

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 154649 B



(21) Patentansøgning nr.: 4701/79

(51) Int.Cl.⁴ C 07 H 7/02

(22) Indleveringsdag: 06 nov 1979

(41) Alm. tilgængelig: 02 jun 1980

(44) Fremlagt: 05 dec 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 01 dec 1978 US 965626 26mar 1979 US 024284

(71) Ansøger: *PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York; New York 10017, US

(72) Opfinder: Glenn Colton *Andrews; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 2-ketogulonsyre

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

4701-79

2-Ketogulonsyre, dens alkylestere eller salte fremstilles ved reduktion af 2,5-diketogluconsyre, alkylestere eller salte deraf med en aminboran med formlen $R^1R^2NH.BH_3$, hvor R^1 og R^2 hver især betyder hydrogen eller alkyl, eller pyridin-boran, idet reduktionen udføres i opløsning ved pH = ca. 2-7 og en temperatur mellem ca. -20°C og 70°C.

Ved fremgangsmåden reduceres 2,5-diketogluconsyren eller 2,5-diketogluconatet med stor regio- og stereoselektivitet under opnåelse af et reaktionsprodukt i det væsentlige bestående af 2-ketogulonsyre eller 2-ketogulonat, der således fås i højt udbytte. Reaktionsproduktet er derfor velegnet som mellemprodukt ved fremstilling af ascorbinsyre og kan eventuelt anvendes direkte hertil uden mellemliggende isolering.

DK 154649 B

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af 2-ketogulonsyre, dens alkylestere og salte ved selektiv reduktion af 2,5-diketogluconsyre, alkylestere eller salte deraf. 2-Ketogulonsyre er anvendelig som
5 mellemprodukt ved fremstillingen af ascorbinsyre.

Den fuldstændige reduktion af 2,5-diketogluconsyre med et overskud af natriumborhydrid er blevet beskrevet som en del af en strukturbestemmelse af syren, se Agr. Biol. Chem., 28, 819 (1964); J. Biol. Chem.,
10 204, 34 (1953) og Antonie Van Leeuwenhoeck, 37, 185 (1971). Den katalytiske reduktion af 2,5-diketogluconsyre under anvendelse af Raney-nikkel-katalysator og hydrogen giver et lavt udbytte af en blanding af 2-ketogluconsyre og 2-ketogulonsyre med 2-ketogluconsyre
15 som det væsentlige produkt, Agr. Biol. Chem., 28, 819 (1964). United States patent nr. 4.159.990 beskriver en fremgangsmåde til reduktion af et 2,5-diketogluconat med én ækvivalent alkalimetallborhydrid til dannelse af en blanding af 2-ketogulonsyre og 2-ketogluconsyre.

20 Det har nu vist sig, at et 2,5-diketogluconat kan reduceres med større regioselektivitet og stereoselektivitet, hvorved der opnås højere udbytter af den ønskede 2-ketogulonsyre til påfølgende omdannelse til ascorbinsyre ved hjælp af et amin-boranreducerende
25 middel ved en pH mellem ca. 2 og 7. Således kan der f.eks. opnås udbytter af 2-ketogulonsyre og 2-ketogluconsyre på 94% eller højere med ca. 96% af produktet som den ønskede 2-ketogulonsyre ved denne fremgangsmåde. Disse højere udbytter kan opnås uden at udføre
30 reduktionsreaktionen i nærværelse af et borkompleksdannende middel, som er nødvendigt for optimale udbytter i alkalimetallborhydridreduktionen. Det har også vist sig, at 2-ketogulonsyre, der er dannet ved denne fremgangsmåde, ikke udsættes for yderligere reduktion,
35 dvs. reduktion af 2-ketogruppen med en middel hastighed endog i nærværelse af overskydende amin-boranreduceringsmiddel. 2-Ketogruppen af 2-ketogulonsyre reduceres imidlertid hurtigt af et alkalimetallborhydrid,

hvilket resulterer i udbytter af 2-ketogulonsyre, der er mindre end det optimale, når det fremstilles ved alkalimetallborhydridreduktionen af et 2,5-diketogluconat og udelukker anvendelsen af overskydende alkalimetallborhydrid for at forøge reduktions- og omdannelseshastigheden af 2,5-diketogluconatudgangsmaterialet. Yderligere er 2,5-diketogluconatet mest stabil under de sure betingelser, der anvendes i den omhandlede amin-boranreduktion.

