



- (21)申請案號：099117639 (22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 01 日
- (51)Int. Cl. : C07C59/225 (2006.01) C07C51/41 (2006.01)  
C01D3/26 (2006.01)
- (30)優先權：2009/06/02 歐洲專利局 09161723.3
- (71)申請人：安科智諾貝爾化學國際公司 (荷蘭) AKZO NOBEL CHEMICALS INTERNATIONAL B.V. (NL)  
荷蘭
- (72)發明人：巴肯納司 漢特雷庫斯 威爾海穆斯 BAKKENES, HENDRIKUS WILHELMUS (NL)；伯格伏特 羅伯特 阿羅伊蘇思 葛羅德斯 瑪麗亞 BERGEVOET, ROBERTO ALOYSIUS GERARDUS MARIA (NL)；梅爾 喬漢那斯 艾伯特司 瑪麗亞 MEIJER, JOHANNES ALBERTUS MARIA (NL)；史丁斯麥 瑪麗亞 STEENSMA, MARIA (NL)
- (74)代理人：陳長文
- (56)參考文獻：  
CA 1058634A1 US 3923884A  
WO 00/059828A1
- 審查人員：陳衍任
- 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：2 共 22 頁

## (54)名稱

包含內消旋酒石酸之組合物的製備方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF A COMPOSITION COMPRISING MESO-TARTARIC ACID

## (57)摘要

本發明係關於包含其中介於 55 及 90 重量%之間之酒石酸為內消旋酒石酸之酒石酸之組合物的製備方法，其包括以下步驟：(i)製備一水性混合物，其包括介於 35 及 65 重量%之間之 L-酒石酸之二鹼金屬鹽，D-酒石酸之二鹼金屬鹽，L-酒石酸、D-酒石酸、及視需要之內消旋酒石酸之二鹼金屬鹽之混合物，及介於 2 及 15 重量%之間之鹼金屬或鹼性金屬氫氧化物，及(ii)攪拌並加熱該水性混合物至介於 100°C 及其沸點之間之溫度，直至介於 55 及 90 重量%之間之酒石酸已轉化成內消旋酒石酸為止。

The present invention relates to a process for the preparation of a composition comprising tartaric acid wherein between 55 and 90% by weight of the tartaric acid is meso-tartaric acid, comprising the steps of (i) preparing an aqueous mixture comprising between 35 and 65% by weight of a di-alkali metal salt of L-tartaric acid, a di-alkali metal salt of D-tartaric acid, a mixture of di-alkali metal salts of L-tartaric acid, D-tartaric acid, and optionally meso-tartaric acid, and between 2 and 15% by weight of an alkali metal or alkaline metal hydroxide, and (ii) stirring and heating the aqueous mixture to a temperature of between 100°C and its boiling point until between 55 and 90% by weight of tartaric acid has been converted to meso-tartaric acid.

(無元件符號說明)

