



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105238823 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 13

(21) 申请号 201510608964. 9

(22) 申请日 2015. 09. 22

(71) 申请人 成都川科化工有限公司

地址 610065 四川省成都市武侯区科华北路
99 号

(72) 发明人 唐建华 马刚

(51) Int. Cl.

C12P 13/00(2006. 01)

C07C 229/08(2006. 01)

C07C 227/40(2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

一种 6-氨基己酸的制备方法

(57) 摘要

一种 6-氨基己酸的制备方法,将聚乙二醇在水中溶解,加入聚乙烯醇,冷却后加入酰胺酶混匀,注在平面上形成圆片状结构,移入 30℃ 恒温培养箱干燥,移入 Na₂SO₄ 溶液滤干,洗涤 2 次,加入磷酸盐缓冲溶液,得到固定酶;在容器中依次加入己内酰胺、甲酸铵和磷酸盐缓冲液,向容器中滴加浓氨水,然后加入固定酶,并放在 30℃ 的水浴中搅拌反应,得到反应液;加入活性炭脱色,过滤后再经减压精馏,自然冷却结晶,红外干燥,得到精制 6-氨基己酸。本发明以己内酰胺为原料,采用酰胺酶作为水解催化剂,反应条件温和、催化效率高,收率高达 90%,操作步骤简单,不需要离子交换树脂进行中和,降低了生产成本,合成技术易于产业化,是今后化学药物合成的发展趋势。

1. 一种 6-氨基己酸的制备方法,其特征在于:具体包括有酶的固定阶段、6-氨基己酸粗品阶段和 6-氨基己酸精制成品阶段,各个阶段具体步骤如下:

1) 酶的固定阶段

将聚乙二醇溶解在水中形成溶液,再向溶液中加入聚乙烯醇,将溶液的温度升至 90 ~ 95℃,待聚乙烯醇完全溶解后,将温度降至 25℃,向冷却后的溶液中加入酰胺酶,待上述溶液混合均匀,1h 后用一次性吸管吸取混合液,并注在平面上形成直径为 2mm ~ 3mm 的圆片状结构,然后把圆片状结构移入 30℃ 恒温培养箱干燥 1h ~ 1.5h,最后移入至 Na₂SO₄ 溶液中稳定 2h,滤干,并用清水洗涤 2 次,再移入至磷酸盐缓冲溶液,得到固定酶;

2) 6-氨基己酸粗品阶段

在带有机机械搅拌功能的容器中依次加入己内酰胺、甲酸铵和磷酸盐缓冲液,向容器中滴加浓氨水至溶液的 pH = 8.5,然后加入步骤 1) 中的固定酶,将上述容器放在 30℃ 恒温的水浴中搅拌反应 20h 后,得到反应液,取样进行 HPLC 分析;

3) 6-氨基己酸精制成品阶段

将步骤 2) 中的反应液温度升至 80 ~ 90℃,加入活性炭脱色,过滤后再经减压精馏,自然冷却结晶,利用红外干燥,得到精制 6-氨基己酸。

2. 根据权利要求 1 所述的一种 6-氨基己酸的制备方法,其特征在于:步骤 3) 中所述减压精馏的控制条件为:真空度为 -0.05 ~ -0.06MPa,回流比为 1:1 ~ 1:2,馏出温度为 90 ~ 100℃。

一种 6-氨基己酸的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于化工产品合成技术领域,特别是一种 6-氨基己酸的制备方法。

背景技术

[0002] 6-氨基己酸,一般采用直接化学合成法、己内酰胺或己内酰胺聚合物水解后精制而得到。其作为一种重要的功能性化学品,其最广泛的用途是应用于医学领域中作为一种止血药,常用于外科手术出血、妇产科出血、肺出血、上消化道出血等急性疾病,它能抑制纤维蛋白溶酶原的激活酶,使纤维蛋白酶原不能被激活为纤维蛋白溶酶,从而抑制纤维蛋白的溶解,达到止血的作用。

