.3至约10.2的低亲水-亲脂平衡值的亲脂性表面活性剂进行由2-酮-L-古洛糖酸(下文有时称为2-KGA)至L-抗坏血酸的一步法转化,也没有叙述在这些条件下进行这类反应会达到高的收率和高纯度,即能将L-抗坏血酸粗产物有效地转化成提纯精制的L-抗坏血酸。

概括说明,本发明设计了一个制造L-抗坏血酸的方法:通过(a)由2-酮-L-古洛糖酸和在任选含有共溶剂的上层有机物层中的具有从约4.31至约10.2的低亲水-亲脂平衡值的亲脂性表面活性剂形成基本上无水的浆液,和(b)所述浆液与基本上无水的氯化氢气体酸性催化剂反应,将所述的2-酮-L-古洛糖酸转化成L-抗坏血酸。制造L-抗坏血酸的一个优选方法是应用2-酮-L-古洛糖酸的一种水合物,一种脂肪酸脱水山梨醇酯表面活性剂和一种醇共溶剂。

制造L-抗坏血酸的该种一般方法包括(a)由2-酮-L-古洛糖酸和在任选含有共溶剂的上层有机物层中的具有从约4.3至约10.2的低亲水-亲脂平衡值的亲脂性表面活性剂形成基本上无水的浆液(即除由于生产条件中已存在的少量水外,不另外加入游离的水,并且包括以上述酮的水合物形式存在的少量水),和(b)所述浆液与基本无水的酸催化剂反应,将所述2-酮-L-古洛糖酸转化为L-抗坏血酸。当应用2-酮-L-古洛糖酸(定义如下)的水合物作为反应物时,除由于生产条件已存在的极少量水外而不另加入游离的水,即能很好地进行本发明的一步法反应。将游

高水量增加至高于上述的量将会降低收率。这种不希望出现的效应是由于L-抗坏血酸在水溶液中的酸存在下会发生部分分解而造成的。

2-酮-L-古洛糖酸中间体能从市售的L-山梨糖起始，通过若干已知的合成路线而得到。将L-山梨糖以双丙酮化合物的形式加以保护，可在丙酮中用二甲氧基丙烷与硫酸催化剂来实施。然后，该双丙酮-L-山梨糖可在氯化镍催化剂存在下，用碱性次氯酸钠进行氧化，得到双丙酮-2-酮古洛糖酸。通过在蒸馏水中加热可将该双丙酮-2-酮古洛糖酸除去保护基，生成2-酮-L-古洛糖酸。

为达到基本上无水的反应条件的一个方便方法，是通过使用2-酮-L-古洛糖酸水合物。然而，2-酮-L-古洛糖酸的一水合物是一种真实的水合物，因为再多的水可能会与该固体呈非结合水的形式相连。2-酮-L-古洛糖酸在真空中于50℃干燥过夜得2-酮-L-古洛糖酸 n 水合物，其中 n 是从0至约0.5的水合物。当在室温风干时得到的2-酮-L-古洛糖酸 n 水合物，其中 n 是从1至约2的水合物。优选物料是通过在室温干燥过夜而成，得到2-酮-L-古洛糖酸 nH_2O 水合物，其中 n 是约1.5。在2-酮-L-古洛糖酸的水合态与其转化为L-抗坏血酸之间显示有相互关系。通常，当2-酮-L-古洛糖酸的水合态减少至低于某一最佳水平时，会相应减低其转化成L-古洛糖酸的收率。这点能通过控制在2-酮-L-古洛糖酸、氯化氢或共溶剂中的水量来达到，并且可能需要将氯化氢溶解于反应混合物中。应注意的是，在基本上无水（即缺水）条件下观察到对于水合态的依赖关系。可将极少量的水加至反应介质中以帮助环化，然而，如果该水合态足够高（例如至少在约0.1，最好是约1.5），并能满足其它反应条件时则不需要另外加入水。

