

叶酸合成工艺优化

张瀛舟, 陆 露, 牛鹏飞, 张 宝*, 宋 健*

(天津大学 化工学院, 天津 300354)

摘要: 为优化以 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐为原料的叶酸合成工艺, 降低反应过程中的用水量, 提高叶酸的选择性, 将 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐与等物质的量的碳酸钾反应进行预处理后, 再用于叶酸的合成, 并经精制制备叶酸产品。通过 HPLC、FTIR 和 ^1H NMR 对叶酸产品表征确证其结构, 考察了碱的类型、反应温度、反应时间、反应物用量、相转移催化剂以及所得滤液的循环使用对叶酸合成的影响, 探究酸类型和碱精制溶液 pH 对叶酸精制的影响。结果表明, 预处理可有效改善 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐的水溶性, 当 $n(2,4,5\text{-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐}) : n(\text{碳酸钾}) : n(N\text{-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸}) : n(\text{三氯丙酮}) = 1.2 : 1.2 : 1.0 : 2.6$ 时, 以四丁基溴化铵为相转移催化剂, 反应温度 $40\text{ }^\circ\text{C}$, 在 pH 为 2.5~2.8 和 3.2~3.5 条件下依次反应 3 h, 得到叶酸粗品, 质量分数为 72.81%, 收率为 82.22%。用盐酸对叶酸粗品进行酸精制, 再在 pH=8.5 的条件下进行碱精制, 最终得到叶酸产品, 质量分数为 97.69%, 收率为 66.35%。相较于传统工艺, 该工艺制备的叶酸产品收率增加 6.18%, 用水量减少了 33%。

关键词: 叶酸合成; 碱溶法; 合成优化; 母液套用; 精制优化; 精细化工中间体

中图分类号: TQ466.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2025) 09-2082-07

Synthesis process optimization of folic acid

ZHANG Yingzhou, LU Lu, NIU Pengfei, ZHANG Bao*, SONG Jian*

(School of Chemical and Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300354, China)

Abstract: In order to optimize the synthesis of folate from 2,4,5-triamino-6-hydroxypyrimidine sulfate, reduce the water consumption in the reaction process and improve the selectivity of folic acid, 2,4,5-triamino-6-hydroxypyrimidine sulfate was pretreated with an equal amount of potassium carbonate before being used for the synthesis of folic acid, and then refined to prepare folic acid product. The structure of folic acid product was characterized by HPLC, FTIR and ^1H NMR. The effects of alkali type, reaction temperature, reaction time, reactant dosage, phase transfer catalyst and recycling of the resulting filtrate on folic acid synthesis was evaluated, while the influence of acid type and pH of alkali refining solution on folic acid refining were explored. The results showed that pretreatment could effectively improve the water solubility of 2,4,5-triamino-6-hydroxypyrimidine sulfate. Under the conditions of $n(2,4,5\text{-triamino-6-hydroxypyrimidine sulfate}) : n(\text{potassium carbonate}) : n(N\text{-}p\text{-aminobenzoyl-L-glutamic acid}) : n(\text{trichloroacetone}) = 1.2 : 1.2 : 1.0 : 2.6$, tetrabutylammonium bromide as phase transfer catalyst, reaction temperature $40\text{ }^\circ\text{C}$, and pH=2.5~2.8 and 3.2~3.5 for 3 h, respectively, crude folic acid with a mass fraction of 72.81% and a yield of 82.22% was obtained, which was further refined with hydrochloric acid, and then alkali solution with pH=8.5 to obtain folic acid product with a mass fraction of 97.69% and a yield of 66.35%. Compared with traditional process, this synthesis process increased the yield of folic acid product by 6.18% and reduced the water consumption by 33%.

Key words: folic acid synthesis; alkali solution method; synthesis optimization; mother liquid application; refining optimization; fine chemical intermediates

收稿日期: 2024-07-31; 定用日期: 2024-09-09; DOI: 10.13550/j.jxhg.20240600

作者简介: 张瀛舟 (1999—), 男, 硕士生, E-mail: yingzhouzhang@tju.edu.cn。联系人: 张 宝 (1976—), 男, 教授, E-mail: baozhang@tju.edu.cn; 宋 健 (1969—), 男, 教授, E-mail: songjian@tju.edu.cn。

叶酸又名维生素 B₉, 是外观呈淡橙黄色的晶片状化合物。叶酸稳定性较差, 在常温下会发生分解^[1], 且对 pH 的变化非常敏感^[2], 酸性条件会加速其分解^[3]。叶酸是一碳代谢的重要运载体, 参与人体日常的氨基酸代谢, 以及嘧啶、嘌呤和主要甲基化试剂 S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 的合成反应^[4-5]。人体叶酸含量不足会导致贫血^[6]、神经管畸形^[7]、免疫功能下降^[8]、心血管疾病^[9]等一系列问题。因此, 叶酸是人体不可或缺的重要营养物质。近年来, 叶酸在医药健康、畜牧养殖、食品补剂等领域被广泛应用, 其年需求量持续不断地增长。所以, 叶酸的合成工艺研究仍具有重要意义。

