201726922

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201726922 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：105130335 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 12 月 21 日

(51)Int. Cl.： *C12P13/02 (2006.01)* *C08G69/14 (2006.01)*

(30)優先權：2009/12/22 歐洲專利局 09180383.3

(71)申請人：ＤＳＭ智慧財產有限公司 (荷蘭) DSM IP ASSETS B. V. (NL)
荷蘭

(72)發明人：古特 魯道夫Ｐ M GUIT, RUDOLF PHILIPPUS MARIA (NL)；范德朵仕 湯瑪士 VAN DER DOES, THOMAS (NL)；瑞姆斯當克 羅瑞納M RAAMSDONK, LOURINA MADELEINE (NL)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 16 頁

(54)名稱

由發酵法獲得的６-胺己酸製備己內醯胺（三）

THE PREPARATION OF CAPROLACTAM FROM 6-AMINO CAPROIC ACID OBTAINED IN A FERMENTATION PROCESS

(57)摘要

本發明係有關於用於製備己內醯胺之方法，其包括自一含生物資源之培養基回收含 6-胺己酸之混合物且其後在過熱蒸汽存在下，環化該 6-胺己酸以形成己內醯胺，其中該混合物內之醣對 6-胺己酸的重量比為 0.03 或更低。

The invention relates to a method for preparing caprolactam comprising recovering a mixture containing 6-aminocaproic acid, from a culture medium comprising biomass, and thereafter cyclising the 6-aminocaproic acid in the presence of superheated steam, thereby forming caprolactam, wherein the weight to weight ratio carbohydrate to 6-aminocaproic acid in said mixture is 0.03 or less.

201726922

發明摘要

※ 申請案號：105130335（由104123268分割）

※ 申請日：105.9.20　　※IPC 分類：C12P 13/02 (2006.01) C08G 69/14 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

由發酵法獲得的6-胺己酸製備己內醯胺(三)

THE PREPARATION OF CAPROLACTAM FROM 6-AMINO CAPROIC ACID OBTAINED IN A FERMENTATION PROCESS

【中文】

本發明係有關於用於製備己內醯胺之方法，其包括自一含生物資源之培養基回收含6-胺己酸之混合物且其後在過熱蒸汽存在下，環化該6-胺己酸以形成己內醯胺，其中該混合物內之醣對6-胺己酸的重量比為0.03或更低。

【英文】

The invention relates to a method for preparing caprolactam comprising recovering a mixture containing 6-aminocaproic acid, from a culture medium comprising biomass, and thereafter cyclising the 6-aminocaproic acid in the presence of superheated steam, thereby forming caprolactam, wherein the weight to weight ratio carbohydrate to 6-aminocaproic acid in said mixture is 0.03 or less.

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

由發酵法獲得的6-胺己酸製備己內醯胺(三)

THE PREPARATION OF CAPROLACTAM FROM 6-AMINO CAPROIC ACID OBTAINED IN A FERMENTATION PROCESS

【技術領域】

發明領域

[0001]本發明係有關於用於自生化方法製成的6-胺己酸(下文稱為6-ACA)製備ε-己內醯胺(下文稱為己內醯胺或CAP)之方法。

【先前技術】

發明背景

[0002]己內醯胺為可用於製備聚醯胺(例如尼龍(nylon)-6)之內醯胺。自大宗化學品(bulk chemicals)製備己內醯胺的各種方法在本項技藝中係已知且包括自甲苯或苯製備己內醯胺。這些化合物通常得自礦油。鑑於使用更能永續發展的科技以製備材料的要求益增，較佳提供一種其中己內醯胺係由一可得自生物可再生源的中間化合物製成或至少由一使用生化方法可轉化成己內醯胺的中間化合物製成的方法。此外，較佳提供一種具有生態足跡小於利用得自石油化學起源的大宗化學品之習知化學方法的方法，更詳細地說，一種需要較小能源及/或二氧化碳之排放低於該等習知方法的方法。

