

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C319/28

C07C319/20

C07C323/52

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95194582.3

[45] 授权公告日 2001 年 8 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1069311C

[22] 申请日 1995.8.2 [24] 颁证日 2001.6.30

[21] 申请号 95194582.3

[30] 优先权

[32] 1994.8.12 [33] DE [31] P4428608.2

[86] 国际申请 PCT/EP95/03068 1995.8.2

[87] 国际公布 WO96/05173 德 1996.2.22

[85] 进入国家阶段日期 1997.2.12

[73] 专利权人 德古萨 - 于尔斯股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72] 发明人 赫尔穆特·祖赫斯兰

福尔克尔·海夫纳

[56] 参考文献

CN85101575 1987.1.10 C07C149/20

CN85101575 1987.1.10 C07C149/20

EP - A - O 142 488 1985.5.22

EP - A - O 330 527 1989.8.30

审查员 陈 矛

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 甘 玲

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图页数 4 页

[54] 发明名称 2 - 羟基 - 4 - 甲硫基丁酸 (MHA) 的制备方法

[57] 摘要

通过液-液萃取或合并液/液与固/液相分离技术, 自 MMP = 氰醇水解得到的混合物中分离 MHA 的方法是已知的。该方法既是耗费大的操作又产生难以处理的废料。该方法的缺点通过用固/液分离的方法将 MHA 分出而被克服了, 该混合物经蒸发, 直至含 MHA 盐剩余物中很少或无水存在, 此时用有机溶剂处理含 MHA 的盐剩余物, 得到一悬浮液, 由此悬浮液中分出固体成分, 直至得到含 MHA 的溶液, 然后将有机溶剂自含 MHA 的溶液中除去, 直至得到 MHA 剩余物, 如若需要 MHA 剩余物中加水调节成混合物。本法除得到可用于市售的结晶性硫酸铵或硫酸氢铵外, 还是用于生产饲料补充剂的方法。

ISSN 1008-4274

权利要求书

1、制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸的方法，其中将氢氰酸加成到甲硫基丙醛，得到甲硫基丙醛-氰醇，用硫酸水解，再从得到的反应混合物中分离出 2-羟基-4-甲硫基丁酸，包括以下步骤：

- (a) 将上述反应混合物蒸发浓缩，得到基本上无残留水的含 2-羟基-4-甲硫基丁酸的盐剩余物；
- (b) 然后，该含 2-羟基-4-甲硫基丁酸的盐剩余物与有机溶剂混合，得到悬浮液；
- (c) 从悬浮液中分出固体成分，得到含 2-羟基-4-甲硫基丁酸的溶液；
- (d) 将有机溶剂自含 2-羟基-4-甲硫基丁酸的溶液中除去，得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸剩余物；

之后，如果需要，在 2-羟基-4-甲硫基丁酸剩余物中加入水使之成为浓溶液。

2、权利要求 1 的方法，其特征是，将所述的反应混合物蒸发，至残余水量相对于 2-羟基-4-甲硫基丁酸的量 $\leq 5\%$ 。

3、权利要求 1 的方法，其特征是，所述的反应混合物中没有残余的水。

4、权利要求 1 的方法，其特征是，所述的反应混合物的蒸发是连续进行的。

5、权利要求 1 的方法，其特征是，所述的反应混合物在蒸发浓缩之前和 / 或蒸发浓缩过程中，进行绝热真空蒸发冷却，在 60°C 或更低的温度下，除去该反应混合物中挥发性的或有气味的成分。

6、权利要求 1 的方法，其特征是，在蒸发所述的反应混合物之前，用氨进行预中和。

7、权利要求 1 的方法，其特征是，在步骤 (a) 中得到的釜底产物是含 2-羟基-4-甲硫基丁酸的盐剩余物，在步骤 (b) 中用丙酮、甲基异丙基酮、甲基异丁基酮、异丙醇、甲苯或四氢呋喃作为有机溶剂进行处理。

