



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103483401 B

(45)授权公告日 2016.08.10

(21)申请号 201310437739.4

(22)申请日 2013.09.24

(73)专利权人 南京工业大学

地址 211816 江苏省南京市浦口区浦珠南路30号南京工业大学生工楼A座601

(72)发明人 姜岷 张越 贺爱永 马江锋
陈可泉 吴昊 孔祥平

(74)专利代理机构 江苏致邦律师事务所 32230
代理人 徐蓓

(51) Int. Cl.

C07H 15/203(2006.01)

C07H 1/06(2006.01)

C07C 39/08(2006.01)

C07C 37/72(2006.01)

(56)对比文件

CN 101412662 A, 2009.04.22, 权利要求1、13.

US 3798277 A, 1974.03.19, 全文.

CN 1635139 A, 2005.07.06, 说明书实施例3.

审查员 郭冰洁

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种从 α -熊果苷发酵液中分离对苯二酚的方法

(57)摘要

本发明提出了一种从 α -熊果苷发酵液中分离对苯二酚的方法,其包括:(1)利用磷酸三丁酯作为萃取剂,对 α -熊果苷发酵液进行萃取,并且分别分离萃取相和萃余相,其中,所述萃取剂与 α -熊果苷发酵液的体积比为1:0.5~2,所述萃取相含有对苯二酚;以及(2)利用反萃液对步骤(1)中所获得的萃取相进行反萃,以便从所述萃取相分离对苯二酚,其中,所述反萃液为碱溶液或者酸溶液,并且所述萃取相与所述反萃液的体积比为1:0.01~0.5。该方法能以较低的成本高效提取 α -熊果苷发酵液中的对苯二酚,不但可以提高对苯二酚的除杂率,而且可以获得高纯度的 α -熊果苷并减少废水的排放,对提高生物法制备 α -熊果苷的经济性具有重要价值。

1. 一种从 α -熊果苷发酵液中分离对苯二酚的方法,其特征在于,包括:

(1)利用磷酸三丁酯作为萃取剂,对 α -熊果苷发酵液进行萃取,并且分别分离萃取相和萃余相,其中,所述萃取剂与 α -熊果苷发酵液的体积比为1:0.5~2,所述萃取相含有对苯二酚;以及

(2)利用反萃液对步骤(1)中所获得的萃取相进行反萃,以便从所述萃取相分离对苯二酚,其中,所述反萃液为5~15重量%的氢氧化钠溶液或5~15重量%的盐酸溶液,并且所述萃取相与所述反萃液的体积比为1:0.01~0.5,

其中,所述 α -熊果苷发酵液的pH为4.5~5.5,并且包含:

3.0~8.0g/L的对苯二酚; 24~60 g/L的 α -熊果苷;

以及20~80 g/L的无机盐,其中,所述无机盐为选自氯化钠、硫酸钠、氯化镁、硫酸镁、氯化铵和硫酸铵中的至少一种。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述萃取剂与 α -熊果苷发酵液的体积比为1:1,所述萃取相与所述反萃液的体积为1:0.05。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,在对所述 α -熊果苷发酵液进行萃取之前,预先对所述 α -熊果苷发酵液进行超滤和脱色处理。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述 α -熊果苷发酵液pH值为5.5。

5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述萃取是在15~35摄氏度的温度下进行的,所述反萃取是在25~35摄氏度的温度下进行的。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述萃取是在20摄氏度下进行的,所述反萃取是在30摄氏度下进行的。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述萃取为单级或多级萃取。

8. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,在分离萃取相和萃余相之后,并且在进行所述反萃之前,对所述萃余相的对苯二酚浓度和无机盐浓度进行检测,

其中,

如果所述萃余相含有至少1g/L的对苯二酚,则利用磷酸三丁酯作为萃取剂对所述萃余相进行二次萃取。

9. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述反萃取是在-1~0.1MPa的压力下进行的。

10. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述反萃取是在-1MPa的压力下进行的。

11. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述反萃是在萃取塔中进行的,其中将所述萃取相和所述反萃液在萃取塔中混合并进行所述反萃之后,将所述萃取塔的塔顶流出液经过冷却分离后取上层磷酸三丁酯返回至步骤(1)作为所述萃取剂,并且在所述萃取塔的塔底得到对苯二酚水溶液。

