



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111518861 B

(45) 授权公告日 2022.05.03

(21) 申请号 202010407239.6

(22) 申请日 2020.05.14

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111518861 A

(43) 申请公布日 2020.08.11

(73) 专利权人 安徽泰格生物科技有限公司
地址 233700 安徽省蚌埠市固镇县经济开发
区经二路东纬五路南

(72) 发明人 吴江

(74) 专利代理机构 武汉华旭知识产权事务所
42214

代理人 刘荣

(51) Int. Cl.

C12P 41/00 (2006.01)

C12P 13/04 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 110257464 A, 2019.09.20

CN 108129346 A, 2018.06.08

CN 108440325 A, 2018.08.24

CN 108129345 A, 2018.06.08

US 4052451 A, 1977.10.04

任怡.D-泛酸钙的合成工艺研究.《中国优秀博硕士学位论文全文数据库(硕士)》.2011,
孙志浩,华蕾.生物技术法制备D-泛酸钙和D-泛醇.《精细与专用化学品》.2004,第12卷(第10期),

Tonio Wiederholt,等.Calcium pantothenate modulates gene expression in proliferating human dermal fibroblasts.《Experimental Dermatology》.2019,第18卷(第11期),

审查员 王康

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种D-泛酸钙制备新工艺

(57) 摘要

一种D-泛酸钙制备新工艺本发明涉及一种D-泛酸钙制备新工艺。本发明基本方案是：将DL-泛解酸内酯配成含量为16-26%的水溶液，加入此水溶液质量的5-15%生物酶，搅拌均匀后，在23-30℃缓慢滴加此水溶液所含D-泛解酸内酯0.49-0.51倍摩尔量的β-氨基丙酸钙含量为20%-30%的水溶液。一直反应至D-泛解酸内酯水解完全过滤出清液，滤饼生物酶循环使用。滴加过程中保持反应体系PH值为6.0-7.3之间。反应完成后清液在真空高于-0.085MPa浓缩至115-120℃，降温到65℃以下加入重量0.5-0.8倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇，搅拌降温到20-40℃，过滤，滤饼用甲醇洗涤、打浆、再洗涤实现纯化，几次滤液汇集起来，回收甲醇后消旋成DL-泛解酸内酯再次使用。滤饼通过105-125℃和150-160℃两级温区干燥后，降温出料即得D-泛酸钙。本发明在拆分反应的同时，一步生成D-泛酸钙的前体物质D-

泛解酸β-氨基丙酸钙。避开了萃取分离D-泛解酸内酯的过程。

1. 一种D-泛酸钙制备新工艺,包括以下步骤:

(1)、配制拆分体系:在15m³反应釜内加入6000-10000公斤自来水,加入DL-泛解酸内酯1600-2600公斤,配制为含量为16-26%的DL-泛解酸内酯水溶液,再加入此水溶液质量的5-15%生物酶,23-30℃搅拌0.5小时至2小时,待用;

(2)、滴加β-氨基丙酸钙水溶液:23-30℃搅拌状态下缓慢滴加含量为20%-30%的β-氨基丙酸钙水溶液,其摩尔量为(1)中所含D-泛解酸内酯的0.49-0.51倍,滴加过程中保持反应体系pH为6.0-7.3之间,一直反应至D-酯水解完全,过滤出清液,滤饼生物酶循环使用,所述D-酯水解完全是指取样过滤出的清液、清液中以L-泛解酸内酯折算的在23-30℃下比旋光度大于或等于57°为终点;

(3)、脱水加溶剂:反应完成后清液在真空高于-0.085MPa浓缩至115-120℃,降温到65℃以下加入重量0.5-0.8倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇,搅拌降温到20-40℃;

(4)、过滤分离净化:过滤,滤饼用重量0.5-0.8倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇分三次以上洗涤,取出滤饼,加重量0.5-0.8倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇搅拌打浆,再过滤,加重量0.3-0.4倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇分一次以上洗涤,几次滤液汇集起来,回收甲醇后消旋成DL-泛解酸内酯再次使用;

