

化工科技叢書

氨基酸工業

—合成與利用—

王思達／蔡英傑譯

化工科技叢書

氨基酸工業

——合成與利用——

王思遠、蔡英傑譯

江苏工业学院图书馆
藏书章

氨基酸工業

譯者：蔡英傑等◇特價三三〇元

出版者：正言出版社
發行者：正言出版社

臺南市衛民街三十一號

本社業經行政院新聞局核准登記登記字號局版台業第0407號

發行人：王 餘 安
印刷者：美光美術印刷廠

臺南市鹽埕7號

中華民國六十六年五月初版

序 言

「有生命存在的地方一定有蛋白質」，這麼說一點沒錯，蛋白質是直接影響及生命現象最重要的物質，我們或者在自身體內由氨基酸來合成各種蛋白質，或者由吃下的食物，攝取蛋白質以維持生命的進行。蛋白質一方面在過治細胞所進行的生命活動變化中，扮演重要活躍的角色，另一方面，有部份蛋白質也是動物的體構成物質或保護物質，其新陳代謝極不活潑。總之，蛋白質確定是和我們人類生活關係最密切，不可缺少的一種營養物質，這些事實，在 19 世紀以前，就已經備受注目，由上述這些事實，我們可以理解何以營養學者及生理學家們，最早即開始研究蛋白質。

構成蛋白質的單位要素是大約 20 種的 α -氨基酸。試想想單單是一條由 100 個氨基酸構成的肽性鏈（peptide），它所可能有的組合型式就已經是一個天文數字了，何況普通蛋白質所帶之氨基酸數目動輒數以千計，其可能之種類更是幾乎無窮，而各個蛋白質特性和形狀的差別，就是反映其化學構造上之不同，換句話是說由其所含氨基酸之種類、數目和綜合順序而決定。如衆所周知蛋白質是三大營養素之一，Rose 等營養學者，首先以一些純粹的氨基酸來進行一系列的研究，而決定了那些是必須氨基酸，而某種蛋白質營養學上的優或劣，就是決定於其所含必須氨基酸的種類為何，及其數量多少。目前我們一致認為雞蛋蛋白質是最近乎理想的蛋白質，因為它所含的必須氨基酸之比例，對於人體堪稱是最為均衡。至於其他被認為營養價值較低的蛋白質，我們知道如果以人工生產之成品，補充其所不足的某些氨基酸，使其氨基酸組成趨近於均衡化時，自然就能夠大大提高其營養價值了，這就是所謂的氨基酸強化。

氨基酸是生命現象基本物質蛋白質的構成要素，其在營養上的地

位，是其他物質所不能取代的，就因為氨基酸在動物體營養上具有那麼重大的任務，所以它才能夠成功的被應用於食品、飼料、醫藥等方面。

日本人多年來就一直非常關心氨基酸的價值，他們可以說是世界上最早生產製造氨基酸工業的國家，而日本氨基酸工業化的迅速成功，可以說具有其歷史規模的必然性。日本氨基酸工業的發展，和其他工業非常的不同，大多數其他的化學工業，都是在明治維新或二次大戰後，才由歐美各國輸入生產技術，再受到歐美科學技藝的刺激才逐漸萌芽，但是氨基酸工業就大為不同了。日本人的飲食生活樣式和歐美人飲食樣式差別很大，而氨基酸工業可說就是源發於日本人這種飲食上獨特的嗜好感覺和調理風味中。明治以前的日本料理是孕育於強烈的宗教戒律中，佛教的戒律中，不准教徒食用動物性食品，特別是畜產食品。所以過去的日本食料中，全部是魚和植物性食品，甚至調味料也在魚和植物性食品中求取，因此他們的料理，就像其傳統的茶道一般，味道在清淡渺茫中，潛藏著複雜性，似乎是經過禪思想之洗禮精煉過。因此之故，日本人的味覺也就特別敏銳。歐美民族的食物調味料，自古來除了鹽、砂糖、醋之外，就是以油和辛辣料為主體。但日本料理傳統的調味，卻是將醱酵製品、海帶、木魚屑、小魚乾、香菇、貝類等憑著經驗混用。“味湯”是日本這種傳統調味法的產品，其獨特的風味困惑了許多外國人士，目前這種“味湯”之呈味成份已經被分離，而且，其化學構造也已經被決定，其相互間的關係也已經明白，不但如此，還已經發展到能夠製造販賣的地步了。

