

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地 區) 申 請 專 利 , 申 請 日 期 : 案 號 : , ☒ 有 ☐ 無 主 張 優 先 權
1997-5-12 60/046,251

有關微生物已寄存於： , 寄存日期： , 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明之背景

本發明通常係關於檸檬酸酯類之製法，特別係關於用來自局部純化之含檸檬酸之發酵培養液製備檸檬酸酯類之方法。

進一步而言，檸檬酸為生物產生之物質，發現其用於食物、醫藥、化粧品及塑膠工業。特別在塑膠工業，檸檬酸用作製造檸檬酸酯塑化劑之原料。

由於C. Wehmer開始於1890年代之早期作業，製造檸檬酸之發酵方法方面已有實質利益及投資。例如，幾乎所有700,000,000磅或以上每年全世界製造之檸檬酸來自發酵方法，例如，藉碳源如糖漿與微生物，Aspergillus Niger之發酵。通常，自該發酵之培養液會包含約10重量%或以上檸檬酸，及約1000ppm或以上鹽，約1重量%碳水化合物，及2重量%蛋白質、胺基酸及其他物質。

檸檬酸自該介質之純化本身為學術界及工業界之實際注意之焦點。通常，至今使用三種技術，其為沈澱、溶劑萃取及固體相聚合物吸附及後續脫附。關於第一種技術，沈澱作用，值得一提的是其為商業規模上所用之較佳技術，即使其他二種技術也已做顯著努力。在沈澱作用中，通常將氫氧化鈣(石灰)加入發酵介質中以形成微溶之檸檬酸三鈣四水合物。適當實施時，此沈澱作用在溶液中留下大部份雜質。雜質可藉洗滌過濾之沈澱進一步除去。為了進一步純化產物，將潮濕沈澱物與硫酸反應以得硫酸鈣(石膏)及自由酸之溶液。然後在蒸發成結晶檸檬酸產物前用活性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (2)

碳及離子交換樹脂處理自由酸。須知，此沈澱方法之效率端視適當又小心地實施所涉及之各種步驟而定。因此，其為需高度精緻性之敏感方法，尤其在商業規模上。

第二種用以純化檸檬酸之技術為溶劑萃取。在此技術中，檸檬酸係自具有溶劑烴類，如辛烷、苯、煤油、醚、酯、酮或胺類之發酵培養液萃取。然後，用加熱或檸檬酸鹽之形成將檸檬酸自溶劑相再萃取。然而，此溶劑萃取技術亦昂貴又複雜。甚至溶劑萃取產生相當廢物量供處理，由成本及環境觀點而言，其並不划算。

第三種技術涉及使用固態吸附劑以自介質除去檸檬酸。然後，使用脫附劑自聚合物回收吸附之檸檬酸。例如，美國專利 4323702，Kawabata 等人，說明一種用主成份為具有吡啶骨架結構及交聯結構之聚合化合物之物質回收羧酸之方法。然後使用脂肪醇、脂肪酮或羧酸酯作為脫附劑將截獲之羧酸脫附。美國專利 4720579，Kulprathipanja 說明一種方法，其中檸檬酸係使用中性、非離子性、大孔型、水不溶性交聯苯乙烯—聚(乙烯)苯之吸附劑自發酵培養液分離，及用丙酮/水混合物脫附。

在美國專利 4851573，Kulprathipanja 等人中，亦說明另一種方法，其中具有接附第三胺官能基或吡啶官能基之交聯丙烯酸系或苯乙烯樹脂基質之吸附劑被用作檸檬酸之吸附劑，檸檬酸較佳用硫酸脫附。在另一美國專利 4851574，Kulprathipanja 中，說明使用具有接附脂肪季胺官能基之交聯丙烯酸系或苯乙烯樹脂基質之吸附劑自發

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (3)

醇培養液分離檸檬酸。

須知，上述純化檸檬酸之技術及通常在技術中用來除去糖之最後結晶方法會對最後產物增加成本。而且對檸檬酸之下游產物增加顯著成本。例如，如前所述，在其他用途中，檸檬酸對檸檬酸酯類為一重要原料，檸檬酸酯類被發現特別可用作PVC組合物之塑化劑，參照例如美國專利4870204；4789700；4711922；及4824893；及生物降解聚合物組合物，參照例如美國專利5556905。檸檬酸酯類大部份在酯化觸媒存在下用適當醇將純化之檸檬酸如技術性或USP級酯化而製成。然而，當檸檬酸酯類被製成且大量使用時，使用該純化級之檸檬酸所造成之成本壓力為顯著缺點。

德國專利1041944說明一種方法，其中檸檬酸酯自粗檸檬酸培養液製備。明確而言，作者說明一種檸檬酸酯之製法，其中30%粗檸檬酸培養液係用苯及乙醇脫水至漿液。將丁醇及醋酸丁酯連同錫觸媒加入漿液中，將混合物加熱至140~160℃，該時用氫氧化鉀停止反應。用碳酸鈉於水中洗滌所得反應產物，將粗混合物蒸餾。其報導可得檸檬酸乙醯三丁酯於回收物質中。