[0003] 通过有机化学合成法来制备 6-氨基己酸,美国纳幕尔杜邦公司在 2001 年 10 月 31 日在我国申请 6-氨基己酸生产的专利,公开号为 CN1505606A,该方法是以 3-戊烯腈为原料,加氢甲酰化生成 3-、4-和 5-甲酰基戊腈(FVN 混合物),FVN 混合物氧化后生成 3-、4-和 5-氰基戊酸;获得的产物经氢化生成 6-氨基己酸、5-氨基-4-甲基戊酸和 4-氨基-3-乙基丁酸,最后从反应产物中离析出 6-氨基己酸。该有机化学合成方法步骤繁多,反应用的原材料成本高、危险性大,生产的副产物不易控制,且收率较低。酸碱催化水解法是将己内酰胺或己内酰胺聚合物在酸或碱水溶液中加热水解制得 6-氨基己酸盐,再通过球形大孔弱碱性苯乙烯系阴离子交换树脂中和,精制获得 6-氨基己酸,酸碱催化水解法反应过程比较剧烈,同时还需要用离子交换树脂进行中和,成本费用较高,耗时较长,且产品收率低。

发明内容

[0004] 本发明的目的是针对现有技术的不足而提供一种 6-氨基己酸的制备方法,以酰胺酶为催化剂,采用全新的三步合成工艺法合成 6-氨基己酸产品,本发明合成工艺步骤简单、反应条件温和,收率高,并在合成工艺中不使用离子交换树脂,降低了成本,更易于规模化生产。

[0005] 为了解决上述技术问题,本发明通过以下方式来实现:

[0006] 一种 6-氨基己酸的制备方法,具体包括有酶的固定阶段、6-氨基己酸粗品阶段和 6-氨基己酸精制成品阶段,各个阶段具体步骤如下:

[0007] 1) 酶的固定阶段

[0008] 将聚乙二醇溶解在水中形成溶液,再向溶液中加入聚乙烯醇,将溶液的温度升至 90 ~ 95℃,待聚乙烯醇完全溶解后,将温度降至 25℃,向冷却后的溶液中加入酰胺酶,待上述溶液混合均匀,1h 后用一次性吸管吸取混合液,并注在平面上形成直径为 2mm ~ 3mm 的圆片状结构,然后把圆片状结构移入 30℃ 恒温培养箱干燥 1h ~ 1.5h,最后移入至 Na₂SO₄ 溶液中稳定 2h,滤干,并用清水洗涤 2 次,再移入至磷酸盐缓冲溶液,得到固定酶;

[0009] 2) 6-氨基己酸粗品阶段

[0010] 在带有机机械搅拌功能的容器中依次加入己内酰胺、甲酸铵和磷酸盐缓冲液(Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, 0.05M, pH = 8.5),向容器中滴加浓氨水至溶液的 pH = 8.5,然后加入步

骤 1) 中的固定酶,将上述容器放在 30℃ 恒温的水浴中搅拌反应 20h 后,得到反应液,取样进行 HPLC 分析;

[0011] 3) 6-氨基己酸精制成品阶段

[0012] 将步骤 2) 中的反应液温度升至 80 ~ 90℃,加入活性炭脱色,过滤后再经减压精馏,自然冷却结晶,利用红外干燥,得到精制 6-氨基己酸。

[0013] 步骤 3) 中所述减压精馏的控制条件为:真空度为 -0.05 ~ -0.06MPa,回流比为 1:1 ~ 1:2,馏出温度为 90 ~ 100℃。

[0014] 与现有技术相比,本发明具有的有益效果:本发明以己内酰胺为原料,采用酰胺酶作为水解催化剂,反应条件温和、催化效率高、专一性强,收率高达 90%,操作步骤简单,不需要离子交换树脂进行中和,降低了生产成本,合成技术易于产业化,是今后化学药物合成的发展趋势。

具体实施方式

[0015] 下面结合具体实施例对本发明的具体实施方式作进一步详细的说明。

[0016] 下面通过实施例对本发明进行具体描述,有必要在此指出的是本实施例只用于对本发明进行进一步说明,但不能理解为对本发明保护范围的限制。该领域的技术熟练人员可以根据上述本发明的内容做出一些非本质的改进和调整。