8、权利要求 1 的方法，其特征是，在步骤 (b) 中对悬浮液进行过滤，所得

固体成分为纯度 $\geq 99\%$ 的结晶硫酸铵，溶液则为含2-羟基-4-甲硫基丁酸的溶液。

9、权利要求1的方法，其特征是，将溶剂用精馏和/或共沸法从含2-羟基-4-甲硫基丁酸的溶液中分离出来，所回收的溶剂中水含量 $< 5\%$ 。

10、权利要求1的方法，其特征是，甲硫基丙醛-氰醇的水解分两步进行，第一步得到2-羟基-4-甲硫基丁酸的酰胺，第二步得到2-羟基-4-甲硫基丁酸。

11、权利要求10的方法，其特征是，第一步水解甲硫基丙醛-氰醇时，采用60-85%的硫酸，甲硫基丙醛-氰醇与硫酸的摩尔比为1:0.5-1:1.0，温度为20-60℃。

12、权利要求11的方法，其特征是，第一步水解得到的混合物中没有氰醇。

13、权利要求10的方法，其特征是，在第二步水解2-羟基-4-甲硫基丁酸的酰胺时，加入水和另外的硫酸直到化学计量比的上限，温度控制在90-110℃或在回流条件下。

14、制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的方法，其中将氰氢酸加成到甲硫基丙醛，得到甲硫基丙醛-氰醇，再用硫酸水解，并从由此所得的反应混合物中分离出2-羟基-4-甲硫基丁酸，其特征是，将是胶凝状的或固态的含2-羟基-4-甲硫基丁酸的盐剩余物用有机溶剂进行处理，经固/液分离，得到2-羟基-4-甲硫基丁酸。

15、权利要求8的方法，其特征是，以固体形式得到的硫酸铵，如若需要在预蒸发掉残余溶剂和加水成浆状物之后，导入硫酸接触装置以回收硫酸。

16、权利要求1或8的方法，其特征是，所述的反应混合物在蒸发前后不用氨进行中和，而得到固体的酸式硫酸铵，如若需要在预蒸发掉残余溶剂和加水成浆状物之后，导入硫酸接触装置以回收硫酸。

说明书

2-羟基-4-甲硫基丁酸(MHA)的制备方法

本发明涉及一种制备2-羟基-4-甲硫基丁酸(MHA)的方法和用此法制备的MHA的用途。

本发明尤其涉及改良的新型方法,该方法可同时高纯度和高收率地得到MHA和结晶形的硫酸铵或硫酸氢铵,并避免了必须进行处理含盐的废水。

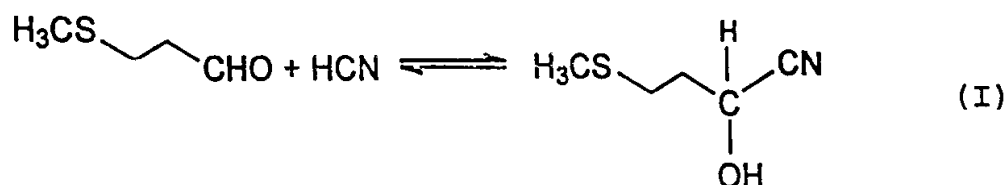
2-羟基-4-甲硫基丁酸(MHA)是消旋形式的必需氨基酸蛋氨酸的羟基类似物,是动物营养的重要添加剂。MHA在家禽养殖业中显示出类似于已知氨基酸的刺激生长的性质。但在动物营养的其它领域中也在增加其重要性。

若MHA主要以水性浓缩液使用时,除含有其单体外,仍有一定量的寡聚物,主要是二聚和三聚线型酯酸。该寡聚物的含量取决于制备的条件和选定的浓度。由于寡聚物的营养价值较小,且因粘度增高对流动性产生不利影响,因而希望其含量尽量地降低。市售的剂型中总含量为88—90%(重量)中寡聚物总量低于20%(重量),优选的低于17%(重量),单体与寡聚物之比为4:1—5:1。

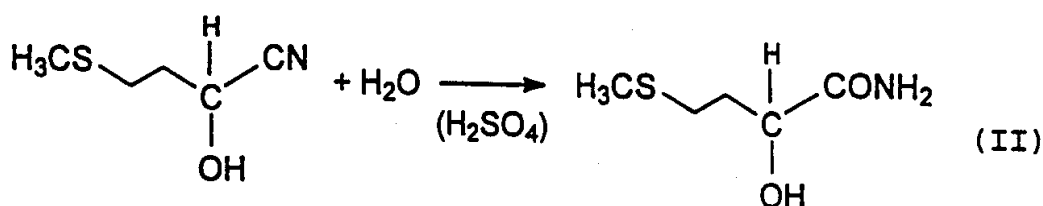
皆知MHA的钙盐和钙铵混合盐用于动物饲料添加剂。但制备这类盐成本高。此外,不易得到粉末状固体以与饲料拌合。而具有低聚的寡聚物游离酸的水性浓缩液较容易。