- 10 Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af et 2-ketogulonat, der omfatter reduktion af et 2,5-diketogluconat med en amin-boran med formlen $R^1R^2NH.BH_3$ eller med pyridin-boran i opløsning ved en pH mellem ca. 2 og 7 ved en temperatur mellem ca. 15 -20 til 70°C, hvori R^1 og R^2 hver vælges blandt hydrogen og alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer, og det nævnte 2,5-diketogluconat vælges blandt 2,5-diketogluconsyre, en normal alkylester af nævnte syre, hvori den nævnte alkylgruppe har fra 1 til 4 carbonatomer, og 20 saltet af den nævnte syre med en modion, der vælges blandt et alkalimetal, et jordalkalimetal, ammonium og tetraalkylammonium med fra 1 til 4 carbonatomer i hver alkylgruppe.

- Foretrukne amin-boranreduceringsmidler med form- 25 len $R^1R^2HN.BH_3$ omfatter ammoniak-boran, methylamin-boran, dimethylamin-boran og t-butylamin-boran. Pyridin-boran er også en foretrukken aminboran.

- Omsætningen udføres fortrinsvis ved temperaturer i området 0 til 25°C, fortrinsvis ved en pH i området 30 4 til 6. Foretrukne 2,5-diketogluconatudgangsmaterialer omfatter 2,5-diketogluconsyre, natrium-2,5-diketogluconat, calcium-2,5-diketogluconat og methyl-2,5-diketogluconat.

- Den omhandlede fremgangsmåde giver en regio- og 35 stereoselektiv reduktion af et 2,5-diketogluconat med en amin-boran. Reaktionsproduktet er i det væsentlige et 2-ketogulonat, idet der kun dannes mindre mængder, ca. 2 til 12% af et 2-ketogluconat. Reaktionsproduktet

er derfor velegnet til fremstilling af ascorbinsyre med kendte metoder, f.eks. den basekatalyserede lactonisering af de lavere alkylestere af 2-ketogulonsyre. Om ønsket kan de mindre mængder 2-ketogluconsyre, der er
5 til stede i reaktionsproduktet, omdannes til erythorbinsyre ved lignende metoder enten separat eller samtidig med omdannelsen af 2-ketogulonatet til ascorbinsyre.

2,5-Diketogluconatet, der anvendes som udgangsmateriale ifølge opfindelsen, kan enten være 2,5-diketogluconsyre eller salte af syren. Passende salte omfatter de, der som modion har et alkalimetal, et jordalkalimetal, ammonium og tetraalkylammonium, hvor alkylgrupperne har fra 1 til 4 carbonatomer. Anvendelige som udgangsmateriale til den omhandlede fremgangsmåde
10 er også de normale alkylestere af 2,5-diketogluconsyre, hvori alkylgruppen har fra 1 til 4 carbonatomer. Som anvendt i denne beskrivelse og medfølgende krav omfatter udtrykkene 2,5-diketogluconat, 2-ketogulonat og 2-ketogluconat de frie syrer og passende alkylestere
15 og salte deraf som beskrevet tidligere. 2,5-Diketogluconsyren og saltene deraf kan fremstilles ved en vilkårlig kendt metode. I almindelighed fremstilles 2,5-diketogluconatet som calciumsaltet i vandig opløsning ved gæring under anvendelse af fremgangsmåder, der er
20 velkendte inden for gæringsindustrien, og kan anvendes direkte i denne form som udgangsmateriale ved den omhandlede fremgangsmåde. 2,5-Diketogluconatet kan også fremstilles ved gæring i nærværelse af andre ioner såsom natrium, og det fremkomne natrium-2,5-diketogluconat kan ligeledes anvendes direkte i den omhandlede fremgangsmåde. Ved en alternativ metode fremstilles
25 2,5-diketogluconatet på den sædvanlige måde som calcium-2,5-diketogluconatet og omdannes til den ønskede forbindelse ved tilsætning af et salt, der er effektivt
30 til at udfælde calcium og efterlade 2,5-diketogluconatet i opløsning med den ønskede modion. Således kan f.eks. natrium- eller ammonium-2,5-diketogluconatet fremstilles ved tilsætning af henholdsvis natrium-