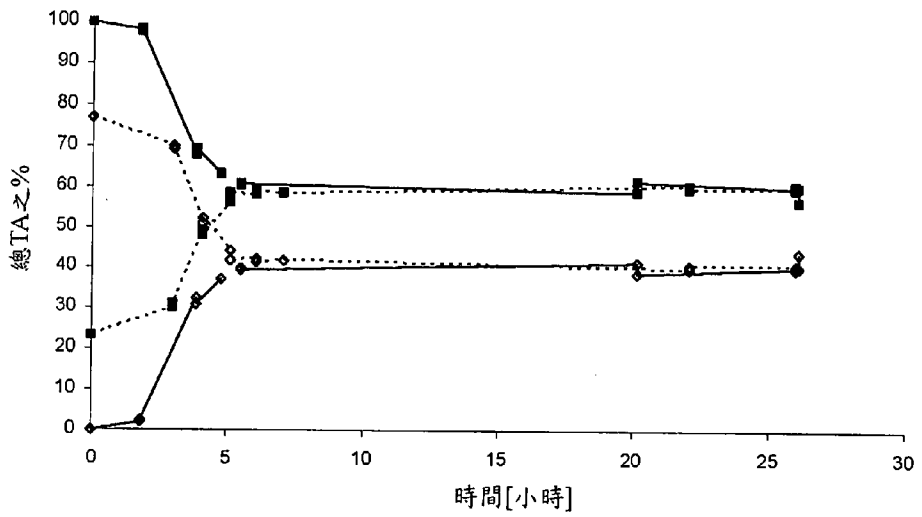


圖 1

公告本
-----

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：**99117639**

※ 申請日：**99.6.01**

※IPC 分類：**C07C 59/25** (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

**C07C 5/41** (2006.01)

包含內消旋酒石酸之組合物的製備方法

**C01D 3/6** (2006.01)

PROCESS FOR THE PREPARATION OF A COMPOSITION  
COMPRISING MESO-TARTARIC ACID

## 二、中文發明摘要：

本發明係關於包含其中介於55及90重量%之間之酒石酸為內消旋酒石酸之酒石酸之組合物的製備方法，其包括以下步驟：(i)製備一水性混合物，其包括介於35及65重量%之間之L-酒石酸之二鹼金屬鹽，D-酒石酸之二鹼金屬鹽，L-酒石酸、D-酒石酸、及視需要之內消旋酒石酸之二鹼金屬鹽之混合物，及介於2及15重量%之間之鹼金屬或鹼性金屬氫氧化物，及(ii)攪拌並加熱該水性混合物至介於100°C及其沸點之間之溫度，直至介於55及90重量%之間之酒石酸已轉化成內消旋酒石酸為止。

### 三、英文發明摘要：

The present invention relates to a process for the preparation of a composition comprising tartaric acid wherein between 55 and 90% by weight of the tartaric acid is meso-tartaric acid, comprising the steps of (i) preparing an aqueous mixture comprising between 35 and 65% by weight of a di-alkali metal salt of L-tartaric acid, a di-alkali metal salt of D-tartaric acid, a mixture of di-alkali metal salts of L-tartaric acid, D-tartaric acid, and optionally meso-tartaric acid, and between 2 and 15% by weight of an alkali metal or alkaline metal hydroxide, and (ii) stirring and heating the aqueous mixture to a temperature of between 100°C and its boiling point until between 55 and 90% by weight of tartaric acid has been converted to meso-tartaric acid.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( 1 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含酒石酸之組合物的製備方法，其中介於55及90重量%之間之該酒石酸為內消旋異構物。此外，本發明係關於將該組合物用於製備針對氯化鈉或氯化鉀之防結塊添加劑之用途。

### 【先前技術】

尤其在長期儲存期間，在暴露於濕氣時，氯化鈉趨於形成大型聚結塊。該等硬化塊一般稱為結塊。通常將防結塊劑添加至該鹽以防止結塊形成。近些年來，已投入許多努力來發展廉價並環保、且少量即有效之改良的防結塊鹽劑。經發現包含內消旋酒石酸之酒石酸混合物之鐵錯合物為氯化鈉之有效防結塊添加劑。包括其介於55及90重量%之間、更佳介於60及80重量%之間為內消旋酒石酸之酒石酸混合物之鐵錯合物之防結塊添加劑為尤其佳。

存在數種針對純內消旋酒石酸之立體選擇性合成途徑。然而，該等方法在經濟上不具吸引力或會形成不期望之副產物。例如，頃發現，在未採用任何金屬鹽下，富馬酸先利用濃 $H_2O_2$ 環氧化接著水解僅產生酒石酸之內消旋異構體。然而，相對苛刻之製程條件、低轉化率及副產物之形成令該途徑並非極具吸引力。此外，頃發現，馬來酸在 $KMnO_4$ 存在下可轉化成內消旋酒石酸。此途徑之主要缺點為 $KMnO_4$ 之化學計量消耗量及需要將內消旋酒石酸從內消旋酒石酸之錳鹽中分離出-針對作為氯化鈉之防結塊添加

劑之應用而言，該內消旋酒石酸必須實質上不含Mn。按照相同路線，可使用作為觸媒或氧化劑之Mn/胺錯合物及視需要之H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>來將馬來酸轉化成內消旋酒石酸，但是，該等途徑具有類似之產物純化挑戰。

WO 00/59828於實例中揭示一種製得包含內消旋酒石酸之酒石酸之混合物的方法。其提到，其可在高於100°C之溫度下，藉著利用濃NaOH處理天然或合成酒石酸(CAS登錄號分別為87-69-4及147-71-7)溶液而製得。隨後將部分的L-、D-及/或DL-酒石酸轉化成期望之內消旋酒石酸(CAS登錄號為147-73-9)。然而發現，依照此程序，僅可製得至多50重量%之酒石酸為內消旋異構體之酒石酸混合物。然而，迄今為止，尚未存在用於製備包含高於50重量%之內消旋酒石酸之酒石酸混合物之容易且在經濟上具吸引力之方法。

### 【發明內容】

本發明之一個目標為提供一種用於製得包含其介於55及90重量%之間、較佳介於60及80重量%之間為內消旋酒石酸之酒石酸之組合物之具經濟吸引力的方法，且此方法不具有不期望副產物形成之缺點。

該目標已藉由以下製備方法達成。該方法包括以下步驟：(i)製備一水性混合物，其包括介於35及65重量%之間、較佳介於40及60重量%之間之L-酒石酸之二鹼金屬鹽，D-酒石酸之二鹼金屬鹽，L-酒石酸、D-酒石酸、及視需要之內消旋酒石酸之二鹼金屬鹽之混合物及介於2及15

