



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101812004 B

(45) 授权公告日 2012.09.19

(21) 申请号 201010144760.1

(22) 申请日 2005.07.14

(30) 优先权数据

102004038053.8 2004.08.05 DE

(62) 分案原申请数据

200580026591.9 2005.07.14

(73) 专利权人 赢创德固赛有限公司

地址 德国埃森

(72) 发明人 弗兰克·迪布纳尔

克里斯托夫·韦克贝克

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 于辉

(51) Int. Cl.

C07C 323/60 (2006.01)

C07C 319/20 (2006.01)

B01J 31/06 (2006.01)

审查员 韩雅婷

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

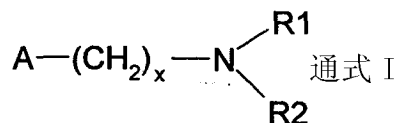
(54) 发明名称

3-(甲硫基)丙醛和 2-羟基-4-(甲硫基)丁腈的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及分别通过甲硫醇与丙烯醛的催化加成以及氢氰酸与 3-(甲硫基)丙醛的催化加成,来制备 3-(甲硫基)丙醛和 2-羟基-4-(甲硫基)丁腈的方法。

1. 制备 2-羟基-4-(甲硫基)丁腈的方法,其中在 a) 异相催化剂和 b) 反应介质的存在下,将氢氰酸与 3-(甲硫基)丙醛加成,其特征在于所述异相催化剂在所述反应介质中不溶,并且所述异相催化剂具有通式



其中, R_1 和 R_2 是氢、链长介于 C_1 - C_{12} 之间的烷基;

R_1 可以与 R_2 不同;

x 是 0-6 的数值;并且

A 是天然或合成树脂。

2. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于通式 I 中的 A 是聚苯乙烯。

3. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于根据通式 I 的催化剂是结合了聚合物的碱,其选自同系的二烷基氨基烷基聚苯乙烯和二烷基氨基大网络树脂。

4. 根据权利要求 3 的方法,其特征在于根据通式 I 的催化剂是二乙基氨基乙基聚苯乙烯、二乙基氨基甲基聚苯乙烯、二甲基氨基甲基聚苯乙烯、二乙基氨基甲基大网络树脂或者二甲基氨基乙基聚苯乙烯。

5. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于所述反应介质是烃、卤代烃、醚或者 2-羟基-4-(甲硫基)丁腈。

6. 根据权利要求 5 的方法,其特征在于所述反应介质是 2-羟基-4-(甲硫基)丁腈。

7. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于其在 0°C - 100°C 的温度下实施。

8. 根据权利要求 7 的方法,其特征在于所述温度介于 20°C - 70°C 之间。

9. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于催化剂与 3-(甲硫基)丙醛的比例介于 0.001-0.02 之间。

10. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于氢氰酸对 3-(甲硫基)丙醛的摩尔过量介于 0.01-10% 之间。

11. 根据权利要求 10 的方法,其特征在于氢氰酸对 3-(甲硫基)丙醛的摩尔过量介于 0.05-1% 之间。

12. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于所述方法是间歇方法。

13. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于所述方法是连续的。

3-(甲硫基)丙醛和 2-羟基-4-(甲硫基)丁腈的制备方法

[0001] 本申请是 2005 年 7 月 14 日提交的国际申请号为 PCT/EP2005/007666, 中国国家申请号为 200580026591.9, 发明名称为“3-(甲硫基)丙醛和 2-羟基-4-(甲硫基)丁腈的制备方法”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及制备 3-(甲硫基)丙醛和 2-羟基-4-(甲硫基)丁腈的催化方法。具体地说, 本发明描述了使用新型加成催化剂合成 MMP 和 MMP-羟腈的方法。

背景技术

[0003] 3-(甲硫基)丙醛 (MMP) 和 2-羟基-4-(甲硫基)丁腈 (MMP-羟腈) 是合成 D, L-甲硫氨酸和甲硫氨酸羟基类似物 2-羟基-4-甲硫基丁酸 (MHA) 的中间体。甲硫氨酸是必需氨基酸, 尤其是用作食品中的添加物。MHA 是较低生物有效性的液态甲硫氨酸的替代物。