目前, 叶酸的合成方法主要有 5 种: (1) 2-羟基丙二醛与 *N*-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸反应制得二亚胺结构的中间体, 该中间体与 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐反应即可得到粗品叶酸, 精制后总收率为 61.7%^[10-11], 该工艺中, 2-羟基丙二醛价格昂贵, 且有同分异构体, 易生成难以分离的杂质, 目前该法已被淘汰; (2) 2,3-二溴丙醛与 *N*-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸、2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐在乙酸/乙酸钠缓冲溶液中反应得到粗品叶酸, 精制后总收率为 36.9%^[12], 该法由于溴对人体及环境有害、反应收率低等原因也已被淘汰; (3) 1,1,3,3-四甲氧基-2-丙醇与 *N*-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸反应得到亚胺结构的中间体, 该中间体再与 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐反应得到粗品叶酸, 精制后总收率约为 65%, 该工艺中, 1,1,3,3-四甲氧基-2-丙醇价格高, 导致生产成本高, 进而在工业上无法大规模应用^[13-14]; (4) 甘油与 2,4-二氨基-5-亚硝基-6-羟基嘧啶发生成环反应, 得到中间体 2-氨基-4-羟基-6-氯甲基嘧啶, 该中间体再与 *N*-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸反应得到粗品叶酸, 精制后总收率约为 43%^[15], 该工艺具有环保、无害的优点, 但叶酸收率偏低, 无法应用在工业上; (5) 以三氯丙酮、*N*-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸、2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐为原料, 在水中反应即可得到粗品叶酸, 精制后收率为 60.76%^[16], 该工艺具有原料价廉易得、操作方便、反应条件容易控制等优点, 但仍存在原料转化率低、合成工艺用水量大、“三废”多等问题, 不符合绿色化学的需求, 仍需进一步优化。上述叶酸合成工艺收率低、难以改进提高的主要原因是 3 个反应物“一锅法”反应, 选择性差。

本文拟将 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐与等物质的量碳酸钾在水中反应, 得到 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶的水溶液, 再向溶液中加入 *N*-对氨基苯甲

酰-L-谷氨酸、三氯丙酮、焦亚硫酸钠等进行反应, 旨在提高 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶反应活性的同时达到提高收率的目的, 并增大 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶在水中的溶解度, 减少水量的使用和“三废”的产出。对叶酸粗品采用外标法进行分析, 计算叶酸粗品的质量分数和收率, 避免后续精制过程对合成结果的影响。考察精制方法对叶酸产品的影响, 并对此工艺进行条件优化和母液循环利用, 以实现减少水量、三氯丙酮用量、高收率合成, 降本增效的目的。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

N-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸、焦亚硫酸钠、四丁基溴化铵、碳酸钠、碳酸钾, AR, 天津希思恩奥普德科技有限公司; 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐 (质量分数 95%)、四丁基氯化铵 (质量分数 85%), 北京偶合科技有限公司; 三氯丙酮水溶液 (质量分数 65%), 黄骅市渤海化工有限公司; 氢氧化钠、去离子水、浓盐酸 (质量分数 36%)、浓硫酸 (质量分数 98%), AR, 天津市江天化工技术股份有限公司。

LC-2050 型高效液相色谱仪 (HPLC), 日本 Shimadzu 公司; Avance III 型核磁共振波谱仪 (NMR), 美国 Bruker 公司; Nicolet iS50 型傅里叶变换红外光谱仪 (FTIR), 美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