[0003]在WO 2005/068643中，已揭示可由在一具有α,β-烯醇還原酶活性之酶存在下業經生化方法轉化6-胺己-2-烯酸(6-AHEA)而製成的6-ACA製成己內醯胺。就由6-ACA製備己內醯胺而言，可參考美國專利第6,194,572號。

[0004]美國專利第6,194,572號揭示藉在其中可獲得含己內醯胺及蒸汽之氣態混合物的過熱蒸汽存在下，處置6-胺己酸、6-胺己酸酯或6-胺己醯胺或含這些化合物中之至少兩種的混合物而製備己內醯胺，其中該方法係於介於250與400℃間之溫度及介於0.5與2MPa間之壓力下，在觸媒不存在下，在一環化反應器內進行。在一較佳實施例中，己內醯胺係由6-胺己酸、6-胺己酸酯、6-胺己醯胺、可視需要選用的己內醯胺、及該等化合物之可視需要選用的寡聚物所組成之反應混合物製成。

[0005]在WO 2005/068643中並未詳述特定地有關於藉發酵法獲得之6-ACA而製備己內醯胺的方法且並未詳述如此獲得的己內醯胺之純化。

[0006]本發明者已得到以下結論：雖然可將生化方法之該產物直接導入環化反應器內，但是若使用典型環化條件，使發酵法之該直接生產物(在發酵肉湯內之6-ACA)在環化反應器內進行環化，則己內醯胺產率相當低。此外，本發明者已得到以下結論：純化如此獲得之粗己內醯胺是一項挑戰。

【發明內容】

發明概要

[0007]本發明之一目標為提供用於由生化方法獲得的6-ACA製備己內醯胺之新穎方法，更詳細地說，此種方法可得到令人滿意的己內醯胺產率。

[0008]因此，本發明係有關於用於製備己內醯胺的方法，其包括自一含生物資源之培養基回含6-胺己酸之混合物且其後在過熱蒸汽存在下，環化該6-胺己酸以形成己內醯胺，其中該混合物內之醣對6-胺基己酸的重量比為0.03或更低。更詳細地說，該比率可以是0.025或更低、或0.02或更低、或0.01或更低、或甚至低於0.005。該比率可以是0或更高，更詳細地說，0.001或更高。本比率因此可在自0至0.03之範圍內。

[0009]更詳細地說，該培養基可以是用以發酵法製備6-ACA的培養基。文中該名詞“發酵”通常用於其中係利用一有機體將至少一(有機)物質轉化成至少一其它(有機)物質的工業方法。該發酵法可在需氧、氧受限或無氧條件下進行。

[0010]在該發酵法中係獲得發酵產物。本產物包含6-ACA、生物資源及典型上數種通常存在於發酵肉湯內之其它組份(營養物、緩衝鹽等、及(副)產物，諸如乙醇、甘油、乙酸鹽等)。本發明者預期在環化前足以自該6-ACA分離一或多種特定組份、或在可得到少量此組份或組份群的條件下進行該發酵法。不想受限於理論，被認為可潛在影響己內醯胺產率的組份包括：醣類，詳細地說，得自由己醣及戊醣所組成之群組的單醣、其寡聚物及其聚合物，更

詳細地說，果糖、甘露糖、蔗糖、乳糖、異麥芽糖、麥芽糖、核酸糖、阿拉伯膠糖、木糖、澱粉，寡醣類及多醣類，諸如澱粉、醣原、纖維素、幾丁質；非6-ACA之含胺化合物，詳細地說，非6-ACA之胺基酸、蛋白質及其它胜肽；有機酸；無機酸，詳細地說，磷酸鹽、硫酸鹽；及生物資源(細胞)。

[0011]通常，係使該含6-ACA之混合物進行一或多項預處置步驟，然後才環化該6-ACA。通常係自該6-ACA分離生物資源。此外，可自6-ACA分離得自該發酵培養基之水及/或其它組份。可在廣範圍內選擇使6-ACA進行環化之濃度(該環化濃度)或至少欲導入環化反應器內之一含6-ACA之進料的濃度(該進料濃度)。

