[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07C 51/43 (2006.01)
C07C 51/44 (2006.01)
C07C 59/06 (2006.01)
C07C 59/08 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01818873.7

[45] 授权公告日 2007 年 1 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1294112C

[22] 申请日 2001.9.14 [21] 申请号 01818873.7

[30] 优先权

[32] 2000. 9.15 [33] NL [31] 1016203

[86] 国际申请 PCT/NL2001/000682 2001.9.14

[87] 国际公布 WO2002/022544 英 2002.3.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.5.14

[73] 专利权人 普拉克生化公司

地址 荷兰霍林赫姆

[72] 发明人 扬·范克里肯

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 于 辉

[56] 参考文献

CN1234387A 1999.11.10 C07C59/08

US5859296A 1999.1.12 C07C51/42

WO9205138A 1992.4.2 C07C59/06

审查员 常晓屿

权利要求书 1 页 说明书 11 页

[54] 发明名称

在工业规模上纯化 α -羟基酸的方法

[57] 摘要

本发明涉及在工业规模上纯化 α -羟基酸的方法，其中将颜色(新制备的)不大于 10,000 个 APHA 单位的 α -羟基酸进行(a)结晶步骤以及随后的(b)蒸馏步骤。

1、在工业规模上纯化α-羟基酸的方法，其中将颜色不大于10,000个APHA单位的α-羟基酸进行(a)结晶步骤以及随后的(b)蒸馏步骤。

2、权利要求1所述的方法，其中α-羟基酸是乳酸或乙醇酸。

3、权利要求2所述的方法，其中α-羟基酸是乳酸。

4、前述权利要求中的任何一项所述的方法，其中步骤(a)包括两个结晶步骤。

5、权利要求4所述的方法，其中结晶步骤在一个装置中进行。

6、权利要求1-3中的任何一项所述的方法，其中步骤(a)在一个或多个选自冷却结晶装置、熔化结晶装置、蒸发结晶装置和绝热结晶装置中的结晶装置中进行。

7、权利要求1-3中的任何一项所述的方法，其中通过固-液分离法将步骤(a)的产物物流分离成母液和α-羟基酸晶体。

8、权利要求7所述的方法，其中通过离心分离法或借助于一个或多个洗涤塔将步骤(a)的产物物流分离成母液和α-羟基酸晶体。

9、权利要求1-3中的任何一项所述的方法，其中步骤(b)在一个或多个选自降膜蒸发器、薄膜蒸发器和涂膜蒸发器的蒸发器中进行。

10、权利要求1-3中的任何一项所述的方法，其中步骤(b)在短程蒸馏器中进行。

在工业规模上纯化α-羟基酸的方法

本发明涉及在工业规模上纯化α-羟基酸、尤其是乳酸或乙醇酸的方法以及通过该方法得到的最大手性纯度的产物及其应用。

乳酸通常以稀溶液或浓溶液的形式销售，因为乳酸非常趋于形成分子间的酯(二聚乳酸和多聚乳酸)。另外，乳酸(甚至是非常纯的乳酸)具有很强的吸湿性。根据现有技术，在工业规模上纯化乳酸(外消旋混合物、尤其是乳酸的对映体)是一个复杂、困难的过程。

如何以发酵方式生产乳酸或 2-羟基丙酸已是公知的。乳酸的发酵生产通常首先包括在其中将含碳水化合物的底物诸如葡萄糖或蔗糖通过适当的微生物转化成乳酸的发酵步骤。生产(S)-乳酸的已知微生物是各种乳酸杆菌属的细菌诸如干酪乳杆菌。另外，选择性地生产(R)-乳酸的微生物也是公知的。然后将水性发酵产物进行加工处理以得到乳酸。常用的工业加工处理途径通常由生物质的分离、随后的酸化、纯化和浓缩组成。