12. 根据权利要求11所述的方法,其特征在于,进一步包括对所述对苯二酚水溶液进行结晶处理,以便获得对苯二酚晶体,其中,所述结晶为冷却结晶或浓缩结晶。

一种从 α -熊果苷发酵液中分离对苯二酚的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及生物化工领域,更具体的,本发明涉及一种从 α -熊果苷发酵液中分离对苯二酚的方法。

背景技术

[0002] α -熊果苷属于氢醌苷类化合物,化学名称为4-羟基苯-D-吡喃葡萄糖苷,其美白活性是 β -熊果苷的十倍。研究者发现熊果苷作为酪氨酸酶的抑制剂,能阻断多巴以及多巴醌的合成,从而有效地抑制黑色素的生成,具有美白作用,且对皮肤没有刺激性,毒副作用小,具有显著抑制酪氨酸酶活性的作用,是一种新兴的无刺激、无过敏和配伍性强的天然美白活性物质,化妆品中熊果苷推荐用量为1%~5%,具有很高的经济价值。

[0003] 氢醌(hydroquinone)化学名对苯二酚,其分子式 $C_6H_6O_2$,由苯胺氧化成对苯醌,再经过还原制成无色或白色晶末氢醌是传统的脱色药物。氢醌虽有疗效,但稳定性差。在 α -熊果苷发酵生产中会残留少量对苯二酚,虽含量不高,但因熊果苷作为美白化妆品添加剂安全性能要求较高,故对对苯二酚含量具有严格规定。

[0004] α -熊果苷的生产过程中会产生较多量的对苯二酚,如若不能有效除去,会直接影响产品质量甚至直接导致产品不合格。

[0005] CN102001917A描述了一种浓缩分离对苯二酚的方法,其是向生产叔丁基对苯二酚过程中所产生的废液中加酸至酸性,再加热浓缩除去大部分溶剂,冷却至室温析出对苯二酚晶体。然而,该方法不适合用于熊果苷发酵液的除杂,因其会造成熊果苷的大量损失。

[0006] CN102001760A描述了一种脱色浓缩分离对苯二酚的方法,其是一种含对苯二酚及其碱金属盐废水的回收利用方法,包括:(1)向含对苯二酚及其碱金属盐的废水中加入抗氧化剂、脱色剂和促沉淀剂;(2)将变清后的液体冷却,抽滤,滤去脱色剂,滤液经真空脱水,得到对苯二酚水浓缩液;(3)将对苯二酚水浓缩液冷却结晶,结晶液抽滤,得到对苯二酚。然而,此方法加入的抗氧化剂和脱色剂等会加入新的不符合安全规定的杂质且同样会造成熊果苷的大量损失。

[0007] 可见目前已有从发酵液中对对苯二酚提取的方法仍然存在成本高、污染大、效率低下等缺点。

[0008] 因而,目前从发酵液分离对苯二酚的方法仍有待改进。

发明内容

[0009] 本发明旨在至少在一定程度上解决上述技术问题之一或至少提供一种有用的商业选择。本发明旨在至少在一定程度上解决上述技术问题之一或至少提供一种有用的商业选择。

[0010] 根据本发明的实施例,本发明提出了一种从 α -熊果苷发酵液中分离对苯二酚的方法,其包括:

[0011] (1)利用磷酸三丁酯作为萃取剂,对 α -熊果苷发酵液进行萃取,并且分别分离萃取

相和萃余相,其中,所述萃取剂与 α -熊果苷发酵液的体积比为1:0.5~2,所述萃取相含有对苯二酚;以及

[0012] (2)利用反萃液对步骤(1)中所获得的萃取相进行反萃,以便从所述萃取相分离对苯二酚,其中,所述反萃液为碱溶液或者酸溶液,并且所述萃取相与所述反萃液的体积比为1:0.01~0.5。

[0013] 发明人经过大量的筛选劳动,意外发现本发明首次提出的方法能以较低的成本高效提取 α -熊果苷发酵液中的对苯二酚,不但可以提高对苯二酚的除杂率,而且可以获得高纯度的 α -熊果苷并减少废水的排放,对提高生物法制备 α -熊果苷的经济性具有重要价值。