鑒於上述，對用作塑化劑之重要檸檬酸酯之經濟途徑仍有需求。最好是，該途徑可防止在取得適用作PVC及其他塑膠品之工業塑化劑之檸檬酸酯產物時純化作用之高成本。本發明乃針對此等需求。

發明之概述

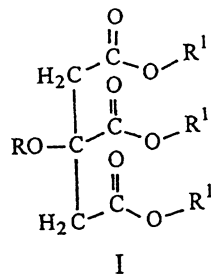
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

本發明之一特性在於發現所欲檸檬酸酯產物可藉比較不純的含檸檬酸發酵培養液(該培養液在酯化前被處理以除去陽離子)之酯化而製備。因此，本發明之一較佳具體例提供一種檸檬酸酯之製法，其包括(i)自產生檸檬酸之發酵提供含檸檬酸之培養液，將培養液處理以除去陽離子雜質；及(ii)將含檸檬酸培養液與醇反應以酯化檸檬酸及形成檸檬酸酯。頃發現在進行酯化前之陽離子之去除使所產生之微粒狀雜質之形成降至最低，顯著改良反應速率與產物產率及產物純度。本發明之此項態樣可供檸檬酸酯之經濟生產，又可節省有關將檸檬酸導致純化狀態如技術或USP級檸檬酸之費用。

在一特佳態樣中，本發明提供上述式 I 之檸檬酸三酯組合物之製法：



其中

$\text{R} = \text{H}$ ， $\text{R}^2 - \text{CO}-$ 或 $\text{Ph}(-\text{R}^2)_n-\text{CO}-$ ，其中 R^2 為 C_1-C_{18} 脂肪基， n 為 0 或 1， Ph 為苯基；

各 R^1 ，其可為彼此相同或不同，係選自 H ， C_1-C_{18} 脂肪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (5)

基或脂環基，或 $R^2 (OR^3)_m-$ ，其中 R^2 界定如上， R^3 為 C_1-C_8 烷基，而 m 為 1 至 15 之整數；及

其中最高約 40% 之 R^1 基為 H (即，酯組合物中之羧酸基約為 60% 至約 100% 酯化)。本發明之此方法包括 (i) 將已處理除去陽離子之含檸檬酸之發酵培養液與式 R^1-OH (其中 R^1 界定如上) 之一種或以上醇反應以成式 I (其中 $R=H$) 之檸檬酸酯，及 (ii) 將步驟 (i) 之產物與式 R^2-CO-X ， $Ph(-R^2)_n-(O-X)$ ， $R^2-CO-O-CO-R^2$ ，或 $Ph(-R^2)_n-CO-O-CO-(-R^2)_n-Ph$ (其中 R^2 及 n 界定如上， X 為鹵素) 之酸鹵化物或酐任意反應，以形成式 I (其中 $R=R^2-CO-$ 或 $Ph(-R^2)_n-CO-$ ，其中 R^2 ， n 及 Ph 界定如上) 之產物。

本發明之另一較佳具體例提供一種檸檬酸酯之製法，其包括 (i) 將醇與含水溶性雜質之水性檸檬酸源組合以提供具有水相之反應介質；(ii) 反應該反應介質以形成檸檬酸酯，通過有機相之該檸檬酸酯自該水相分離，該水相實質上保留該水溶性雜質；(iii) 自水相分離包含檸檬酸酯之有機相。在一形式中，此具體例應用於檸檬酸酯之形成，檸檬酸酯本身充分地不溶於水以形成分離有機相。在其他形式中，此具體例應用於比較溶於水之檸檬酸酯之形成，將惰性水不溶性有機溶劑加入反應介質以提供有機相，至少一部份檸檬酸酯產物進入其中者通過，藉以自留在水相中之水溶性雜質分離。在任一形式中，檸檬酸酯產物自反應水相之去除迫除酯化朝向酯產物之平衡，因而有利製備過程。有利的是，當使用不純化或局部純化檸檬酸發酵培

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (7)

6 分 離 器

7 蒸 餾 柱

較佳具體例之說明

為了促進對本發明之瞭解，對參照其某些具體例及用以說明之特定術語。須知本發明之範圍不受其所限制，任何改變、進一步改良及應用本發明之原理，皆可由熟悉本發明相關技藝之士為之。

如上所述，本發明之特徵在於發現檸檬酸酯組合物之改良製法。依照本發明之一態樣，已處理過除去陽離子之含檸檬酸發酵培養液係與醇反應以形成檸檬酸酯。已發現想要直接酯化檸檬酸發酵培養液(含有實質陽離子)時會得到所不欲之含微粒粗混合物，已處理除去陽離子之檸檬酸發酵培養液之酯化可得比較有利實質無微粒檸檬酸酯產物。