稱為日本三大調味料的乾燥加工魚，大豆加工品以及海帶製品，在食品界的地位相當重要，在乾燥加工魚呈味成份方面的研究，打十多年前就已經發展出一大新的調味料製造工業一次黃嘌呤核苷酸（inosinic acid），現在是化學合成品醱酵法齊頭並進，供應需要。大豆加工品方面諸如以大豆經醱酵製得的醬油或味噌，特別是醬油已成為日本料理調味的主軸。醬油和味噌是受到中國大豆文明之影響，

而發展得到的二大傑作。

海帶在一般調理中常被使用，特別是在日本料理極具意義的“味湯”中，海帶是絕對不可缺少的角色。醬油和味噌之呈味成份，主要是由蛋白質的加水分解產物—氨基酸，以及更進一步分解所得之有機酸所構成。這些氨基酸所具之水和，緩衝作用，可以緩和食鹽的鹹味，而且氨基酸所具之呈味性，也能夠巧妙的配合，而呈現出多種的風味，其中最重要的呈味氨基酸，當然是麩氨酸（glutamic acid）。有趣的是海帶之風味，大部份也是源自於麩氨酸。

1908 年，池田菊苗研究海帶的呈味成份，而發現到大部份是麩氨酸。麩氨酸最早是由鈴木三郎助開始大量製造，這是日本的氨基酸工業，或者也可說是世界氨基酸工業所邁出的第一步。這項工業在日本人天生的味覺嗜好和研究者之熱誠推動下，急速的擴張發展。當初是由麩質（gluten）或大豆蛋白質之加水分解物中分離純化。第二次大戰後，本下等人研交出氨基酸的酸酵製造法，還有味之素公司開發成功的以丙烯晴（acrylonitrile）為原料的 oxo method，加上麩氨酸光學分割技術的進步，使得化學合成法成功的被建立。酸酵法和合成法替氨基酸製造帶來驚人的突變，連帶著價格猛降，相信許多人對之記憶猶新。目前市場上流通的麩氨酸（味精）都是以上述二種新方法所製造的產物。二次大戰後，麩氨酸工業驚人的發展，使大家深深的體會到氨基酸製造，也能和一般化學工業同樣的接受現代工業革命的洗禮，而趨向大型化、自動化、企業化。

日本在二次大戰後期及敗戰後，遭受全國性嚴重的食物危機，一般國民深受蛋白質缺乏症之苦，這一段切身的經驗使得日本人特別關心蛋白質的營養，進而也引起對必須氨基酸製造的關心，使得必須氨基酸的製造成了日本企業有數的幾種工業之一。接著氨基酸又被用在製造醫藥用注射劑（輸液）上，這種氨基酸注射劑都是以各種結晶氨基酸調製而成，其需要的氨基酸種類之多，消費量之大，成了麩氨酸以外之其他氨基酸工業的強力支柱。就是這樣，氨基酸在做為營養素

方面的利用（必須氨基酸、輸液、食品、飼料等），在做為生理作用物質——包括呈味物質——方面的利用（調味料、醫藥以及包括農藥在內的殺菌劑等）。在做為化學物質——以氨基酸的構造性為基礎——方面的利用（界面活性劑、溼潤劑、化妝品、複合氨基酸、肽胜等），氨基酸利用的範圍，正不斷的擴張中。

今後隨著氨基酸生產技術的日新月異，價格定將更為降低，產量大增，更能夠刺激其利用方面的研究熱潮，然後新的需要又將更為促進其生產技術的革新，在互相刺激下，只見其欣欣向榮，氨基酸終將帶動人類整體生活的進步。

日本對初期的氨基酸工業貢獻良多，其生產技術和產量一直能維持極高的水準、除了日本以外，世界各國，所發表關於氨基酸合成法的文獻資料。雖然多得難以盡數，但卻始終不見有關於氨基酸工業的專門書籍問世。某一種氨基酸以什麼方法合成最好呢？面對著雜亂的資料，真摸不著頭緒。本書以氨基酸工業製造法為中心，搜集詳盡的情報，細加檢討，而有系統的介紹給讀者，使讀者能在隨手查閱下，即能知道個個氨基酸，在目前最適當的合成法為何。