在(S)-乳酸的情况下，所得到的乳酸足够纯，可以用于人类消费的食品中。通过该常规方法最终得到的(S)-或(R)-乳酸可以达到98%的对映体纯度甚至更高(即存在由 98%或更高的(S)或(R)对映体组成的乳酸)。但是，产物仍含有残余糖类。产物的颜色也是黄色的，一旦受热，其通过杂质分解而变成褐色至黑色。此外，在(S)-乳酸的情况下，在感官性能方面经常有某些缺陷。因此，乳酸对映体在一定程度上适于在食物中的应用，但基本上不适于药物应用以及手性化合物的合成。

产物的纯度可以通过酯化及随后的水解来提高，从而适于药物应用。但是，作为该酯化/水解的结果，对映体纯度降低，并且乳酸仍含有少量的用于酯化的醇。纯化乳酸的其它方法的例子包括将乳酸水

溶液进行一个或多个萃取、(蒸汽)蒸馏和/或蒸发步骤、电渗析步骤和结晶(例如，参见Ullmans Encyklopädie der Technischen Chemie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, 第四版, 第 17 部分, 第 1-7 页 (1979); H. Benninga, “乳酸的制造史”, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht-Boston-London (1990); C. H. Holten, “乳酸、乳酸及衍生物的性质和化学过程”, Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1971) ; The Merck Index, Merck & Co., Inc., 第 11 版, 第 842 页 (1989) ; Römmp Chemie Lexicon, G. Thieme Verlag, Stuttgart 和 New York, 第 9 版, 第 4 部分, 第 2792-2893 页 (1991) 和荷兰专利申请 1013265 和 1013682)。

在德国专利 593,657 (1934 年 2 月 15 日授权)中记载了实验室的实验，其中将含有过量 S 成分和几乎没有乳酸酐的乳酸水溶液通过薄膜蒸发技术浓缩，如果需要可以在减压下浓缩。然后将浓乳酸溶液快速冷却以形成晶体。将晶体与母液相分离，然后用乙醚洗涤并用乙酸乙酯或氯仿或可比溶剂反复重结晶，直到晶体的快速熔点为 53℃。没有报道手性纯度或对映体过量以及颜色。

在 H. Borsook, H. M. Huffman, Y-P. Liu, J. Biol. Chem. 102,449-460 (1933)中记载了实验室的实验，其中在大约 0.13 毫巴和 105℃下将含有 50%包含过量(S)-乳酸的乳酸、30%乳酸酐和乳酸二聚体和 15%水的水性混合物进行分馏。将中间馏分再次蒸馏，然后在冰/盐浴中冷却以形成固态结晶物质。据报道，蒸馏必须以少量形式进行，因为以大量形式进行将因加热时间变长而导致产物的大量损失。然后将该固态晶体物质用等体积等量的二乙醚和二异丙醚重结晶三次，然后分离出晶体并在室温下在真空干燥器中干燥。按照该方法可以得到熔点为 52.7-52.8℃的(S)-乳酸，其含有小于 0.1%的杂质诸如水、乳酸酐或乳酸二聚体。没有报道手性纯度或对映体过量以及(S)-乳酸的颜色。

在L. B. Lockwood, D. E. Yoder, M. Zienty, Ann. N. Y. Acad. Sci. 119,854 (1965)中还记载了实验室规模的乳酸蒸馏和结晶，所得到的光学纯乳酸的熔点为54℃。没有报道颜色。

在1934，Boehringer Ingelheim研究了乳酸的结晶，但是发现该方法因纯化和进一步处理的问题而没有给出良好结果。但是，第二次世界大战以后，才发现Boehringer Ingelheim能够以约12至15吨/月的规模生产用于药物应用的乳酸，收率约为77至86%。在该方法中，将乳酸水溶液通过蒸汽蒸馏在减压下(约13毫巴)进行纯化，接着在-25℃结晶，然后将晶体溶于水并将溶液用亚铁氰化钾(以除去重金属)和活性炭处理。所生产的(S)-乳酸的手性纯度或对映体过量或其它性能诸如颜色以及气味都是未知的(参见H. Benninga,“乳酸的制造史”, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht-Boston-London, 第347-350页 (1990))。