依照本發明之另一態樣，檸檬酸酯係藉組合醇與含水溶性雜質(例如，鹽、糖等，通常存在於發酵培養液內)之水性檸檬酸源，以提供具有水相之反應介質而製備。此反應介質被反應以形成檸檬酸酯。檸檬酸酯通過自水相分離之有機相內，其中水相保持水溶性雜質。然後含檸檬酸酯之有機相，例如，藉習知層分離技術如傾析自水相分離。

關於本發明可用之起始物料，檸檬酸源可為由產生檸檬酸之發酵所得之含檸檬酸之培養液。例如，培養液可來自碳源(例如，碳水化合物如玉米糖、糖漿或馬鈴薯萃取物)與適當產生檸檬酸之微生物如 Aspergillus Niger 之發酵。對於有關檸檬酸發酵之其他資訊，有大量文件可供參考，包括例如美國專利 3438863；3632476；4155811；5081025

(請先閱讀背面之注意事項再填為本頁)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(8)

及 5237098。

熟悉此技藝者可知，檸檬酸發酵培養液通常可包含水、檸檬酸、糖、鹽、胺基酸、蛋白質及其他各種微量成份。通常，來自發酵體之培養液包含檸檬酸在約10重量%或以上，通常為10~20重量%，鹽濃度通常為約1000ppm或以上。該培養液係藉習知淨化方法如過濾使之不具發生於粗培養液內之不溶性有機或無機物質。

對於本發明之某些較佳方法，該培養液被處理以達到局部純化，包括陽離子之去除，但實質上其較技術級或USP級檸檬酸物質為更低純度並包括實質糖。在本發明之酯化步驟之前，培養液亦可任意藉蒸發或任何其他手段濃縮。在此方面，在酯化反應前蒸發可被進行，例如將培養液濃縮至大於30重量%檸檬酸，例如30重量%至60重量%，通常約50%。

關於自培養液去除陽離子，此可藉例如用適當酸形式之陽離子交換樹脂處理含粗檸檬酸之發酵培養液(自發酵介質除去細胞塊質後)而完成。該處理可涉及通過培養液至含以凝膠或大孔形之陽離子交換樹脂之管柱，並收集廢棄陽離子之洗滌培養液。關於適用此目的之特定陽離子交換樹脂，除了熟悉此技藝者已知之各種其他陽離子交換樹脂以外，其包括Amberlyst 15，Amberlite 120，Amberlite 200，皆來自Rohm & Haas公司。關於所除去之陽離子，如所知，發酵培養液通常包括各種鹽，包括K，Na，Ca，Mg及Fe陽離子。其應有效除去以防不欲之固體於後續酯化之發酵，及/或將其對應陰離子轉化成酸形式，其可助於催化酯化反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (9)

為了使用於本發明，培養液亦可任意處理以除去其他物質。例如，培養液可被處理以自發酵除去呈現為雜質之陰離子及/或胺基酸及/或蛋白質。然而，依照本發明，頃發現使培養液不具難自檸檬酸分離之糖所做之處理不需要完成可接受檸檬酸酯產物，即使當酯化在蒸餾出水時進行亦然。因此，通常，當其他雜質可被除去時，培養液反應於在本發明之較佳酯化步驟中可包含實質糖，例如，至少約1重量%糖，通常在約1~20重量%糖之範圍內。此糖可被發現於一種或多種糖之形式，例如，包括葡萄糖、蔗糖、木質糖、甘露糖、麥芽糖、果糖及/或半乳糖。

依照本發明之一態樣，酯化反應係在可蒸餾條件下自蒸餾罐內之反應混合物除去水進行。關於使用比較蒸發性醇如甲醇或乙醇之反應，在蒸餾/反應過程時，可加入額外量之醇。當使用較低蒸發性醇如丁醇或較高鍵醇時，通常不必再加入另外量之醇。此外，必要時該蒸餾可在與水共沸之劑存在下進行。

依照本發明之另一態樣，酯化反應可在非蒸餾條件下進行。在此態樣，含水性雜質之檸檬酸源可與醇反應以製備檸檬酸酯產物，產物通過形成之分離有機相。在反應達到所欲轉化率，例如50%以上，較佳80%以上，更佳90%以上時，有機相係自液相分離。在此形式中，酯產物係回收於有機相並易自水與水不溶性雜質分離，而可節省水之蒸餾分離之需求。因此可節省水蒸發(如在蒸餾酯化作用)之實質能量需要。此外，此可避免產物因水溶性雜質如鹽、糖等之污染及/或著色，及/或會發生於精確蒸餾之該雜質之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

熱分解產物。在有機相離析後，必要時，可進一步純化檸檬酸酯產物。

在基本上完全或比較不溶於水之檸檬酸酯之情況下，檸檬酸酯本身會形成分離有機相。在該情況下，不必在反應介質中包括任何劑或惰性有機溶劑以提供有機相，但必要時亦可包括。例如，在藉檸檬酸與正丁醇反應之檸檬酸三正丁酯之較佳製備中，最初反應介質發生作為單一水相。檸檬酸三正丁酯產物比較不溶於水，因此形成其所形成之分離有機相。