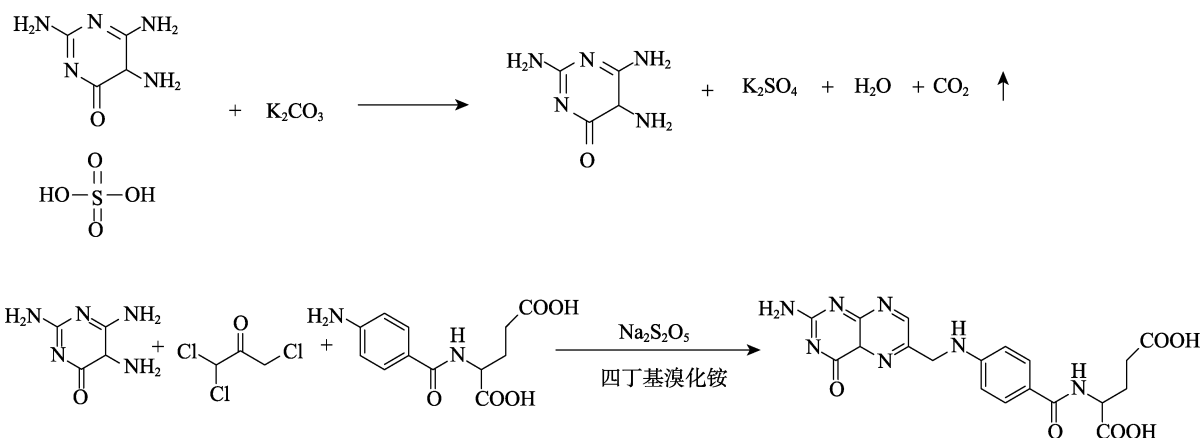
1.2 方法

将三氯丙酮水溶液通过重结晶提纯, 得到质量分数为 84%三氯丙酮水溶液。

1.2.1 叶酸的合成

在装有温度计、机械搅拌的 500 mL 三口瓶中加入 4.00 g (16.72 mmol) 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐和 200.00 g 去离子水, 温度维持在 40 ℃, 再加入 2.31 g (16.72 mmol) 碳酸钾, 搅拌溶解后, 得到溶液 A。

向溶液 A 中加入 3.60 g (13.52 mmol) *N*-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸、6.75 g (35.13 mmol) 质量分数为 84%三氯丙酮水溶液、2.00 g 焦亚硫酸钠, 然后再滴加质量分数 10%的碳酸钠水溶液, 调节反应溶液的 pH 稳定在 2.5~2.8, 反应 3 h, 再滴加质量分数 10%的碳酸钠水溶液, 使反应溶液的 pH 稳定在 3.2~3.5, 并反应 3 h。反应结束, 抽滤, 收集叶酸首次的滤液用于循环实验, 滤饼经 20 mL 去离子水洗涤, 得到湿的黄褐色叶酸粗品 23.61 g, 固含量 25.16%, 质量分数 74.11%, 收率 73.78% (以 *N*-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸的物质的量计, 下同)。其合成路线如下所示:



1.2.2 叶酸的精制

在装有温度计、机械搅拌的 250 mL 三口瓶中加入叶酸粗品 23.61 g、40 mL 质量分数 30% 盐酸，在 50 °C 下保持 30 min 使叶酸充分溶解，然后加入 120 mL 去离子水析出叶酸晶体。继续搅拌 20 min，抽滤、20 mL 去离子水洗涤，即可得到叶酸的酸精制粗品 16.78 g。

在装有温度计、机械搅拌的 250 mL 三口瓶中加入叶酸的酸精制粗品 16.78 g 和 160 mL 去离子水，加热至 80 °C；在该温度下，滴加质量分数 30% 氢氧化钠水溶液使体系 pH 维持在 8.5，并搅拌至溶清；然后，加入 0.2 g 活性炭保温脱色 30 min，抽滤。将滤液加到装有温度计、机械搅拌的 250 mL 三口瓶中，维持滤液温度在 78~80 °C，滴加质量分数 30% 盐酸，调节 pH 稳定在 2.5~2.8，继续保温 30 min，反应结束，抽滤、用 40 mL 80 °C 去离子水洗涤、60 °C 真空干燥 24 h，得橙黄色叶酸产品 3.87 g，质量分数 97.55%，收率 63.26%。

1.2.3 循环实验

在装有温度计、机械搅拌的 500 mL 三口瓶中，加入 4.00 g (16.72 mmol) 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐、50.00 g 去离子水，温度维持在 40 °C，再加入 2.31 g (16.72 mmol) 碳酸钾，充分反应后加入 150.00 g 叶酸首次滤液 (1.2.1 节) 和 3.60 g (13.52 mmol) N-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸、3.38 g (17.58 mmol) 质量分数为 84% 三氯丙酮水溶液、1.00 g 焦亚硫酸钠；然后滴加质量分数 10% 碳酸钠水溶液调节反应溶液的 pH 分别稳定在 2.5~2.8、3.2~3.5，并连续反应 3 h。反应结束，抽滤，收集叶酸的二次滤液用于循环实验，滤饼经 20 mL 去离子水洗涤，得到黄褐色叶酸粗品 25.14 g，固含量 23.26%，质量分数 74.32%，收率 72.82%。

1.3 结构表征

FTIR 测试：在室温下取合适质量的待测物直接使用 ATR 测试模式测试其 FTIR 谱图。¹HNMR 测试：取 0.6 mg 样品溶于 0.6 mL 氘代二甲基亚砷 (DMSO-

*d*₆) 中，以四甲基硅烷为内标测试。HPLC 测试：Agilent zorbax SB-Aq 色谱柱 (4.6 mm×250 mm×5 μm)，UV 280 nm 检测器，柱温 40 °C，流速 1.0 mL/min，进样量 10 μL；流动相 A 为 4.0 g 磷酸二氢钾+15.6 g 质量分数为 25% 的四丁基氢氧化铵甲醇溶液+200 mL 甲醇+1.8 L 纯水 (用磷酸或氨水调 pH 为 5.0)，流动相 B 为甲醇。梯度洗脱条件如表 1 所示。

表 1 HPLC 洗脱条件
Table 1 HPLC elution condition

时间/min	体积分数/%	
	流动相 A	流动相 B
0.01	72	28
5	72	28
15	60	40
25	60	40
30	30	70
30.1	72	28
35	72	28

