



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108129345 A

(43)申请公布日 2018.06.08

(21)申请号 201810022854.8

(22)申请日 2018.01.10

(71)申请人 精品药业股份有限公司

地址 055550 河北省邢台市大曹庄管理区

(72)发明人 何连顺 米造吉 李斌水

(74)专利代理机构 石家庄国为知识产权事务所

13120

代理人 林艳艳

(51) Int. Cl.

C07C 235/12(2006.01)

C07C 231/02(2006.01)

C07D 307/33(2006.01)

C12P 41/00(2006.01)

C12P 17/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

一种D-泛酸钙的制备方法

(57)摘要

本发明涉及生物技术领域和合成技术领域，具体公开一种D-泛酸钙的制备方法。所述制备方法，包括如下步骤：向DL-泛解酸内酯水溶液中加入L-泛解酸内酯水解酶，进行水解处理，得到含D-泛解酸内酯的料液；所述料液经过滤处理后，用酯类溶剂进行萃取处理，取有机相，经水洗后，得到D-泛解酸内酯溶液；将所述的D-泛解酸内酯溶液经脱色处理、脱水处理后，进行蒸馏浓缩处理，得到D-泛解酸内酯浓缩液；向所述D-泛解酸内酯浓缩液中加入氨基丙酸钙，保温反应后，过滤得到D-泛酸钙溶液，经结晶处理、过滤处理、干燥处理，得到D-泛酸钙。本发明提供的制备方法，工艺简单，周期短，收率高，产品质量好，无副产物，无废水废液，属于环境友好型生产技术。

1. 一种D-泛酸钙的制备方法,其特征在于:包括如下步骤:

(1) 向DL-泛解酸内酯水溶液中加入L-泛解酸内酯水解酶,进行水解处理,得到含D-泛解酸内酯的料液;

(2) 所述料液经过滤处理后,用酯类溶剂进行萃取处理,取有机相,经水洗后,得到D-泛解酸内酯溶液;

(3) 将所述的D-泛解酸内酯溶液经脱色处理、脱水处理后,进行蒸馏浓缩处理,得到D-泛解酸内酯浓缩液;

(4) 向所述D-泛解酸内酯浓缩液中加入氨基丙酸钙,保温反应后,过滤得到D-泛酸钙溶液,经结晶处理、过滤处理、干燥处理,得到D-泛酸钙。

2. 如权利要求1所述的D-泛酸钙的制备方法,其特征在于:所述L-泛解酸内酯水解酶与DL-泛解酸内酯的质量比为(2-20):(5-50)。

3. 如权利要求2所述的D-泛酸钙的制备方法,其特征在于:所述L-泛解酸内酯水解酶为离子依赖型糖基化酶。

4. 如权利要求1所述的D-泛酸钙的制备方法,其特征在于:所述DL-泛解酸内酯水溶液用氨水调节pH至5.5-7.5。

5. 如权利要求1所述的D-泛酸钙的制备方法,其特征在于:所述水洗次数为2-4次。

6. 如权利要求1所述的D-泛酸钙的制备方法,其特征在于:所述脱色处理通过加入D-泛解酸内酯溶液质量0.5-1.5%的活性炭进行脱色。

7. 如权利要求1所述的D-泛酸钙的制备方法,其特征在于:所述脱水处理为80-85℃回流30-60min。

8. 如权利要求1所述的D-泛酸钙的制备方法,其特征在于:所述保温反应的温度为 ≤ 60 ℃,反应时间为0.5-5h。

9. 如权利要求1-8任一项所述的D-泛酸钙的制备方法,其特征在于:所述结晶处理为加入D-泛酸钙溶液质量0.5-3%的晶种,降温进行结晶。

10. 如权利要求1-8任一项所述的D-泛酸钙的制备方法,其特征在于:所述干燥处理为真空条件下,于40-90℃进行干燥。

一种D-泛酸钙的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及生物技术领域和合成技术领域,尤其涉及一种D-泛酸钙的制备方法。

背景技术

[0002] D-泛酸钙(D-(+)-N-(2,4-二羟基-3,3-二甲基丁酰)- β -氨基丙酸钙)是泛酸的右旋异构体钙盐,为白色粉末,无臭,带苦味,有轻微吸潮性,pH值5.0~7.0时最稳定,溶于甘油,不溶于乙醇、氯仿和乙醚。B族维生素之一,是一种重要的医药、食品、保健品等原料。