[0004] MMP 通过甲硫醇 (Mc) 与丙烯醛 (Ac) 的催化加成来制备。一般, 液态丙烯醛在已经以溶解的形式存在液态 MMP 和催化剂的反应器中与甲硫醇反应 (DT 2320544)。使用气态丙烯醛与甲硫醇也是已知的 (FR 7520183, FR 7917827, WO 97/00858)。甲硫醇与丙烯醛之间的反应可以间歇地或者连续地进行 (US 4, 225, 515, US 5, 352, 837)。作为常规催化剂, 使用有机碱, 例如三级胺, 例如六亚甲基四胺、三烷基胺, 例如三乙胺或者三乙醇胺、苄胺、吡啶, 例如 2-氟吡啶和 4-二甲基氨基吡啶、甲基吡啶、吡嗪、咪唑和烟酰胺, 以及醋酸铜 (II)、甲基硫醇汞和有机过氧化物。

[0005] 已经提到了使用离子交换器 (FR 7520183)。通常, 实际的加成催化剂与助催化剂、有机酸 (例如乙酸、柠檬酸或甲酸) 或者无机酸 (例如硫酸或磷酸) 结合来首先抑制丙烯醛的聚合, 即形成不想要的副产物, 其次通过调节添加的碱增加总体产率。在处理期间催化剂不能回收并且损失。

[0006] 典型的催化剂浓度基于甲硫醇为 0.001-0.005mol%。酸 (典型地是乙酸) 的所需量介于 0.5-50mol% 之间。为了简化 MMP 的制备方法, 可以预混催化剂和酸并且作为溶液添加。催化剂预混物在液态 MMP 反应介质中的浓度通常为 0.2-0.75 重量。在反应完成后, 通过蒸馏从助剂和副产物中分离出 MMP。在通过蒸馏如此制备的加成产物的处理期间, 催化剂预混物损失, 并且取决于沸点, 肯定通过塔底馏出物相或者废气丢弃。原则上, 催化剂或者添加的酸部分可能在蒸馏期间通过塔顶并且污染所需的纯 MMP。

[0007] 通过使用适当的催化剂, 从 MMP 与氰化氢 (氢氰酸) 的反应, 可以制备 MMP-羟腈 2-羟基-4-(甲硫基)丁腈。适当的催化剂是上述也催化甲硫醇与丙烯醛的加成的碱, 例如吡啶或三乙胺。用例如无机酸水解 MMP-羟腈产生 MHA。甲硫氨酸由 MMP-羟腈与碳酸氢铵的反应形成, 同时形成可以由碱 (例如碳酸钾或氢氧化钠) 皂化的乙内酰胺。伴随二氧化碳或硫酸释放出甲硫氨酸。

[0008] 发明目的

[0009] 本发明的目的是提供一种催化方法,其不仅可以进行甲硫醇与丙烯醛的加成,而且反应产物能进一步反应,形成 MMP- 羟腈而不消耗催化剂或者额外的酸。

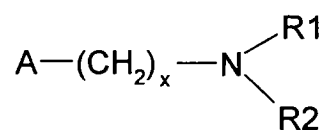
发明内容

[0010] 本发明是制备 3-(甲硫基)丙醛的方法,其中新型催化剂系统可以进行甲硫醇对丙烯醛的加成。另外,本发明还包括一种方法,其中使用所述新型催化剂系统催化 MMP 和氢氰酸之间的反应来形成 MMP- 羟腈。

[0011] 具体地说,本发明是使用在反应介质中不溶并因此不消耗的异相催化剂连续制备 MMP 和 MMP- 羟腈的方法。不需要添加助催化剂,例如有机酸,如乙酸。

[0012] 所述新型催化剂具有通式 (I)

[0013]



[0014] (通式 I)

[0015] 其中, R_1 和 R_2 是氢、链长介于 C_1 - C_{12} 之间的烷基、芳基或杂芳基。 R_1 可以与 R_2 不同。 x 是 0-6 的数值。 A 是天然或合成树脂,例如聚苯乙烯。具体地说,从同系的二烷基氨基烷基聚苯乙烯和二烷基氨基大网络树脂系列中,特别是从二甲基氨基乙基聚苯乙烯、二乙基氨基乙基聚苯乙烯、二甲基氨基甲基聚苯乙烯、二乙基氨基甲基大网络树脂中选择结合了聚合物的碱,尤其是二乙基氨基甲基聚苯乙烯。所述碱已经部分用于固相化学的其它领域 (WO 03/009936, US4, 440, 676) 并且一些是可以商购的。此外,可以从所述树脂,例如 Merrifield 树脂以简单的方法合成特殊的衍生物。