eller ammoniumcarbonat til en opløsning af calcium-2,5-diketogluconat, der er fremstillet ved gæring. Calcium udfældes som calciumcarbonat, hvilket efterlader 2,5-diketogluconatet i opløsning med natrium- eller ammoniummodionerne. Den frie syre kan også neutraliseres med et passende hydroxid eller andet salt. Om ønsket kan 2,5-diketogluconatet isoleres, renses og genopløses.

De normale alkylestere af 2,5-diketogluconsyre, hvori alkyl har 1 til 4 carbonatomer, kan fremstilles ved at opvarme en opløsning af 2,5-diketogluconsyre eller et passende salt deraf i den passende normale alkanol ved 50°C til 100°C i nærværelse af en katalytisk mængde stærk syre, såsom koncentreret svovlsyre, saltsyre, p-toluensulfonsyre og lignende til dannelsen af den tilsvarende alkyl-2,5-diketogluconat-5,5-di-alkylacetal. Salte af 2,5-diketogluconsyre, der er passende til fremstilling af estrene på denne måde, omfatter alkalimetall-, jordalkalimetall-, ammonium- og tetraalkylammoniumsaltene, hvori hver alkylgruppe i tetraalkylammoniumionen har fra 1 til 4 carbonatomer. Acetalen hydrolyseres derpå med vandig syre ved en temperatur mellem ca. -10°C og 30°C til opnåelse af den ønskede alkylester af 2,5-diketogluconsyre. Passende syrer omfatter vandig saltsyre, trifluoreddikesyre, svovlsyre, sulfonsyreionbytterresiner og lignende.

Såfremt der anvendes et alkalimetall-2,5-diketogluconat som udgangsmateriale i den omhandlede amin-boranreduktionsfremgangsmåde foretrækkes natriumsaltet. Et foretrukket jordalkali-2,5-diketogluconat er calciumsaltet. Når der anvendes tetraalkylammoniumsalte foretrækkes tetramethylammoniumsaltet. Et foretrukket alkylesterudgangsmateriale er methyl-2,5-diketogluconat.

Reduktionen af 2,5-diketogluconatet udføres ved at bringe en opløsning af 2,5-diketogluconatet i kontakt med en effektiv mængde af en amin-boran med formlen $R^1R^2HN.BH_3$, hvori R^1 og R^2 er defineret som

tidligere eller med pyridin-boran. Fortrinsvis udføres omsætningen i vandig opløsning eventuelt indeholdende organiske medopløsningsmidler, såsom, men ikke begrænset til, alkanoler med 1 til 4 carbonatomer, alkandiolere med fra 2 til 4 carbonatomer og lignende. Methanol er et foretrukket medopløsningsmiddel. Koncentrationen af 2,5-diketogluconatet er ikke kritisk, men ligger fortrinsvis mellem ca. 5 og 20 vægt%. Koncentrationen af 2,5-diketogluconatet, der fremstilles ved gæring er i almindelighed inden for dette område og giver derfor en passende vandig opløsning af udgangsmaterialet i den omhandlede fremgangsmåde. Når der anvendes en alkylester som udgangsmateriale, kan omsætningen blive udført i anhydride opløsningsmidler, såsom alkanoler især methanol. Under alle omstændigheder er det ikke nødvendigt, at alt 2,5-diketogluconatet er opløst i opløsningsmidlet, forudsat at en væsentlig del af udgangsmaterialets materiale er i opløsning.

