

文章编号: 1005-8893 (2000) 02-0008-04

# DL-一天冬氨酸合成工艺研究<sup>\*</sup>

马江权<sup>1</sup>, 冷一欣<sup>1</sup>, 周宏斌<sup>2</sup>, 糜 鹏<sup>2</sup>

(1. 江苏石油化工学院 精细化工重点实验室, 江苏 常州 213016)

**摘要:** 在一内衬钛材的不锈钢高压釜中, 采用自制的 N 催化剂, 通过马来酸酐氨解反应合成了 DL-一天冬氨酸。对影响反应收率的原料配比、反应温度和反应时间以及催化剂的量进行了研究。所得最佳合成条件如下: 氨水与马来酸酐物质的量比=5:1, 反应时间 6 h, 反应温度 140 ℃, 催化剂 N 与马来酸酐质量比=0.15:1。在最佳工艺条件下, 产品总收率为 60.3%, 纯度达到 99%。并通过 IR 光谱对产品进行了验证。

**关键词:** 马来酸酐; DL-一天冬氨酸; 氨解

**中图分类号:** TQ 226.36; TQ 225.26<sup>+</sup>1; O 621.25<sup>+</sup>5.6

**文献标识码:** A

## 引 言

DL-一天冬氨酸  $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  是一种重要的氨基酸, 作为微生物培养基的营养成分, 在生化试剂和临床医学方面得到了广泛应用; 作为一种人体非必需的氨基酸, 能调节脑和神经的代谢功能, 因此, 可将它作为营养增补剂, 添加于各种清凉饮料; 医药上用作氨解毒剂、肝功能促进剂、疲劳恢复剂, 由它合成的 DL-一天冬氨酸钾镁盐(脉安定)可用于治疗心律失常、心动过速、心力衰竭、心肌梗塞、心绞痛、肝炎和肝硬化等疾病; DL-一天冬氨酸可作为合成多肽的原料, 由它合成的二肽衍生物天门冬酰苯丙氨酸甲酯(aspartame)是一种低热量的甜味剂, 甜度为蔗糖的 170 倍; 由它合成的聚天冬氨酸是一种良好的阻垢剂和植物生长促进剂<sup>[1-5]</sup>。

目前, 普遍使用的是 L-一天冬氨酸, 它主要有两种制备方法, 一是由各种富含 L-一天冬氨酸的蛋白质, 用酸水解后再用氢氧化钙中和, 得 L-一天冬氨酸和 L-谷氨酸的钙盐, 然后分离而得; 另一种方法是用酶使氨加成至富马酸而得<sup>[4, 5]</sup>。采用上述两种工艺的结果是 L-一天冬氨酸的价格较昂贵。

由于在大多数使用场合, 均可用 DL-一天冬氨酸代替 L-一天冬氨酸, 因此日本、美国和德国等国家对 DL-一天冬氨酸合成方法和用途的研究逐年增多。国外文献报道的制备方法主要有两种, 一是由马来酸酐、氨气等为原料, 分别以二氧六环、二甲苯为溶剂进行一系列反应, 最后催化加氢合成 DL-一天冬氨酸; 第二种方法是以丙二酸二乙酯、醋酸、亚硝酸钠为原料进行一系列反应来合成。这两种方法工艺流程均特别长, 大规模工业化生产有一定困难<sup>[2, 5, 6]</sup>。本文以马来酸酐和氨水为主要原料合成了 DL-一天冬氨酸, 对物料的配比、反应温度、反应时间以及催化剂的量进行了研究, 并提出了切实可行的分离提纯方法。