在比較溶於水之檸檬酸酯之情況下，額外劑如惰性有機溶劑可被包括於反應介質內，以供含檸檬酸酯產物之分離有機相。適當惰性有機溶劑包括水不溶性芳香溶劑如甲苯、苯二甲苯、乙烯等，及具有最多約20個碳原子之水不溶性脂肪溶劑，如己烷、辛烷、庚烷、癸烷等，醚類如二苯醚、二苯乙烷等，鹵化溶劑如氯仿、四氯化碳、氯苯、氯氟碳等。

除了使用水不溶性有機溶劑以外，水溶性分離劑可加入反應混合物內，其可減少檸檬酸酯產物於水相中之溶解度，因此造成檸檬酸酯產物形成或進入分離有機相內。例如可加入水溶性鹽，如鹼或鹼土金屬鹵化物，如氯化鈉、氯化鈣、氯化鉀等。當使用比較不純之檸檬酸起始物料時，依照本發明此態樣進行之方法特別有利之處為，水溶性雜質如糖及鹽，由於其在水相中之溶解性，可自檸檬酸酯產物分離。在對應可蒸餾方法中，該鹽、糖及/或其他雜質會與檸檬酸酯產物留於罐內，而污染產物。另外，有機相與水相之液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (11)

相分離可防止反應介質中水之蒸餾分離有關之能量需求。

依照本發明此態樣之方法較好用攪拌或其他攪動方式進行。在較佳方法中，反應混合物在攪動時形成乳液。此外，熟悉此技藝者當可明白，該等方法可在任何適當壓力包括負壓、常壓及正壓下進行。

現參照圖 1，顯示依照本發明之例示性整個檸檬酸酯製法。將糖、營養物及檸檬酸產生之微生物裝入發酵器 1，其中發酵被進行。一自發酵之檸檬酸發酵培養液，通常在濃度為約 15 重量 % 檸檬酸且包括糖及陽離子，被通過淨化器 2 且淨化（過濾）以除去細胞質塊。然後將淨化之培養液通過陽離子去除器 3 並處理以除去陽離子。例如，陽離子去除器 3 可為上述陽離子交換樹脂。然後將陽離子廢棄之培養液通過濃縮單元 4 而濃縮，例如，經蒸發方法為之。例如，濃縮單元 4 可為落膜蒸發器。然後將所得濃縮之培養液連同所用之醇、觸媒及任何惰性有機溶劑一起裝入反應器 5 中供酯化作用。酯化反應被適當攪動，並可以分批式或連續式進行。較佳的是，酯化作用係以連續式及連續加入檸檬酸源、醇、觸媒及任意溶劑至反應器 5 內，及自反應器 5 連續除去水 / 有機相反應混合物而進行。在此方面，該連續反應在連續攪拌槽反應器 (CSTR) 內順利進行，連續管反應器較好在反應混合物橫越管或其他類似設備時攪拌或攪動之。

在該連續反應中，反應物在反應器 5 內之平均停留時間受控制，俾可對檸檬酸酯產物達到所欲轉化率，提供含酯產物之水相與分離有機相。反應器 1 內之停留時間視若干

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

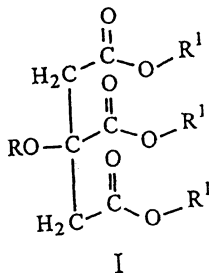
線

五、發明說明 (12)

因素而定，包括反應器之溫度、醇與檸檬酸之反應性、所欲轉化率之位準，及其他容易被熟悉此技藝者選擇及控制之相同因素。然而，反應器內之通常停留時間約為0.5至約10小時，更佳為約1至5小時。然後將包括水相與有機相之反應混合物通過分離器6，其中有機相自水相分離。分離器6可為，例如，習用層分離裝置如連續傾析器等。含糖之水層可被通過以丟棄。含檸檬酸酯產物之有機層可進一步如藉通道至蒸餾柱7供蒸餾以除去剩餘水、醇及/或溶劑而純化，以提供純化的檸檬酸酯。在任何蒸餾之前，檸檬酸酯產物，當比較水不溶性時，亦可用水性介質洗滌，以進一步除去水溶性雜質。另外，檸檬酸酯組合物可被處理以例如藉漂白或其他手段將其去色。

各種檸檬酸酯可依照本發明製備，藉檸檬酸源與一種或多種通常具有高達約30個碳原子之醇反應。關於此，可使用單一醇或醇之混合物依照本發明製備酯。通常使用單一醇。

關於較佳產物，依照本發明製備之特佳檸檬酸酯組合物具有式(I)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(13)

其中

$R = H$ ， $R^2 -CO-$ 或 $Ph-R^2 -CO-$ ，其中 R^2 為 C_1-C_{18} 脂肪基， n 為0或1， Ph 為苯基；

各 R^1 ，其可為彼此相同或相異，選自 H ， C_1-C_{18} 脂肪基或脂環基，或 $R^2 (OR^3)_m-$ ，其中 R^2 界定如上， R^3 為 C_1-C_8 烷基， m 為1-15之整數；及