Amin-boranerne, der er anvendelige som reduceringsmidler ved den omhandlede fremgangsmåde er velkendte for fagmanden og er i almindelighed kommercielt tilgængelige, se f.eks. C. F. Lane, Aldrichimica 6, 51 (1973). Om ønsket kan de fremstilles ved kendte metoder, f.eks. ved omsætning af diboran med en passende amin med formelen R^1R^2NH til dannelselse af amin-boranen $R^1R^2HN.BH_3$, idet omsætningen i almindelighed udføres ved temperaturer omkring $0^{\circ}C$ eller mindre.

Mængden af amin-boran, der anvendes i reduktionsreaktionen vil bestemme den mængde af 2,5-diketogluconatudgangsmaterialet, der er til stede i reaktionsblandingen, der vil blive omdannet til det ønskede reaktionsprodukt. Fortrinsvis anvendes tilstrækkeligt amin-boran til at omdanne alt 2,5-diketogluconatudgangsmaterialet, der er til stede i reaktionsblandingen, eftersom dette vil give optimale udbytter af det ønskede 2-ketogulonat, der er velegnet til påfølgende omdannelse til ascorbinsyre. Om ønsket kan der imidlertid anvendes mindre mængder af amin-boranreduceringsmidlet for at

opnå lavere omdannelse, dvs. reduktion af kun en del af 2,5-diketogluconatet, der er til stede i reaktionsblandingen. Uomsat 2,5-diketogluconat kan derpå føres tilbage og udsættes for yderligere reduktionsreaktioner.

- 5 Det er tilsigtet, at beskrivelsen og de vedhæftede krav omfatter såvel de ovennævnte måder at udføre den omhandlede opfindelse på som andre fremgangsmåder til at udføre reduktionen, og som er nærliggende for fagmanden såsom, men ikke begrænset til, at udføre reduktionen
- 10 som enten en batch- eller kontinuert proces.

Et mol af en amin-boran indeholder tre ækvivalenter hydridion. Således kan der opnås høje udbytter af det ønskede 2-ketogulonat ved at anvende mellem ca. 0,3 til ca. 0,4 mol, fortrinsvis ca. 0,33 mol, amin-boran

15 pr. mol 2,5-diketogluconatudgangsmateriale i reaktionsblandingen. Efter som 2-ketogruppen i produktet 2-ketogulonat kun reduceres meget langsomt af overskydende amin-boranreduceringsmiddel, især såfremt R^1 og R^2 begge er forskellige fra hydrogen, kan der imidlertid om

20 ønsket opnås større reduktionshastigheder for 5-ketogruppen ved anvendelse af relativt større mængder reduceringsmiddel, f.eks. op til ca. 2 til 3 mol amin-boran pr. mol 2,5-diketogluconat og anvendelsen af et sådant overskud sikrer fuldstændig omdannelse af

25 2,5-diketogluconatudgangsmaterialet i reaktionsblandingen. Amin-boranreduceringsmidlet kan sættes til opløsningen af 2,5-diketogluconat enten på en gang ved reaktionens start eller i portioner under reaktionens forløb og kan tilsættes enten som fast stof eller som

30 en opløsning.

Under reduktionen af 2,5-diketogluconatet med amin-boranden bør opløsningens pH holdes ved mellem ca. 2 og 7, fortrinsvis mellem ca. 4 og 6. For at holde pH i det ovennævnte område kan reaktionsblandingen tilsæt-

35 tes en syre såsom en mineralsyre, f.eks. saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre og lignende eller en organisk syre såsom en lavere alkylcarboxylsyre, f.eks. en C_1 - C_6 alkylcarboxylsyre. pH i en vandig opløsning af natrium-

eller calcium-2,5-diketogluconat fremstillet ved gæring er i almindelighed lavere end 5, og en sådan opløsning er derfor velegnet til anvendelse i den omhandlede reduktionsproces.