L-抗坏血酸是白色结晶体，熔点 192℃，并且其在水中的D线钠光比旋光度为 +24°。在溶液中，L-抗坏血酸的 pK_1 为4.17， pK_2 为11.79。

已知L-抗坏血酸在酸性水溶液中发生分解，其在70℃的一级反应半

衰期为5小时。因此，要求将L-抗坏血酸与盐酸水溶液的接触时间减少到最低限度。在本发明中，这个要求可以通过将2-酮-L-古洛糖酸在用作反应介质的上层有机物层中制成浆液来达到。上层的有机物层可以是芳族烃溶剂，脂族烃溶剂、卤代烃溶剂或它们的混合物。代表性的芳族溶剂包括甲苯、二甲苯、苯、乙苯及其它们的混合物。优选的有机溶剂是甲苯，可以单独用甲苯或是它们与其它有机或脂族溶剂相混合。代表性的脂族烃溶剂包括己烷、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷、十二烷和它们的混合物。卤代烃溶剂的代表是二氯甲烷、氯仿、四氯化碳和二氯乙烷。

非离子、阳离子和阴离子型表面活性剂能用于本发明，然而优选的是非离子和阳离子型表面活性剂并包括其混合物。更优选的是那些具有低亲水-亲脂平衡值(HLB)的非离子和阳离子型表面活性剂。

具有HLB值从约4.3至约10.2的表面活性剂，并含有<1的等效的水能发挥很好效能。最佳的含水量取决于表面活性剂的类型，对于亲脂性越强的表面活性剂，越是需要较少量的水。还应注意的是，具有较低HLB值的表面活性剂将会使L-抗坏血酸粗产物的颜色显著改进，其中一部分原因是由于较亲脂性表面活性剂对于在反应期间形成的、存在于有机物相中的带色杂质有更高的溶解能力。颜色较浅并含有较少的有色不溶物和极少杂质的粗产物，它们较容易纯化。能用于本发明的表面活性剂的实例包括季铵盐、磷盐、胺类(它们是阳离子来源)、冠醚、乙氧基化醇、穴状配体、氨基聚醚、磷酰基亚砷、某些天然产生的离子载体、甘油酯、脂肪酸失水山梨醇酯和它们的混合物。虽然个别的表面活性剂会大于10.2或小于4.3,只要它们与其它HLB值表面活性剂混用时使两者的平均HLB值在约4.3-10.2范围，本发明就能应用这类表面活性剂。代表性的表面活性剂包括氯化十六烷基三甲基铵、油胺、氯化四丁铵、氯化苄基三乙基铵、氯化三辛基铵、氯化三辛基甲基铵、四丁基硫酸氢铵、氯化十二烷基三甲基铵、氯化十八烷基三甲基铵、氯化二(氯化牛

羊脂基) 二甲基铵、氯化聚氧乙烯(15)十八烷基甲基铵、氯化十八烷基二(2-羟乙基)甲基铵、氯化油基二(2-羟乙基)甲基铵、聚乙氧基化胺、油基二(2-羟乙基)胺、单月桂酸失水山梨醇酯、三硬脂酸失水山梨醇酯、单油酸失水山梨醇酯和它们的混合物。其中不含氮的化合物是较优选的表面活性剂。脂肪酸失水山梨醇酯是最优选级的表面活性剂。每克2-酮-L-古洛糖酸的表面活性剂的典型用量是从1mg 至约250mg。

可用于本发明反应的其它表面活性剂物质是本技术领域专业人员所熟知的。表面活性剂的一般说明可以在McCutcheon's Emulsifier 和 Detergents I ,1983 McCutcheon Pub.Co.中查找。

该无水或基本上无水的酸催化剂可以是一种或多种无机酸。代表性的无机酸包括盐酸、硫酸、磷酸和氢氟酸。优选的无机酸是氯化氢气体。基本上无水的氯化氢气体胜于其它酸的优点是成本低，容易从L-抗坏血酸中除去，生成的副产物比其它无机酸要少，并且反应时间短。在反应中存在少量水时，例如当用作水相的2-酮-L-古洛糖酸的水合程度只能满足在基本上无水的氯化氢气体中使水达到饱和时，那么这少量的水对于得到高收率的L-抗坏血酸来说可能是必需的。