结晶状(S)-乳酸可以通过例如Fluka和Sigma销售，其纯度大于99% (参见例如M. L. Buszko, E. R. Andrew, Mol. Phys. 76,83-87 (1992)和T. S. Ing, A. W. Yu, V. Nagaraja, N. A. Amin, S. Ayache, V. C. Gandhi, J. T. Daugirdas, Int. J. Artif. Organs 17,70-73 (1994))。水含量小于1重量%的结晶状S-乳酸公开于EP A 563,455 (参见实施例1)。乳酸的晶体结构记载于A.Schouten, J. A. Kanters, J. van Krieken, J. Mol. Struct. 323,165-168 (1994)中。

乳酸还可以以合成的方式得到。这一点是公知的。但是，合成型生产方法的产物是含有等量(S)-乳酸和(R)-乳酸的外消旋混合物。尽管对映体的分开可以通过公知技术诸如非对映异构体分离技术来进行，其中对映体中的一种以盐的形式结晶出来、然后将该盐转化回到对映体乳酸，但是最终得到的对映体产物将不可避免地仍含有大量的另一种对映体。

在欧洲专利申请 552,255 中报道了将工业品质的乙醇酸通过将

其溶液放入冷冻器中而进行结晶以生成被滤出的晶体。可以明显地看出该方法不适于在工业规模上进行。该方法也被申请在 DE A 2,810,975 中。

在 WO 00/56693 中记载了在工业规模上纯化乳酸的方法，该方法包括：(a) 减压蒸馏浓乳酸溶液，该浓乳酸溶液的总酸含量至少为 95 重量%，单体乳酸含量至少为 80 重量%，按照浓乳酸溶液计算，乳酸对映体的比率不等于 1，和(b) 将所蒸馏的乳酸溶液进行结晶以形成纯乳酸，其中纯乳酸的总酸含量至少为 99 重量%，单体乳酸含量至少为 98 重量%，手性纯度为 99%或更高，按照纯乳酸的总量计算，颜色不大于 10 个 APHA 单位并具有可接受的气味。

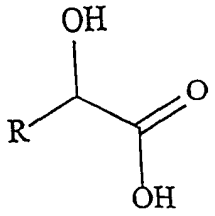
WO 00/56693 的方法的缺点在于：尽管收率相对来说不低，但还可以提高，该方法需要大量的能量并且必须蒸馏相对大量的酸。

本发明的目的在于解决这些问题并因此涉及在工业规模(即每年至少 1000 吨的规模)上纯化 α-羟基酸的方法，其中将其颜色(新制备的)不大于 10,000 个 APHA 的 α-羟基酸进行(a)结晶步骤以及随后的(b)蒸馏步骤。

本领域的专家可以清楚地看出，本发明的方法可以包括两个或多个结晶步骤和/或两个或多个蒸馏步骤。但是，本发明优选仅仅进行一个结晶步骤，因为不然的话在能量方面的优点将减少。本发明的方法中还优选结晶步骤在一个装置中进行。

本发明的方法的优点在于相对低的能耗。这主要是因为在结晶过程中除去相对大量的杂质并且得到含有少量水(通常小于 1 重量%)的产物（按照全部产物计算），所以易于蒸馏(仅在熔化之后)。此外，为得到等量终产物而必须进行蒸馏的进料量大大减少。

α-羟基酸是指在碳原子上被羟基取代的碳酸。因此，α-羟基酸的通式如下：



其中 R 可以是氢原子、C_1-C_5烷基(优选甲基)、C_6-C_{12}芳基或杂环环烷基或-芳基。本发明的α-羟基酸优选为乳酸(R 是甲基)或乙醇酸(R 是氢)，特别是乳酸。