- 5 Det tidsrum, der er nødvendig for at færdiggøre reduktionen, vil afhænge af temperaturen og de anvendte mængder af reagenser. I almindelighed vil reaktionstiderne imidlertid være relativt korte, idet reaktionen i det væsentlige er færdig inden for et tidsrum fra
- 10 ca. 15 minutter til ca. 3 timer. Ved afslutning af den selektive reduktion kan alt uomsat 2,5-diketogluconat føres tilbage til yderligere reaktion, eller det kan fjernes effektivt fra reaktionsblandingen ved opvarmning med en syre eller base efterfulgt af filtrering.
- 15 2-Ketogulonatet, der er fremstillet ved den ovennævnte fremgangsmåde, kan isoleres sammen med mindre mængder af 2-ketogluconatet ved at filtrere reaktionsblandingen og indstille filtratets pH til mellem ca. 1,5 og 2 ved tilsætning af en syre såsom koncentreret
- 20 svovlsyre og affiltrering og fjernelse af ethvert dannet bundfald. Det ønskede produkt kan opsamles ved at fjerne vandet eller vandet og det organiske med opløsningsmiddel f.eks. ved frysetørring eller opvarmning under reduceret tryk. Forholdet mellem 2-ketogulonsyre og 2-
- 25 ketogluconsyre i blandingen kan bestemmes ved gasvæskechromatografi af de pertrimethylsilylerede methylestere under anvendelse af en fem fods OV-1210 (Ohio Valley Specialty Co.) søjle ved 135°C. Imidlertid kan der anvendes andre analysemetoder f.eks. væskechromatografi
- 30 eller tyndtlagschromatografi. Det ved den omhandlede reduktionsproces dannede 2-ketogulonsyre kan let konverteres til ascorbinsyre ved metoder, der er kendte for fagmanden. De små mængder 2-ketogluconat i reaktionsblandingen kan adskilles f.eks. ved chromatografi og
- 35 2-ketogulonatet omdannes til ascorbinsyre. Imidlertid kan blandingen af 2-ketogulonat, der indeholder små mængder 2-ketogluconat anvendes direkte i den efterfølgende omsætning, idet 2-ketogluconatet omsættes til

erythorbinsyre, der kan adskilles fra det dannede ascorbinsyre. Således kan f.eks. blandingen af 2-ketosyrerne omdannes til methylestrene ved tilbagesvaling i methanol i nærværelse af en syrekatalysator såsom saltsyre eller
5 en sulfonionbytterresin i ca. 3 til 24 timer. Andre estre kan fremstilles på denne måde under anvendelse af den passende alkohol. Estrene dannes direkte, når en alkylester af 2,5-diketogluconsyre er udgangsmateriale for den selektive reduktion. Blandingen af methyl-
10 estere kan adskilles og tilbagesvales derpå i methanol i nærværelse af en base såsom natriumhydrogencarbonat i en inert atmosfære. Ved afkøling udfælder natriumascorbat og natriumerythorbat. De rå salte opsamles ved filtrering, blandes med vand og afioniseres med en kat-
15 ionbytterresin såsom Dowex 50 (Dow Chemical Co.). Vandet fjernes og ascorbinsyre og erythrobinsyre omkrystalliseres i methanol-vand til opnåelse af ascorbinsyre, der indeholder små mængde erythorbinsyre. Om ønsket kan ascorbinsyre opnås ved omkrystallisation i
20 f.eks. en 4:1 methanol-vandopløsning. Andre passende opløsningsmidler eller medopløsningsmidler kan anvendes om ønsket. Om ønsket kan methylestrene af 2-ketogulonsyre og 2-ketogluconsyre adskilles og omdannes til henholdsvis ascorbinsyre og erythorbinsyre under an-
25 vendelse af de samme betingelser som beskrevet ovenfor for blandingen af estrene.