## 1 实 验

### 1.1 化学药品及仪器

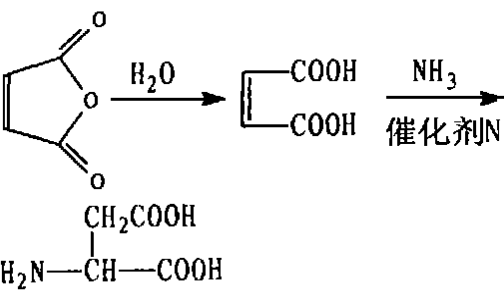
马来酸酐: 工业品, 含量 $\geq 99.0\%$ , 常州曙光化工厂; 氨水: 工业品, 含量 $\geq 25\%$ , 江苏常州朝阳试剂厂; GS-2 型高压釜: 大连第四仪表厂; 501 型超级恒温槽: 上海实验仪器厂; XT4 型双目体视显微熔点测定仪: 北京泰克仪器有限公司;

\* 收稿日期: 1999-09-29

作者简介: 马江权(1969-), 男, 江苏南通人, 讲师, 硕士; 2-本院化学工程系 99 届毕业生。

IR-460 型红外分光光度计：日本岛津公司（Shimadzu Corp. Japan）。

1.2 合成路径



1.3 合成和分离提纯方法

在室温下，马来酸酐、氨水和催化剂 N 按照一定的配比加入 1 升自制的钛材容器内（由于实验中生成的马来酸对铁制或不锈钢容器有腐蚀，故采用钛材容器），放入 GS-2 型高压釜中加热，控制一定的搅拌速率和加热速率。反应开始为预热阶段，预热约 1 h，温度上升到 70 ℃后，明显开始反应，放热。通过调节加热电压及通入釜内盘管的冷却水的量，控制实际反应温度在设定温度 ±3 ℃以内，反应（3—10）h 后，停止反应。

用水强制冷却使釜温降到 80 ℃以下，在减压下抽除釜内过量的氨。排出反应液进行减压蒸馏，蒸馏时气相温度控制在（60—80）℃之间，相应真空度为（0.04—0.08）MPa，蒸馏后母液体积保持在（350—400）mL。用盐酸调节母液 pH=2.5，（60—70）℃下用磁力搅拌器缓慢搅拌 15 h。在室温下，过滤出固相，用甲醇浸泡洗涤，将抽滤后的样品干燥，干燥温度控制在 70 ℃左右。将粗产品称重，采用结晶紫指示剂、0.1 mol/L 的高氯酸标准溶液进行非水滴定确定产品的纯度<sup>[4]</sup>。采取水重结晶，产品纯度达到 99% 以上。

2 结果与讨论

2.1 正交实验

为确定最佳合成工艺条件，采用了 L<sub>9</sub>（3<sup>4</sup>）正交表进行实验，所选因素与水平见表 1，正交实验方案和结果见表 2。基准：180 g 马来酸酐。反应压力主要取决于反应温度和氨水用量，因此不作

为单独影响指标来考虑。

表 1 影响因素及水平

因素	水平		
	1	2	3
A	$n(\text{NH}_4\text{OH}) : n(\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_3)$		
B	反应温度/℃		
C	反应时间/h（不含预热时间）		
D	催化剂 N 用量 <sup>1)</sup> /%		

1) 为与原料马来酸酐的质量比。

表 2 正交实验方案及结果

序号	A	B	C	D	收率/%
1	1	1	1	1	36.7
2	1	2	2	2	49.2
3	1	3	3	3	46.8
4	2	1	2	3	53.0
5	2	2	3	1	49.3
6	2	3	1	2	43.6
7	3	1	3	2	54.1
8	3	2	1	3	52.0
9	3	3	2	1	50.4
K <sub>1</sub>	132.7	143.8	141.7	136.4	
K <sub>2</sub>	145.9	150.5	152.6	146.9	
K <sub>3</sub>	156.5	140.8	150.2	151.8	
R	23.8	9.7	9.9	15.4	
优水平	A <sub>3</sub>	B <sub>2</sub>	C <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	