该方法的进料的优选特征在于颜色(新制备的)不大于 7500 APHA、特别是不大于 5000 APHA，相对于全部进料的总酸含量至少为 70 重量%，相对于全部进料的游离酸含量至少为 60 重量%。如果α-羟基酸是乳酸，进料优选具有的总酸含量至少为 80 重量%、游离酸含量至少为 70 重量%。进料的特征还在于总氮含量不大于 10,000ppm、优选不大于 5,000ppm，残余糖类(主要是多糖)的总量不大于 20,000ppm，优选不大于 10,000ppm，其中在本文中表示的所有含量均相对于全部进料。如果可应用的话，进料的手性纯度至少为 90%且优选至少为 95%。

总酸含量(TA)是分子间的酯键与过量碱进行皂化后的酸含量，采用返滴定法用酸测定。因此，总酸含量给出了单体、二聚体和多聚体乳酸的量。游离酸含量(FA)通过直接滴定法用碱测定，也就是在分子间酯基团的皂化之前。在本文中将单体乳酸(MM)的含量定义为：

$$MM = TA-2 \times (TA-FA)$$

只要 TA-FA < 10%。这意味着不存在非常多的二聚体或多聚体乳酸。还假定了非单体乳酸以乳酰乳酸(二聚体)的形式存在。

在本文中将手性纯度(对于过量的(S)-异构体)定义为：

$$手性纯度 = 100\% \times \{((S)-异构体)/((R)-异构体 + (S)-异构体)\}$$

公知的结晶技术原则上可应用于本发明的方法。该技术的例子是熔化结晶(或者冷却结晶)，其中将例如含有熔化态的(S)-乳酸或(R)-

乳酸的浓缩的液体浓缩液或蒸馏液直接冷却，以便结晶出(S)-或(R)-乳酸。优选将温度维持在发生结晶的尽可能低的温度(结晶温度)，以便尽可能地限制α-羟基酸的低聚体和高聚体的形成。本发明优选使用浓缩液，因为从工艺过程能量方面考虑，蒸馏液的制备是不利的。

熔化结晶是从被结晶物质的熔化物中得到结晶状物质的过程。例如，该技术详细地记载于Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 第四版,第7部分, 第723-727页 (1993)、J. W. Mullin, “结晶”, 第三修订版, Butterworth-Heinemann Ltd., 第309-323页 (1993)和J. Ullrich和B. Kallies, Current Topics in Crystal Growth Research, 1 (1994)，在本文中记载上述文献作为参考。熔化结晶相对于蒸馏的主要优点在于需要非常少的能量，因为有机化合物的熔化焓通常低于蒸发焓。该优点也出现在其它的结晶技术中，因为结晶焓通常低于蒸发焓。此外，熔化结晶相对于蒸馏的另一个优点是该过程通常在非常低的温度下进行，当有机化合物对热不稳定时，这是有利的。

熔化结晶可以借助于悬浮结晶或分层结晶进行，如果需要还可以与洗涤塔或离心机或另一种纯化技术相组合。适当的设备和工艺过程的例子记载于Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 第四版, 第7部分, 第723-727页 (1993)、J. W. Mullin, “结晶”, 第三修订版, Butterworth-Heinemann Ltd., 第309-323页 (1993)和J. Ullrich和B. Kallies, Current Topics in Crystal Growth Research, 1 (1994)中，在本文中记载了上述文献的内容作为参考。

还已发现，水溶液的结晶给出了非常好的结果。在该结晶处理过程中，将浓乳酸溶液用水稀释，然后将其进行一个或多个冷却和/或蒸发结晶步骤。在这些技术中，将浓缩液或蒸馏液直接冷却(冷却结晶)或通过蒸发水分浓缩(蒸发结晶)。在冷却结晶技术中，结晶的驱动力是通过降低浓乳酸溶液的温度而引起的浓乳酸溶液内的过饱和。