Ascorbinsyre kan også fremstilles selektivt ud-
fra 2-ketogulonatet, der indeholder små mængder af 2-
ketogluconatet og som er opnået ved den omhandlede
30 reduktionsproces ved opvarmning i et passende organisk opløsningsmiddel såsom benzen, toluen, xylen og lignende ved ca. 50°C til 130°C, fortrinsvis 60°C til 90°C i nærværelse af en syre valgt blandt saltsyre, bromsyre, svovlsyre og sulfonionbytterresiner skønt andre lignende
35 syrer kan anvendes. En foretrukken syre er salt-
syre. Efter opvarmning i et tidsrum af ca. 3 til 12 timer afhængig af den anvendte reaktion er lactonisering af 2-ketogulonatet til ascorbinsyre i det væsentlige

færdig. Ved denne fremgangsmåde fremstilles erythorbinsyre ikke udfra de små mængder 2-ketogluconat, der er til stede, og denne metode frembyder derfor en enkel metode til selektivt at danne ascorbinsyre udfra reaktionsproduktet fra den omhandlede amin-boranreduktion.

Den omhandlede opfindelse belyses af de følgende eksempler. Det bør imidlertid bemærkes, at opfindelsen ikke er begrænset til de særlige detaljer i disse eksempler.

10

Eksempel 1

Til 100 ml 15% (w/v) vandig opløsning af 2,5-diketogluconsyre ved en temperatur på 6-8°C og pH 3,0 blev sat 4,6 g (1,07 mol) borandimethylaminkompleks. Efter en time angav højtryksvæskechromatografianalyse (Aminex A-21 resin i formatform, ammoniumformatbuffer ved pH 5,0), at fuldstændig reduktion var foregået, hvorefter der blev sat 30 ml acetone til, og opløsningen langsomt hældt over i en opslemning af 150 ml Dowex 50 ionbytterresin (hydrogenform). Efter at hydrogenudviklingen var ophørt, blev resinen fjernet ved filtrering, opløsningsmidlet fjernet ved rotationsfordampning og resten anbragt i 200 ml vandfrit methanol. Der tilsættes Amberlyst 15 ionbytterresinkatalysator (20 ml hydrogenform), og methanol/trimethylboratazeotropen blev afdestilleret ved atmosfæretryk med ledsagende esterificering af 2-ketogulonsyren. Methanolopløsningen blev filtreret og reduceret til 30 ml, hvorefter krystallisering gik igang og ved isolering gav 6,9 g methyl-2-ketogulonat (smp. 152-154°C, lit. 153-154°C). Moderluden blev inddampet in vacuo til et fast stof, der indeholdt 3,5 g methyl-2-ketogulonat og methyl-2-ketogluconat i et forhold på 77:23 (ved glpc analyse af de persilylerede methylestere på en fem fods OV-210 søjle ved 135°C) svarende til en total reduktionsstereoselektivitet på 92:8, 2-ketogulon-: 2-ketogluconsyrer.

Eksempel 2

Fremgangsmåden fra eksempel 1 blev gentaget, idet pH blev holdt ved 3,5 med 6 N HCl. Analyse med hlpc (Dowex 50 ionbytterresin i calciumformen 0,01 M 5 CaCl_2 -buffer ved pH 8) efter 3 timer ved 0°C viste både 2-ketogulonat og 2-ketogluconat i et forhold på 94:6. Omsætningen blev behandlet som beskrevet i eksempel og gav efter esterificering en 96:4 blanding (ved glpc analyse) af methyl-2-ketogulonat og methyl-2- 10 ketogluconat.

Eksempel 3-22

Reduktionen af natrium-2,5-diketogluconat blev udført med et antal amin-boraner under forskellige temperatur- og pH-betingelser ved den følgende fremgangs- 15 måde:

Til en omrørt opløsning af 10,5% (w/v) natrium-2,5-diketogluconat med fastlagt temperatur og pH sættes den faste amin-boran i én portion. For fuldstændighedens skyld følges reaktionerne med hplc analyse (Aminex-25 20 resin i formatform, ammoniumformatbuffer ved pH 5,3) og udbytter bestemmes med hplc analyse med indre standard baseret på de anvendte hydridækvivalenter. Forholdet mellem 2-ketogulon- og 2-ketogluconsyre i eksemplerne 3-20 blev bestemt ved omdannelse som beskrevet i eksempel 25 1 til de tilsvarende methylestere og glpc analyse af deres tilsvarende pertrimethylsilylerede methylestere. (5 fod OV-210 søjle ved 135°C). Forhold mellem 2-ketogulon- og 2-ketogluconsyre i eksemplerner 21 til 23 blev bestemt ved omdannelse til ascorbin- og erythor- 30 binsyre og analyse af deres tilsvarende pertrimethylsilylerede methylestere ved glpc analyse som beskrevet tidligere.