由表 2 的 R 值可知，各因素对反应收率影响的大小顺序是物料配比、催化剂用量、反应时间和反应温度，根据表 2 的 K 值大小，可确定最佳反应工艺条件为 A<sub>3</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>D<sub>3</sub>，即氨水与马来酸酐摩尔比为 5 : 1，反应温度 140 ℃，反应时间 6 h，催化剂用量为马来酸酐质量的 15%。在此条件下进行了 3 次验证性实验，3 次实验的收率分别为 59.2%、60.6%和 61.1%，平均收率为 60.3%。

2.2 影响收率的单因素实验研究

在正交实验的基础上，对影响反应的主要因素：物料配比、反应温度和反应时间进行了进一步研究。

2.2.1 物料配比

保持正交实验所得的其它条件不变，研究了配料比对反应收率的影响，结果见表 3。

表 3 氨水与马来酸酐物质的量比对反应收率的影响

$n(\text{NH}_4\text{OH}) : n(\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_3)$	2	3	4	5	6	7
收率/%	35.3	50.9	57.5	60.3	57.0	54.4

理论上 1 mol 马来酸酐和 1 mol 氨水生成 1 mol 天冬氨酸，由于氨水是一种很廉价的反应物，在反应配比中，氨水过量可提高天冬氨酸的收率，降低

顺酸等对反应器的腐蚀。从表 3 可看出, 氨水必须过量, 但也有一个适度, 氨水与马来酸酐的最佳物质的量比为 5 : 1, 氨水的量进一步增大, 产物中 *DL*-天冬酰胺的含量增加, 反而使天冬氨酸收率降低。

## 2.2.2 反应温度

其它条件不变, 考察了温度对反应收率的影响, 结果见表 4。

表 4 反应温度对收率的影响

反应温度/℃	100	120	140	160	170
收率, %	42.2	56.5	60.3	57.1	54.2

反应温度较低 ( $\leq 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 时, 生成物中副产物 *DL*-天冬酰胺占了相当大的比例; 温度较高 ( $\geq 170\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 时, 一部分生成的 *DL*-天冬氨酸进一步转化为其它副产物。实验证明, 在  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$  左右, 反应收率最高。

## 2.2.3 反应时间

其它条件不变, 考察了反应时间对反应收率的影响, 结果见表 5。

表 5 反应时间对收率的影响

反应时间/h	3	4	6	8	10
收率, %	45.8	54.9	60.3	56.8	51.7

随着反应时间的增加, 收率逐渐增加, 当反应时间超过 6 h 后, 收率开始慢慢降低, 主要是生成 *DL*-天冬酰胺等副产物的机会增加了。

## 2.3 产品分析

产品为白色无臭晶体, 有酸味。对纯度为 99.1% 的 *DL*-天冬氨酸采用 XT4 型显微熔点测定仪测定,  $278\text{ }^{\circ}\text{C}$  时产品开始变黄 (分解)。其水溶液与水合茚三酮试液作用后呈蓝紫色。

采用万分之一克电子天平和准确到  $0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$  的低恒温槽测定了天冬氨酸在水中的溶解度, 在 100 g 水中,  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  时的溶解度为 0.21 g,  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  时为 0.50 g,  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  时为 1.75 g,  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  时增加到 4.20 g, 溶解度数据为产品的分离提纯提供了依据。

产品的红外光谱分析见图 1 所示。

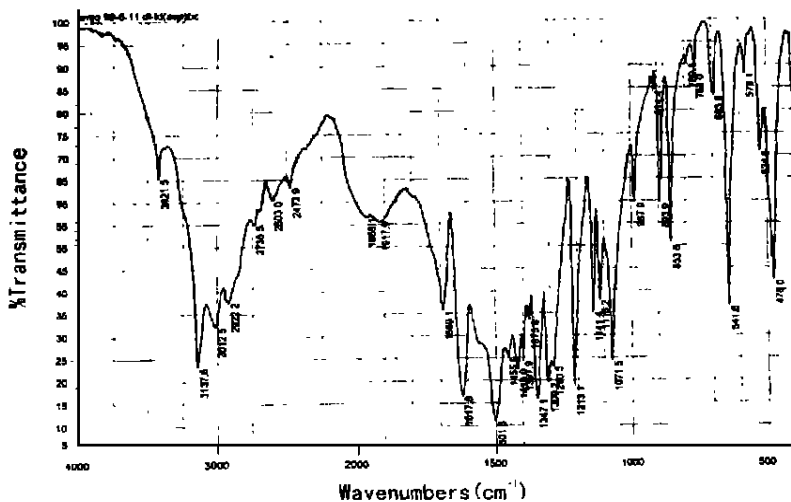


图 1 产品 *DL*-天冬氨酸的 IR 谱图 (KBr 压片)