重量%之間、較佳介於4及10重量%之間之鹼金屬或鹼性金屬氫氧化物，及(ii)攪拌並加熱該水性混合物至介於100°C及其沸點之間之溫度，直至介於55及90重量%之間之酒石酸、較佳介於60及80重量%之間之酒石酸已轉化成內消旋酒石酸為止。較佳地，隨後使該水性混合物較佳冷卻至90°C或更低之溫度、更佳冷卻至70°C或更低之溫度、或例如冷卻至室溫，以獲得包括介於55及90重量%之間之酒石酸為內消旋酒石酸之酒石酸混合物的含水漿料。

除了在操作實例中、或另外指明之情況之外，此說明書及申請專利範圍中所採用之表示組分量、反應條件等等之所有數值應瞭解為在所有情況下係經用語「約」進行修飾。

頃發現，利用此方法，從方法開始(亦即在步驟(i)中)或在步驟(ii)期間，將超出內消旋酒石酸之溶度限度，此將導致內消旋酒石酸自反應混合物沈澱出。因此，本說明全文所採用之用語「水性混合物」係在與清澈水溶液有關，然而亦與以水為主之漿料有關之情況下加以採用。

在根據本發明之方法中用作起始物質之酒石酸之二鹼金屬鹽中之鹼金屬較佳包括鈉。用於此方法中之鹼金屬或鹼性金屬氫氧化物包括氫氧化鈉。

L(+)-酒石酸二鈉鹽(亦稱為L-酒石酸二鈉)可購自例如Sigma-Aldrich(CAS號為6106-24-7)。應注意，亦可採用L(+)-酒石酸(購自例如Sigma-Aldrich，CAS號為87-69-4)代替L(+)-酒石酸二鈉鹽，且藉由添加另外的NaOH而現場製

得L(+)-酒石酸二鈉鹽。此點適用於其他可能之起始物質，DL-酒石酸二鈉鹽：其可自例如Sigma-Aldrich購得或可自DL-酒石酸(CAS號為133-37-9)或DL-酒石酸單鈉鹽及NaOH現場製得。實際上，以任一比例包含D、L、內消旋且呈酸性或鹽形式之任一酒石酸來源皆可用於此方法。D-酒石酸亦可用作起始物質，但此因其相對昂貴而欠佳。採用L-酒石酸二鈉鹽(藉由添加NaOH現場製得或採用本身)為較佳，因為該等起始物質相對便宜，且製備具有介於55及90重量%之內消旋酒石酸之組合物之該方法比當採用D-及L-酒石酸之混合物作為起始物質時更快。顯然，亦可採用D-、L-、及內消旋酒石酸之混合物，其中內消旋酒石酸之含量小於該等酒石酸之總重量之50重量%。

該方法較佳係在大氣壓力下進行。然而，亦可在高壓(例如2至3巴)下進行該方法，但此舉欠佳。

應注意，混合物需經攪拌及加熱(亦即製備方法之步驟(ii))以得到期望含量之內消旋酒石酸之時間係取決於水性混合物中酒石酸之濃度、鹼金屬或鹼性金屬氫氧化物之存在量、溫度及壓力。然而，一般而言，在步驟(ii)中，若該方法係在大氣壓力下進行，則使混合物攪拌並加熱3至200小時之間。

步驟(ii)之混合物中內消旋酒石酸之含量可藉由習知方法(諸如藉由 $^1\text{H-NMR}$ )(例如採用甲磺酸作為內標準品在 $\text{D}_2\text{O/KOH}$ 溶液中)測定。內消旋酒石酸之NMR-譜略不同於DL-酒石酸之NMR-譜。NMR係用以測定反應樣本中之該

內消旋酒石酸:DL-酒石酸比或視情況藉由採用內或外標準品來定量DL或內消旋異構體濃度。無法直接藉由NMR區分D-及L-酒石酸。為測定D、L及內消旋酒石酸之濃度，掌性HPLC為合適之方法。

如習此相關技術之人士所悉知，取決於pH值，酒石酸係呈羧酸形式或呈鹽(酒石酸氫鹽或酒石酸鹽)形式存於水溶液中。例如，若氫氧化鈉係以足夠高量存在，則其係呈二鈉鹽形式存在。為方便起見，用語「酒石酸」在本說明全文中係用於酸性形式以及用於酒石酸鹽及酒石酸氫鹽形式。

如以上所提及，較佳使用具有介於55及90重量%之間為內消旋酒石酸之酒石酸的水性混合物來製備用於氯化鉀組合物之添加劑，且更佳用於製備用於氯化鈉組合物之添加劑，例如，以防止結塊(在該情況下，該添加劑被稱為氯化鉀或氯化鈉之防結塊添加劑)。該防結塊添加劑為酒石酸之該混合物之鐵鹽。就該目的而言，較佳採用介於60及80重量%之間之酒石酸為內消旋酒石酸之酒石酸的水性混合物。