[0003] 目前制备D-泛酸钙的方法,包括采用了从发酵培养液中获得D-泛酸,通过树脂提取的方法获得D-泛酸,再通过泛酸制备泛酸钙的工艺,本方法发酵周期长,收率低,操作过程繁琐,树脂处理工艺复杂,过程使用了大量的有机酸,回收再利用和废水的排放非常大,对环境有一定的影响;还有使用了大量的有毒物质氨基丙腈为起始原料,采用树脂的处理方式,整个合成过程能耗高,废液产生量大,不利于节能环保的发展理念;此外,还有采用微生物产生的D-泛解酸内酯水解酶进行DL-泛解酸内酯的拆分获得D-泛解酸,再将D-泛解酸进行内酯化生成D-泛解酸内酯的方法,本方法拆分周期长,酶用量大,内酯化过程采用了大量硫酸的使用,过程繁琐,有大量的无机盐产生。

发明内容

[0004] 针对现有技术存在的生产周期长,过程繁琐,废水废液产量大,收率低等问题,本发明提供一种D-泛酸钙的制备方法。

[0005] 为达到上述发明目的,本发明实施例采用了如下的技术方案:

[0006] 一种D-泛酸钙的制备方法,包括如下步骤:

[0007] (1) 向DL-泛解酸内酯水溶液中加入L-泛解酸内酯水解酶,进行水解处理,得到含D-泛解酸内酯的料液;

[0008] (2) 所述料液经过滤处理后,用酯类溶剂进行萃取处理,取有机相,经水洗后,得到D-泛解酸内酯溶液;

[0009] (3) 将所述的D-泛解酸内酯溶液经脱色处理、脱水处理后,进行蒸馏浓缩处理,得到D-泛解酸内酯浓缩液;

[0010] (4) 向所述D-泛解酸内酯浓缩液中加入氨基丙酸钙,保温反应后,过滤得到D-泛酸钙溶液,经结晶处理、过滤处理、干燥处理,得到D-泛酸钙。

[0011] 相对于现有技术,本发明提供的D-泛酸钙的制备方法,工艺简单,周期短,收率高,产品质量好,过程中产生的L-泛解酸氨可回收使用,水相经过反渗透处理可循环利用,过程无副产物产生,无废水废液产生,属于环境友好型生产技术,便于工业化生产。

具体实施方式

[0012] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于

限定本发明。

[0013] 本发明实施例提供一种D-泛酸钙的制备方法。该D-泛酸钙的制备方法,包括如下步骤:

[0014] (1) 向DL-泛解酸内酯水溶液中加入L-泛解酸内酯水解酶,进行水解处理,得到含D-泛解酸内酯的料液;

[0015] (2) 所述料液经过滤处理后,用酯类溶剂进行萃取处理,取有机相,经水洗后,得到D-泛解酸内酯溶液;

[0016] (3) 将所述的D-泛解酸内酯溶液经脱色处理、脱水处理后,进行蒸馏浓缩处理,得到D-泛解酸内酯浓缩液;

[0017] (4) 向所述D-泛解酸内酯浓缩液中加入氨基丙酸钙,保温反应后,过滤得到D-泛酸钙溶液,经结晶处理、过滤处理、干燥处理,得到D-泛酸钙。

[0018] 具体地,DL-泛解酸内酯为DL- α -羟基- β , β -二甲基- γ -丁内酯,为D-泛解酸内酯与L-泛解酸内酯的外消旋体。

[0019] 具体地,步骤(1)中,含D-泛解酸内酯的料液中还包括L-泛解酸氨,L-泛解酸氨可回收使用。

[0020] 具体地,步骤(4)中,D-泛解酸内酯与氨基丙酸钙的摩尔比为1:1-1.5。

[0021] 优选地,所述L-泛解酸内酯水解酶与DL-泛解酸内酯的质量比为(2-20):(5-50),使DL-泛解酸内酯被充分拆分,得到D-泛解酸内酯。

[0022] 优选地,所述L-泛解酸内酯水解酶为离子依赖型糖基化酶,是一种以物理学或化学方式从糖磷酸DNA链上识别与去除修饰碱基的酶,在拆分过程中只拆分L-泛解酸内酯,最后剩余D-泛解酸内酯。