氨基酸的製造方法可大別為由蛋白質加水分解物抽取 L - 型天然氨基酸的抽出法，以微生物醱酵生成 L 型氨基酸的醱酵法，以及合成法三大類。以離子交換樹脂，以及由氨基酸（或其衍生物）對各種溶劑溶解度之差異，交相運用，巧妙的由蛋白質分解液中，製造具旋光性的 L - 氨基酸。這種抽出法，以往是氨基酸製造的主流，即使到現在，抽出法仍有其定用價值〔如在洗氨酸（cystine），組氨酸（histidine），白氨酸（leucine）等之製造上〕，但是在醱酵法和包含成功的光學分割的合成法攻擊下，其工業價值已漸次失去了，因此本書對許多具歷史價值的抽出法，全予以省略，請另行參照有關蛋白質化學的專門書籍。另外，各種氨基酸的醱酵製法其基本方法大抵皆大同小異，和各氨基酸之構造無關，醱酵法重要的是醱酵菌種的探索和分離，這和化學方法本質上，完全迥異，而且以醱酵法生產的氨

基酸，包括麩氨酸在內，其種類繁多，如要一一詳述，勢必會佔去相當多的篇幅，所以本書也將醱酵法省略，如果讀者有興趣，則請多多利用氨基酸；核酸集談會編的“氨基酸醱酵”（全二卷，共立出版社發行）

總而言之，本書的重點在於闡述各種氨基酸的工業化學合成法以及氨基酸在各方面的利用現況。第Ⅰ部是合成法之全盤狀況，包括總論，光學分割法^{*}，消旋反應（racemization）以及氨基酸的不齊合成法，合成法各論中則以檢討名氨酸合成法為主體。

第Ⅱ部是利用篇，首先第5章談到氨基酸成品的品質標準，第6章則詳述，其如何被利用，最後一章則站在氨基酸化學特性的觀點，而試著展望其將來利用情形的擴展。

（金子武夫）

執筆者一覽

(按 50 音序)

泉 美治

大阪大學蛋白質研究所

伊藤民生

味之素株式會社 海外第二部

金子武夫

株式會社資生堂 橫濱研究所

白井 忠

日本化藥株式會社 藥品研究所

千畑一郎

田邊製藥株式會社 應用化學研究所

戶井 滋二

味之素株式會社 中央研究所

土岐克之

住友化學工業株式會社 醫藥事業部

吉田良之助

味之素株式會社 商品開發研究所

翻 譯 者

王思達

國立臺灣大學農業化學系

國立臺灣大學農業化學研究所

蔡英傑

國立臺灣大學農業化學系

日本東京帝國大學農業化學研究所

目 錄

第 I 部 氨基酸的合成

1. 總 論	1
2. 光學分割法	21
2.1 物理化學的方法	22
2.2 化學的方法	30
2.3 酵素的方法	36
2.4 生物學的方法	51
2.5 消旋反應 (Racemization)	52
3. 不齊合成法	63
3.1 「不齊合成」的分類	64
3.2 氨基酸「不齊合成法」的適用限界	68
4. 合成法各論	77
4.1 丙氨酸 (Alanine)	77
4.2 β -丙氨酸 (β -Alanine)	83
4.3 精氨酸 (Arginine)	88
4.4 天門冬醯胺 (Asparagine)	93
4.5 天門冬氨酸 (Aspartic acid)	97
4.6 瓜 氨 酸 (Citrulline)	102
4.7 胱氨酸 (Cystine) 與半胱氨酸 (Cystine , Cysteine)	105

2 目 錄

4.8	3.4-二羥基苯丙氨酸 (3.4-dihydroxyphenylalanine, Dopa)	111
4.9	麩氨酸 (Glutamic acid)	125
4.10	麩醯胺 (Glutamine)	137
4.11	甘氨酸 (Glycine)	141
4.12	組氨酸 (Histidine)	146
4.13	羥脯氨酸 (Hydroxy proline)	152
4.14	異白氨酸 (Isoleucine)	157
4.15	白氨酸 (Leucine)	167
4.16	離氨酸 (Lysine)	174
4.17	甲硫氨酸 (Methionine)	189
4.18	鳥氨酸 (Onithine)	203
4.19	苯丙氨酸 (Phenylalanine)	210
4.20	脯氨酸 (Proline)	222
4.21	甲基甘氨酸 (Sarcosine)	226
4.22	絲氨酸 (Serine)	230
4.23	羥丁氨酸 (Threonine)	243
4.24	色氨酸 (Tryptophan)	254
4.25	酪氨酸 (Tyrosine)	271
4.26	纈氨酸 (Valine)	277