本說明全文所採用之用語「氯化鉀組合物」意指超過75重量%係由KCl組成之所有組合物。較佳地，此組合物包括超過90重量%之KCl。

本說明全文所採用之用語「氯化鈉組合物」意指超過75重量%係由NaCl組成之所有組合物。較佳地，此組合物包括超過90重量%之NaCl。更佳地，其包括超過92%之

NaCl，而超過95重量% NaCl之鹽為最佳。一般而言，該鹽將包括約2至3%水。該鹽可為岩鹽、曬鹽、藉由蒸汽蒸發鹽水中水而得到之鹽、及其類似物。

在根據本發明之方法之步驟(ii)中，一般可得到漿料。該漿料包括具有介於55及90重量%之間之內消旋酒石酸及更佳具有介於60及80重量%之間之內消旋酒石酸之酒石酸混合物。更具體言之，該漿料之液相包括介於0及50重量%之間為內消旋酒石酸之酒石酸混合物(重量%係基於存於該液相中之酒石酸之總重量)，而固相主要為內消旋酒石酸。

較佳地，在另一步驟中，在冷卻步驟(iii)期間或之後，將水添加至水性混合物。若欲製得氯化鈉用之防結塊添加劑，以致製得用於氯化鈉組合物之具有所需濃度之處理溶液(包括包含其中介於55及90重量%之間、較佳介於60及80重量%之間為內消旋異構體之酒石酸之根據本發明之組合物)，則此舉為尤其佳。隨後可將鐵鹽(其可為二或三價鐵來源，然較佳為 $\text{FeCl}_3$ )以期望含量添加至該溶液(或可將該溶液添加至較佳呈水溶液形式之二或三價鐵來源)，此後可將所得之處理溶液噴至氯化鈉組合物上。經由採用如此在步驟(ii)中得到之含水漿料(亦即固體及所有黏附液體，在無任何分離之情況下)，得到容易且快速之防結塊添加劑的製備方法。然而，如熟習此項相關技術之人士所瞭解，亦可僅採用部分黏附液體連同固體來製得包括其中介於55及90重量%之間、且較佳介於60及80重量%之間為內

消旋酒石酸之酒石酸混合物之水性混合物。亦可採用部分之該等固體及所有或部分之該黏附液體來製得根據本發明之水性混合物。

為製備防結塊添加劑，以使防結塊添加劑中鐵與酒石酸總量之間之莫耳比(亦即鐵之莫耳量/酒石酸之總莫耳量)較佳介於0.1及2之間、更佳介於0.3及1之間之量，將鐵來源添加至具有介於55及90重量%之間之內消旋酒石酸及更佳具有介於60及80重量%之間之內消旋酒石酸之酒石酸混合物。

### 【實施方式】

本發明進一步藉由以下實例作說明。

實例

實例1a(通過L-酒石酸)：

在200公升蒸氣加熱式夾套容器中，使156.6 kg之50重量%氫氧化鈉(在水中)溶液(取自Sigma，分析NaOH濃度為49.6重量%)與18.4 kg去礦物質水及106.1 kg之L-酒石酸(取自Caviro Distillerie, Italy)混合。發生中和而生成包括48.7重量%之L-酒石酸二鈉鹽、7.5重量%游離NaOH、及43.7重量%水之溶液。使該混合物在大氣壓力在全回流下沸騰並攪拌總計24小時。在此期間取得樣本，並藉由<sup>1</sup>H-NMR測定L-酒石酸鹽至內消旋酒石酸鹽之轉化率。結果可見於表1。在合成期間，一些內消旋酒石酸鹽進一步反應成D-酒石酸鹽。

表1：根據實例1a之不同時間之相對轉化率。

時間 [小時]	內消旋酒石酸 [總TA之重量%]	D+L [總TA之重量%]
0	0	100
2.0	22	78
4.0	29	71
5.7	33	67
7.7	45	55
9.8	51	49
11.7	54	46
13.7	61	39
15.8	66	34
17.7	70	30
19.7	73	27
22.8	76	24
24.0	77	23

在沸騰約4.0至4.5小時後，混合物變混濁且固體自該溶液沈澱出。在剩餘的實驗期間，漿料密度逐漸增加。

通過掌性HPLC，測得D-、L-、及內消旋酒石酸之絕對量(採用管柱：Chirex 3126 (D)-青黴胺(配位體交換))(參見表2)。

#### HPLC條件

保護管柱：無

分析管柱：Chirex 3126(D)50×4.6 mm ID； $d_p=5 \mu\text{m}$

流動相：90%溶離劑A、10%溶離劑B之混合物。

經過濾並脫氣

溶離劑A：1 mM 乙酸銅(II)及0.05 M 乙酸銨，  
pH=4.5(採用乙酸)