(5)、D-泛酸钙生成:滤饼进入第一级振动流化床在105-125℃干燥至水分低于0.5%,再进入第二级振动流化床在150-160℃下干燥1小时以上,再使用干燥冷风流化床降温到40℃以下,所得产品即为D-泛酸钙。

一种D-泛酸钙制备新工艺

技术领域

[0001] 本发明涉及一种D-泛酸钙制备新工艺。

背景技术

[0002] D-泛酸钙是维生素B5,化学名称为(R)-(+)-N-(2,4-二羟基-3,3-二甲基-1-氧代丁基)-β-丙氨酸钙盐,英文名:D-(+)-Pantothenic acid calcium salt,作为重要的营养成分,广泛用于饲料添加剂、食品添加剂、医药等领域;

[0003] D-泛酸钙合成路线,目前行业内使用的都是β-氨基丙酸与氧化钙在甲醇中反应合成β-氨基丙酸钙,过滤后再加入D-泛解酸内酯合成D-泛酸钙,通过低温结晶析出D-泛酸钙,其母液再回收甲醇、钙、D-泛解酸内酯、β-氨基丙酸等原料返回套用;回收不了或变质的物料做为废液交由环保系统处理,回收过程中利用到硫酸和大量的有机溶剂,增加了损耗而且作业环境差,这种工艺主原料综合利用率在工业生产中只能达到80-85%,并且D-泛解酸内酯还需要利用生物酶等拆分试剂从DL-泛解酸内酯中拆分再经过复杂的提取流程而得到。

发明内容

[0004] 本发明以DL-泛解酸内酯、β-氨基丙酸与氧化钙在水合成的β-氨基丙酸钙为原料,生物酶为催化剂,甲醇为辅助溶剂合成D-泛酸钙,基本过程是:将DL-泛解酸内酯配成含量为16-26%的水溶液,加入此水溶液质量的5-15%生物酶,搅拌均匀后,在23-30℃缓慢滴加此水溶液所含D-泛解酸内酯0.49-0.51倍摩尔量的β-氨基丙酸钙含量为20%-30%的水溶液,一直反应至D-泛解酸内酯水解完全过滤出清液,滤饼生物酶循环使用(取样过滤出的清液,清液中以L-泛解酸内酯折算的在23-30℃下比旋光度大于或等于57°为终点),滴加过程中保持反应体系PH值为6.0-7.3之间,反应完成后清液在真空高于-0.085MPa浓缩至115-120℃,降温到65℃以下加入重量0.5-0.8倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇,搅拌降温到20-40℃,过滤,滤饼用重量0.5-0.8倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇分三次以上洗涤,取出滤饼,加重量0.5-0.8倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇搅拌打浆,再过滤,加重量0.3-0.4倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇分一次以上洗涤,几次滤液汇集起来,回收甲醇后消旋成DL-泛解酸内酯再次使用;滤饼进入第一级振动流化床在105-125℃干燥至水分低于0.5%,再进入第二级振动流化床在150-160℃下干燥1小时以上。再使用干燥冷风流化床降温到40℃以下,所得产品即为D-泛酸钙。

[0005] 实现本发明上述目的所采用的技术方案是:一种D-泛酸钙制备新工艺,包括以下步骤:

[0006] (1)、配制拆分体系:在15m³反应釜内加入6000-10000公斤自来水,加入DL-泛解酸内酯1600-2600公斤,配制为含量为16-26%的DL-泛解酸内酯水溶液,再加入此水溶液质量的5-15%生物酶,23-30℃搅拌0.5小时至2小时,待用;

[0007] (2)、滴加β-氨基丙酸钙水溶液:23-30℃搅拌状态下缓慢滴加(1)中所含D-泛解酸

内酯0.49-0.51倍摩尔量的β-氨基丙酸钙含量为20%-30%的水溶液,滴加过程中保持反应体系PH值为6.0-7.3之间,一直反应至D-酯水解完全,过滤出清液,滤饼生物酶循环使用(取样过滤出的清液,清液中以L-泛解酸内酯折算的在23-30℃下比旋光度大于或等于57°为终点);