MHA合成途径由三个反应构成。

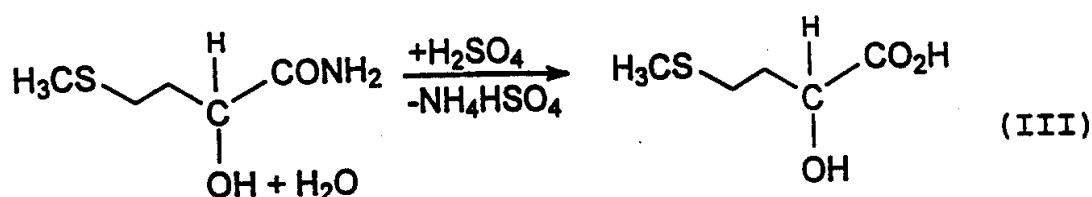
制备MHA的通法是3-甲硫基丙醛与氢氰酸反应生成2-羟基-4-甲硫基丁腈,又称MMP-氰醇或MMP-CH, (方程I):



得到的MMP-氰醇然后与过量的强无机酸反应生成中间体2-羟基-4-甲硫基丁酰胺, 又称MHA-酰胺(方程II):



将其水解生成蛋氨酸羟基类似物(MHA)(方程III):



这些水解作用既可一步也可两步进行。

MMP-氰醇的两步水解法, 叙述于美国专利专利2745745, 2938053和3175000。该文献中, 首先用较低的温度和低浓度无机酸如50-85%硫酸, 使氰醇反应成MHA-酰胺, 然后加入水, 在较高温度下再水解成MHA。用氢氧化钙或碳酸钙处理水解液, 得到MHA钙盐或钙铵盐和副产物硫酸钙, 为了避免无用的副产物的生成, 前述的两个专利中用的水解试剂硫酸量低于MMP-氰醇的化学计量的比例, 例如0.55-0.8:1。英国专利722024叙述了由MHA-酰胺生成MHA盐, 涉及两步操作。

在欧洲专利(0142488(用硫酸), 0143100(用盐酸)中公开的方法也用两步水解法, 得到流体形式的MHA, 为高浓度的水溶液。根据所限定的浓度和温度条件, 经过酰胺阶段与过量的盐酸发生水解反应, 然后用与水部分混溶的溶剂萃取。虽然用此法得到的MHA浓溶液质量和收率都较高, 但在水性液中保留了副产物硫酸氢铵是个问题。关于对它的利用和处理未被述及。

美国专利3773927叙述了用两步水解法水解MMP-氰醇, 不用溶剂得到MHA浓溶液, 其是用过量的盐酸水溶液水解, 然后将水解混合液浓缩, 分出析离的氯化铵。这样得到的MHA浓溶液仍有大量的寡聚物, 且颜色深, 分离出的氯化铵也不纯。

根据美国专利 4 3 5 3 9 2 4 所述的盐酸两步水解法，过量的盐酸用氨或其它碱性物质中和。得到的 M H A 浓溶液略带腐蚀性。铵盐问题仍然存在。为了解决这个问题，美国专利 4 3 1 0 6 9 0 叙述的方法是在用盐酸水解后用精确量的氢氧化钠中和，氯化铵变成食盐和氨。在后来用氢氧化钾处理时，得到 M H A — 钙盐，为基本上是饱和食盐溶液的悬浮液。在固—液分离后，滤液主要用于再回收处理的氢氧化钾悬浮液。用这方法避免了废水处理和对环境污染的副产物的产生。但未述及第二个产物氨的利用和出路。

在专利文献中也述及了一步水解法。根据英国专利 9 1 5 1 9 3 所述的方法得到了 M H A — 钙盐，即用过量的稀硫酸水解 M M P — 氰醇，生成的 M H A 用高沸点醚萃取水解液，然后用氢氧化钙处理萃取液，得到 M H A 钙盐。这种连续的方法在水解步骤所规定的回收水性液，当然会积累无机副产物。