溶離劑B：異丙醇

分離模式 : 等梯度  
 流速 : 2.0 ml/min  
 溫度 : 50°C  
 注入體積 : 2 µl  
 檢測 : 280 nm之UV

表 2 : 根據實例 1a 之不同時間之相對轉化率。

時間 [小時]	以鈉鹽形式表示			內消旋 [總TA之重量%]	D+L [總TA之重量%]
	內消旋 [重量%]	L [重量%]	D [重量%]		
2	10.6	34.5	1.1	23	77
4	14.5	30.4	2.5	31	69
5.8	17	27.3	3.8	35	65
7.8	22.2	20.8	5	46	54
9.8	24.9	17.5	5.1	52	48
11.8	26.7	16	5.3	56	44
13.8	30.7	12.3	5.2	64	36
15.8	33.2	10.4	4.8	69	31
17.8	35.2	9	4.4	72	28
19.8	36.3	7.7	4.3	75	25
22.9	32.7	5.5	3.4	79	21
24	38.9	6.4	3.9	79	21

HPLC 結果證實 <sup>1</sup>H-NMR 結果。

實例 1b (通過 D/L-酒石酸) :

在 30 公升蒸氣加熱式夾套容器中，使 15.41 kg 之 50 重量 % 之氫氧化鈉 (在水中) 溶液 (取自 Sigma) 與 1.815 kg 去礦物質水及 10.592 kg 之外消旋 DL-酒石酸 (取自 Jinzhan, Ninghai organic chemical factory, China) 混合。使該混合物在大氣壓力下在回流下沸騰並攪拌總計 190 小時。在此期間取出反應混合物之樣本並藉由 <sup>1</sup>H-NMR 測定 DL-酒石酸

鹽至內消旋酒石酸鹽之轉化率(參見表3)。

表3：根據實例1b之不同時間之相對轉化率。

時間 [小時]	內消旋 [總TA之重量%]	DL [總TA之重量%]
0	0	100
2	8	92
4	12	88
24	47	53
29	56	44
46	73	27
70	78	22
94	83	17
190	88	12

整個實驗期間存在固體。

通過掌性HPLC，測定內消旋酒石酸及DL-酒石酸之絕對量。(採用管柱：Chirex 3126 (D)-青黴胺(配位體交換))(參見表4)。

表4：根據實例1b之不同時間之相對轉化率。

時間 [小時]	以鈉形式表示			內消旋 [總TA之重量%]	DL [總TA之重量%]
	內消旋 [重量%]	L [重量%]	D [重量%]		
2	4.1	21.2	21.3	9	91
4	6.1	20.4	20.7	13	87
24	21.5	10.8	11.0	50	50
29	26.0	10.2	9.9	56	44
46	31.5	5.2	5.3	75	25
52	37.2	4.0	4.1	82	18
70	31.2	3.8	3.9	80	20
94	35.5	3.5	3.5	84	16
190	40.7	2.6	2.7	88	12

可見，兩原料(實例 1a 及 1b) 得到相同的最終產物- 主要包括內消旋酒石酸及一些 D 及 L 之酒石酸混合物，其中 D:L 比隨時間經過接近 50:50 (熱動力平衡)。以 L-酒石酸作為起始物質得到較快速之轉化。其他製程參數(諸如 NaOH 濃度) 亦會影響轉化速率。

藉由如描述於實例 1a 中之同樣方法進行處理。

**對照實例 A：較高 NaOH 含量及較低酒石酸鈉含量之效應**

**實例 A(i)：以 L-酒石酸作為起始物質**

在 1 公升反應器容器中，使 606.04 g 之 NaOH 溶液(包括 50 重量% NaOH 及 50% 水) 與 414.40 g 水及 96.70 g 之 L-酒石酸混合。混合時，得到包括 11.2 重量% L-酒石酸二鈉、22.5 重量% NaOH 及 66.3 重量% 水之混合物。將該混合物加熱並在連續攪拌下，維持於回流下之大氣沸騰條件下 26 小時 ( $T_{\text{沸騰}} \sim 110^{\circ}\text{C}$ )。得到清澈溶液。在規則間隔下，自液體取出樣本並藉由  $^1\text{H-NMR}$  分析內消旋酒石酸、DL-酒石酸及乙酸鹽含量 ( $^1\text{H-NMR}$  無法區分 D 及 L-對映體)。

$^1\text{H-NMR}$  分析顯示 L-酒石酸經轉化成內消旋酒石酸直至得到約 40 重量% 內消旋之濃度(基於酒石酸之總量) 為止(參見表 5)。在此時間點之後，延長沸騰並不會導致至內消旋酒石酸鹽之增加轉化率。然而，副產物乙酸鹽之含量隨時間增加至約 1 重量%。

