



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101817757 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 10

(21) 申请号 201010170343. 4

liquids:cations dericed from amino acids.

(22) 申请日 2010. 05. 12

《Chem. Commun》. 2005, 3562-3564.

(73) 专利权人 天津天成制药有限公司

审查员 张茹

地址 300380 天津市杨柳青柳明路 9 号

(72) 发明人 张国基

(74) 专利代理机构 天津市宗欣专利商标代理有

限公司 12103

代理人 刘瑛

(51) Int. Cl.

C07C 229/08(2006. 01)

C07C 227/18(2006. 01)

(56) 对比文件

陈来同等. 氨基酸类生化产品制备技术. 《生物化学产品制备技术 1》. 科学技术文献出版社, 2003, 146-147.

Guo hong Tao, et al. New generation ionic

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

L- 异亮氨酸硝酸盐的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 L- 异亮氨酸硝酸盐的制备方法, 在 10℃~ 25℃ 温度下搅拌中将硝酸滴加到 L- 异亮氨酸中, L- 异亮氨酸与硝酸的摩尔比为 1 : 1 ~ 1. 1 ; 反应温度在 40℃~ 70℃, 溶液逐渐澄清, 用硝酸调节溶液 pH 为 1 ~ 2 ; 溶液澄清后继续搅拌保温 15 ~ 30 分钟后减压脱水, 50℃~ 70℃ 搅拌风干, 75℃~ 85℃ 干燥后得 L- 异亮氨酸硝酸盐成品。本发明采用食品级的异亮氨酸与化学试剂级的硝酸在常压下进行反应, 反应条件温和, 工艺合理简便, 适合工业化大生产。本发明制备方法生产的产品质量好纯度在 99% 以上, 收率高达 98% 以上。

1. 一种 L- 异亮氨酸硝酸盐的制备方法,其特征在于:在 10℃~ 25℃温度下搅拌中将硝酸滴加到 L- 异亮氨酸中,L- 异亮氨酸与硝酸的摩尔比为 1 : 1~ 1.1,反应温度在 40℃~ 70℃,溶液逐渐澄清,用硝酸调节溶液 pH 为 1~ 2;溶液澄清后继续搅拌保温 15~ 30 分钟后减压脱水,脱水后的产物于 50℃~ 70℃搅拌风干,再 75℃~ 85℃干燥后得 L- 异亮氨酸硝酸盐成品。

2. 根据权利要求 1 所述的 L- 异亮氨酸硝酸盐的制备方法,其特征在于:在 20℃ ±2℃ 温度下搅拌中将硝酸滴加到 L- 异亮氨酸中,L- 异亮氨酸与硝酸的摩尔比为 1 : 1,反应温度在 60℃ ±5℃,溶液逐渐澄清,用硝酸调节溶液 pH 为 2;溶液澄清后继续搅拌保温 20 分钟后减压脱水,脱水后的产物于 60℃ ±5℃搅拌风干,再 80℃干燥后得 L- 异亮氨酸硝酸盐成品。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的 L- 异亮氨酸硝酸盐的制备方法,其特征在于:上述减压脱水的条件是:温度为 50℃~ 65℃,真空度在 500 毫米汞柱以上。

L- 异亮氨酸硝酸盐的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于一种氨基酸硝酸盐的制备方法,具体是一种质量好、收率高、成本低的 L- 异亮氨酸硝酸盐的制备方法。

背景技术

[0002] 氨基酸是构成动物营养所需蛋白质的基本物质。一般人们自身生成或通过食物能获得满足身体需要的各种氨基酸。但在特殊的情况下如生病、受伤或大运动量锻炼的情况下,为了尽快恢复体力的需要,恢复体内各种代谢的平衡,增强免疫力和运动员增加肌肉力量,就需要额外补充各种氨基酸。