[0012]通常，該6-ACA環化或進料濃度為至少50克/升6-ACA、詳細地說，至少100克/升、更詳細地說，至少150克/升或至少250克/升。該6-ACA環化或進料濃度又更佳為至少250克/升、且最佳為至少400克/升。該上限並未特別苛求。原則上可接受該進料包含固體6-ACA，但其限制條件為該進料可維持其可加工性。通常，該6-ACA環化或進料濃度為950克/升或較低，詳細地說，750克/升或較低，更詳細地說，500克/升或較低。

[0013]當文中指的是“6-ACA環化或進料濃度”時，其包括6-ACA單體及6-ACA寡聚物，若該進料係在環化前經加熱，則可能形成該等寡聚物。

[0014]雖然原則上，得自該培養基之所有殘留組份(營

養物、未經反應之原料、及非水與6-ACA之其它組份)基本上係在環化6-ACA前可能業經移除，但是實務上，6-ACA之環化通常係在一或多種非水之殘留組份存在下進行。以該6-ACA環化或進料濃度之%表示，通常，殘留組份(非水)之總濃度可小於40重量%，詳細地說，小於30重量%，更詳細地說，小於20重量%或小於10重量%。以該6-ACA環化或進料濃度之%表示，詳細地說，殘留組份(非水)之總濃度可以是至少2重量%、至少5重量%或至少8重量%。該差額即便有，係藉水而形成。

[0015]詳細地說，根據其中一發酵培養基內之6-ACA係經環化的實驗，本發明者預期較佳在醣不存在下或於低濃度醣下進行該環化。因此，在一較佳方法中，該混合物包含小於5克/升之醣。在一特定較佳實施例中，該含6-ACA之混合物包含小於2克/升，詳細地說，小於1克/升，更詳細地說，小於0.5克/升之醣。

[0016]在一實施例中，係使用不同於醣之碳源作為用於發酵法中之該6-ACA的碳源，例如脂肪酸、胺基酸、甘油、乙酸、乙醇。已預期此等碳源較不容易與6-ACA或己內醯胺反應，因此不會形成難以移除之副產物。

[0017]在另一實施例中，係使用饋料分批型發酵法。文中，係在6-ACA之製備期間逐漸添加該碳源(諸如醣或另一碳源)至發酵培養基內。

[0018]為了獲得藉將醣發酵而製成之含6-ACA的混合物(該產物具有相當低醣含量)，可進行分離步驟以自該醣分

離6-ACA。

[0019]根據本發明，於總醣對6-胺己酸之比率為0.03或更低下，不需進行發酵法，於低醣濃度下亦不需進行全部發酵法。在欲經環化之含該6-ACA的已回收混合物內，該比率為0.03或更低已足夠。然而最好至少於0.03或更低之比率下中止該發酵法及/或至少於低醣濃度(尤其小於5克/升之濃度)下中止該發酵。藉於該發酵法之某時刻限制醣之饋入(或未饋入任何醣)，當微生物代謝該作為碳源之醣(例如產生該6-ACA)時，該等微生物可致使醣之濃度降低。因此，當自其中該比率及/或醣濃度較高的條件開始進行時，亦可獲得該比率及/或低醣濃度。

[0020]在一實施例中，係在該發酵法從頭至尾進行該發酵法或在碳受限條件下(亦即在其中該微生物之成長係受限制該碳營養物而限制的條件下)，至少於該發酵法結束時進行。此種特別被認為有利，因此若必要可省略一自過量營養物分離6-ACA的特定分離步驟。已預期在使用醣作為碳源時，碳受限條件尤佳。碳受限條件(其中尤其指低的醣濃度)可直接導致該含6-ACA之混合物內之醣濃度變低。在一具體實施例中，係在碳受限條件下進行發酵法之前，並未在非碳受限條件下進行該發酵法。因此，可使用初成長條件(於其間，可先將碳源饋至該系統)，其有利於該6-ACA之製備速率。當該微生物已轉化很多碳源以致變成碳受限濃度(通常在停止任何碳源饋入後)時，該等條件可變成具碳受限性。