欧洲专利 0 3 3 0 5 2 7 公布了用硫酸一步法水解。它不用溶剂，直接成浓缩的水性 M H A 液，副产物是结晶性硫酸铵，达到市售的标准。为达到此目的，将水解混合液用氢氧化铵中和，过量的硫酸生成硫酸铵，为中性硫酸盐。此时得到两个流体相，然后是分离和浓缩，以获得液体的 M H A 和结晶性硫酸铵。因而各种过滤和回收步骤加以组合，使产品没有损失，也没有含盐的废水。得到的 M H A 其质量类似于用 E P 0 1 2 4 8 8 得到的产品。

不过该无环境污染的方法仍有不利的缺点，如同本发明内容中所证明的该方法的缺点那样，必须用比较高稀释度的硫酸（20—50%），明显比应当用的酸过量，以便使氰醇反应完全。在中和过程中，为避免析出盐，必需用较稀的溶液，以便能够分离两个液体相。此外，分出的硫酸铵很粘稠，有强烈的异味，因而后处理，如洗涤过滤或重结晶都是不可少的，用此法是昂贵的。而且该法的蒸发步骤一如所需要的一与 E P — A — 0 1 4 2 4 8 8 方法相比是耗能量的，此外，用过滤 / 离心进行两次分离处理固体以及在流程图中未列出的硫酸铵干燥都是昂贵和占用设备的。

根据所述的现有技术及这些已知的方法的缺点，本发明的目的是基于所选定的类别，提出另一种制备 2 — 羟基 — 4 — 甲硫基丁酸（M H A）的方法，使在反应产物的处理上尽量简便和便宜，而且同时避免产生不希望有的废料。

下面所叙述的方案是解决该目的和其它未一一列出目的的方法。

自反应混合物中蒸发分离出MHA，得到含MHA的盐剩余物，其残留少量的水或基本上无水，然后用有机溶剂处理该含MHA的盐剩余物，得到混悬物，再自混悬物分离出固体成分，得到含MHA溶液。自MHA液中除去有机溶剂得到MHA剩余物，或者如若需要加入水成浓溶液。按照本发明方法制备的液体的MHA有良好的质量，尤其是避免生成含盐的废水，除了结晶性硫酸铵或硫酸氢铵外，得到的液体MHA中有很少量寡聚物，纯度很高。尤其是用本法制取的液体MHA基本上没有有机杂质。

本发明内容中，自反应混合物分离MHA，优选固/液分离法，为此用水完全或部分不溶的惰性溶剂处理主要是含MHA的盐剩余物。

这个方法明显与已知的方法有区别，已知的或是用液/液萃取（EP 0 1 4 2 4 4 8）自反应混合物（水解液）中分离MHA，或是用组合的液/液与固/液相分离（EP 0 3 3 0 5 2 7）方法分离。上面第一个提及的专利方法没有分离出MHA固体，第二个专利方法在由含MHA的水解液中分离MHA时没有使用溶剂，而本发明方法在自水解液中分离MHA时，既有固体操作，也使用了有机溶剂，这比已知的方法有决定性的优点：除可制备所希望性质的液体MHA外（尤其是寡聚物含量低），还可制备出市售等级的高纯度的两种铵盐（硫酸铵和硫酸氢铵）。

本发明方法与EP 1 4 2 4 8 8相比，一重要优点是不产生含有无机盐因而需处理的废水，对废水的处理是需要花费的；本法与EP 3 3 0 5 2 7比，耗费能量少，设备少，得到的副产物硫酸铵或硫酸氢铵的质量很高，不需要后处理。本发明与已知的EP 3 3 0 5 2 7方法相比，后者在蒸发步骤所耗之能量二倍于本法，严格地讲是1.8倍，而且按EP 3 3 0 5 2 7对盐进行后处理时，还需要能量才能转换成市售标准。

本发明尤其具有的优点是，水解得到的反应液经一步蒸发，加入惰性溶剂，得到基本上或完全无水的反应产物的混合物，此时MHA是溶解的，硫酸铵或硫酸氢铵实际是不溶解的，因而可分开成为含有MHA的液体组分和含有铵盐的结晶组分。