[0003] 异亮氨酸 (glutamic acid) 又称“异白氨酸”,化学名称为“2-氨基-3-甲基戊酸”。是人体必需氨基酸之一,属脂肪族中性氨基酸的一种。L- 异亮氨酸存在于各种蛋白质中,L- 异亮氨酸是人体必需的氨基酸,与结构类似的缬氨酸、亮氨酸在营养上有相关性。因其特殊的结构和功能,在人类生命代谢中占有特别重要的地位。L- 异亮氨酸作为营养增补剂主要用于配制复合氨基酸制剂,特别是应用于高支链氨基酸输液(如 3H 输液等),临床用于大面积烧伤、外伤、感染及手术前后恢复体力的不可缺少的营养剂。同时它也是三种支链氨基酸之一,参与人体内氮代谢,是重要的保肝制剂原料之一。

[0004] 由于 L- 异亮氨酸盐类在体内经氧化酶等转化最后变成 L- 异亮氨酸,容易被身体吸收。所以一般都是做成 L- 异亮氨酸盐类服用,如 L- 异亮氨酸甲酯盐酸盐、L- 异亮氨酸乙酯盐酸盐及 L- 异亮氨酸叔丁酯盐酸盐等产品国内都有厂家生产。最近美国有关方面研究发现,氨基酸的硝酸盐更有利于氨基酸在体内的吸收,因此将 L- 异亮氨酸制作成 L- 异亮氨酸硝酸盐,将更容易转化成 L- 异亮氨酸,被身体吸收。其使用时剂量会更小,口服吸收效率会更高。但是目前世界上还没有工业化生产 L- 异亮氨酸硝酸盐产品的厂家。

发明内容

[0005] 本发明为解决 L- 异亮氨酸规模化生产的问题而提供一种能够工业化生产并且收率高,产品纯度高的 L- 异亮氨酸硝酸盐的制备方法

[0006] 本发明采取的技术方案是:一种 L- 异亮氨酸硝酸盐的制备方法:在 10℃~25℃ 温度下搅拌中将硝酸滴加到 L- 异亮氨酸中,L- 异亮氨酸与硝酸的摩尔比为 1:1~1.1,反应温度为 40℃~70℃,溶液逐渐澄清,用硝酸调节溶液 pH 为 1~2;溶液澄清后继续搅拌保温 15~30 分钟后减压脱水,脱水后的产物于 50℃~70℃ 搅拌风干,再 75℃~85℃ 干燥后得 L- 异亮氨酸硝酸盐成品。

[0007] 所述的 L- 异亮氨酸硝酸盐的制备方法:在 20℃±2℃ 温度下搅拌中将硝酸滴加到 L- 异亮氨酸中,L- 异亮氨酸与硝酸的摩尔比为 1:1,反应温度为 60℃±5℃,溶液逐渐澄清,用硝酸调节溶液 pH 为 2;溶液澄清后继续搅拌保温 20 分钟后减压脱水,脱水后的产物于 60℃±5℃ 搅拌风干,再 80℃ 干燥后得 L- 异亮氨酸硝酸盐成品。

[0008] 上述减压脱水的温度为 50℃~65℃,真空度在 500 毫米汞柱以上。

[0009] 本发明具有的优点和积极效果是：本发明的 L- 异亮氨酸硝酸盐的制备方法，采用 L- 异亮氨酸与硝酸在常压下进行反应，反应条件温和，工艺合理简单。本发明采用高质量的食品级的 L- 异亮氨酸与化学试剂级的硝酸为原料，所以生产出来的 L- 异亮氨酸硝酸盐产品质量好，不用重结晶纯度就达到 99% 以上，既保证了质量，又节省了工序，提高了生产效率，降低了成本。本发明的制备工艺合理、简单，适合工业化大生产，收率达 98% 以上。

具体实施方式

[0010] 本发明采用食品级的 L- 异亮氨酸与化学试剂级硝酸在常压下进行反应，反应条件温和。L- 异亮氨酸与硝酸的摩尔比为 1 : 1，但为了使 L- 异亮氨酸反应完全，硝酸的加入量要比 L- 异亮氨酸略大些。本发明采用的硝酸浓度为 65 ~ 68%，由于硝酸浓度不同，所以加入量随着浓度不同会有一定变化，但是与 1 摩尔 L- 异亮氨酸的比都在 1 至 1.1 摩尔之间。