[0021]在一實施例中，該含6-ACA之混合物之回收包括以一預處置步驟，詳細地說，藉一選自由切向流過濾法、微過濾法、其它過濾形式、及離心法所組成之群組的技術而自細胞團(cell mass)分離6-ACA。

[0022]在一實施例中，該含6-ACA之混合物的回收包括以一預處置步驟自一或多種其它含胺化合物，詳細地說，自由一或多種選自由其它胺基酸、胜肽及蛋白質所組成之群組的化合物分離6-ACA。

[0023]已預期尤其在一其中該含6-ACA之混合物具有低醣含量的方法中，可省略一分離一或多種含胺化合物、及6-ACA的分離步驟，且仍可維持相當高產率及/或可相當簡單地純化藉環化而獲得之該己內醯胺產物。

[0024]在一實施例中，該含6-ACA之混合物的回收包括分離6-ACA、及一或多種聚合物，諸如一或多種選自由多醣、胜肽及蛋白質所組成之聚合物。超過濾特別適於該用途，其中6-ACA係在該濾液內經回收。就該超過濾而言，典型上係以一高於6-ACA之分子量且低於欲自該6-ACA分離之該聚合物(群)的分子量之分子量截留(cut-off)選擇濾器。

[0025]在一實施例中，該含6-ACA之混合物的回收包括在環化6-ACA之前進行水移除步驟。一般而言，僅可移除部份水且該含6-ACA之混合物內的殘留水可產生其存在可進行6-ACA之環化的蒸汽。詳細地說，可藉蒸發水而移除水。

[0026]在一實施例中，該回收包括分離6-ACA及一或多種鹽。然而，可在不需要一其中6-ACA係自一或多種鹽分離的步驟下，進行一根據本發明之方法。已預期該環化可適於在鹽(例如磷酸鹽或硫酸鹽)存在下進行，且已預期在至少某些實施例中，鹽存在之有利原因為該鹽可作為環化觸媒。

[0027]該環化法原則上可根據一已知環化法，例如如美國專利第6,194,572號或美國專利第3,658,810號中所述之環化方法。

[0028]通常，環化係於自250至400℃範圍內之溫度下進行。詳細地說，該溫度可以是275℃或更高、280℃或更高、290℃或更高、或300℃或更高。詳細地說，該溫度可以是375℃或更低、360℃或更低、340或更低、或330℃或更低。就副反應發生一的情況而言，較佳為相當低溫度；尤其(例如)6-ACA之高於330-340℃之去羧基作用及去胺化作用會成為一項爭議。就快速反應速率而言，較佳為相當高溫度。鑑於這些考慮因素，尤其可選擇在290-330℃範圍內之溫度。

[0029]通常，環化係於在自0.3至2MPa範圍內之壓力下進行。詳細地說，該壓力可以是0.5MPa或更高、0.8MPa或更高、或1.0MPa或更高。詳細地說，該壓力可以是1.5MPa或更低、小4MPa或更低、或1.2MPa或更低。就高反應速率而言，相當高的壓力有利。可藉將加壓蒸汽饋入其中6-ACA經環化之該環化反應器內而增加該壓力。其結果為該壓力

愈高，通常可形成能稀釋該產物之水凝液愈多。鑑於這些考慮因素，尤其可選擇在自0.8至1.5MPa範圍內的該壓力。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

[0030]本發明進一步係有關於用於純化己內醯胺之方法，其包括使由一根據本發明之方法獲得的含己內醯胺之產物進行至少一蒸餾步驟以獲得富含己內醯胺之餾份。此方法較佳包括至少一自己內醯胺移除輕餾份(亦即沸點低於己內醯胺之化合物)的蒸餾步驟及一移除重餾份(亦即沸點高於己內醯胺之化合物)的蒸餾步驟。合適的製程條件可取決於本項技藝中已知之方法，例如得自EP-A 1 062 203之方法。