在約 6 小時之沸騰後，出現少量固體。 $^1\text{H-NMR}$  及 IR 分析顯示該固體主要為酒石酸之降解產物草酸鈉。

表 5：根據實例 A(i) 之不同時間之相對轉化率。

沸騰時間(hr)	內消旋 [重量%]	D+L [重量%]
0	0	100
1.8	2	98
3.8	31	69
4.8	37	63
5.5	39	61
20.2	40	60
26.1	40	60

實例 A(ii)：以內消旋酒石酸鹽及 DL-酒石酸鹽之混合物作為起始物質

製得 1,470 g 之包括 11.4 重量% 之酒石酸二鈉 (其中 78 重量% 為內消旋酒石酸鹽及 22 重量% 為 DL-酒石酸鹽)、21.8 重量% NaOH 及 66.8 重量% 水之混合物。基於實際原因，此混合物係自 NaOH 溶液、水及根據實例 1a) 中之程序製得之反應混合物製得。此點意指，起始混合物在所有方面皆類似於實例 A(i) 之起始混合物，除了酒石酸二鈉之內消旋：DL 比之外。將該混合物加熱並在連續攪拌下，維持於回流下之大氣沸騰條件下 26 小時 ( $T_{\text{沸騰}} \sim 110^{\circ}\text{C}$ )。得到清澈溶液。在規則間隔下，自液體取出樣本並藉由  $^1\text{H-NMR}$  分析內消旋酒石酸、DL-酒石酸及乙酸鹽含量 (NMR 無法區分 D 及 L-對映體)。

$^1\text{H-NMR}$  分析顯示內消旋酒石酸經轉化成 DL-酒石酸，直至得到約 40 重量% 內消旋酒石酸之濃度 (基於酒石酸之總量) 為止 (參見表 6)。在約 22 小時之沸騰後，達成平衡。然而，副產物乙酸鹽之含量隨時間增加至約 1 重量%。

在沸騰約6小時後，出現少量固體。<sup>1</sup>H-NMR及IR分析顯示該固體主要為酒石酸之降解產物草酸鈉。

表 6：根據實例 A(ii) 之不同時間之相對轉化率。

沸騰時間(hr)	內消旋 [總TA之重量%]	D+L [總TA之重量%]
0.0	77	23
3.0	70	30
4.1	52	48
5.1	43	57
6.1	42	58
7.1	42	58
22.0	40	60
26.0	40	60

為作進一步說明，兩實驗之進程顯示於圖 1 中。實例 A(i) 之結果以實線指示(其中—◇—表示內消旋酒石酸之含量，及—■—表示 D-及 L-酒石酸之組合含量)。實例 A(ii) 之結果以虛線指示(其中--◇--表示內消旋酒石酸之含量，及--■--表示 D-及 L-酒石酸之組合含量)。

經發現，在約 6 小時後達成平衡，其具有約 40 重量% 內消旋酒石酸及 60 重量% 之 D-及 L-酒石酸。

**對照實例 B：較低酒石酸鈉含量之效應**

**實例 B(i)：以 L-酒石酸作為起始物質**

在一類似於實例 A(i) 之實驗中，使 1,616 g 之 NaOH 溶液(包括 50 重量% NaOH 及 50 重量% 水)與 2,964.5 g 水及 759.5 g 之 L-酒石酸混合。混合時，酸經中和，得到包括 18.4 重量% 之 L-酒石酸二鈉、7.5 重量% NaOH 及 74.1 重量% 水之混合

物。將該混合物加熱並在連續攪拌下，維持於回流下之大氣沸騰條件下46小時( $T_{沸騰} \sim 110^{\circ}\text{C}$ )。得到清澈溶液。在規則間隔下，自液體取出樣本並藉由 $^1\text{H-NMR}$ 分析內消旋酒石酸、DL-酒石酸及乙酸鹽含量(NMR無法區分D及L-對映體)。

$^1\text{H-NMR}$ 分析顯示L-酒石酸轉化成內消旋酒石酸，直至得到約35重量%內消旋之濃度(基於酒石酸之總量)為止(參見表7)。在約25小時之沸騰後，不再觀察到朝向內消旋酒石酸之轉化之增加。副產物乙酸鹽之含量隨時間增加至約0.2重量%。

表7：根據實例B(i)之不同時間之相對轉化率。

沸騰時間(hr)	內消旋 [總TA之重量%]	D+L [總TA之重量%]
0.0	0	100
1.1	6	94
3.1	13	86
5.1	19	81
6.8	23	77
21.5	33	67
25.5	33	67
30.8	33	67
45.9	35	65