1.4 反应条件优化实验

1.4.1 碱类型的影响

保持 1.2.1 节中步骤和其他方法条件不变，考察碱类型 (碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂) 对叶酸粗品的质量分数和收率的影响。

1.4.2 反应温度的影响

保持 1.2.1 节中步骤和其他方法条件不变，考察反应温度 (30、40、50、60、70 °C) 对叶酸粗品的质量分数和收率的影响。

1.4.3 反应时间的影响

保持 1.2.1 节中步骤和其他方法条件不变，考察反应时间 (3、4、5、6、7、8 h) 对叶酸粗品的质量分数和收率的影响。

1.4.4 物料配比的影响

保持 1.2.1 节中步骤和其他方法条件不变，考察当 $n(N\text{-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸}) : n(\text{三氯丙酮}) = 1.0 : 2.6$ 时， $n(2,4,5\text{-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐}) : n(N\text{-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸}) (1.0 : 1.0、1.1 : 1.0、$

1.2 : 1.0、1.3 : 1.0、1.4 : 1.0) 对叶酸粗品的质量分数和收率的影响。

1.4.5 相转移催化剂的影响

按照 1.2.1 节方法和步骤, 考察不加或加相转移催化剂(四丁基溴化铵、四丁基氯化铵)对叶酸粗品的质量分数和收率的影响。

1.5 精制过程条件优化

1.5.1 酸类型的影响

按照 1.2.2 节方法和步骤, 考察酸类型[硫酸(质量分数 20%)、盐酸(质量分数 30%)]对叶酸产品质量分数和收率的影响。

1.5.2 pH 的影响

按照 1.2.2 节方法和步骤, 考察碱 pH(8.0、8.5、9.0、9.5)对叶酸产品质量分数和收率的影响。

2 结果与讨论

2.1 表征分析

2.1.1 HPLC 分析

图 1 为叶酸粗品和叶酸标准品的 HPLC 谱图。

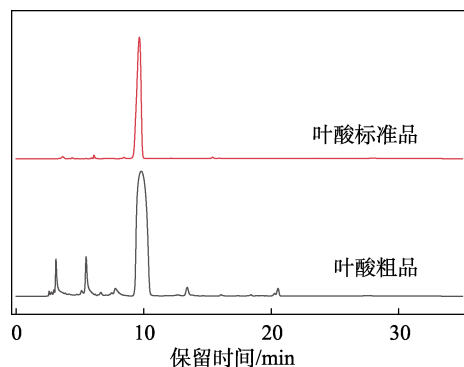


图 1 叶酸粗品和叶酸标准品的 HPLC 谱图

Fig. 1 HPLC spectra of folic acid

从图 1 可以看出, 叶酸粗品和叶酸标准品的出峰时间均为 9.81 min, 叶酸粗品的纯度为 74.11%, 表明成功合成了叶酸。

2.1.2 FTIR 分析

图 2 为叶酸的 FTIR 谱图。从图 2 可以看出, 3542 cm^{-1} 处为仲胺 N—H 的伸缩振动吸收峰; 3412 和 3320 cm^{-1} 处为伯胺 N—H 的伸缩振动吸收峰; 3100 cm^{-1} 处的吸收峰为苯环上 C—H 的伸缩振动; 2924 cm^{-1} 处为亚甲基不对称伸缩振动吸收峰; 1687 cm^{-1} 处为 C=O 键的伸缩振动吸收峰; 1635 cm^{-1} 处为酰胺基团中的 C=O 键的伸缩振动吸收峰; 1568 cm^{-1} 处为仲酰胺 N—H 的变形振动吸收峰; 1602 、 1482 cm^{-1} 处为苯环的骨架伸缩振动吸收峰; 839 cm^{-1} 处为对位取代苯环 C—H 的变形振动吸收峰。与叶酸的标准 FTIR 谱图^[17]一致。