De opnåede resultater var som følger:

Eks. nr.	Amin- boran	Temp. °C.	pH	Tid (time)	(a) Reaktant forhold	% ud- bytte	(b) Forhold mellem 2-ketosyrer
3	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	1	0,33	59	-
4	$(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	1,0	0,33	61	-
5	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	0,5	0,33	76	88:12
6	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{BH}_3$	30	5,0	-	0,33	70	-
7	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{BH}_3$	70	5,0	-	0,33	59	-
8	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	1	0,33	59	-
9	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	-	0,33	62	86:14
10	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	1	0,28	94	-
11	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	3,9	0,75	0,28	84	92:8
12	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	2,0	2,0	1,00	-	90:10
13	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	3,0	2,0	1,00	-	87:13
14	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	4,0	2,0	1,00	-	87:15
15	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	2,0	1,00	-	87:13
16	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	2,0	0,50	-	86:14

<u>Eks. nr.</u>	<u>Amin- boran</u>	<u>Temp. °C.</u>	<u>pH</u>	<u>Tid (time)</u>	<u>(a) Reaktant forhold</u>	<u>% ud- bytte</u>	<u>(b) Forhold mellem 2-ketosyrer</u>
17	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	2,0	0,33	-	86:14
18	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	2,0	1,00	-	88:12
19	$(\text{CH}_3)\text{CNH}_2\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	2,0	1,00	-	88:12
20	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	5,5	0,33	79	92:8
21	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	2,5	0,33	83	92:8
22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	1,5	0,33	84	89:11

(a) Reaktantforhold = mol amin-boran/mol af 2,5-diketogluconat

(b) Forhold mellem 2-ketosyrer = mol 2-ketogulonat:mol 2-ketogluconat.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et 2-ketogulonat, k e n d e t e g n e t ved, at man reducerer et 2,5-diketogluconat med en amin-boran valgt blandt de med formlen $R^1R^2HN.BH_3$ og pyridin-boran i opløsning
5 ved pH mellem ca. 2 og 7 ved en temperatur mellem ca. -20° til $70^\circ C$, hvori R^1 og R^2 hver vælges blandt hydrogen og alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer og det nævnte 2,5-diketogluconat vælges blandt 2,5-diketogluconsyre, en normal alkylester af den nævnte syre, hvori den nævnte
10 te alkylgruppe har fra 1 til 4 carbonatomer og et salt af den nævnte syre med en modion valgt blandt et alkalimetal, et jordalkalimetal, ammonium og tetraalkylammonium med fra 1 til 4 carbonatomer i hver alkylgruppe.
- 15 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den nævnte amin-boran har formlen $R^1R^2HN.BH_3$.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 og R^2 hver er hydrogen.
- 20 4. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 og R^2 hver er methyl.
5. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 er t-butyl, og R^2 er hydrogen.
6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den nævnte amin-boran er pyridin-boran.
- 25 7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at reduktionen udføres i vandig opløsning ved pH mellem 4 og 6 og en temperatur fra $0^\circ C$ til $25^\circ C$.
8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at 2,5-diketogluconatet er natrium-2,5-diketogluconat, calcium-2,5-diketogluconat eller methyl-2,5-diketogluconat i en mængde på 5 til 20 vægt% af den nævnte opløsning.
- 30 9. Fremgangsmåde ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes mellem 0,30 og 0,4 mol af den nævnte amin-boran.
10. Fremgangsmåde ifølge krav 9, k e n d e t e g n e t

n e t ved, at den nævnte vandige opløsning indeholder et medopløsningsmiddel valgt blandt en alkanol med fra 1 til 4 carbonatomer og en alkandiol med fra 2 til 4 carbonatomer.