蒸发水解后得到的反应混合物是用技术人员已知的方法进行。

为了尽可能完全地与蒸发后得到的含MHA盐液分开，要尽量使蒸发剩余物中无水。另一方面，要尽可能仔细地选择所需的蒸发条件，以尽量避免对含MHA剩余物的不必要的损害。优选的条件是以终产物MHA计，残留的水量小到例如 $\leq 5\%$ （重量）。尤其优选的是水解后的反应混合物应基本上完全无水。“基本上完全无水”不是说绝对无水。更确切地说，在优选的真空和温度条件下所接受的常规残留的少量水，就可达到基本上无残留水的目的。

本发明方法特点优越之处是，反应混合物的蒸发是连续操作。连续的方法是尽可能用优选的条件，特别是在非常短的时间内将反应混合物在所用的设备中蒸发呈无水状态。为此要考虑本技术领域熟知的设备，例如旋转薄膜蒸发器等。

蒸发的并基本上无水的反应混合物可任选和优选地在蒸去水之前最好在真空下蒸发之前和/或当中进行绝热蒸发冷却，在真空下加热到大约 60°C 或稍低温度，以最后将挥发性的和有异味成分自反应混合物中除去。这些成分可在后来蒸除大部分水时旋分离掉。

此外还有一优点是，水解液即反应混合物在用优选的气态氨处理硫酸后，则或者完全生成硫酸铵，或者部分地中和拟蒸发的尚存在的游离硫酸。这一步可以绕开副产物硫酸氢铵。

本发明方法可以实现大规模生产，在进行固/液分离后，以固体形式得到硫酸铵，如若需要可预先蒸掉残留的溶剂，并加水成浆状物，引入硫酸接触装置回收得到硫酸。

此外，也可不必在用氨预中和或后中和，就蒸发反应混合物，在固/液分离后得到固体硫酸氢铵，如若必要在预蒸发掉残留溶剂和加水成浆状物之后，引入硫酸接触装置回收硫酸。

在进行物料分离（自水中基本上或完全析离出浆状产物并将液体和固体分开）时，要考虑的溶剂有多种，要满足的条件是化学惰性和对硫酸铵或/和硫酸氢铵的低溶解性。适宜的溶剂有与水相混溶、部分混溶或不相溶解的溶剂，可考虑有醚类，如异丙醚、四氢呋喃、二甲氧基乙烷，仲醇如2-丙醇、仲丁醇，酮类如丙酮、甲乙酮、甲基异丙基酮、甲基异丁基酮，芳香烃，如甲苯，氯代烃，如四氯化碳等等。不宜用伯醇、酯和脂族及环脂族烃。从工业方法观点看，尤其适用极性溶剂，且该溶剂具有比较低的沸点和蒸发热，并易于用简单的蒸馏方法回收，

如若需要在精馏或共沸条件下进行。在（部分地）与水相混溶的情况下，还要考虑到溶剂循环使用中水的含量不超过5%（重量）。本发明内容中优选的溶剂是丙酮，甲基异丙基酮，甲基异丁基酮，异丙醇，四氢呋喃和甲苯，尤其优选的是丙酮。也可用上述溶剂的混合物。

本发明方法在蒸发后作为含MHA的盐剩余物是胶冻样物质，加入溶剂后成悬浮液，得到结晶性的盐（硫酸铵或硫酸氢铵）。加入溶剂成为悬浮液析离出的盐经分离，得到含MHA的溶液。可用各种不同的本领域技术人员皆知的固体和液体的分离方法进行这种分离。优选适宜的方法是自然过滤或离心法，结晶并分离出的铵盐必要时用溶剂洗涤，然后干燥。用这种方法得到并处理过的硫酸铵和硫酸氢铵基本上没有有机杂质，纯度为 $\geq 99\%$ ，为市售的级别。

自悬浮液分离开固体成分的滤液或离心液是含有MHA溶液（有机相），按照本发明方法进一步处理以分离得到MHA。这可以经过蒸掉溶剂，必要时用精馏或共沸条件回收溶剂，其中没有水或至多有5%（重量）。为了避免MHA可能的损失，要抽真空，使加热尽可能地减低。

自含MHA溶液经蒸发溶剂得到的MHA已有很高的可供出售的质量。也可任选地在蒸发有机相后在成为浆状的可流动的MHA条件下有控制地加入水，使得到所需浓度的流动的MHA液，浓度大约为85—90%（重量）（无寡聚物）。