實例B(ii)：以內消旋酒石酸鹽及DL-酒石酸鹽之混合物作為起始物質

製得6.30 kg之包括18.6重量%酒石酸二鈉(其中78%為內消旋酒石酸鹽及22%為DL-酒石酸鹽)、7.6重量% NaOH及73.7重量%水之混合物。基於實際原因，此混合物係自

NaOH溶液(在50重量%水中之50% NaOH)、水及根據實例1a中之程序製得之反應混合物製得。此起始混合物在所有方面皆類似於實例B[i]之起始混合物，除了酒石酸中之內消旋/DL異構體比之外。將該混合物加熱並在連續攪拌下，維持於回流下之大氣沸騰條件下53小時( $T_{\text{沸騰}} \sim 110^\circ\text{C}$ )。得到清澈溶液。在規則間隔下，自液體取出樣本並藉由 $^1\text{H-NMR}$ 分析內消旋酒石酸、DL-酒石酸及乙酸鹽含量(NMR無法區分D及L-對映體)。

$^1\text{H-NMR}$ 分析顯示內消旋酒石酸轉化成DL-酒石酸，直至得到約34重量%內消旋酒石酸之濃度(基於酒石酸之總量)為止(參見表8)。在約31小時後，達成平衡。然而，在46小時後，副產物乙酸鹽之含量隨時間增加至約0.4重量%。

表8：根據實例B(ii)之不同時間之相對轉化率。

沸騰時間 (hr)	內消旋 [總TA之重量%]	D+L [總TA之重量%]
0.0	78	22
1.5	73	27
3.0	70	30
4.5	65	35
6.8	60	40
22.6	38	62
26.3	36	64
28.3	35	65
31.6	34	66
46.7	32	68
52.5	34	66

為作進一步說明，將來自實例B(i)及B(ii)之實驗顯示於

圖2中。實例B(i)之結果以實線指示(其中—◇—表示內消旋酒石酸之含量，及—■—表示D-及L-酒石酸之組合含量)。實例B(ii)之結果以虛線指示(其中--◇--表示內消旋酒石酸之含量，及--■--表示D-及L-酒石酸之組合含量)。

在此較低之NaOH含量下，平衡位於(酒石酸總量之)約34重量%內消旋酒石酸及66重量% DL-酒石酸處；副產物乙酸鹽之形成顯著少於實例A。反應更慢。

#### 【圖式簡單說明】

圖1說明對照實例A(i)及A(ii)之隨時間的相對轉化率。

圖2說明對照實例B(i)及B(ii)之隨時間的相對轉化率。

## 七、申請專利範圍：

103年8月11日修正頁(本)對線 p.1-2

1. 一種用於製備包含其中介於 55 及 90 重量 % 之間之酒石酸為內消旋酒石酸之酒石酸之組合物的方法，其包括以下步驟：
  - (i) 製備一水性混合物，其包括介於 35 及 65 重量 % 之間之 L-酒石酸之二鹼金屬鹽，D-酒石酸之二鹼金屬鹽，L-酒石酸及 D-酒石酸之二鹼金屬鹽之混合物或 L-酒石酸、D-酒石酸及內消旋酒石酸之二鹼金屬鹽之混合物，及介於 2 及 15 重量 % 之間之鹼金屬或鹼性金屬氫氧化物，及
  - (ii) 攪拌並加熱該水性混合物至介於 100°C 及其沸點之間之溫度，直至介於 55 及 90 重量 % 之間之酒石酸已轉化成內消旋酒石酸為止。
2. 如請求項 1 之方法，其包括步驟 (iii)，其中使該水性混合物冷卻。
3. 如請求項 1 或 2 之方法，其中該酒石酸鹽中之鹼金屬包括鈉且其中該鹼金屬氫氧化物包括氫氧化鈉。
4. 如請求項 1 或 2 之方法，其中在步驟 (i) 中，採用 L-酒石酸二鈉鹽。
5. 如請求項 1 或 2 之方法，其中該方法係在大氣壓力下進行。
6. 如請求項 1 或 2 之方法，其中該水性混合物在步驟 (ii) 中係經攪拌並加熱 3 至 200 小時。
7. 如請求項 1 或 2 之方法，其中在步驟 (i) 中製得之該水性混

合物包括介於40及60重量%之間之L-酒石酸之二鹼金屬鹽，D-酒石酸之二鹼金屬鹽，L-酒石酸及D-酒石酸之二鹼金屬鹽之混合物或L-酒石酸、D-酒石酸及內消旋酒石酸之二鹼金屬鹽之混合物。

8. 如請求項1或2之方法，其中在步驟(i)中製得之該水性混合物包括介於4及10重量%之間之鹼金屬或鹼性金屬氫氧化物。
9. 如請求項1或2之方法，其中介於60及80重量%之間之該酒石酸為內消旋酒石酸。
10. 如請求項2之方法，其中在步驟(iii)期間或之後，將水加入該水性混合物中以製得處理溶液。
11. 如請求項10之方法，其中隨後添加二或三價鐵來源。
12. 如請求項11之方法，其中該三價鐵來源為 $\text{FeCl}_3$ 。
13. 如請求項11之方法，其中如此所得之處理溶液係噴至氯化鈉組合物上。