应用共溶剂可增加气态的无水氯化氢酸催化剂的溶解度。该共溶剂可以是醇、醚、酯或酮或它们的混合物。能用于本发明的共溶剂的实例包括甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、己醇、庚醇、辛醇、丙酮、异丙醚和它们的混合物。优选的共溶剂是醇类，尤其是己醇和庚醇。使用共溶剂能有效地减少基本上无水的氯化氢气体酸催化剂的总消耗量，该消耗量的减少程度是达到不含共溶剂体系的1/10或更少。通常在共溶剂存在下进行2-酮-L-古洛糖酸转化为L-抗坏血酸，然而，对于所用表面活性剂的HLB 值可能需要调节，这样可以在反应接近结束时防止发生固体物凝聚。对于每克2-酮-L-抗坏血酸而言，共溶剂的典型用量是从约0.01ml至约0.04ml。

L-抗坏血酸的收率和纯度对于反应时间和温度也是敏感的。最佳反应温度是在从约40℃至约80℃的范围，最佳反应时间是在从约2小时至约5小时。通常较低的反应温度由于转化不快而需要长时间反应。一般较高的温度能得到满意的转化率，但是得到的粗产物收率低（可能发生分解）。优选的反应时间是从约2小时至约4小时，优选的反应温度是从约60℃至约70℃。在约65℃温度和约3小时的反应时间能得到较高的L-抗坏血酸粗产物收率。当然，反应可以在常压或加压条件下进行。

“粗产物收率”是指从反应中回收的总固体物量，按化学计算量产物的百分率表示。“按纯度的校正收率”表示在总固体物中含纯产物的量，数值上等于该粗产物收率乘以产物的分析纯度值。使用Thyodene指示器(Magnus 化学公司产品)通过标准碘定量法测定，利用分析所得I滴定度，以百分纯度表示粗产物中L-抗坏血酸的含量。重结晶收率表示粗产物通过重结晶回收的纯化产物，以用于重结晶步骤的粗产物(经纯度校正)的百分率来表示。衡算计量是指在重结晶后测到的总产物量，包括已分离的抗坏血酸和在母液中的产物。

粗产物的精制要求将固体物溶于热水(60℃)，用活性炭脱色，溶液经过助滤剂过滤，再用热水洗涤，然后将溶液浓缩，置于冰水浴中慢慢搅拌冷却，使固体物结晶1至2小时，然后过滤。收得物用丙酮(或甲醇、乙醇或异丙醇)洗涤并干燥。将洗涤液与母液合并，并采用将连续各次母液采用浓缩的方法多次收得产物，或可以将母液再循环到回收工序。合并回收的产物并送去进行成品质量合格检验。质量控制的规格包括(但并不限于此)：

外观-基本上无外来异物的白色至微黄色晶体，

臭味-无，

含量-99.0-100.5%，

鉴定规格-(+)20.5'-(+)21.5' (10% w/v 水溶液, 25℃, D)

熔点范围189-192 °C

溶液色泽: (30g/90ml H₂O)

透射%-不小于90%

色反射- 不大于+4.5

透明度- 基本透明, 仅有微量纤维和外来异物。

重金属- 不超过10ppm .