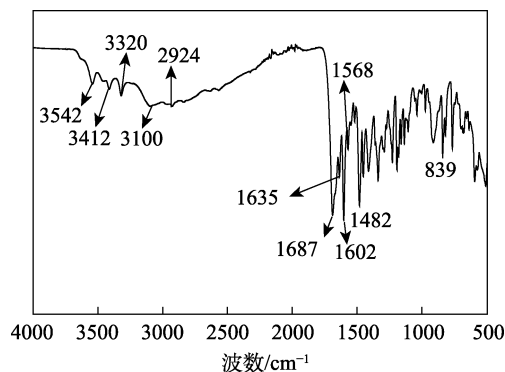


图 2 叶酸的 FTIR 谱图

Fig. 2 FTIR spectrum of folic acid

2.1.3 ^1H NMR 分析

图 3 为叶酸的 ^1H NMR 谱图。

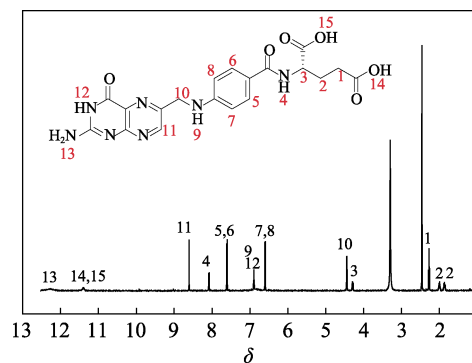


图 3 叶酸的 ^1H NMR 谱图

Fig. 3 ^1H NMR spectrum of folic acid

从图 3 可以看出, δ 1.86 (ddt, $J=13.8$ 、 10.2 、 7.2 Hz , 1H) 和 2.00 (dtd, $J=13.8$ 、 7.2 、 4.8 Hz , 1H) 分别为脂肪链上 2 位的 2 个 H; δ 2.27 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H) 为脂肪链上 1 位的 2 个 H; δ 4.29 (ddd, $J=9.6$ 、 7.8 、 4.8 Hz , 1H) 为脂肪链上 3 位的 H; δ 4.44 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H) 为 10 位上亚甲基的 2 个氢; δ 6.60 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H) 分别为苯环上 7 和 8 位的 2 个 H; δ 6.83 (s, 1H) 为 12 位上的 H; δ 6.90 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H) 为 9 位上的 H; δ 7.61 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H) 分别为苯环上 5 位和 6 位的 2 个 H; δ 8.08 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H) 为 4 位上酰胺的 H; δ 8.61 (s, 1H) 为 11 位的 H; δ 11.40 (s, 1H) 可能为 14 和 15 位上羧基的 2 个 H; δ 12.29 (s, 2H) 为 13 位上氨基的 H。以上结果与叶酸的结构吻合, 表明成功合成了叶酸。

2.2 反应条件优化的结果

2.2.1 碱类型的影响

表 2 为碱类型对叶酸粗品的质量分数和收率的影响。

从表 2 可以看出, 以碳酸钾为碱时, 叶酸粗品的质量分数 (74.11%) 和收率 (73.78%) 均优于碳酸钠和碳酸锂。因此, 优选碱为碳酸钾。

表 2 碱类型对叶酸粗品质量分数和收率的影响

Table 2 Effect of alkali type on mass fraction and yield of crude folic acid product

碱的类型	质量分数/%	收率/%
碳酸钾	74.11	73.78
碳酸钠	73.16	65.63
碳酸锂	70.89	40.03

2.2.2 反应温度的影响

表 3 为反应温度对叶酸粗品的质量分数和收率的影响。

表 3 反应温度对叶酸粗品质量分数和收率的影响

Table 3 Effect of reaction temperature on mass fraction and yield of crude folic acid product

反应温度/℃	质量分数/%	收率/%
30	71.59	59.64
40	74.11	73.78
50	74.67	69.55
60	68.37	64.38
70	62.45	54.69

从表 3 可以看出,随着反应温度的升高,叶酸粗品的收率先升高后降低。当反应温度为 40 ℃时,叶酸粗品的收率优于其他温度条件下所得到的结果。这是因为,反应温度低会导致反应速率降低,在相同反应时间内 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐、*N*-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸和三氯丙酮不能够充分反应,因此,叶酸粗品的收率偏低;而高温条件下,叶酸粗品中副产物的种类和含量增加。因此,优选反应温度为 40 ℃。

2.2.3 反应时间的影响

表 4 为反应时间对叶酸粗品质量分数和收率的影响。

表 4 反应时间对叶酸粗品的质量分数和收率的影响

Table 4 Effect of reaction time on mass fraction and yield of crude folic acid product

反应时间/h	质量分数/%	收率/%
3	73.67	64.51
4	74.19	69.92
5	73.85	71.26
6	74.11	73.78
7	74.28	74.29
8	74.06	74.46

从表 4 可以看出,随着反应时间的延长,叶酸粗品的质量分数变化不大,而其收率逐渐增加,当反应时间延长至 6 h 时,收率增长不明显,因此,优选反应时间为 6 h。

2.2.4 物料配比的影响

由于三氯丙酮自身存在水解,因此叶酸合成工艺中,三氯丙酮的用量远高于反应所需,保持 $n(N\text{-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸}):n(\text{三氯丙酮})=1.0:2.6$ 时,过量的三氯丙酮会优先与 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐发生副反应。表 5 为 $n(2,4,5\text{-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐}):n(N\text{-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸})$ 对叶酸粗品质量分数和收率的影响。

表 5 物料比对叶酸粗品质量分数和收率的影响

Table 5 Effect of material ratio on mass fraction and yield of crude folic acid product

$n(2,4,5\text{-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐}):n(N\text{-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸})$	质量分数/%	收率/%
1.0 : 1.0	71.58	69.49
1.1 : 1.0	74.79	71.94
1.2 : 1.0	74.11	73.78
1.3 : 1.0	73.35	74.21
1.4 : 1.0	71.89	74.37

从表 5 可以看出,随着 $n(2,4,5\text{-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐}):n(N\text{-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸})$ 的增大,叶酸粗品的收率不断增加,当其 $>1.2:1.0$ 时,叶酸粗品收率增加不明显。因此,优选 $n(2,4,5\text{-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐}):n(N\text{-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸})=1.2:1.0$ 。