。

八、圖式：

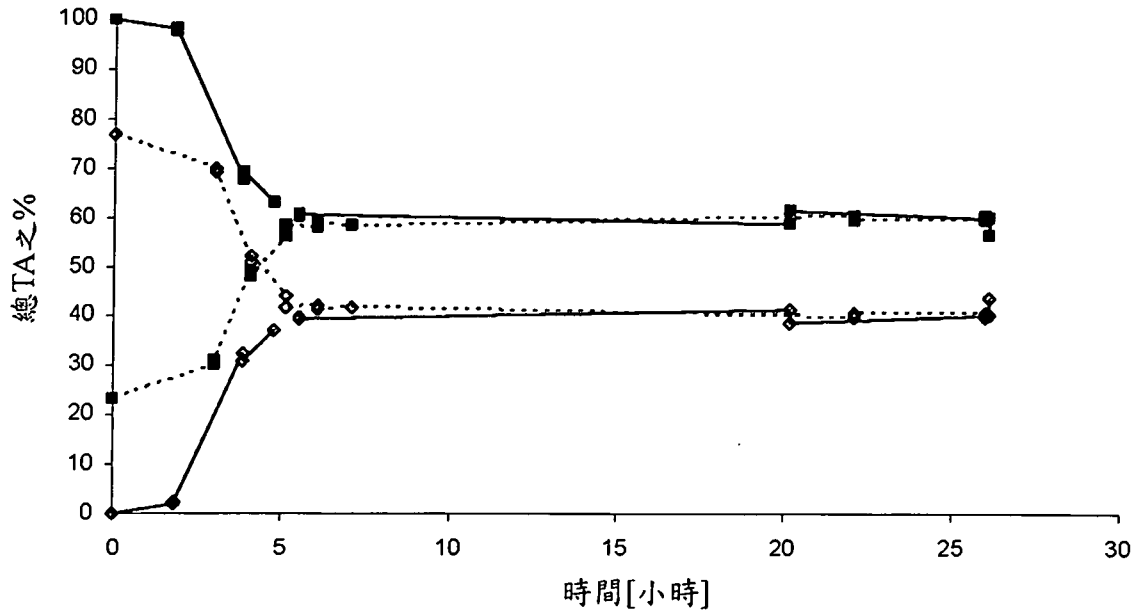


圖 1

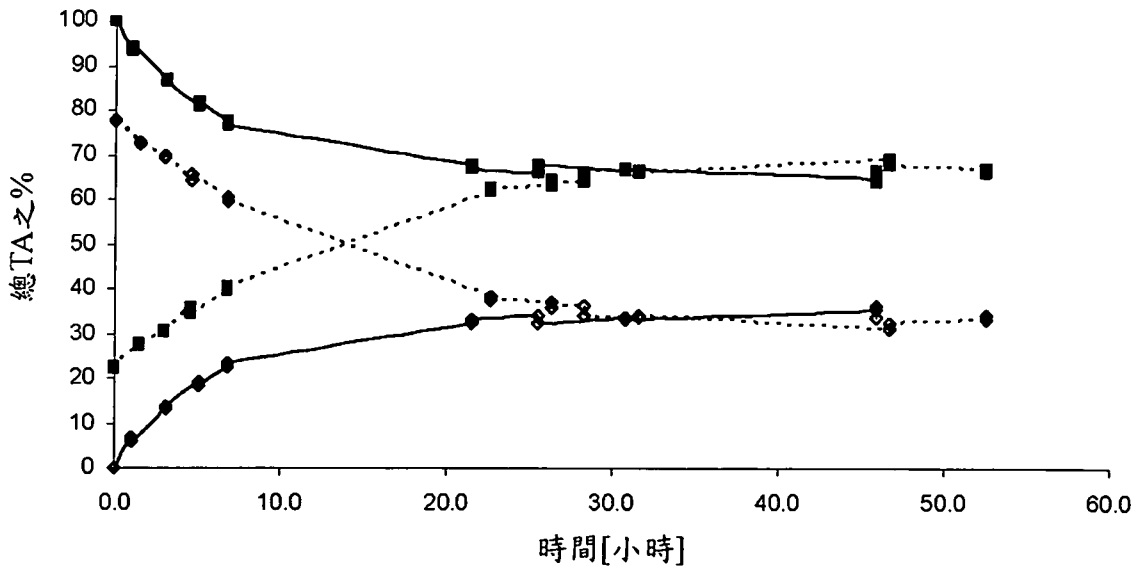


圖 2