[0014] 根据本发明的实施例,上述从 α -熊果苷发酵液中分离对苯二酚的方法还可以具有下列附加技术特征:

[0015] 在本发明的一个实施例中,在对所述 α -熊果苷发酵液进行萃取之前,预先对所述 α -熊果苷发酵液进行超滤和脱色处理。在本发明的一个实施例中,所述 α -熊果苷发酵液,尤其是经过超滤和脱色处理的 α -熊果苷发酵液的pH为4.5~5.5,并且包含:3.0~8.0g/L的对苯二酚;24~60 g/L的 α -熊果苷;以及20~80 g/L的无机盐,其中,所述无机盐为选自氯化钠、硫酸钠、氯化镁、硫酸镁、氯化铵和硫酸铵中的至少一种。根据本发明的一个实施例,优选地,所述 α -熊果苷发酵液的pH为5.5。由此,可以进一步提高通过萃取分离对苯二酚的效率,可以进一步提高对苯二酚的除杂率,而且可以进一步提高获得高纯度 α -熊果苷的效率。

[0016] 在本发明的一个实施例中,所述萃取是在15~35摄氏度的温度下进行的,所述反萃取是在25~350摄氏度的温度下进行的。优选地,所述萃取是在20摄氏度下进行的,所述反萃取是在45摄氏度下进行的。由此,可以进一步提高通过萃取分离对苯二酚的效率,可以进一步提高对苯二酚的除杂率,而且可以进一步提高获得高纯度 α -熊果苷的效率。

[0017] 在本发明的一个实施例中,优选地,所述萃取剂与 α -熊果苷发酵液的体积比为1:1,所述萃取相与所述反萃液的体积为1:0.05。由此,可以进一步提高通过萃取分离对苯二酚的效率,可以进一步提高对苯二酚的除杂率,而且可以进一步提高获得高纯度 α -熊果苷的效率。

[0018] 在本发明的一个实施例中,所述萃取为单级或多级萃取。由此,可以进一步提高通过萃取分离对苯二酚的效率,可以进一步提高对苯二酚的除杂率,而且可以进一步提高获得高纯度 α -熊果苷的效率。

[0019] 在本发明的一个实施例中,在分离萃取相和萃余相之后,并且在进行所述反萃之前,对所述萃余相的对苯二酚浓度和无机盐浓度进行检测,其中,如果所述萃余相含有至少1g/L的对苯二酚,则利用磷酸三丁酯作为萃取剂对所述萃余相进行二次萃取。由此,可以进一步提高通过萃取分离对苯二酚的效率,可以进一步提高对苯二酚的除杂率,而且可以进一步提高获得高纯度 α -熊果苷的效率。

[0020] 在本发明的一个实施例中,所述反萃取是在-1~0.1MPa的压力下进行的。优选地,所述反萃取是负压,即低于大气压的压力下进行,更优选是在-1MPa的压力下进行的。由此,可以进一步提高通过萃取分离对苯二酚的效率,可以进一步提高对苯二酚的除杂率,而且可以进一步提高获得高纯度 α -熊果苷的效率。

[0021] 在本发明的一个实施例中,所述反萃液为5~15重量%的氢氧化钠溶液或5~15重量%的盐酸溶液。由此,可以进一步提高通过萃取分离对苯二酚的效率,可以进一步提高对苯二

酚的除杂率,而且可以进一步提高获得高纯度 α -熊果苷的效率。

[0022] 在本发明的一个实施例中,所述反萃是在萃取塔中进行的,其中将所述萃取相和所述反萃液在萃取塔中混合并进行所述反萃之后,将所述萃取塔的塔顶流出液经过冷却分离后取上层磷酸三丁酯返回至步骤(1)作为所述萃取剂,并且在所述萃取塔的塔底得到对苯二酚水溶液。

[0023] 在本发明的一个实施例中,进一步包括对所述对苯二酚水溶液进行结晶处理,以便获得对苯二酚晶体,其中,所述结晶为冷却结晶或浓缩结晶。

[0024] 根据本发明实施例的从 α -熊果苷发酵液中分离对苯二酚的方法可以具有选自下列优点的至少之一:

[0025] 根据本发明的实施例,采用磷酸三丁酯为萃取剂,与目前国内外文献报道的胺类萃取剂相比,属于化学萃取,而萃取效果受无机盐种类及浓度的影响较小。

[0026] 根据本发明的实施例,采用磷酸三丁酯作为萃取剂,萃取剂价格适中,易于分离回收且回收率较高,可重复利用。

[0027] 根据本发明的实施例,通过调节反萃时加入的氢氧化钠或盐酸溶液的量,在反萃回收萃取剂的同时实现对苯二酚的反萃取与浓缩,与直接萃取浓缩对苯二酚溶液相比,减少了能量消耗。

具体实施方式

[0028] 根据下述实施例,可以更好地理解本发明。然而,本领域的技术人员容易理解,实施例所描述的内容仅用于说明本发明,而不应当也不会限制权利要求书中所描述的本发明。

[0029] 实施例1:

[0030] 本实施例中,萃取剂选择磷酸三丁酯,以 α -熊果苷发酵液为原料,其中 α -熊果苷20g/L、氯化钠64 g/L,pH5.5,对苯二酚5.0g/L,具体萃取回收方法按以下步骤进行。

[0031] (1) 将 α -熊果苷发酵液与磷酸三丁酯按照1:1的体积比,在25℃进行三级逆流液液萃取,萃取结束后分别收集萃取相及萃余相。

[0032] (2) 将步骤(1)获得的萃取相与氢氧化钠溶液按照1:0.05的体积比,加入萃取塔中。萃取塔的操作温度为35℃、操作压力为-0.1 Mpa,塔顶流出液经冷却分层,上层有机相作为萃取剂可重复利用,下层水相可回收。

[0033] (3) 将步骤(2)塔底获得的对苯二酚溶液,直接冷却结晶,得到对苯二酚晶体。

[0034] 该例中对苯二酚萃取回收率是指萃取-反萃获得的对苯二酚与发酵液中初始对苯二酚含量之比。对苯二酚总回收率是指最终提取获得的对苯二酚产品与发酵液中初始对苯二酚含量之比。

[0035] 整个萃取及反萃的结果如表1所示。

[0036] 表1

[0037]

α -熊果苷发酵液的体积(L)	1
磷酸三丁酯的用量(L)	1
萃余相体积(L)	1

反萃溶液的用量(mL)	350
萃取塔塔顶回收的有机溶剂体积(L)	1.05(含有50mL水)
萃取塔塔底对苯二酚浓度(g/L)	38
发酵液对苯二酚萃取回收率 (%)	99
对苯二酚总回收率(%)	96.7

[0038] 实施例2:

[0039] 本实施例中,萃取剂选择磷酸三丁酯,以 α -熊果苷发酵液为原料,其中 α -熊果苷30g/L、硫酸铵20g/L,pH5.0,对苯二酚5.0g/L,具体萃取回收方法按以下步骤进行。

[0040] (1) 将 α -熊果苷发酵液与磷酸三丁酯按照1:2的体积比,在30℃进行液液萃取,萃取结束后静置,待两相分层。将两相分离,将两相分离,收集上层萃取相及下层萃余相。

[0041] (2) 将步骤(1)获得的萃取相与氢氧化钠溶液按照1:0.1的体积比,加入萃取塔中。萃取塔的操作温度为30℃、操作压力为-0.1 Mpa,塔顶流出液经冷却分层,上层有机相作为萃取剂可重复利用,下层水相可回收。

[0042] 该例中萃取回收率是指萃取-反萃获得的对苯二酚与发酵液中初始对苯二酚含量之比。

[0043] 整个萃取及反萃的结果如表2所示。

[0044] 表2

[0045]

α -熊果苷发酵液的体积(L)	1
磷酸三丁酯的用量(L)	2
萃余相体积(L)	1
反萃氢氧化钠溶液的用量(L)	0.5
萃取塔塔顶回收的有机溶剂体积(L)	2.2(含有200mL水)
萃取塔塔底对苯二酚浓度(g/L)	31
对苯二酚萃取回收率 (%)	98

[0046] 实施例3:

[0047] 本实施例中,萃取剂选择甲酸丙酯,以 α -熊果苷发酵液为原料,其中 α -熊果苷24g/L,硫酸镁40 g/L,pH5.5,对苯二酚5.2g/L,具体萃取回收方法按以下步骤进行。