2.2.5 相转移催化剂的影响

表 6 和图 4 为不加或加相转移催化剂对叶酸粗品质量分数和收率的影响。

表 6 相转移催化剂对叶酸粗品质量分数和收率的影响

Table 6 Effect of phase transfer catalyst on mass fraction and yield of crude folic acid product

相转移催化剂	质量分数/%	收率/%
无	74.11	73.78
四丁基氯化铵	74.58	76.81
四丁基溴化铵	72.81	82.22

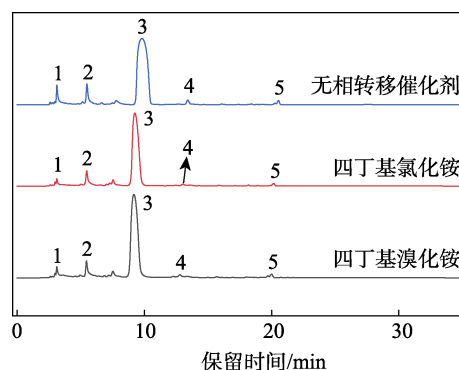


图 4 有无相转移催化剂条件下所得叶酸粗品的 HPLC 谱图
Fig. 4 HPLC spectra of crude folic acid product obtained without or with phase transfer catalyst

从表 6 和图 4 可以看出, 相转移催化剂的加入可以有效提高叶酸粗品的收率 (82.22%) 其质量分数为 72.81%, 所得叶酸粗品中与 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶相关的杂质含量 (图 4 中 1、2 峰) 比无相转移催化剂的明显减少。这可能是因为, 部分未参与反应的 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐在相转移催化剂的作用下可以与其他溶于水的反应物进行均相反应, 促进主反应的进行, 从而避免副反应的发生, 提高自身转化率。而加入四丁基溴化铵所得叶酸粗品的收率优于四丁基氯化铵, 因此, 优选相转移催化剂为四丁基溴化铵。

2.3 不同工艺的对比

在保持相同的反应条件下, 将等量的反应物按传统工艺和本文合成工艺分别进行叶酸的合成, 结果如表 7 所示。

表 7 不同合成工艺对叶酸粗品的影响

Table 7 Effects of different synthesis processes on mass fraction and yield of crude folic acid product

合成工艺	质量分数/%	收率/%
传统工艺	75.34	67.60
本文工艺	74.11	73.78

传统合成工艺中, 将 *N*-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸、2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐、三氯丙酮一次性加入到水中进行反应, 反应结束后使用硫酸进行酸精制, 在 pH=9.5 下进行碱精制得到叶酸产品。该法的主要缺点是 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐难溶于水, 需要随着反应的进行不断地溶解, 而生成的产物叶酸在酸性条件下也难溶于水, 会不断地析出, 造成部分 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐被包裹, 无法继续参与反应。

从表 7 可以看出, 与传统合成工艺相比, 本文工艺合成的叶酸粗品收率增加 6.18%。这可能是因为, 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶上氨基和 H^+ 不再结合, 氨基的电子云密度增大, 使 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶反应活性提高, 进而促进叶酸合成反应的进行, 提高了叶酸粗品的收率; 另外, 采用本文工艺进行叶酸的合成, 所需水量显著减少, 传统工艺中水的质量为 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐的 75 倍, 而本文工艺为 50 倍, 用水量减少了 33%。

2.4 精制过程条件优化结果

2.4.1 酸类型的影响

表 8 为酸类型对叶酸产品的质量分数和收率的影响。

从表 8 可以看出, 选择盐酸进行酸精制得到的叶酸产品质量分数 (97.69%) 和收率 (66.35%) 更高。

表 8 酸类型对叶酸产品的质量分数和收率的影响

Table 8 Effect of acid type on mass fraction and yield of folic acid product

酸类型	质量分数/%	收率/%
硫酸	97.48	61.23
盐酸	97.69	66.35

将所得两种酸精制滤饼进行电位滴定, 结果发现, 等物质的量的叶酸中, 盐酸的残余量低于硫酸的残余量。本工艺不仅可提高叶酸的收率, 还可减少碱精制过程中 NaOH 的消耗。

2.4.2 pH 的影响

表 9 为 pH 对叶酸产品的质量分数和收率的影响。

表 9 pH 对叶酸产品的质量分数和收率的影响

Table 9 Effect of pH on mass fraction and yield of folic acid product

pH	质量分数/%	收率/%
8.0	97.36	62.56
8.5	97.69	66.35
9.0	97.07	66.74
9.5	96.34	65.98

从表 9 可以看出, 当溶液 pH=8.5 时, 叶酸产品的质量分数 (97.69%) 及收率 (66.35%) 均优于其他 pH 条件下所得结果。这可能是因为, pH 偏低时, 叶酸在水溶液中不能完全溶解, 导致部分叶酸被活性炭吸附。当 pH 偏高时, 部分杂质与叶酸同时溶于溶液中, 并在后续步骤中析出, 导致叶酸产品的质量分数降低。因此, 在碱精制过程中, 优选溶液 pH=8.5。