由于本发明的反应最好在基本上无水条件下进行, 因此反应的实施包括采用浆液形式的2-酮-L- 古洛糖酸(水合物)并且将氯化氢气体鼓泡通过浆液。不能使用含水的HCl, 因为其能使L-抗坏血酸分解。然而, 为便于反应, 可使用少量浓盐酸。用于形成浆液并因而能有助于促进本发明的反应的物料可以是各种各样的, 这主要取决于如L-抗坏血酸的预定最终用途(即工业的、药物的等等)这样的因素。因此, 根据经济的和纯度的要求, 可以使用各种不同物料。当然, 根据L-抗坏血酸的最终用途, 必须使用符合美国各州、联邦和外国各项管制条例的物料(如溶剂、表面活性剂、反应中间体等)。

通过下列具体实施例说明上述发明, 其中一些(如实施例1至5)表示使用具有亲水-亲脂平衡值范围从约4.3至约10.2的表面活性剂的结果。

实施例1

向一个25ml的三颈烧瓶中加入20ml甲苯和50mg氯化十六烷基三甲基铵(HLB 15.8)。溶液加热至65°C并立即加入全部5.0g(0.023摩尔)2-酮-L-古洛糖酸(1.5水合物), 形成浆液。氯化氢气体以80ml/分的流量通入浆液, 历时3小时。然后于减压条件下在30°C温度通过旋转汽化器蒸除甲苯。固体剩余物用20ml甲苯稀释并再次蒸发, 以确保除去所有的水。固体物用甲苯洗涤二次, 真空干燥过夜。产物为4.18g, 0.0226摩尔, 99%, 棕黄色L-抗坏血酸1/2水合物, m.p-184-187 °C, 93/0 wt% L-抗坏

血酸/2- 酮-L- 古洛糖酸(通过高压液相色谱法测定) (α)_D +47.8°
(c-1, 在甲醇中)。

实施例2

向一个25ml的三颈烧瓶中加入20ml甲苯和50mg氯化十六烷基三甲基铵(HLB15.8)。溶液加热至65℃，加入5.0g 2- 酮-L- 古洛糖酸(1.5水合物),随后立即加入1.0ml 浓HCl。接着将HCl 气以80ml/ 分流量鼓泡通入浆液, 历时2.5 小时。在减压条件下, 于30℃除去甲苯, 为确保干燥, 将此步骤重复两次。所得淡棕色固体物在真空中干燥过夜。产物为4.32g, 0.0213摩尔, 94%, m.p.-180-184 °C, 90/1 wt% L-抗坏血酸/2- 酮-L- 古洛糖酸(通过高压液相色谱法测定)。

实施例3

向一个25ml的三颈烧瓶中加入20ml甲苯, 1ml蒸馏水和50mg氯化十六烷基三甲基铵(HLB 15.8)。混合物加热至65℃, 立即加入全部的5.0g 2-酮-L- 古洛糖酸(1.5水合物)。边搅拌边将氯化氢气体鼓泡通过溶液5 小时。冷却至30℃后, 通过旋转汽化器减压蒸除甲苯, 在另两次加入甲苯并蒸除后, 将黄棕色固体物干燥。产物为4.32g, 0.0213摩尔, 94%, m.p.-181-185℃, 85/1 wt% L-抗坏血酸/2- 酮-L- 古洛糖酸(通过高压液相色谱法测定)。

实施例4

在一个配备有搅拌器、温度计、加热套和鼓泡器的25ml三颈圆底烧瓶) 中加入20ml甲苯和41.2mg氯化十八烷基三甲基铵(HLB 17.1)。混合物边搅拌边加热至65℃, 立即加入全部5.44g 2-KGA-1.48 H₂O(24.1 毫摩尔)。保持65℃, 将无水HCl 气以80cc/ 分鼓泡通过反应介质。反应进行直至通过HPLC检测不到2KGA时(约3 小时), 此时停止反应, 混合物冷却至室温, 然后通过旋转汽化器汽提至干。向固体物中加入10至20ml 甲苯, 再次汽提。再用2 × 10ml 甲苯洗涤固体物, 经真空干燥得到

4.12g 灰褐色产物(23.4 毫摩尔,97.1%)。用 I_2 滴定度分析产物纯度为92.8%。纯度校正收率为90.1%。

实施例5

按实施例4 的方法,用50mg氯化十六烷基三甲基铵(HLB 15.8)和22.7毫摩尔2-KGA $1.48H_2O$ 进行反应。经真空干燥得到3.87g 灰棕色产物(22.0 毫摩尔)。用 I_2 滴定度分析产物纯度93.3%。纯度校正收率为90.5%。