[0016] 因为催化剂在反应产物以及参与反应的物质之一中都是不溶的,所以对于导致足够转化率和选择性的反应可以使用任意所需量的催化剂。为了便于反应进行,即反应物质的计量、原材料向催化剂活性中心的运输和反应热的除去,应该存在催化剂容易溶胀的反应介质。树脂在溶剂中容易溶胀,此时它可以吸收溶剂,其自身质量至自身质量的 5 倍的溶剂。树脂在吸收了溶剂后体积增加。优选地, MMP 或者 MMP- 羟腈本身可以用作反应的基质。但是,也可以使用所有常用的溶剂,其中反应物质而不是催化剂至少是部分溶解的,例如烃、卤代烃或醚。与原材料或产物一起可能形成不想要的副产物的反应性溶剂,例如水、醇和酮是不太合适的并且只能在限制下使用。基于活性中心,在合成 MMP 的间歇实验中, 0.001-0.02, 优选 0.001-0.01, 特别优选 0.001-0.005 的催化剂与丙烯醛的摩尔比是合适的。在反应物质与反应介质连续流过催化剂的连续反应中,每小时丙烯醛质量与催化剂质量的比例 (LHSV 值, $\text{m}/\text{m}\cdot\text{h}$) 介于 0.1-100 之间, 优选介于 1-50 之间, 特别优选介于 5-50 之间。

[0017] 在间歇实验中选择反应介质与丙烯醛的比例介于 0.1-2 之间。在连续方法中,反应介质与丙烯醛质量流速的比例应该介于 0.5-20 之间。为了实现反应物良好的转化率并且实现低的降解,控制使用的原材料的量,使得在反应混合物中维持轻微过量的甲硫醇。基于摩尔,过量应该介于 0.01-1% 之间, 优选 0.05-0.2% 之间。过量的丙烯醛导致高沸点残

余物的形成增加并因此不是希望的。

[0018] 当进行反应时,压力不是个关键的因素。它可以在宽的界限内。但是,因为过度压力可能通过压缩催化剂床而降低其反应性,所以应该避免 10 巴以上的压力。优选地,在大气压下进行反应。

[0019] 可以根据压力和反应介质选择反应温度介于 $-20-100^{\circ}\text{C}$ 之间。在大气压下并使用 MMP 作为基质,介于 $0-60^{\circ}\text{C}$ 的温度,特别是介于 $30-50^{\circ}\text{C}$ 的温度是合适的。高于这些温度,形成 MMP 的选择性下降,而在低于 0°C 时,反应速度太低而不能带来经济效益。

[0020] 在间歇制备 MMP 的情况中,在反应器中装入初始含量的 MMP 和反应介质。催化剂悬浮在该反应介质中。为了使活性中心的可及性最佳,需要在反应开始前,即在第一次使用前使催化剂在反应介质中溶胀。然后,同时引入原材料甲硫醇和丙烯醛。通过适当的内部构件或改造除去反应热。

[0021] 有利的是首先装入大约 10% 的甲硫醇,然后仅继续引入丙烯醛和剩余的甲硫醇。甲硫醇在反应热下溶解在 MMP 中,形成半硫缩醛。如此,在反应期间保证连续过量的甲硫醇。过量的甲硫醇导致更高的选择性,因此使高沸点副产物最少。在充分装入 MMP 的情况中,可以装入所有甲硫醇,并且此后再添加丙烯醛。

[0022] 在完成反应后,从催化剂中过滤出产物,并且如果适当,进一步纯化。如果反应产物 MMP 在反应介质中是不溶的,可以通过相分离从反应介质中分离出该 MMP。催化剂和反应介质可以用于随后的反应中而不用进一步溶胀。当使用 MMP 作为反应介质时,有利地只排出一部分所形成的 MMP,并且保留相应的操作含量与催化剂用于下面的进料。