[0011] 本发明 L- 异亮氨酸在水中的溶解度大，硝酸中的水就能将 L- 异亮氨酸全溶，因此不用加水。L- 异亮氨酸与硝酸的反应是放热反应，为了避免反应剧烈，升温过快，散热不及时引起分解，开始反应时温度必须低，在 10℃ 至 25℃ 之间。一般维持在 20℃ ± 2℃，并且控制硝酸加入的速度，采取滴加的方法。由于低温影响反应速度，因此在硝酸滴毕后提高反应温度。一般反应温度在 70℃ 以下，最好在 60℃ ± 5℃。当然也可以在刚开始滴加硝酸时控制低温，随后控制滴加速度及温度，利用反应产生的热量加热反应溶液的温度，加快反应速度。反应温度不能超过 70℃，否则 L- 异亮氨酸会受到破坏，影响最后产品的收率。随着温度升高，反应速度加快，溶液越来越澄清。在此过程中始终进行搅拌，使反应物分布均匀，反应加快。当溶液完全澄清时反应结束，此时还需继续搅拌保温 15 ~ 30 分钟。

[0012] 本发明产品 L- 异亮氨酸硝酸盐呈酸性，pH 应该为 2。一般在反应结束前测 pH，如果酸度小，滴加硝酸，用硝酸控制溶液的 pH 在 2，因为生产时硝酸投入量的摩尔比略大于 L- 异亮氨酸，所以如果 pH 在 2 与 1 之间是允许的，不会影响产品质量。

[0013] 本发明中 L- 异亮氨酸硝酸盐在反应溶液中的溶解度大，反应结束后容器中都是 L- 异亮氨酸硝酸盐的结晶物和水，无法分离，因此采用减压方法脱水。减压方法为本行业常用技术。减压脱水的温度在为 50℃ ~ 65℃。由于脱水后产品呈粘稠状，无法用甩干法进一步除去水分，所以将脱水后的反应物进行风干，风干方法也为本行业常用技术，风干时在 50℃ ~ 70℃ 范围内不间断地搅拌，以加快空气流动，带走水分。

[0014] 本发明对干燥的方法没有限制，凡是适合 L- 异亮氨酸硝酸盐干燥的方法都可以使用，干燥的温度为 75℃ ~ 85℃，温度过低，产品容易结块。温度超过 85℃，L- 异亮氨酸硝酸盐会分解，质量受到影响。本实施例采用在 80℃ 干燥。

[0015] 为能进一步了解本发明的发明内容、特点及功效，兹列举以下实施例，详细说明如下：

[0016] 实施例 1

[0017] 在 20℃ ± 2℃ 温度搅拌下将 94 千克 68% 的硝酸滴加到 131 千克 L- 异亮氨酸中，滴毕随后加热至 60℃ ± 5℃。随着温度升高溶液逐渐澄清，反应结束前测 pH，用硝酸调节溶液 pH 为 2。溶液澄清后继续搅拌保温 20 分钟，然后保持 60℃ ± 5℃ 减压脱水，真空度保持在 500 毫米汞柱以上。将脱水得到的产物在 65℃ ± 5℃ 搅拌风干。再于 80℃ 烘干，得 L- 异

亮氨酸硝酸盐成品。

[0018] 实施例 2

[0019] 在 $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 温度搅拌下将 94 千克 68% 的硝酸滴加到 131 千克 L- 异亮氨酸中, 控制硝酸滴加速度及升温速度, 滴毕反应温度已达 50°C , 不需外部加热, 保温并继续搅拌, 溶液逐渐澄清, 反应结束前测 pH, 用硝酸调节溶液 pH 为 2。溶液澄清后继续搅拌保温 27 分钟, 然后保持 $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 减压脱水, 真空度保持在 500 毫米汞柱以上。将脱水得到的产物在 $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌风干, 继续于 80°C 烘干, 得 L- 异亮氨酸硝酸盐成品。