实施例6

按实施例4 的方法,用30mg氯化二(氢化牛、羊、脂基)二甲基铵(HLB 9.7)和23.4毫摩尔2-KGA $1.25H_2O$ 进行反应。经真空干燥得到4.05g 浅灰色产物(23.0 毫摩尔)。用 I_2 滴定度分析产物纯度为94.5%。纯度校正收率为92.9%。

实施例7

按实施例4 的方法,用55mg油基二(2-羟乙基)胺(HLB 9.9)和23.0摩尔2-KGA $1.5H_2O$ 进行反应。真空干燥后得3.85g 中度灰褐色产物(21.9 毫摩尔),通过 I_2 滴定度分析产物纯度89.9%,纯度校正收率为85.6%。

实施例8

按实施例4 的方法,用56mg单月桂酸失水山梨醇酯(HLB 8.6)和18毫摩尔2-KGA $1.26H_2O$ 进行反应。真空干燥后得4.22g 浅灰色产物(24.0 毫摩尔)。用 I_2 滴定度分析产物纯度为94.7%,纯度校正收率为91.4%。

实施例9

按实施例4 的方法,用56mg单月桂酸失水山梨醇酯(HLB 8.6)和18毫摩尔2-KGA $1.08 H_2O$ 进行反应。真空干燥后得3.78g 浅灰色产物(21.5 毫摩尔)。通过 I_2 滴定度分析产物纯度为95.0%。纯度校正收

率是91.6%。

实施例10

按实施例4的方法，用50mg单油酸失水山梨醇酯(HLB 4.3)和23.0毫摩尔2-KGA $1.5 H_2O$ 进行反应。真空干燥后得3.98克浅灰色产物(22.6毫摩尔)。通过 I_2 滴定度分析产物纯度为93.9%，纯度校正收率为92.3%。

实施例11

按实施例4的方法，用105mg单月桂酸失水山梨醇酯(HLB 8.6)和34毫摩尔2-KGA $0.5H_2O$ 进行反应。真空干燥后得5.83g 浅灰色产物(33.15毫摩尔)。通过 I_2 滴定度分析产物纯度为95.3%。纯度校正收率为92.9%。

实施例12

按实施例4的方法，用70mg单月桂酸失水山梨醇酯(HLB 8.6)和22.5毫摩尔2-KGA $0.8 H_2O$ 进行反应。真空干燥后得3.83g 浅灰色产物(21.76毫摩尔)。通过 I_2 滴定度分析产物纯度为96.2%。纯度校正收率为93.0%。

实施例13

按实施例4的方法，用56mg单月桂酸失水山梨醇酯(HLB 8.6)和18毫摩尔2-KGA $\cdot 1.08H_2O$ 进行反应。真空干燥后得3.05g 浅灰色产物(17.35毫摩尔)。通过 I_2 滴定度分析产物纯度为91.6%。纯度校正收率为91.6%。

实施例14

按实施例4的方法，用52mg单月桂酸失水山梨醇酯(HLB 8.6)和23.3毫摩尔2-KGA $\cdot 1.26H_2O$ 进行反应。真空干燥后得4.22g 浅灰色产物(23.97毫摩尔)。通过 I_2 滴定度分析产物纯度为94.7%，纯度校正收率为91.4%。

实施例15

按实施例4的方法，用70mg单月桂酸失水山梨醇酯(HLB 8.6)和23.0毫摩尔2-KGA · 1.38H₂O进行反应。真空干燥后得3.92g 中度灰色产物(22.26毫摩尔)。通过I₂滴定度分析产物纯度为93.9%。纯度校正收率为90.9%。