[0023] 如果粗 MMP 进一步反应,形成 MMP-羟腈,只需通过向包含本发明催化剂的反应介质中添加等摩尔量的氢氰酸即可成功实施。在间歇制备中,为此必须完成丙烯醛与甲硫醇的完全反应。粗 MMP 的纯化不是必需的。

[0024] 在连续反应中,可以向在催化剂床中完成 MMP 的转化的点处添加氢氰酸。具有单独催化剂床的下游反应回路也是可以的。为了避免不必要的副产物,反应应该在过量的氢氰酸中进行。氢氰酸基于 MMP 的摩尔过量应该介于 0.01-10% 之间,优选 0.05-1% 之间。反应温度应该介于 $0-100^{\circ}\text{C}$ 之间,优选 $20-70^{\circ}\text{C}$ 之间。可以使用液态或者气态的氢氰酸。

附图说明

[0025] 图 1 显示了在固定床反应器中使用本发明的异相固相催化剂连续制备 MMP 的示意结构。

[0026] 图 2 显示了在固定床反应器中使用本发明的异相固相催化剂连续制备 MMP 的示意结构,扩展以用于由 MMP 形成 MMP-羟腈的反应,其具有氢氰酸计量并且如果适当还有单独的羟腈反应回路。

[0027] 在图 1 中,中央设备是具有催化剂填充柱和循环泵的固定床反应器。在还包含热交换器的线路中,存在用于引入甲硫氨酸和丙烯醛的计量装置和取出所得 MMP 反应混合物的排出装置。如果反应介质与 MMP 不同,由于连续排出,必须向反应回路中补充相应取出量的溶剂。优选地,在丙烯醛添加的上游进行甲硫氨酸的计量。这就保证了在反应开始时,甲硫氨酸是过量的。但是,与必需的化学计量相反,添加平均轻微过量的甲硫氨酸可能是有利的。过量可以介于 0.01-1% 之间。更高的量不能导致丙烯醛产率的进一步的提高。

[0028] 借助催化剂体积和流速确定反应物在催化剂处的停留时间。优选地,每小时丙烯醛质量与催化剂质量的比例(LHSV值, $m/m \cdot h$) 介于 0.1-100 之间,优选介于 1-50 之间,特别优选介于 5-50 之间。反应介质与丙烯醛的质量比应该在 1-20 之间。控制催化剂处的热量除去,以实现介于 30-50°C 之间的温度。反应在大气压下进行。可以升高压力,但是对于转化速率没有影响。

[0029] 如果制备的 MMP 要进一步反应形成 MMP-羟腈,用氢氰酸计量器或者如果适当用单独的羟腈反应回路,扩展所述结构,如图 2 中所示。

[0030] 本发明方法具有不消耗催化剂或催化剂助剂的优点。这是成本有效的并且持续的。另外,反应产物 MMP 或 MMP-羟腈没有被催化剂或者催化剂助剂污染。这首先会便于产物的处理并且其次在下面由剩余催化剂引起的阶段中使不需要的副反应最少。

[0031] 下文中,将参考实施例更详细地说明本发明。这些实施例只用来举例说明本发明并且决没有认为限制它们的类型和范围。

[0032] 实施例 1

[0033] 1.1 二甲基氨基甲基聚苯乙烯树脂的合成

[0034] 将 5g(4.5mmol) 的 Merrifield resin[CAS 55844-94-5](0.9mmolCl/g)、6.9g(50mmol) 的三乙胺和 200ml 二甲胺溶液(400mmol, 2M 在四氢呋喃(THF)中)加入市售的常规实验室高压釜中。在 85°C 加热混合物 5 小时。

[0035] 在冷却和减压后,通过抽吸通过玻璃料(glass frit)来过滤混合物,并且首先用水洗涤滤饼至无氯化物,然后用 200ml THF 两次洗涤。在 60°C 下干燥的树脂在膨胀后可以直接用于下面的实验。这就制备出 4.8g 的产物,根据 NMR,其中 > 90% 由二甲基苄胺-官能化的树脂组成。除了未反应的苄氯外,还有少量的苄醇官能度。