[0031]較佳使藉蒸餾而獲得之該富含己內醯胺的餾份進行晶化步驟以獲得己內醯胺晶體。可以使用本質上係已知的方法(例如藉過濾或離心法)自殘留的液相離析己內醯胺晶體。

[0032]可進一步以本質上已知之方式，例如藉熔化及驟沸而純化該等經離析晶體。

[0033]其後，該己內醯胺可用於製備聚合物，尤其聚醯胺，該製法包括可選擇性在一或多種其它可聚合化合物存在下聚合根據本發明之方法獲得的己內醯胺。

[0034]就6-ACA之該發酵法而言，已發現可以使用本質

上已知之方法進行。

[0035]在一具體實施例中，係在發酵條件下，例如使用如WO 2005/068643中所述之宿主細胞以發酵方法自6-胺己-2-烯酸或6-胺基-2-羥基-己酸製備6-ACA。

[0036]在另一具體實施例中，係使用具有去羧基酶活性及/或胺基轉化酶活化之生物觸媒，例如以一如WO 2009/113855中所揭示的方法自α-酮基庚二酸製備6-ACA。

[0037]本發明現在可藉一比較例及某些實施例而闡明，但並不因而受限於該等實例之範圍。

比較例A

[0038]發酵肉湯係得自使用用於製備商業酶之發酵法。藉微過濾而自該肉湯移除生物資源。然後藉超過濾而移除包括該目標產物之生物聚合物。藉添加6-ACA至殘留發酵肉湯而製備用於6-ACA發酵法之典型發酵肉湯，其中6-ACA係以150克/升之滴度獲得。本混合物內之總醣含量為6.3克/升(亦即該醣對6-ACA的重量比為0.042)。於40℃下於受迫循環蒸發器內在真空下濃縮所形成產物混合物。所獲得該濃縮混合物含48.3重量%水、42.1重量% 6-ACA、1.8重量%醣及7.8重量%其它肉湯組份(有機酸、無機離子等)。

[0039]將1公斤如此獲得之濃縮產物混合物饋至一2升攪拌槽反應器內。將該反應器閉合且藉氮沖洗而使該等內容物惰性化。在整個實驗進行期間，使該反應器頂部內之蒸汽排出管中的反應器壓力控制器維持於1.2MPa下。以

1000r.p.m攪拌該攪拌後，使用電牆加熱法在約25分鐘期間將該等反應器內容物逐漸加熱高至約315℃。在本期間，存在於產物混合物內之水逐漸蒸發且在存在於該蒸汽排出管內之蒸汽冷却器中經冷凝。稱重所回收之凝液餾份並使用HPLC分析6-ACA、CAP及其等之直鏈與環狀寡聚物。當該反應器內容物達到約315℃之目標溫度時，開始給水並控制於介於400與800克/小時間之速率下。經由位於該攪拌器下方之進料管而饋入水，當水接觸該等熱反應器內容物時，可於該進料管內當場形成蒸汽。蒸汽及經蒸汽汽提之產物係經由位於反應器之頂部的蒸汽排出管而離開該反應器。稱重該等經冷凝之餾份並藉HPLC而分析內容物之CAP、6-ACA及其等之直鏈與環狀寡聚物。使用這種方法費時約5小時即可完成該反應。本實驟所獲得之己內醯胺產率為67莫耳%(以相對於原先饋至該反應器之6-ACA總數量，在回收產物凝液內所分析之己內醯胺總數量計算)。

實例1

[0040]以類似如比較例A所述之方法製備發酵肉湯，但其唯一差異為延長原來的發酵時間，其費時足以在該發酵肉湯內獲得較低殘留醣含量。使用此種方法可製成類似如比較例A之典型發酵混合物，但是現在本典型肉湯之醣濃度為1.3克/升且該醣對6-ACA之重量比為0.0087。經由使用與比較例A所述相同之用於使6-ACA轉化成己內醯胺的程序，最終獲得之己內醯胺產率為85莫耳%。