2.5 滤液循环实验结果分析

表 10 为 3 次滤液循环得到的叶酸粗品的质量分数和收率。

表 10 不同循环次数下叶酸粗品的质量分数和收率

Table 10 Mass fraction and yield of crude folic acid product at different recycling times

循环次数/次	质量分数/%	收率/%
0	72.81	82.22
1	69.55	81.19
2	65.47	77.57
3	59.76	71.46

从表 10 可以看出, 在滤液循环实验中, 减少 50% 用量的三氯丙酮并不会对所得叶酸粗品的收率产生较大的影响, 这可能是因为, 母液中未反应的三氯丙酮参与了叶酸的合成。但是随着循环次数的增多, 叶酸粗品的质量分数逐渐降低。因此, 滤液循环的优选次数为 2 次。

3 结论

(1) 叶酸粗品的最佳合成工艺为: 以 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐为起始反应物, 与等物质的量碳酸钾在水中反应, 得到 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶的水溶液, 向上述溶液中按照 $n(2,4,5\text{-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐}):n(N\text{-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸})=1.2:1.0$, 加入 $N\text{-对氨基苯甲酰-L-谷氨酸}$ 、三氯丙酮以及焦亚硫酸钠和四丁基溴化铵等反应物及催化剂, 加热升温至 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 在 pH 为 2.5~2.8、3.2~3.5 下分别连续反应 3 h, 最终可得收率为 82.22%, 质量分数为 72.81% 的叶酸粗品。

(2) 将叶酸粗品用盐酸进行酸精制, 在 pH=8.5 的条件下再进行碱精制, 最终可得收率为 66.35%, 质量分数为 97.69% 的叶酸产品。

(3) 叶酸合成滤液可以循环 2 次, 并可降低 50% 用量的三氯丙酮、焦亚硫酸钠用量。

在叶酸粗品的精制过程中, 叶酸产品有较大的损耗, 后续将进一步优化精制工艺。

参考文献:

- [1] ET F Y, KESSELRING U W. Stability of folic acid in the solid state in relation to temperature and humidity[J]. *Acta Pharmaceutica*, 1975, 50(10): 318-322.
- [2] THOMAS A H, LORENTE C, CAPPARELLI A L, *et al.* Fluorescence of pterin, 6-formylpterin, 6-carboxypterin and folic acid in aqueous solution: pH effects[J]. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 2002, 1(6): 421-426.
- [3] LIANG X S, ZHAO F Q, HAO L X. Research on stability of synthetic folic acid[J]. *Advanced Materials Research*, 2013, 1215: 781-784.
- [4] WAGNER J, CLAYTON T. Highlights of the 46th institute on hospital and community psychiatry[J]. *Psychiatric Services*, 1995, 46(1): 23-28.
- [5] BAILEY L B, GREGORY J F. Folate metabolism and requirements[J]. *Journal of Nutrition*, 1999, 129(4): 779-782.
- [6] CUI K Y (崔克义). Megaloblastic anemia[J]. *Chinese Community Doctors (中国社区医师)*, 1989, 12: 18-19.
- [7] GEISEL J. Folic acid and neural tube defects in pregnancy: A review[J]. *The Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*, 2003, 17(4): 268-279.
- [8] DHUR A, GALAN P, HERCBERG S. Folate status and the immune system[J]. *Nutrition and Food Science*, 1991, 15(1/2): 43-60.
- [9] QIN X H, HUO Y, XIE D, *et al.* Homocysteine-lowering therapy with folic acid is effective in cardiovascular disease prevention in patients with kidney disease: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clinical Nutrition*, 2013, 32(5): 722-727.
- [10] PFEIFFER C M, GREGORY J F. Preparation of stable isotopically labeled folates for *in vivo* investigation of folate absorption and metabolism[J]. *Methods in Enzymology*, 1997, 281: 106-116.
- [11] WILLEY C. Methods for preparing folic acid: CN1040209C[P]. 1998-10-14.
- [12] WALLER C W, HUTCHINGS B L, MOWAT J H, *et al.* Synthesis of pteroylglutamic acid (liver *L. casei* factor) and pteric acid[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1946, 48(5): 283-288.
- [13] BOTZEM J, JAEDICKE H, JOHN M, *et al.* Process for preparing folic acid: US09497151[P]. 2002-02-19.
- [14] QIANG Y C (强玉钊). Research on the synthesis process of folic acid[D]. Tianjin: Hebei University of Technology (河北工业大学), 2016.
- [15] QI Y X (戚聿新), WANG Q L (王全龙), JU L Z (鞠立柱), *et al.* Environmentally friendly preparation method for synthesizing folic acid: CN103755706B[P]. 2015-08-12.
- [16] SLETZINGER M, REINHOLD D, GRIER J, *et al.* The synthesis of pteroylglutamic acid[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1955, 77(23): 6365-6367.
- [17] WEN G J (温高举). Research on the synthesis process of folic acid[D]. Nanjing: Southeast University (东南大学), 2018.
- [18] LIANG X S, ZHAO F Q, HAO L X. Research on stability of synthetic folic acid[J]. *Advanced Materials Research*, 2013, 1215: 781-784.
- [19] WAGNER J, CLAYTON T. Highlights of the 46th institute on hospital and community psychiatry[J]. *Psychiatric Services*, 1995, 46(1): 23-28.
- [20] BAILEY L B, GREGORY J F. Folate metabolism and requirements[J]. *Journal of Nutrition*, 1999, 129(4): 779-782.
- [21] CUI K Y (崔克义). Megaloblastic anemia[J]. *Chinese Community Doctors (中国社区医师)*, 1989, 12: 18-19.
- [22] GEISEL J. Folic acid and neural tube defects in pregnancy: A review[J]. *The Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*, 2003, 17(4): 268-279.
- [23] DHUR A, GALAN P, HERCBERG S. Folate status and the immune system[J]. *Nutrition and Food Science*, 1991, 15(1/2): 43-60.
- [24] QIN X H, HUO Y, XIE D, *et al.* Homocysteine-lowering therapy with folic acid is effective in cardiovascular disease prevention in patients with kidney disease: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clinical Nutrition*, 2013, 32(5): 722-727.
- [25] PFEIFFER C M, GREGORY J F. Preparation of stable isotopically labeled folates for *in vivo* investigation of folate absorption and metabolism[J]. *Methods in Enzymology*, 1997, 281: 106-116.
- [26] WILLEY C. Methods for preparing folic acid: CN1040209C[P]. 1998-10-14.
- [27] WALLER C W, HUTCHINGS B L, MOWAT J H, *et al.* Synthesis of pteroylglutamic acid (liver *L. casei* factor) and pteric acid[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1946, 48(5): 283-288.
- [28] BOTZEM J, JAEDICKE H, JOHN M, *et al.* Process for preparing folic acid: US09497151[P]. 2002-02-19.
- [29] QIANG Y C (强玉钊). Research on the synthesis process of folic acid[D]. Tianjin: Hebei University of Technology (河北工业大学), 2016.
- [30] QI Y X (戚聿新), WANG Q L (王全龙), JU L Z (鞠立柱), *et al.* Environmentally friendly preparation method for synthesizing folic acid: CN103755706B[P]. 2015-08-12.
- [31] SLETZINGER M, REINHOLD D, GRIER J, *et al.* The synthesis of pteroylglutamic acid[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1955, 77(23): 6365-6367.
- [32] WEN G J (温高举). Research on the synthesis process of folic acid[D]. Nanjing: Southeast University (东南大学), 2018.
- [33] WU L (吴磊), LYU T L (吕桃林), CHEN Q Z (陈启忠), *et al.* A review of measurement and application of electrochemical impedance spectroscopy[J]. *Power Technology (电源技术)*, 2021, 45(9): 1227-1230.
- [34] LI S Q, DONG R Q, LI Y, *et al.* Advances in free-standing electrodes for sodium ion batteries[J]. *Materials Today*, 2023, 72: 207-234.
- [35] ZHANG A, LIANG Y X, ZHANG H, *et al.* Doping regulation in transition metal compounds for electrocatalysis[J]. *Chemical Society Reviews*, 2021, 50(17): 9817-9844.
- [36] JIANG Y Q, LIU J P. Definitions of pseudocapacitive materials: A brief review[J]. *Energy & Environmental Materials*, 2019, 2(1): 30-37.
- [37] TANG H, CHEN W H, LI N, *et al.* Layered MnO_2 nanodots as high-rate and stable cathode materials for aqueous zinc-ion storage[J]. *Energy Storage Materials*, 2022, 48: 335-343.
- [38] YANG P, WANG J W, WANG H F, *et al.* Physicochemical properties of different crystal forms of manganese dioxide prepared by a liquid phase method and their quantitative evaluation in capacitor and battery materials[J]. *Nanoscale Advances*, 2023, 5(12): 3396-3413.
- [39] LI C, RAO Z X, CHEN Z, *et al.* Hierarchical $\text{V}_3\text{S}_4/\text{C}$ nanofibers with fast kinetics for superior alkali metal batteries[J]. *Rare Metals*, 2024, 43(4): 1836-1844.
- [40] JIAO L C (焦路畅), WEI Y X (卫月星), ZHANG Y X (张禹洵), *et al.* Coal gasification fine slag supported CoO catalyst for the efficient degradation of bisphenol A by activating peroxymonosulfate process[J]. *Chemical Industry and Engineering Progress (化工进展)*, 2023, 42: 5993-6004.
- [41] GU M B, FAROOQ U, LU S G, *et al.* Degradation of trichloroethylene in aqueous solution by rGO supported nZVI catalyst under several oxic environments[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2018, 349: 35-44.