第II部 氨基酸的利用

5.	氨基酸的品質	285
5.1	氨基酸的品質規格	285
5.2	氨基酸的公定規格	288
5.3	氨基酸的施光度	293

6. 氨基酸的利用 ..	297
6.1 食品方面的利用	300
6.2 飼料方面的利用	322
6.3 醫藥品、化妝品方面的利用	330
6.4 工業方面的利用	358
7. 由氨基酸的特性展望未來·	369

第 I 部 氨基酸的合成

總 論

一般氨基酸的製造方法計有：

- (1) 由天然所得之蛋白質加水分解物來進行分離操作的方法。
- (2) 醱酵法。
- (3) 化學合成法

等三大類。依據氨基酸種類之不同，分別使用適當的方法來製造。現在，除了特定的幾種氨基酸外，大部的氨基酸主要係利用醱酵法及合成法來進行工業生產。

本書在第四章的合成法各論中，主要將介紹在工業上有意義的各種氨基酸的製造方法，而在本章總論中，只對氨基酸工業的歷史作一簡單的概說，詳細情形則分別記載其要點於各論中。

氨基酸的合成法大致上可分為二大類，即合成氨基酸的一般構造式 RCHCOOH 中的置換基（ $\text{R}-$ ），以及合成氨基酸的共同部分



（ $-\text{CHCOOH}$ ）等二大類。在合成置換基（ $\text{R}-$ ）方面，由於對各



種不同的氨基酸，皆各有其特有的構造之故，因此通常所稱的氨基酸之一般的合成法，應該是限於以共同部分的 $-\text{CHCOOH}$ 之構造的合



2 氨基酸工業

成為目的的方法。無論那一種氨基酸，都是利用其 R- 的種類，可喜的是一般的合成法也有不限於此的，關於這方面的討論，留待各論中再介紹，在總論中所要介紹的，則不考慮置換基（R-）之不同。

在氨基酸的合成上，因為氨基酸為生物體的重要成分，除了甘氨酸（glycine）之外，皆具有不對稱碳原子，在氨基酸的各種用途中，如營養、調味料等許多方面皆與生物體有很密切的關係，因而使用天然型的光學活性體經常是必要的，由於這些原因，所以氨基酸的合成，與光學分割法的開發，具有很密切的關係。任何方法如果不能滿足經濟的意義之要求，則只不過是空想而已。

又因為氨基酸為蛋白質的構成成分，因此合成法與自然界大量存在的蛋白質為原料的製造方法比較的話，合成法須要求在價格方面具有較優越的地位，所以在氨基酸合成的初期階段，由於受到這種限制，在工業上合成法無法被採用。

另一方面，由於生物體內經常合成超過本身的需要量以上的氨基酸、蛋白質等，因此，利用生物體來生產各種氨基酸的方法具有相當大的可能性，醱酵法即為技巧地利用了這種可能性的方法。而且利用醱酵法所生產得到的氨基酸，除了丙氨酸（alanine）醱酵時，經常會有生成大量的 DL 型體之情形，而不能滿意之外，所得到的，完全是天然系的氨基酸，這事實對醱酵法非常有利。醱酵法對於任何一種氨基酸之生產，在原料的限制上，所需原料的種類很簡單，又不論怎樣的場地條件皆可適用，而且醱酵法可以中規模生產的裝置來作許多種目的用途，具有以上種種有利的特徵。但是醱酵法在大量生產時，其規模效益（scalemerit）之產生比較困難，而有其缺點。由於上述醱酵法之各種優點，因此現在工業上合成法經常受到來自醱酵法的壓迫為一項事實。