此外，本发明方法各步骤蒸发—结晶—过滤/离心—溶剂回收和液体MHA的稀释可连续或间断操作。连续的或间歇的方法需要特别仔细地对产品热处理，由水解结束到必要时用水稀释时，要尽量地使总的MHA停留时间低于60分钟，优选低于30分钟。用这种分离方法还有一特殊的优点：得到大约85—95%（重量）的液体MHA产品，颜色很浅，很好的流动性和热稳定性，而且寡聚物含量较低，以终产物计最多为17%，优选少于15%（重量）。

本发明改良方法的另一方面，是由用硫酸水解MMP—CH的水解反应液中分离MHA。本发明的优选方法是分两步水解MMP—氰醇，第一步得到MHA—酰胺，第二步得到MHA。第一步MHA—酰胺的水解优选60—85%硫酸，尤其优选为65—75%，MMP—CH与硫酸的摩尔比为1:0.5—1:1.0，优选为1:0.55—1:0.95，温度为20—60℃，优选为30—50℃。此时MMP—氰醇基本上生成MHA—酰胺，生成的混合物中基本上并且实际上没有未

发反应的氰醇。

本发明的第一步水解得到的MHA - 酰胺，进而在第二步加入水并任选地再加入硫酸，直到上限的化学计量，温度为90 - 110 °C，优选为回流条件，以便完全将MHA - 酰胺水解成MHA。本发明的两步水解MMP - 氰醇用较高的硫酸浓度和较低化学计量直到最高为化学计量的比例。在第1步水解用的低化学计量（形成酰胺），于较低的温度，缩短的反应时间；在第二步水解，加入硫酸至化学计量的最高限，并于高温反应，以便酰胺完全变成酸。

总之，本发明方法上述的优选实施形式可以用粗品，即加入低化学计量到最高为等当量的比例，除得到液体的MHA外，还得到市售级的硫酸铵或硫酸氢铵，而不形成盐污染的废水，能耗较低并且总消耗也低。

本发明的其他内容是由如下所述的实例说明，并且用图加以说明。

图中，

图1：本发明制备MHA的第一种工艺方法的总图；

图2：本发明制备MHA的第二种工艺方法的总图；

图3：本发明制备MHA的第三种工艺方法的总图；

图4：本发明优选的试验方法的框图。

实施例

实施例1：

2 - 羟基 - 4 - 甲硫基丁腈 (MMP - CH) 的制备

于有pH电极的、可冷却的反应器中，加入513.8 g 99.0 %的3 - 甲硫基丙醛 (4.883 mol)，用三乙胺调节pH 6.2 - 7.5。于32 ± 2 °C下剧烈搅拌和冷却，于30 - 45分钟内通入135.1 g 99.9 %氢氰酸 (4.993 mol)，通入时不断加入三乙胺以维持pH恒定于7.5。

氢氰酸加毕，共消耗1.08 g 三乙胺。撤去冷却浴，再于30 °C搅拌30 分钟。冷却至室温，得到649.6 g 98.6 %的2 - 羟基 - 4 - 甲硫基丁腈。向其中加入85 %磷酸使p H 稳定在2.6。以加入的3 - 甲硫基丙醛计，反应收率99.96 %。

实施例2：

剧烈搅拌下于50 °C下在上述反应器中加入150.2 g 65.3 %硫酸 (1.0 mol)。于此温度和剧烈搅拌和冷却下加入133.1 g 98.6 %MMP - CH (1.0 mol)。于此温度下再反应30 分钟，用HPLC 证明氰醇完全转变成2 - 羟基 - 4 - 甲硫基丁酰胺 (MHA - 酰胺)。然后用95 g 水稀释反应内容物，加热至90 °C并搅拌150 分钟，用HPLC 证明酰胺完全水解成游离酸MHA。抽真空，反应混合物温度降到大约70 °C，进行蒸发冷却。此时大约除去8 g 挥发性成份。得到的溶液用1 mol 气态氨或浓氨水处理，将酸性的硫酸氢铵转变成中性的硫酸铵。然后在尽可能高真空下用旋转蒸发器迅速将水完全蒸发，剩余物用200 g 丙酮处理，此时MHA 在溶液中，不溶性的硫酸铵以结晶形式析出。滤集盐，用25 g 丙酮洗涤，干燥，得到130 g 99.5 %硫酸铵。合并的丙酮滤液于旋转蒸发器中蒸除溶剂，得到的剩余物用大约200 g 水稀释，从而得到大约88 %MHA 溶液，以加入的MMP - CH 计，包括寡聚物在内的MHA 收率为98.5 %。产物为淡黄色，其中二聚体含量11.0 %，三聚体低于2 %。