[0017] 实施例 1

[0018] 1) 将 3.0g 聚乙二醇溶解在 35mL 水中形成溶液,再向溶液中加入 5.0g 聚乙烯醇,将溶液的温度升至 90℃,待聚乙烯醇完全溶解后,将温度降至 25℃,向冷却后的溶液中加入 4g 酰胺酶,待上述溶液混合均匀,1h 后用一次性吸管吸取混合液,并注在平面上形成直径为 2mm 的圆片状结构,然后把圆片状结构移入 30℃ 恒温培养箱干燥 1h,最后移入至 Na₂SO₄ 溶液中稳定 2h,滤干,并用清水洗涤 2 次,再移入至磷酸盐缓冲溶液,得到固定酶;

[0019] 2) 在带有机械搅拌功能的容器中依次加入 80g 己内酰胺、118g 甲酸铵和 400mL 磷酸盐缓冲液 (Na₂HPO₄/NaH₂PO₄),向容器中滴加浓氨水至溶液的 pH = 8.5,然后加入步骤 1) 中固定酶 4g,将上述容器放在 30℃ 恒温的水浴中搅拌反应 20h 后,得到反应液,取样进行 HPLC 分析,转化率 85.8%;

[0020] 3) 将步骤 2) 中的反应液温度升至 90℃,加入活性炭脱色,过滤后再经减压精馏,减压精馏的控制条件为:真空度为 -0.05MPa,回流比为 1:1.2,馏出温度为 90℃,自然冷却结晶,利用红外干燥,得到精制 6-氨基己酸,其纯度 98%。

[0021] 实施例 2

[0022] 步骤 1) 同实施例 1 中步骤 1);

[0023] 2) 在带有机械搅拌功能的容器中依次加入 100g 己内酰胺、145g 甲酸铵和 500mL 磷酸盐缓冲液 (Na₂HPO₄/NaH₂PO₄),向容器中滴加浓氨水至溶液的 pH = 8.5,然后加入步骤 1) 中的 5g 固定酶,将上述容器放在 30℃ 恒温的水浴中搅拌反应 20h 后,得到反应液,取样进行 HPLC 分析,转化率 87.6%;

[0024] 3) 将步骤 2) 中的反应液温度升至 80℃,加入活性炭脱色,过滤后再经减压精馏,减压精馏的控制条件为:真空度为 -0.05MPa,回流比为 1:2,馏出温度为 95℃,自然冷却结晶,利用红外干燥,得到精制 6-氨基己酸,其纯度 99%。

[0025] 实施例 3

[0026] 1) 将 2.5g 聚乙二醇溶解在 30mL 水中形成溶液,再向溶液中加入 4.0g 聚乙烯醇,将溶液的温度升至 95℃,待聚乙烯醇完全溶解后,将温度降至 25℃,向冷却后的溶液中加入 3.5g 酰胺酶,待上述溶液混合均匀,1h 后用一次性吸管吸取混合液,并注在平面上形成直径为 3mm 的圆片状结构,然后把圆片状结构移入 30℃恒温培养箱干燥 1.5h,最后移入至 Na_2SO_4 溶液中稳定 2h,滤干,并用清水洗涤 2 次,再移入至磷酸盐缓冲溶液,得到固定酶;

[0027] 2) 在带有机械搅拌功能的容器中依次加入 80g 己内酰胺、125g 甲酸铵和 400mL 磷酸盐缓冲液 ($\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$),向容器中滴加浓氨水至溶液的 $\text{pH} = 8.5$,然后加入步骤 1) 中的 4g 固定酶,将上述容器放在 30℃恒温的水浴中搅拌反应 20h 后,得到反应液,取样进行 HPLC 分析,转化率 85.6%;

[0028] 3) 将步骤 2) 中的反应液温度升至 80℃,加入活性炭脱色,过滤后再经减压精馏,减压精馏的控制条件为:真空度为 -0.06MPa,回流比为 1:1.5,馏出温度为 100℃,自然冷却结晶,利用红外干燥,得到精制 6-氨基己酸,其纯度 97%。