但是合成法與醱酵法比較起來，合成法雖有種種的限制，但是卻具有在大量生產時，很容易形成規模效益的優點，故能與醱酵法共同

被列爲氨基酸製造工業上的二大支柱。在大規模的光學分割法已經確立的氨基酸，例如麩氨酸（glutamic acid）等的工業合成法，也已具備了與利用醱酵法同樣有利的要素，加以DL型氨基酸，以及在自然界並不存在的廣義的氨基酸之合成時，利用合成法便成爲最爲有利的方法了，以常識來說，如D型氨基酸的製造，除了使用DL型氨基酸來進行光學分割以外，並無其他適當的方法，因此，毫無疑問的，利用合成法來生產乃爲必然之事。

以工業的合成法之最低要求的條件爲：合成過程當中，被廢棄的部分要儘量地減少，而且被廢棄的部分其原來的價格必須不能太高。以這樣的觀點來看各種的合成法的話，在研究室所使用的簡單的方法，是必定不能成爲優越的工業生產方法的。其中最好的例子便是使用acetamido malonic acid之脂類及其衍生物的合成法，在這一系列的合成法中，用來避免氨基的醯基（acyl group）、脂基、以及其分子上的一個羧基（carboxyl group）在合成過程中損失掉。雖然此種合成法的適用範圍非常廣泛，幾乎所有的氨基酸皆可利用此合成法製得，而且其收率也決不會太低，但是因以上所述之理由，這種合成法在工業上並沒有什麼價值。

相反地，由於原料供應上的困難，以及由於收率的偏低，以致目前爲不值一顧的合成法，在利用合成方法的進步，使原料的供應較爲容易，或者利用合成條件的徹底研究開發，使該合成法將來可能會顯露頭角。例如Reppe反應以及Oxo反應等之發現，而使各種醛類（aldehyde）之供應較以往更爲容易，因而導致Strecker法以及Bucherer法具有更廣泛的應用範圍，而這些方法便成爲工業上的合成法了。

在合成操作上，因氨基酸是一種兩性電解質，而且許多氨基酸的代表性製法，經常會用到酸、鹼的加水分解操作，因此這二種條件和其他的有機化合物的合成並不相同，而要求在合成過程中要特別注意和操作。即最終生成物之如何有效地進行脫酸、脫鹼等操作，在工程

4 氨基酸工業

上是經常要留意的。

在氨基酸的生產方面，目前仍有數種是從蛋白質的加水分解物中分離的方法來生產者，這一類的氨基酸可以胱氨酸（cystine）、組氨酸（histidine）等為代表。要生產這類氨基酸的D型光學活性體時，則要先由L型經消旋反應（racemization）而製得DL型混合物後，再利用光學分割法（optical resolution）而獲得D型氨基酸，仍為現在所採用的方法。

如前面所述，在以獲取L型氨基酸為目的時，若使用合成法，因所得產物為DL型混合之消旋體，因此光學分割之操作就成為不可缺少的了。為避免此項操作，由蛋白質加水分解物分離出，或以醱酵法獲得之L型氨基酸，經過化學變換，而得到另一種L型氨基酸的方法，也開始進入氨基酸合成法領域中而被使用。其中之代表性例子，有由L型胱氨酸（L-cystine）經還原而得到L型半胱氨酸（L-cysteine），以及由L型鳥氨酸（L-ornithine）合成得到L型精氨酸（L-arginine）等。

上述情形反過來說，在具有不對稱碳原子時，寧可只在最終階段使用酵素法或醱酵法，來合成氨基酸，而維持其光學活性的方法也有被使用。其中之例子如：由延胡索酸（fumaric acid）以 aspartase 酵素作用而生成L型天門冬氨酸（L-aspartic acid），更有將酵素以如同化學合成法之催化劑般的狀態來使用的，例如將L型天門冬氨酸由酵素作用，脫去 β -羧基（ β -carboxyl group）而生成L型丙氨酸（L-alanine）的合成法。

以上所介紹者，是以天然存在的氨基酸之合成為中心而說明的，在天然界不存在的 α -氨基酸，以及在 α 位置之碳原子上，連接有二個烴基（alkyl group），而沒有連接於 α 位置碳原子的氫原子之氨基酸的合成等，即所謂廣義的氨基酸之製造，毫無疑問的，是非使用合成法不可。又這一類氨基酸的合成，使用這裏所介紹的方法，幾乎都可達到製造的目的。