作为溶液温度降低的结果，溶解度降低并发生过饱和。

在蒸发结晶技术中，结晶的驱动力是通过蒸发水分而引起的例如浓乳酸溶液内的过饱和，因为必须供应热量以将浓乳酸溶液的温度保持恒定。因此，分别通过冷却和蒸发水分可以有效地除去结晶的热量。然后分别在冷却和蒸发水分的过程中发生乳酸的结晶。

另一种非常适当的结晶技术是绝热结晶，其中结晶的驱动力是在没有供给热量的条件下通过蒸发水分而引起的例如浓乳酸溶液内的过饱和。水分的蒸发具有两个效果：(a) 浓乳酸溶液的温度降低和(b) 酸的浓度增加。这两个效果引起溶解度的降低以及过饱和程度的增加。

本发明的结晶步骤可以在一个或多个选自冷却结晶装置、熔化结晶装置、蒸发结晶装置和绝热结晶装置中的结晶装置中进行。本发明的结晶步骤优选通过绝热结晶或冷却结晶、特别是通过绝热结晶进行。在结晶过程中将晶种优选加入到进料中。如果在结晶过程使用溶剂，则溶剂优选为水。

然后通过已知的固-液分离法将结晶出的α-羟基酸与剩余液体或母液相分离。

用于从母液中分离α-羟基酸晶体的适当分离技术是离心分离、倾析、过滤、利用一个或多个洗涤塔的分离，或者是这些技术中的两个或多个的组合。在本发明的上下文中，已发现离心分离和利用一个或多个洗涤塔的分离是特别适当的。

所得到的母液仍含有大量的α-羟基酸。为了实现最佳的工艺过程管理，因此优选将这些母液进料回到工艺过程。

在结晶步骤之后进行蒸馏步骤，本发明的蒸馏步骤可以在一个或多个选自降膜蒸发器、薄膜蒸发器和涂膜蒸发器的蒸发器中进行。蒸馏步骤在减压下进行，利用总酸含量至少为 95 重量%、单体α-羟基酸含量至少为 80 重量%、水含量至多为 2 重量%的α-羟基酸，按照α-羟基酸计算。如果可应用的话，α-羟基酸对映体之间的比率优选不等于 1。

在本发明的蒸馏步骤中，所形成的α-羟基酸的总酸含量至少为 98 重量%，优选至少为 99 重量%，其中α-羟基酸含有至少 95 重量%

的单体α-羟基酸，按照乳酸浓缩液和蒸馏残余物计算。蒸馏的 a 羟基酸优选含有至少 98.5 重量%的单体α-羟基酸。如果可应用的话，α-羟基酸的手性纯度优选为 90%或更高，更优选 95%或更高，特别是 99%或更高。

在本发明的上下文中，“减压”是指 0.1 至 20 毫巴、特别是 0.2 至 10 毫巴的压力。在减压下的蒸馏过程中，温度优选为 100 至 200℃，特别是 110 至 140℃。

高沸点杂质在减压下通过蒸馏除去，因为α-羟基酸是作为塔顶产物得到的。根据本发明，所述减压蒸馏特别是借助于短程蒸馏器进行。减压下的蒸馏也可以在 0.1 至 20 毫巴、特别是 2 至 10 毫巴的压力下在 100 至 200℃、特别是在 110 至 140℃的温度下进行，其中将α-羟基酸优选通过膜蒸发而被带入气相，然后将蒸汽传送至蒸馏塔。在该过程中，在回流下分成两种馏分，塔顶产物含有至少 98 重量%的总酸类，优选至少 99 重量%，残余物含有残余糖类和多聚α-羟基酸。塔顶产物含有至少 95 重量%的单体α-羟基酸，按照α-羟基酸浓缩液计算。塔顶产物优选含有至少 99.5 重量%的单体α-羟基酸。该塔顶产物的手性纯度优选为 90%或更高，更优选 95%或更高，特别是 99%或更高。根据该优选实施方案，膜蒸发优选通过涂膜蒸发、薄膜蒸发和/或降膜蒸发进行，蒸馏塔的塔板数为 1 至 10。蒸馏步骤(a)保证α-羟基酸与诸如残余糖类和多聚α-羟基酸的成分以及使得不纯的α-羟基酸产生颜色的成分相分离。这些成分或污染物的沸点高于α-羟基酸的沸点。