[0023] 优选地,所述DL-泛解酸内酯水溶液用氨水调节pH至5.5-7.5,与得到的L-泛解酸形成L-泛解酸氨,便于后续的分离提纯。

[0024] 优选地,所述水洗次数为2-4次,使菌体残片和杂质溶于水中,分层去除水相。

[0025] 优选地,所述脱色处理通过加入D-泛解酸内酯溶液质量0.5-1.5%的活性炭进行脱色。

[0026] 优选地,所述脱水处理为80-85℃回流30-60min。

[0027] 优选地,所述保温反应的温度为 $\leq 60^{\circ}\text{C}$,反应时间为0.5-5h,使D-泛解酸内酯与氨基丙酸钙充分反应。

[0028] 优选地,所述结晶处理为加入D-泛酸钙溶液质量0.5-3%的晶种,降温进行结晶。

[0029] 优选地,所述干燥处理为真空条件下,于40-90℃进行干燥。

[0030] 本发明实施例提供的D-泛酸钙的制备方法,工艺简单,周期短,收率高,产品质量好,过程中产生的L-泛解酸氨可回收使用,水相经过反渗透处理可循环利用,过程无副产物产生,无废水废液产生,属于环境友好型生产技术,便于工业化生产。

[0031] 为了更好的说明本发明实施例提供的D-泛酸钙的制备方法,下面通过实施例做进一步的举例说明。

[0032] 实施例1

[0033] 一种D-泛酸钙的制备方法,包括如下步骤:

[0034] (1) 将外消旋DL-泛解酸内酯500kg溶解在水中,配置成含量为50%的水溶液,加入

氨水调节pH在5.5-7.5,加入DL-泛解酸内酯水溶液质量20%的L-泛解酸内酯水解酶,进行水解处理,得到含D-泛解酸内酯和L-泛解酸氨的料液,经检测含D-泛解酸内酯246kg;

[0035] (2) 所述料液经过滤处理去除菌渣后,用采用5倍的乙酸乙酯溶剂进行萃取处理,取有机相1230L,加入247L的水进行循环喷淋20min,静置后分层得有机层,之后再次向有机层内加入247L的水进行循环喷淋20min,静置得有机层1160L,得到D-泛解酸内酯溶液;

[0036] (3) 向所述的D-泛解酸内酯溶液中加入D-泛解酸内酯质量1.5%的活性炭进行脱色处理,过滤后的溶液升温至80-85℃回流30min脱水处理,蒸馏浓缩剩余体积至820L,得到D-泛解酸内酯浓缩液;

[0037] (4) 向所述D-泛解酸内酯浓缩液中加入氨基丙酸钙212kg,控制温度 $\leq 60^{\circ}\text{C}$ 保温反应0.5h后,过滤得到D-泛酸钙溶液,加入D-泛酸钙溶液质量3%的晶种结晶,过滤后,真空45℃干燥处理,得到D-泛酸钙390kg。

[0038] 实施例2

[0039] 一种D-泛酸钙的制备方法,包括如下步骤:

[0040] (1) 将外消旋DL-泛解酸内酯500kg溶解在水中,配置成含量为30%的水溶液,加入氨水调节pH在5.5-7.5,加入DL-泛解酸内酯水溶液质量5%的L-泛解酸内酯水解酶,进行水解处理,得到含D-泛解酸内酯和L-泛解酸氨的料液,经检测含D-泛解酸内酯242kg;

[0041] (2) 所述料液经过滤处理去除菌渣后,用采用10倍的乙酸乙酯溶剂进行萃取处理,取有机相2420L,分三次分别加入242L的水进行循环喷淋20min,静置后分层得有机层2280L,得到D-泛解酸内酯溶液;

[0042] (3) 向所述的D-泛解酸内酯溶液中加入D-泛解酸内酯质量0.5%的活性炭进行脱色处理,过滤后的溶液升温至80-85℃回流60min脱水处理,蒸馏浓缩剩余体积至800L,得到D-泛解酸内酯浓缩液;

[0043] (4) 向所述D-泛解酸内酯浓缩液中加入氨基丙酸钙205kg,控制温度 $\leq 60^{\circ}\text{C}$ 保温反应2h后,过滤得到D-泛酸钙溶液,加入D-泛酸钙溶液质量0.5%的晶种结晶,过滤后,真空80℃干燥处理,得到D-泛酸钙375kg。

[0044] 由以上实施例可知,本发明实施例提供的D-泛酸钙的制备方法,工艺简单,周期短,收率高,过程无副产物产生,无废水废液产生,属于环境友好型生产技术,便于工业化生产。

[0045] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换或改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。