[0036] 1.2 3-(甲硫基)丙醛的间歇合成

[0037] 在具有滴液漏斗和气体引入的反应瓶中,在 25ml 蒸馏的纯 MMP 中分散 0.5g 二甲基氨基甲基聚苯乙烯树脂(活性大约 18mmol/l MMP)作为进料。使树脂溶胀 1h。在 0°C 下,在 10min 的过程中,然后通入 10g(208mmol) 甲硫醇,其立即溶解,形成 MMP-半缩硫醛。在引入完成后,逐滴加入 11.5g(205mmol) 的丙烯醛,并且进一步在 0°C 下搅拌。在两个小时后,过滤出催化剂并且分析 MMP。这就得出 98% 的丙烯醛转化率和 95% 的产率。在蒸馏粗 MMP 时底部相中的残留为 0.19%。

[0038] 过滤出的催化剂可以直接用于下面的实验而不用再溶胀。使用 10 次没有表现出活性损失。

[0039] 1.3 2-羟基-4-(甲硫基)丁腈的间歇合成

[0040] 对于与氢氰酸的进一步反应,不过滤出催化剂,而是在 30min 的过程中逐滴向 MMP 反应混合物中加入氢氰酸(12.6g, 466mmol, 1.05 当量),同时冷却在大约 35°C 下。在完成反应后,从催化剂中过滤出混合物。这样制备出 62g 纯度 > 98% 的 MMP-羟腈。催化剂重复使用没有导致活性损失。

[0041] 1.4 3-(甲硫基)丙醛的连续合成

[0042] 将先前在 MMP 中溶胀的 4mmol 二甲基氨基甲基聚苯乙烯树脂(相当于 4.4g 干重)装入反应管中。将管式反应器接入用泵加入了纯 MMP 的循环回路中。回路中的容积大约为 5ml。借助另一个泵向反应管中引入丙烯醛上流(upstream)。另外,借助阀可以向系统

中引入液态或气态甲硫醇。随同的热交换器用来加热反应回路至 50℃。为了起动反应,加入 0.25g 丙烯醛 /min 和 0.21g 甲硫醇 /min。在排出点处在大气压下除去加到反应回路中的体积。进料与回路的体积比为 1/5。在大约 30min 后反应处于稳定状态。代表性的粗 MMP 样品分析表明丙烯醛转化率 > 99% 并且 MMP 纯度大约为 93%。

[0043] 从反应回路中取出的 MMP 的量在第二个反应回路中反应,得到 MMP-羟腈。设备和流程相应于上面对于丙烯醛与甲硫醇的反应的说明。催化剂用量为 4mmol, 并且 HCN 的进料速率为 0.12g/min。在排放点处在大气压下取出加到反应回路中的体积。进料与回路的体积比为 1/5, 并且温度维持在 40℃ 下。在大约 30min 后反应处于稳定状态。代表性的 MMP-羟腈样品分析表明 MMP 转化率 > 99% 并且纯度大约为 92%。

[0044] 实施例 2

[0045] 2.1 二乙基氨基甲基聚苯乙烯树脂的合成

[0046] 在具有回流冷凝器的搅拌的瓶中,在 420ml 的甲基异丁酮中悬浮 30g(27mmol) 的 Merrifield resin[CAS 55844-94-5] (0.9mmolCl/g), 30.4g(300mmol) 的三乙胺和 87.8g(1.20mol) 的二乙胺。混合物在回流下保持 6 小时。在它已经冷却至室温后,通过抽吸通过玻璃料过滤混合物,并且用水洗涤滤饼至无氯化物。在 60℃ 下干燥的树脂在溶胀后可以直接用于下面的实验。这就制备出 32g 产物,根据 NMR, 其中包含 > 90% 的三乙基苄胺-官能化的树脂。除了未反应的苄氯外,还有少量的苄醇官能度。