分离后，将通过本发明的方法得到的α-羟基酸晶体直接溶于适当的溶剂，通常是水以防止发生吸湿性α-羟基酸晶体的凝结。所得到的乳酸溶液的浓度在原则上具有任何所需要的浓度。实际上其浓度通常从 30%变化至 95%。在市场上通常出现的浓度为 80-90%。

本发明还涉及手性纯度至少为 99%、颜色不大于 10 个 APHA 单位

的α-羟基酸或α-羟基酸溶液，α-羟基酸或α-羟基酸溶液具有可接受的气味，特别是对于药物应用。在α-羟基酸溶液的情况下，溶剂优选为水。手性纯度优选至少为99%，特别是至少为99.5%，这相当于99%或更高的对映体过量(ee)。最优选的是手性α-羟基酸或其溶液，它的手性纯度至少为99.8%（也就是至少为99.6%的ee)。

α-羟基酸或α-羟基酸溶液还满足如下要求：

□ 醇含量：不大于250ppm（所述的醇是甲醇、乙醇或其它的醇，以醇自身的形式或以乳酸盐的形式)。

□ 总氮含量：不大于5ppm。

□ 总糖类含量：不大于100ppm。

□ 有机酸(除了乳酸)含量：不大于250ppm。

关于气味，α-羟基酸或α-羟基酸溶液为应用于食物而具有相当大的改善，并且比现有技术的产品具有更高的化学纯度。

根据发酵所用的微生物的不同，当它是手性的时，本发明的α-羟基酸可以是(S)-α-羟基酸和(R)-α-羟基酸。

由于它们的手性纯度高，所以(S)-α-羟基酸和(R)-α-羟基酸或其溶液都非常适用于手性合成。手性纯的(S)-α-羟基酸或其溶液也非常适用于药物制剂。

因此，本发明还涉及含有上述的(S)-α-羟基酸或(S)-α-羟基酸溶液的药物制剂。现通过如下实施例解释说明本发明。

实施例

将具有如下性质的(S)-乳酸用作原料：

总酸含量	95.4%
游离酸含量	91.1%
颜色(新制备的)	4850 APHA
总氮含量	1080ppm
总残余糖类含量	6490ppm
手性纯度	99.61%

在第一结晶步骤中，将双壁 2.7 升容器与恒温浴连接并将 2045g 上述原料放入容器中。在搅拌下将酸冷却至 40℃并用 0.4g 含有晶种的悬浮液接种。然后按照线性冷却程序在 5 小时内将酸从 40℃冷却至 30℃。所形成的晶体是杆型并形成许多小微粒。5 小时后，恒温浴的温度为 30℃，酸的晶体悬浮液的温度为 31.9℃。将悬浮液离心分离(Sieva 实验室离心机，Hermle)。得到 831g 晶体和 1061g 母液(收率为 46%，按照乳酸计算)。将结晶的一些晶体溶于水(90%溶液)并分析溶液。结果表示在下表中。

	结晶
颜色(新制备的)	349 APHA
颜色(加热后)	713 APHA
总氮含量	55ppm
总残余糖类	430ppm
手性纯度	99. 97%

将以上得到的 125g 晶体在微波炉中熔化并将液体放入短程蒸馏器(KDL-4)中。条件如下：油浴温度 120℃，进料速率 15ml/min，压力 1 毫巴，转速 250r.p.m，冷却水是自来水。

得到 94.4g 蒸馏液和 13.3g 残余物。将蒸馏液用水稀释，直至得

到90%溶液，并分析该溶液的颜色。颜色(新制备的)：6 APHA。颜色(加热后)：5 APHA。