实施例16

抗坏血酸粗产物的重结晶

在氮气氛中，将粗产物固体溶于60℃的水中(每克粗产物加3cc水)，并搅拌。每100份抗坏血酸(按粗产物分析测定)加入2份纽恰尔牌活性炭SA(Westvac Chem.)，继续搅拌30分钟。混合物经SuperCel (Johns-Manville)过滤，用60℃水(每克粗产物1cc水)洗涤，合并滤液和洗涤液并浓缩至1/2体积。浓缩物在氮气氛中缓缓搅拌并冷却至0-5℃，让其结晶1小时(如需要可加入晶种)，然后过滤。产物用丙酮洗涤(按每克晶体重量用2cc丙酮)，合并洗涤液与母液。在每次的母液相继浓缩后多次收得产物。在每一次，产物均用丙酮洗涤并合并洗液和母液，然后再浓缩。该精制处理得到的结果列于下表中：

表面 活性剂	HLB	抗坏血酸 (合并收率)%	母液中剩余的 抗坏血酸%	合并收率		颜色
				衡算 计量%	含量%	
HTMAC ¹	15.8	90.0	6.0	96.0	94.2	浅灰 白色
ODTMAC ²	15.7	87.9	7.7	95.6	93.8	浅褐 白色
OHEMAC ³	10	91.0	4.9	95.9	92.2	浅褐色
OHEA ⁴	9.9	91.5	5.2	96.7	99.3	白色略 带黄色
DTMAC ⁵	9.7	91.2	5.3	96.5	99.0	白色略 带黄色
Ipan 20 ⁶	8.6	91.9	4.8	96.7	99.0	浅灰 白色
Span 80 ⁷	4.3	93.6	3.4	97.0	98.7	浅灰 白色

1-氯化十六烷基三甲基铵

2-氯化十八烷基三甲基铵

3-氯化油基二(2-羟乙基)甲基铵

4-油基二(2-羟乙基)胺

5-氯化二-(氢化牛羊脂基)二甲基铵

6-单月桂酸脱水山梨醇酯

7-单油酸脱水山梨醇酯

实施例17

抗坏血酸粗产物的精制

在氮气氛中，将由使用单月桂酸失水山梨醇酯得到的44.8g 抗坏血酸粗产物溶于55·-60℃的水。在缓和搅拌条件下加入0.7g纽恰尔牌活性炭SA，再加入5.0Gg SuperCel。混合物搅拌30分钟，用铺有SuperCel预涂层的瓷漏斗，并且在其表面横吹过氮气流，将混合物进行热过滤(60℃)。用25cc(60℃)水洗涤滤饼(保持氮气流)，滤液通过旋转汽化器在55℃浓缩至60cc，然后将其转移至烧杯中并用10cc水冲洗。在氮气氛中将浓缩物冷却至0-5℃，并使其成颗粒，此段时间为1.5小时。过滤颗粒并用15cc冷甲醇洗涤，然后在40℃真空干燥得27.68g白色结晶物，通过I₂ 滴定度分析纯度为99.9%。另外将第一批母液及洗涤液浓缩至22cc，在氮气氛中加入7cc 甲醇，溶液冷却至0.5℃，以1.5小时使之成颗粒。过滤颗粒，用10cc冷甲醇洗涤，真空干燥后得8.33g 白色结晶物，通过I₂ 滴定度分析纯度为99.4%。第二批母液浓缩至10cc，在氮气氛中加入3cc 甲醇，溶液冷却至0-5℃并以1小时使其成颗粒。过滤颗粒，用5cc 冷甲醇洗涤，真空干燥得到5.18克略带色的产物，通过I₂ 滴定度分析纯度为98.6%。第三批母液及洗涤液经处理干燥后得到3.3g蛋壳色固体物，通过I₂ 滴定度分析纯度为81.8%。

实施例18

精制的抗坏血酸质量控制试验

再重复二次实施例17的精制步骤。从实施例17得的第一批产物与从二次重复实验得到的各第一批产物合并，该合并产物下文规定为产物1。按同样步骤得第二和第三批产物，合并的产物 分别规定为产物2 和产物3。三个产物的质量控制分析列于下表中：