[0047] 2.2 3-(甲硫基)丙醛的间歇合成

[0048] 与实施例 1 中的步骤相应,使 0.5g 的二乙基氨基甲基聚苯乙烯树脂与丙烯醛和甲硫醇反应。

[0049] 在 2 小时后,这就获得 > 99% 的丙烯醛转化率和 > 96% 的产率。在蒸馏粗 MMP 时底部相中的残留为 0.15%。

[0050] 进一步反应形成 MMP-羟腈达到转化率 > 99% 且纯度 > 95%。

[0051] 过滤出的催化剂可以直接用于下面的实验而不用再溶胀。使用 10 次没有表现出活性损失。

[0052] 2.3 3-(甲硫基)丙醛的连续合成

[0053] 与实施例 1 中的步骤相应,使 4.4g(大约 4mmol) 二乙基氨基甲基聚苯乙烯树脂与丙烯醛和甲硫醇反应。

[0054] 代表性的 MMP 样品分析表明丙烯醛转化率 > 99% 并且 MMP 纯度大约 94%, 而在添加了氢氰酸后代表性的 MMP-羟腈样品分析表明 MMP 转化率 > 99% 并且纯度大约 93%。

[0055] 对图片的解释

[0056] (1) 丙烯醛的输入

[0057] (2) 催化剂

[0058] (3) 热交换器

[0059] (4) 循环泵

[0060] (5) MMP 的排放

[0061] (6) 甲硫醇的输入

[0062] (7) 氢氰酸的输入

[0063] (8) MMP-羟腈的排放

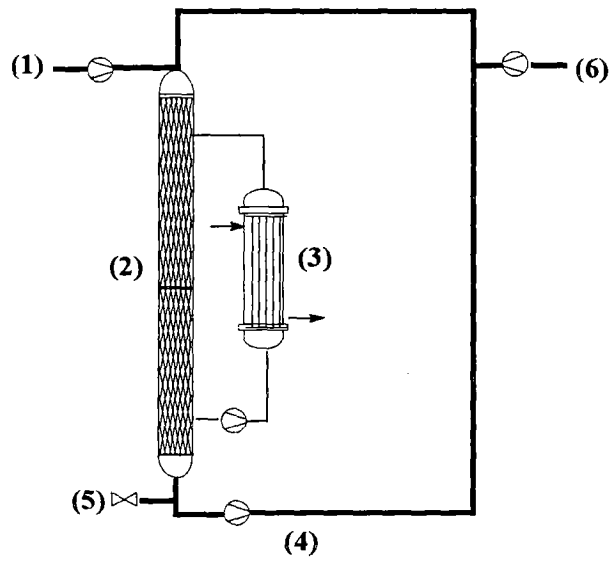


图 1

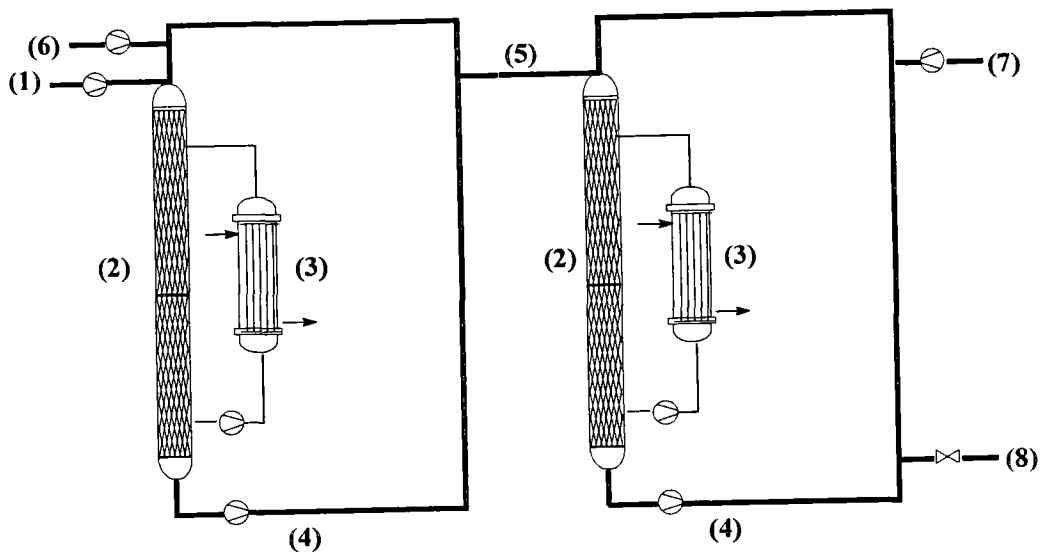


图 2