图 1 产品 IR 谱中官能团主要归属为:  $3137.6\text{ cm}^{-1}$ 、 $3012.5\text{ cm}^{-1}$ 、 $1617.8\text{ cm}^{-1}$ 、 $1347.1\text{ cm}^{-1}$  和  $1213.7\text{ cm}^{-1}$  分别来源于 N—H、O—H、C=O、C—N 和 C—O 的伸缩振动吸收峰,  $1501.3\text{ cm}^{-1}$  是 N—H 弯曲振动的吸收峰, 与标准谱图完全一致<sup>[4,7]</sup>。

## 3 结 论

本合成工艺采用马来酸酐和氨水为原料, 在自制的催化剂 N 作用下, 合成了 *DL*-天冬氨酸。最佳工艺条件为氨水与马来酸酐物质的量比为 5 : 1, 反应时间 6 h, 反应温度  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 催化剂 N 与马来酸酐质量比为 0.15 : 1。产品总收率达到了 60.3%, 纯度 99%。

该合成工艺简单, 易操作, 生产成本低, 基本无环境污染, 适宜于工业化生产。

#### 参考文献:

- [1] Fujji Giichi, Nishibayashi Hideyuki. Preparation of *DL*-aspartic Acid [P]. JP: 07247251, 1994-03-09.
- [2] Max Frankel, Liwschitz Y, Amiel Y. A New Preparation of *DL*-aspartic Acid and *DL*-asparagine Through Their N-benzyl Derivatives [J]. J Am Chem Soc, 1953, 75: 330-332.
- [3] Ishikawa Ryuichi, Takatani Norio, Kobota Kunitaka. *DL*-asparagine [P]. JP: 60197646, 1984-03-21.
- [4] 化学工业出版社组织编写. 中国化工产品大全 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1998. 61.
- [5] 徐克勋. 精细有机化工原料和中间体手册 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1998. 1 446-1 447.
- [6] 谭佩幸, 陶宗晋, 祁国, 等. 现代化学试剂手册 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1990. 15-16.
- [7] 邝培翠. 有机化合物波谱分析 [M]. 湖北: 华中师范大学出版社, 1986. 38-39.

### Synthesis of *DL*-aspartic Acid

MA Jiang-quan<sup>1</sup>, LENG Yi-xing<sup>1</sup>, ZHOU Hong-bing<sup>2</sup>, MI Peng<sup>2</sup>

(1. Key Laboratory of Fine Chemical Engineering, Jiangsu Institute of Petrochemical Technology, Changzhou 213016, China)

**Abstract:** *DL*-aspartic acid was produced by ammonolysis of maleic anhydride in the presence of N catalyst (home-made) in a stainless steel autoclave. The influences of the molar ratio of aqua ammonia to maleic anhydride, reaction temperature, reaction time and the quantity of catalyst on the yield of product were investigated. The optimum synthetic conditions were aqua ammonia / maleic anhydride molar ratio 5:1, N catalyst / maleic anhydride mass ratio 0.15:1, reaction time 6 h and reaction temperature 140 °C. Under the optimum conditions, the yield of *DL*-aspartic acid was 60.3%, the purity of *DL*-aspartic acid over 99%. Through spectrum of IR, the constitutional formula of product was proved to be *DL*-aspartic acid.

**Key words:** maleic anhydride; *DL*-aspartic acid; ammonolysis