实施例3 - 8

按照实施例2 所述的方法，分离盐的溶剂不用丙酮，而是如下的溶剂：异丙醇，甲基 - 叔丁基醚，四氢呋喃，乙醚，甲苯，甲基乙基酮和甲基异丙基酮。得到的MHA 和硫酸铵基本相同，二聚体含量大约为10 ~ 13 %，三聚体低于20 %。用四氢呋喃作为分离溶剂时，因为过滤困难需重复洗涤。

实施例9：

按照实施例2 所述，1 Mol 98.6 %MMP - CH 与1 Mol 硫酸反应生成MHA。反应毕，水解不必预先用氨中和，真空蒸发直至恒重。该基本上无水的剩余物用200 g 丙酮处理。得到的悬浮物离心，固体用25 g 丙酮洗涤，干燥。合并滤液和洗液，真空蒸发溶剂，得到148.7 g 油状剩余物，MHA

总收率为99%，用水稀释，得到淡黄色大约88% MHA溶液，其有良好的流动性，和良好的热稳定性。二聚体含量15.1%，三聚体含量低于1.5%。此外，得到113g 结晶性的基本纯净的硫酸氢铵。

实施例10：

在具有强效搅拌和回流冷却的容器中加入80g 98%硫酸(0.8 mol)，用40g水稀释，为65.3%，然后加热到50℃。在良好的搅拌和混合下，30分钟内，加入133.1g 98.6% MMP-CH(1.0 mol)。于50℃再反应30分钟，用HPLC分析表明MMP-CH完全转变为水解反应的中间体。该粘稠混合物用75g水稀释(40.2%)，然后加热至100-120℃。回流煮沸3.5小时后，反应完毕，证明已不存在MHA-酰胺。褐色的溶液于65℃蒸发冷却，此时蒸除约15g挥发性成分。然后通入13.7g氨气(0.8 mol)以中和，快速蒸发使剩余物恒重。得到260g粘稠状反应物，加入200g丙酮，将得到的悬浮液过滤，用丙酮洗涤沉淀两次，每次25g，干燥，得到106g 99.7%的纯净白色硫酸铵。合并的滤液经旋转蒸发至干，得到151g油状MHA浓缩液。用水稀释至含量88%。二聚体含量为13.8%，三聚体低于1.5%。该溶液呈褐色。

实施例11：

按照实施例10所述，1 mol MMP-CH与0.9 mol 硫酸以相同的浓度比(第1步65.3%水性溶液；第2步40.2%水性溶液)进行反应，水解中间产物加热回流(100-102℃)3小时，加入0.9 mol 氨进行中和。加入丙酮以分离产品，按所述方法处理，得到150g MHA，二聚物为16.2% (99.9%总收率)，将该MHA稀释成88%，为褐色溶液，还得到119g 纯净的白色硫酸铵。

实施例12：

按实施例2方法，但第2步水解时间缩短到1.75小时，反应温度提高到100-102℃。加入丙酮分开产品后，得到151g MHA浓缩液，含二聚体为11.0%，三聚体低于2%。稀释成88%后得褐色溶液，其有自由流动性和热稳定性。此外还有129g 纯净的白色硫酸铵，含量为99.7%。

实施例1 3 :

按照实施例2 方法, 用1 . 1 5 M o l 氨气中和, 并将真空蒸发和去丙酮的时间限制在1 5 分钟。MHA 和硫酸铵收率为定量的。MHA - 浓缩液含量9 8 . 0 %, 二聚体8 . 7 %, 还含有2 . 0 % 硫酸铵, 三聚物不再被查出。稀释成8 8 % 有效成分含量, 得黄色溶液, 有优良的流动性和热稳定性。

实施例1 4 :