[0048] (1)将 α -熊果苷发酵液与磷酸三丁酯按照1:2的体积比,在35℃进行液液萃取,萃取结束后静置,待两相分层。将两相分离,收集上层萃取相及下层萃余相。

[0049] (2) 将步骤(1)获得的萃取相与氢氧化钠溶液按照1:0.04的体积比,加入萃取塔中。萃取塔的操作温度为30℃、操作压力为-0.5 Mpa,塔顶流出液经冷却分层,上层有机相作为萃取剂可重复利用,下层水相可作为萃取用水循环使用。

[0050] 该例中萃取回收率是指萃取-反萃获得的对苯二酚与发酵液中初始对苯二酚含量之比。

[0051] 整个萃取及反萃的结果如表3所示。

[0052] 表3

[0053]

α -熊果苷发酵液的体积(L)	1
------------------------	---

磷酸三丁酯的体积(L)	2
萃余相体积(L)	1
反萃氢氧化钠溶液的用量(L)	0.2
萃取塔塔顶回收的有机溶剂体积(L)	2.03(含有30 mL水)
萃取塔塔底对苯二酚浓度(g/L)	41
发酵液对苯二酚萃取回收率(%)	97

[0054] 实施例4:

[0055] 本实施例中,萃取剂选择磷酸三丁酯,以 α -熊果苷发酵液为原料,其中 α -熊果苷50 g/L,氯化铵30 g/L,pH4.5,对苯二酚4.0g/L具体萃取回收方法按以下步骤进行。

[0056] (1)将 α -熊果苷发酵液与磷酸三丁酯按照1:2的体积比,在30℃进行四级逆流液液萃取,萃取结束后,收集萃取相及萃余相。

[0057] (2)将步骤(1)获得的萃取相与盐酸溶液按照1:0.05的体积比,加入萃取塔中。萃取塔的操作温度为45℃、操作压力为0.04 Mpa,塔顶流出液经冷却分层,上层有机相作为萃取剂可重复利用,下层水相可回收用。

[0058] 该例中对苯二酚萃取回收率是指萃取-反萃获得的对苯二酚与发酵液中对苯二酚苷含量之比。

[0059] 整个萃取及反萃的结果如表4所示。

[0060] 表4

[0061]

α -熊果苷发酵液的体积(L)	1
磷酸三丁酯的体积(L)	2
萃余相体积(L)	0.9
反萃盐酸溶液的用量(L)	0.405
萃取塔塔顶回收的有机溶剂体积(L)	2.1(含有100mL水)
萃取塔塔底对苯二酚浓度(g/L)	45
发酵液对苯二酚萃取回收率 (%)	98

[0062] 实施例5:

[0063] 本实施例中,萃取剂选择磷酸三丁酯,以 α -熊果苷发酵液为原料,其中 α -熊果苷48 g/L,氯化钠42 g/L,pH2.8,对苯二酚4.8g/L具体萃取回收方法按以下步骤进行。

[0064] (1)将每批 α -熊果苷发酵液与磷酸三丁酯按照1:1.5 的体积比,在25℃进行液液萃取,萃取结束后静置,待两相分层。将两相分离,收集上层萃取相及下层萃余相。

[0065] (2)将步骤(1)获得的萃取相与盐酸按照1:0.05的体积比,加入萃取塔中。萃取塔的操作温度为35℃、操作压力为-0.1Mpa,塔顶流出液经冷却分层,上层有机相可重复利用,下层水相可作为回收。

[0066] 该例中对苯二酚萃取回收率是指萃取-反萃获得的对苯二酚与发酵液中初始对苯二酚含量之比。对苯二酚总回收率是指最终提取获得的对苯二酚产品与发酵液中初始对苯二酚含量之比。

[0067] 整个回收过程的结果如表5所示。

[0068] 表5

[0069]

α-熊果苷发酵液的体积(L)	2
磷酸三丁酯的体积(L)	3
两次萃取反萃的总用水量(L)	0.342
萃取塔塔顶回收的有机溶剂体积(L)	5.04(含有40 mL水)
萃取塔塔底对苯二酚浓度(g/L)	55
发酵液对苯二酚萃取回收率 (%)	99.5
对苯二酚总回收率(%)	98.7