	外观	纯度	比旋光度	熔点范围	颜色反射
规格	白色至微黄色结晶	99-100.5%	(+)20.0至 (+)21.5	189-192℃	不大于 +4.5
产物1	符合标准	100.1%	(+)21.1°	189-190°	2.20
产物2	符合标准	99.9%	(+)21.1°	189-190°	2.41
产物3	符合标准	98.8%	(+)21.1°	186.5-	2.49

实施例19

用混合共溶剂进行2-酮-L-古洛糖酸的环化

在一个配备有搅拌器、温度计、加热套和气体鼓泡器的100cc圆底三颈烧瓶中加入52.5cc甲苯和0.18cc辛醇(99%),然后加入0.105g单月桂酸失水山梨醇酯和0.025g氯化十六烷基三甲基铵。混合物搅拌加热至65℃,立即加入全部的12.75g 2KGA · 0.9H₂O(0.06摩尔),温度保持在65℃,间歇鼓泡通入约1.4l无水HCl气。反应系统在各次加入HCl气体之间保持密闭,反应进行至通过HPLC检测无2KGA为止,历时3.1小时。

反应停止后冷却,滤去溶剂,固体物用17ml甲苯和3ml丙酮再制成浆液,然后过滤。固体物中的剩余水使用旋转汽化器于45℃,用20ml甲苯共沸蒸发除去。真空干燥(45℃)后得10.45g(98.8%粗产物收率)浅灰色产物,通过I₂滴定度分析纯度是93.9%,校正收率92.8%。

实施例20

按实施例19的方法,用乙醇(0.5% v/v),0.18摩尔2-KGA · 1.08H₂O和1.0g单月桂酸失水山梨醇酯进行反应。真空干燥得到31.30g(97.9%粗产物收率)浅至中度灰色产物,通过I₂滴定度分析纯度是95%,纯度校正收率为93.0%。

实施例21

按实施例19的方法,用乙醇(0.19% v/v),0.06摩尔2-KGA · 0.6H₂O和0.35g单月桂酸失水山梨醇酯进行反应。真空干燥后得10.22g(粗产

物收率96.8%)浅灰色产物。纯度校正收率93.0%。

实施例22

按实施例19的方法，用乙醇(0.19% v/v),0.06摩尔2-KGA · 6H₂O, 0.35g 油基二(2-羟乙基)胺和0.20g 单月桂酸失水山梨醇酯进行反应。真空干燥后得9.83g(93.1%粗产物收率)浅至中度灰色产物，通过I₂滴定度分析纯度为96.9%，纯度校正收率90.2%。

实施例23

按实施例19的方法，用己醇(0.34% v/v),0.06摩尔2-KGA · 0.9H₂O, 0.105g单月桂酸失水山梨醇酯和0.025g氯化十六烷基三甲基铵(HLB 115.8)进行反应。真空干燥后得到10.48g浅灰色产物(99.2%粗产物收率)。通过I₂滴定度分析产物纯度93.3%，纯度校正收率为93.8%。

实施例24

L-抗坏血酸的纯化

向一个50ml的三颈圆底烧瓶中加入20ml蒸馏水，将粗制的抗坏血酸2.0g溶于室温水，加入0.2g脱色用的活性炭。通过硅藻土过滤该浆液，用5ml水洗涤滤饼。经旋转汽化器除水，白色固体物用甲苯洗涤并置于真空烘箱中干燥。产物是1.90g L-抗坏血酸，m.p.-180-181℃。

纯化所使用的方法可因各种因素而不同，这些因素如用于形成浆液的物料(如毒性的、非毒性的)，L-抗坏血酸所需的最终用途(如工业用，药物用)，原料的可得性，反应时间和经济观点。

本文已揭示和叙述了本发明，并包括具体实施例，然而，本发明的范围仅受权利要求的限制而并不受具体实施例的限制。