其中最高約40%之 R^1 基一起為 H (即，酯組合物內之羧酸基為約60%至約100%酯化)

為了製備較佳組合物，將檸檬酸源(例如，來自淨化發酵培養液或局部純化之發酵培養液)式 R^1-OH (其中 R^1 界定如上)之醇反應。本發明所用之例示醇包括甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇、第三丁醇、戊醇、己醇、環己醇、庚醇、苯乙烯醇、油醇等，及烷氧醚醇，如具有式 $R^2 (OR^3)_m-OH$ 者，其中 R^2 為 C_1-C_{18} 烷基，更佳為 C_1-C_8 烷基， R^3 為 C_1-C_8 烷基， m 為1-15，較佳為1-5之整數。本發明適用之烷氧醚醇包括烷二醇之單烷醚，例如，2-乙氧乙醇、2-丙氧乙醇、2-丁氧乙醇等，及長鏈物料如2-(2-丙氧乙氧基)乙醇、2-(2-丁氧乙氧基)乙醇等。本發明所用之烷氧醚醇經習知技藝已知之途徑可得，且亦可自紐約的Union Carbide公司及田納西州Kingsport的Eastman化學產品公司。較佳基 $R^2 (OR^3)_m-$ 包含約30個碳或以下，通常約15個碳或以下。

另外，酯化作用最好在酯化觸媒存在下進行。適當觸媒

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

為已知者。本發明中，較佳酯化觸媒為金屬有機觸媒（例如，有機酞酸鹽，如美國專利 4711922 及 4824893 所示）及酸性觸媒如無機酸（例如，硫酸或鹽酸）及有機磺酸。

檸檬酸之羥基亦可被轉化成酯基，通常與具有高達約 30 個碳原子之脂肪、芳香或組合脂肪－芳香羧酸之酸性鹵化物或酸性酐反應。此反應最好在羧基酯化後進行。本發明此態樣所用之適當起始物料包括酸性鹵化物及醋酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、庚酸、壬酸等之酐類、酸類、較長鏈羧酸如油酸、亞麻酸及苯乙烯酸。苯甲酸鹵化物或酐為酯化羥基之較佳芳香族，但須知，在本發明之精神及範圍內，其他類似芳香羧酸鹵化物或酐亦適合。為了製備包括上述式 (I) 酯類之較佳組合物，酸性鹵化物或酐，使用時具有式 $R^2 - CO - X$ 或 $Ph - (R^2)_n - CO - X$ ，或 $R^2 - CO - O - CO - R^2$ 或 $Ph - (R^2)_n - CO - O - CO - (R^2)_n - Ph$ ，其中 R^2 及 n 界定如上， X 為鹵素如氯或溴。

本發明之較佳酯化反應通常在溫度高達約 $200^\circ C$ ，更通常為約 $150^\circ C$ ，例如約 $50^\circ C$ 至約 $150^\circ C$ 下進行，並可驅動以完成以形成完全酯類（例如，其中式 1 中低於 5% 基 R^1 為 H，較佳為低於 2%）或在本發明之一些態樣中，當完成所欲低位準酯化作用（例如，其中式 1 中 5% 至約 40% 基 R^1 為 H）時，可停止反應以形成局部酯類。

依照本發明製備之檸檬酸酯組合物可用作塑化劑以形成改質聚合物組合物，其亦形成一部份本發明。例如，依照本發明產生之部份酯類較其對應完全酯類更親水，其親水

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (15)

程度視酯化位準而定。當使用部份酯以物性改質組合物，包括可降解比較親水聚合物如纖維素聚合物（如澱粉）及聚酯聚合物（如聚（乳酸）時，可利用親水性（參照例如，美國專利 5556905）。完全或基本上完全酯類特別用於 PVC 物料之改質（參照，例如，美國專利 4870204；4789700；4711922；及 4824893）。

現參照下列特定實施例詳述本發明。須知此等實施例皆為例示而非限制本發明。

實施例 1

在減壓至液體溫度為 50℃ 及蒸氣溫度為 40℃ (90mmhg) 下，將 4000g 含有 600g 檸檬酸與 40g α -D-葡萄糖於 3360g 城市水中之混合物濃縮，以得 857g 濃縮物。濃縮物係與 500mL 乙醇及 8.63g 對甲苯磺酸結合，混合物在常壓下蒸餾。在蒸餾時，在速率為約 0.8mL/分鐘下加入新鮮乙醇以彌補除去之餾出物。持續蒸餾，直到反應混合物內之檸檬酸濃度達到 1.2% 為止。在減壓下（液體溫度為 110℃，20mmhg），進一步蒸餾除去殘餘乙醇，以得 929g 含檸檬酸三乙酯之濃縮物。在減壓下（蒸氣溫度 168-186℃，0.7mmhg）蒸餾濃縮物（101.5g）以得 87.1g 具有酸度為 0.68% 之 C-2 酯（作為檸檬酸）。