實例2

[0041]重複實例1，但其差異為該最終獲得之典型發酵肉湯內的殘留醣濃度甚至可進一步減至0.3克/升(藉延長發酵時間)；該醣對6-ACA之重量比因此可減至0.0020。經由使用與比較例A所述相同之用於使6-ACA轉化成己內醯胺的程序，最終獲得之己內醯胺產率為94莫耳%。

[0042]上述實例證明若該發酵肉湯內之醣對6-ACA的重量比減至一低值時，可獲得高己內醯胺產率。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種用於製備己內醯胺之方法，其包括自一含生物資源之培養基回收含6-胺己酸的混合物，該培養基包含一或多個醣，且其後在過熱蒸汽存在下環化該6-胺己酸以形成己內醯胺，其中該混合物包含至少2%重量濃度之非水及6-胺己酸之殘留組份。
2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該殘留組份之重量濃度係至少5%。
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該殘留組份之重量濃度係至少8%。
4. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該殘留組份之重量濃度係至少10%。
5. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該殘留組份之重量濃度係至少20%。
6. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該殘留組份之重量濃度係至少30%。
7. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該殘留組份之重量濃度係至少40%。
8. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該混合物內之總醣對6-胺己酸的重量比為0.001至0.03。
9. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該混合物內之總醣對6-胺己酸的重量比為0.002至0.03。
10. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該混合物內之總醣

對6-胺己酸的重量比為0.0087至0.03。

11. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該混合物包含小於5克/升之醣。

12. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該混合物包含小於2克/升之醣。

13. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該混合物包含小於0.5克/升之醣。

14. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該6-胺基己酸係以微生物學的方法製成，該微生物學的製法係至少在碳受限條件下結束。

15. 如申請專利範圍第14項之方法，其中該6-胺基己酸係以微生物學的方法製成，該微生物學的製法係至少於該培養基內的總醣濃度小於5克/升之醣的情況下結束。

16. 如申請專利範圍第14項之方法，其中該6-胺基己酸係以微生物學的方法製成，該微生物學的製法係至少於該培養基內的總醣濃度小於2克/升之醣的情況下結束。

17. 如申請專利範圍第14項之方法，其中該6-胺基己酸係以微生物學的方法製成，該微生物學的製法係至少於該培養基內的總醣濃度小於0.5克/升之醣的情況下結束。

18. 如申請專利範圍第1至17項中任一項之方法，其中係藉至少一選自由切向流過濾法、微過濾法、其它過濾形式、及離心法所組成之群組的技術而自生物資源分離6-胺己酸。

19. 如申請專利範圍第1至17項中任一項之方法，其中該混

合物之回收包括分離6-胺己酸及一或多種聚合物，諸如一或多種選自由多醣、多胜肽及蛋白質所組成之群組的聚合物。

20. 如申請專利範圍第19項之方法，其中係藉超過濾法而自一或多種聚合物分離該6-胺己酸。

21. 如申請專利範圍第1至17項中任一項之方法，其中係在環化6-胺己酸之前，使該混合物進行水移除步驟。

22. 如申請專利範圍第1至17項中任一項之方法，其中該環化係於自250至400℃範圍內之溫度下進行。

23. 如申請專利範圍第1至17項中任一項之方法，其中該環化係於自0.3至2MPa範圍內之壓力下進行。

24. 如申請專利範圍第23項之方法，其中係藉蒸餾而自己內醯胺分離一或多具有沸點低於己內醯胺之化合物、及一或多具有沸點高於己內醯胺之化合物，藉以獲得一富含己內醯胺之餾份，並使該餾份進行晶化步驟，藉以獲得己內醯胺晶體。

25. 一種用於純化己內醯胺之方法，其包括使一含以如申請專利範圍第1至17項中任一項之方法獲得之己內醯胺的產物進行至少一蒸餾步驟藉以獲得一富含己內醯胺的餾份。

26. 一種用於製備聚合物之方法，其包括可選擇性在一或多另外可聚合化合物存在下，聚合以如申請專利範圍第1至17項中任一項之方法獲得的己內醯胺。