[0008] (3)、脱水加溶剂:反应完成后清液在真空高于-0.085MPa浓缩至115-120℃,降温到65℃以下加入重量0.5-0.8倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇,搅拌降温到20-40℃;

[0009] (4)、过滤分离净化:过滤,滤饼用重量0.5-0.8倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇分三次以上洗涤,取出滤饼,加重量0.5-0.8倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇搅拌打浆,再过滤,加重量0.3-0.4倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇分一次以上洗涤,几次滤液汇集起来,回收甲醇后消旋成DL-泛解酸内酯再次使用;

[0010] (5)、D-泛酸钙生成:滤饼进入第一级振动流化床在105-125℃干燥至水分低于0.5%,再进入第二级振动流化床在150-160℃下干燥1小时以上,再使用干燥冷风流化床降温到40℃以下,所得产品即为D-泛酸钙。

[0011] 所述步骤(1)中,配制含量为16-26%的DL-泛解酸内酯水溶液,23-30℃再加入此水溶液质量的5-15%生物酶。

[0012] 所述步骤(2)中,滴加(1)中所含D-泛解酸内酯0.49-0.51倍摩尔量的β-氨基丙酸钙水溶液。滴加过程中保持反应体系PH值为6.0-7.3之间。

[0013] 所述步骤(2)中,β-氨基丙酸钙水溶液中β-氨基丙酸钙含量为20%-30%。

[0014] 所述步骤(2)中,清液中以L-泛解酸内酯折算的在23-30℃下比旋光度大于或等于57°为终点。

[0015] 所述步骤(3)中,反应完成后清液在真空高于-0.085MPa浓缩至115-120℃。

[0016] 所述步骤(3)中,降温到65℃以下加入重量0.5-0.8倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇。

[0017] 所述步骤(4)中,滤饼用重量0.5-0.8倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇分三次以上洗涤,取出滤饼,加重量0.5-0.8倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇搅拌打浆,再过滤,加重量0.3-0.4倍D-泛解酸β-氨基丙酸钙的甲醇分一次以上洗涤。

[0018] 所述步骤(5)中,在105-125℃干燥至水分低于0.5%。

[0019] 所述步骤(5)中,在150-160℃下干燥1小时以上,降温到40℃以下。

[0020] 因此,与现有技术相比,本发明具有以下优点:

[0021] 1、本发明在拆分反应的同时,一步生成D-泛酸钙的前体物质D-泛解酸β-氨基丙酸钙。避开了提取分离D-泛解酸内酯的过程,大幅缩短了生产流程;

[0022] 2、本工艺没有萃取D-泛解酸内酯工序,生成系统不使用萃取溶剂,确保了生成安全和工艺稳定性;

[0023] 3、本工艺甲醇使用量较现行工艺减少了40%以上;

[0024] 4、本工艺不通过精馏法除去产品D-泛酸钙中的残留甲醇;

[0025] 5、本工艺产品收率在95%以上,甚至接近100%;

[0026] 6、本工艺采用水中合成β-氨基丙酸钙并且直接使用过滤后的β-氨基丙酸钙水溶液;

[0027] 7、本工艺没有母液回收工序。

[0028] 下面结合实施例对本发明进行进一步说明(保护范围包括但不限于以下实例)。

[0029] 实施例1

[0030] (1)、配制拆分体系:在15m³反应釜内加入10000公斤自来水,加入泛解酸内酯2600公斤(20千摩尔),配制为含量为20.63%的泛解酸内酯水溶液,再加入1000公斤生物酶,23-30℃搅拌0.5小时,待用;

[0031] (2)、滴加β-氨基丙酸钙水溶液:23-30℃搅拌状态下缓慢滴加含量为26%的β-氨基丙酸钙水溶液4154公斤(5千摩尔),滴加过程中保持反应体系PH值为6.8-7.3之间,反应23小时后过滤出清液,23℃检测清液比旋光度(按L-泛解酸内酯折算)为57.1°;

[0032] (3)、脱水加溶剂:反应完成后清液在真空高于-0.085MPa浓缩至115℃,降温到65℃加入1280公斤甲醇,搅拌降温到20℃;