實施例 2

將含 47% 檸檬酸且已處理去除陽離子之發酵培養液（1225g）與 732.6 正丁醇、10g 對甲苯磺酸及 50mL 甲苯結合。在常壓及狄恩·史塔克 (Dean-Stark) 條件下蒸餾混合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (16)

以除水。小心保持液體溫度在120℃以下。在5小時或當除去146mL水後，從反應容器除去樣品，藉滴定法測定其檸檬酸含量。若檸檬酸含量大於1.0%時，加入額外甲苯，持續蒸餾，直到反應混合物之檸檬酸含量低於1%為止。當反應完成時，在減壓下(液體溫度110℃，25-30mmhg)除去過量甲苯及正丁醇。用含水蘇打灰(15-20%)及水處理含檸檬酸三丁酯之濃縮物，以除去未反應之檸檬酸。用漂白劑或碳處理濃縮物可除去不宜顏色。

實施例 3

除了起始培養液已被處理以除去胺基酸以外，重複實施例2之程序，以形成檸檬酸三丁酯產物。

實施例 4

(A)連續攪拌槽反應器之平衡作用：將3個床層容量(約300mL)含1016.4g水，1016.4g檸檬酸、1568.5g正丁醇及20.3g濃縮硫酸之溶液，用蠕動促進泵抽入設有機械攪拌器之500mL三頸式圓底燒瓶內且於油浴內加熱保持在150℃下。在反應器容量達到約100mL後，反應混合物在速率下自反應容器泵抽，以在反應器內保持恆定容量。當反應器平衡時，反應物之溫度達到127℃。在平衡作用時除去之所有混合物被拋棄。

(B)酯化作用：用蠕動促進泵將具有與上述部份(A)之起始溶液相同組合物之溶液抽入平衡攪拌反應燒瓶，在速率0.77mL/分鐘下持續加熱，在速率下除去反應產物以在反應器內保持恆定容量。在反應時，反應物之溫度保持在

五、發明說明 (17)

127℃下，反應物在反應器內之停留時間為130分鐘。將從反應器除去之反應混合物(3618.2g)冷卻，分離成為若干層，除去下層(1076.7g)。用500mL稀釋碳酸氫鈉及3份500mL水洗滌上層(2541.5g)。有機層被蒸餾以除去水及未反應之正丁醇，濃縮物由氣體層析術分析。反應在一次通過CSTR後為完成94.1%，所得檸檬酸三丁酯為99.0%純度。

實施例 5

將含有1016.4g水、1016.4g檸檬酸、1568.5g正丁醇及20.3g濃縮硫酸之溶液加入設有加熱罩之玻璃圓底燒瓶中。將混合物加熱至97℃且回流72小時以得二相反應混合物。反應混合物如實施例4所述般進行。反應在72小時後完成57.1%。

本發明參照其較佳具體例詳述如上。但須知在不脫離本發明之精神及範圍外，可對所示程序作各種改良及添加。該改良及添加希望受保護。此外，所引述文件皆顯示有關技藝之技術水準，各參照其完整性併入，單獨併入供參考並充分說明。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

公告本

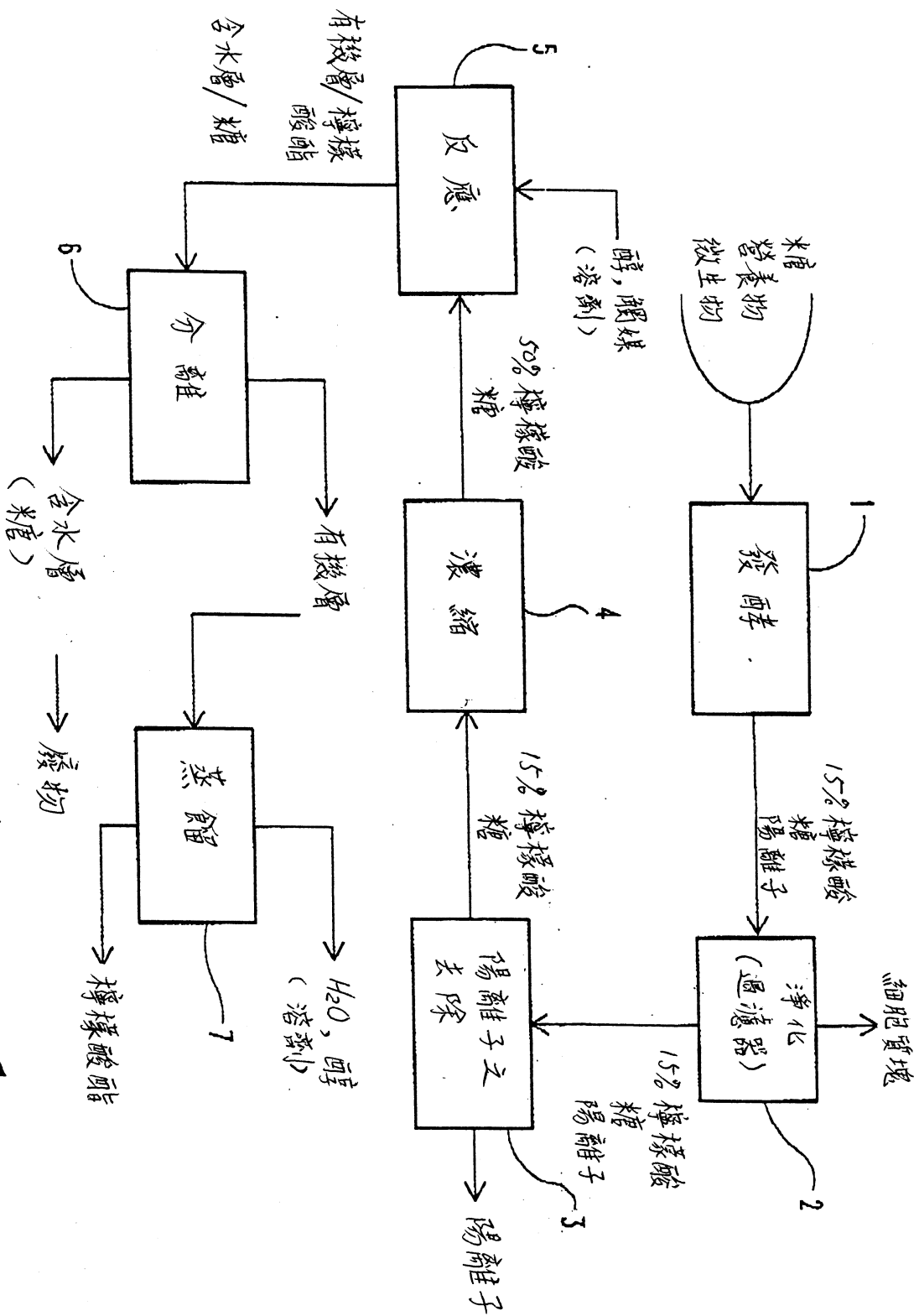


圖 1

申請日期	87.8.7
案 號	87107425
類 別	C ₀₃ C ⁶⁹ / ₀₀

(以上各欄由本局填註)

修正
年 月 日
91.7.12

修正頁

A4
C4
公告本

502017

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	檸檬酸酯之製法
	英 文	PROCESSES FOR PREPARING CITRATE ESTERS
二、發明 創作人	姓 名	(1)愛德華·P·弗拉皮爾 (4)埃里克·F·V·斯克里夫 (2)詹姆斯·E·戴維斯 (5)約翰·T·偉思 (3)馬丁·格倫德慈 (6)坤·偉·邱
	國 籍	美 國
三、申請人	住、居所	(1) 美國北卡羅來納州克納斯維市赤爾夕路 1770 號 (2) 美國北卡羅來納州格林斯波羅市本菲爾德道 927 號 (3) 美國印第安那州印第安那波里市黑鷹路 9017 號 (4) 美國印第安那州綠林塢市懶路 515 號 (5) 美國印第安那州印第安那波里市#B 西湖北道 6052 號 (6) 美國北卡羅來納州格林斯波羅市肯塢路 3801 號
	姓 名 (名稱)	雷利工業公司 (REILLY INDUSTRIES, INC.)
三、申請人	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那波里市北米立第安街 300 號
三、申請人	代 表 人 姓 名	R·D·麥克尼利

裝

訂

線

A7
B7

88年2月3日 修正

五、發明說明(6)

養液在該方法中作為檸檬酸源時，水溶性雜質如鹽、糖及/或其他水溶性有機化合物快速的自檸檬酸酯產物分離。本發明此具體例中之較佳檸檬酸酯為式I者。因此，如上所述，酸鹵化物或酐可與所得檸檬酸酯產物反應以官能化其羥基。

本發明之特佳具體例提供一種檸檬三丁酯之製法。該法包含將丁醇(較佳為正丁醇)與水性檸檬酸反應以形成檸檬酸三丁酯，反應係在足以提供包括含檸檬三丁酯之水相與分離有機相之反應介質之條件下進行。然後有機相自水相分離以回收檸檬三丁酯。

本發明之另一較佳具體例提供由所述方法產生之檸檬酸酯組合物及例如由該檸檬酸酯組合物塑化物性改質之聚合物組合物。

本發明提供改良方法供經濟方式製備檸檬酸酯，適用作塑化劑，可藉該法製備之檸檬酸酯及由該酯物性改質之聚合物組合物。本發明之其他目的、特徵及優點由下述當可更加明白。

附圖之簡述

圖1提供製備檸檬酸酯之本發明方法之概略流程圖。

參考元件編號

- 1 發酵器
- 2 淨化器
- 3 陽離子去除器
- 4 濃縮單元
- 5 酯化反應器

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 檸檬酸酯之製法)