[0033] (4)、过滤分离净化:过滤,滤饼用1280公斤甲醇分三次以上洗涤,取出滤饼,加1280公斤甲醇搅拌打浆,再过滤,加768公斤甲醇分一次以上洗涤,几次滤液汇集起来,回收甲醇后消旋成DL-泛解酸内酯再次使用;

[0034] (5)、D-泛酸钙生成:滤饼进入第一级振动流化床在105-125℃干燥至水分为0.5%,再进入第二级振动流化床在150-160℃下干燥1小时,再使用干燥冷风流化床降温到40℃,所得产品即为D-泛酸钙,产品经检测性状符合规定,钙含量8.3%,氮含量5.8%,比旋光度+26.3°,干燥失重1.3%,重金属小于0.002%,甲醇0.1%。

[0035] 实施例2

[0036] (1)、配制拆分体系:在15m³反应釜内加入8000公斤自来水,加入泛解酸内酯2300公斤(17.692千摩尔),配制为含量为22.33%的泛解酸内酯水溶液,再加入900公斤生物酶,23-30℃搅拌1.5小时,待用;

[0037] (2)、滴加β-氨基丙酸钙水溶液:23-30℃搅拌状态下缓慢滴加含量为20%的β-氨基丙酸钙水溶液4777公斤(4.423千摩尔),滴加过程中保持反应体系PH值为6.1-6.5之间,反应29小时后过滤出清液,28℃检测清液比旋光度(按L-泛解酸内酯折算)为57.3°;

[0038] (3)、脱水加溶剂:反应完成后清液在真空高于-0.085MPa浓缩至120℃,降温到60℃加入1810公斤甲醇,搅拌降温到40℃;

[0039] (4)、过滤分离净化:过滤,滤饼用1810公斤甲醇分三次以上洗涤,取出滤饼,加1810公斤甲醇搅拌打浆,再过滤,加680公斤甲醇分一次以上洗涤,几次滤液汇集起来,回收甲醇后消旋成DL-泛解酸内酯再次使用;

[0040] (5)、D-泛酸钙生成:滤饼进入第一级振动流化床在105-125℃干燥至水分为0.4%,再进入第二级振动流化床在150-160℃下干燥1.5小时,再使用干燥冷风流化床降温到40℃,所得产品即为D-泛酸钙,产品经检测性状符合规定,钙含量8.4%,氮含量5.8%,比旋光度+27.1°,干燥失重1.5%,重金属小于0.002%,甲醇0.1%。

[0041] 实施例3

[0042] (1)、配制拆分体系:在15m³反应釜内加入9000公斤自来水,加入泛解酸内酯2600公斤(20千摩尔),配制为含量为22.41%的泛解酸内酯水溶液,再加入1000公斤生物酶,23-30℃搅拌1小时,待用;

[0043] (2)、滴加β-氨基丙酸钙水溶液:23-30℃搅拌状态下缓慢滴加含量为30%的β-氨基丙酸钙水溶液3600公斤(5千摩尔),滴加过程中保持反应体系PH值为6.8-7.1之间,反应26

小时后过滤出清液,26℃检测清液比旋光度(按L-泛解酸内酯折算)为57.5°;

[0044] (3)、脱水加溶剂:反应完成后清液在真空高于-0.085MPa浓缩至118℃,降温到50℃加入1550公斤甲醇,搅拌降温到30℃;

[0045] (4)、过滤分离净化:过滤,滤饼用1550公斤甲醇分三次以上洗涤,取出滤饼,加2000公斤甲醇搅拌打浆,再过滤,加850公斤的甲醇分一次以上洗涤,几次滤液汇集起来,回收甲醇后消旋成DL-泛解酸内酯再次使用;

[0046] (5)、D-泛酸钙生成:滤饼进入第一级振动流化床在105-125℃干燥至水分为0.2%,再进入第二级振动流化床在150-160℃下干燥3小时,再使用干燥冷风流化床降温到35℃,所得产品即为D-泛酸钙,产品经检测性状符合规定,钙含量8.4%,氮含量5.8%,比旋光度+27.2°,干燥失重1.3%,重金属小于0.002%,甲醇0.1%。