本發明說明以經濟方式製造檸檬酸酯之方法。酯類係藉處理過除去陽離子及其他雜質但含糖之含檸檬酸之發酵培養液之酯化而製備。酯類亦係藉不純水性檸檬酸源與醇反應以提供多相水性 / 有機反應混合物 (其中有機相含酯而水相保持水溶性雜質) 而製備。然後使用液相分離以分離有機相與水相，自產物順利分離雜質，避免水自反應介質之能量過度之蒸餾。

英文發明摘要 (發明之名稱： PROCESSES FOR PREPARING CITRATE ESTERS)

Described are processes for producing citrate esters in an economic fashion. Esters are prepared by esterification of a citric acid-containing fermentation broth having been treated to remove cations and optionally other impurities, but containing sugar(s). Esters are also prepared by reacting an impure aqueous citric acid source with an alcohol to provide a heterogeneous aqueous/organic reacted mixture, wherein the organic phase contains the ester and the aqueous phase retains water-soluble impurities. A liquid phase separation is then used to separate the organic and aqueous phases, conveniently separating the impurities from the product and avoiding the energy-intensive distillation of water from the reaction medium.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A8
B8
C8
D8

91. 7. 12

91. 7. 12
修正本

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

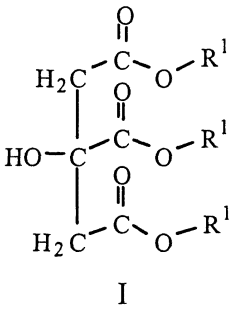
裝

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種如下式之檸檬酸酯之製法



其中各 R^1 ，其可相同或相異，選自 H 、 C_1-C_{18} 脂肪基或脂環基，或 $R^2(OR^3)_m-$ ，其中 R^2 界定如上， R^3 為 C_1-C_8 烷基， m 為 1-15 之整數；及

其中高達約 40% R^1 基一起為 H ，該製法包含：

自產生檸檬酸之發酵提供含檸檬酸之培養液，該培養液含有水溶性雜質；

將該培養液與一種或多種醇類結合；

將該含檸檬酸之培養液與該(等)醇類反應以生成該檸檬酸；

回收該檸檬酸；

其特徵為，在該反應之前將該水溶性雜質之陽離子雜質自該含檸檬酸培養液中去除，及 / 或在該反應期間，當該檸檬酸酯通過有機相時該水溶性雜質仍保留於水相中。

2. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中該水溶性雜質包括陽離子雜質，且陽離子雜質在該反應前藉離子交換法去除。

3. 如申請專利範圍第 2 項之製法，其中在該反應期間，該水溶性雜質含 1% 至 20% 重量之糖。

六、申請專利範圍

- 4.如申請專利範圍第 1 項之製法，其中 (a)該結合產生一含有水相之反應介質，(b)將在該反應間生成之該檸檬酸酯通過有機相以至該水相中分離，且 (c)水溶性雜質被保留於水相中，而該製法包含將含有該檸檬酸酯之該有機相自該水相中分離。
- 5.如申請專利範圍第 4 項之製法，其中該結合包含將該(等)醇、該培養液及酯化觸媒饋入反應器內；該反應包含將該反應介質連續反應以提供包括該酯之反應混合物；且該製法更包含由該反應器中連續排出該反應混合物。
- 6.如申請專利範圍第 5 項之製法，其中該排出步驟高於該分離步驟。
- 7.如申請專利範圍第 1 項之製法，其中各 R^1 ，其可相同或相異，選自 H 及 C_1-C_{18} 脂肪基。
- 8.如申請專利範圍第 7 項之製法，其中各 R^1 ，其可相同或相異，選自 H 及 C_1-C_6 脂肪基。
- 9.如申請專利範圍第 1 項之製法，其中該一種或多種醇類包括正丁醇。
- 10.如申請專利範圍第 1 項之製法，其中該一種或多種醇類包括乙醇。
- 11.如申請專利範圍第 1 項之製法，其中一種醇與檸檬酸反應，該一種醇為正丁醇，而該檸檬酸酯為檸檬酸三正丁酯。
- 12.如申請專利範圍第 1 項之製法，其中一種醇與檸檬酸反應，該一種醇為乙醇，而該檸檬酸酯為檸檬酸三乙酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

六、申請專利範圍

- 13.如申請專利範圍第 1 項之製法，其中該檸檬酸酯在該水相中為不溶性且形成該有機相。
- 14.如申請專利範圍第 1 項之製法，其中該檸檬酸酯為檸檬酸三酯。
- 15.如申請專利範圍第 14 項之製法，其中該檸檬酸酯為檸檬酸三丁酯。
- 16.如申請專利範圍第 1 項之製法，其中該檸檬酸酯為水溶性，該反應介質亦包含不溶水性惰性有機溶劑。
- 17.如申請專利範圍第 4 項之製法，其中該醇類為正丁醇，而該檸檬酸酯為檸檬酸三丁酯。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製