于3 0 分钟5 0 °C内将3 m o l MMP - C H 加到2 1 6 g 7 5 % 硫酸中, 摩尔比0 . 5 5 : 1 。再反应3 0 分钟后, 氰醇基本上完全转变成由MHA - 酰胺和少量MHA 组成的水解反应液。混合物加入2 4 0 g 水, 使硫酸含量3 5 . 5 %, 不用有机溶剂, 将稀释液分成3 份。

第1 份加热回流1 0 4 °C搅拌4 . 5 小时, 2 . 5 小时后蒸除3 5 m l 水和挥发性物质。反应毕, 按实施例9 所述处理。

第2 份与2 0 g 9 8 % 硫酸混合, 摩尔比为0 . 7 5 : 1 , 硫酸浓度为4 2 . 8 %, 无有机溶剂。然后将混合物加热至1 0 6 °C, 保持回流2 小时, 反应毕, 按实施例9 所述处理。

第3 份与4 0 g 9 8 % 硫酸混合, 与MMP - C H 或MHA - 酰胺的摩尔比为0 . 9 5 : 1 , 硫酸浓度为4 8 . 5 %, 无有机物。混合物然后于1 0 8 - 1 0 9 °C加热回流1 小时, 然后按照实施例9 处理。结果表于下表:

表

No.	总收率 %	MHA单体 %	二聚体 %	MHA酰胺 %	颜色	铵盐* g
14-1	94.0	91.9	4.3	2.9	深褐色	57.6
14-2	96.1	84.7	14.2	1.1	褐色	80.2
14-3	97.6	81.3	16.3	0.1	黄褐色	107.2

* 分离铵盐时，按照14-1~14-3项所述的方法的摩尔比，为中性的硫酸铵和硫酸氢铵。

实施例15：

在反应器中加入1 mol MMP-CH，于25-30℃60分钟内良好搅拌和冷却下加入89 g 75%硫酸(0.68 mol)。再于50℃搅拌60分钟，氰醇完全被反应掉，分析方法未再查出。水解产物用180 g水稀释，于180℃加热回流水解3小时。得到的溶液经真空旋转蒸发，完全蒸干，剩余物与200 g丙酮混合，过滤得到的悬浮液，用丙酮洗涤固体物两次，每次25 g，滤液加热蒸发，得到150 g MHA-终产物，二聚体含量6.5 g，用水稀释，得到87%褐色溶液，同时干燥硫酸氢铵和硫酸铵混合物，得77 g，为纯净白色结晶(98.3%)。

实施例16：

按实施例2所制得及处理的水解液，加入68 g 25%氨水，加热，得到43 g产物混合物，其组成如下：33.5% MHA，7.5%二聚体，29.3%硫酸铵和37.1%水。该混合物于90℃真空浓缩，至重量达大约300 g，此时二聚体含量只为7.6%。混合物与290 g甲基异丁基酮(MIBK)混合，于88℃共沸蒸馏出剩余的水(~21 g)，得到的悬浮液按照实施例2所述方法处理。得到148.7 g MHA，含二聚体8.9%，三聚体低于1%，另有131 g纯净白色硫酸铵。MHA经稀释成浓度88%，为淡黄色溶液，有优良的流动性和良好的热稳定性。

实施例17：

按照实施例2方法将10 mol MMP-CH和同摩尔量硫酸加入到有搅拌的容器内并反应。粗水解物于大约65℃真空蒸发冷却，蒸除80 g挥发性成分。然后用10 mol 25%氨水中和。得到的溶液真空下连续加热(Sambay蒸发器)，该蒸发器安装回流冷凝器和蒸馏液收集器，以及两个冷却的有搅拌的交换贮存器。于90℃/80毫巴蒸除水，这样控制产品的加入，即流出的浓缩液只含有最低的残留水，低于1% (用卡尔-费舍尔滴定法控制)。剩余物置于

有等分量的丙酮的贮罐中，直至有相同的高度，同时不停地搅拌所得到的悬浮液。各个组分于实验室用杯式离心机中分离固/液相，离心物用少量丙酮洗涤，蒸发，干燥。在母液贮存器中流出的离心液连续地经交换器和浓缩导管进入薄膜蒸发器内，真空蒸除溶剂。剩余的浓缩液在搅拌和冷却下与比例量水相混于贮罐中，直到终产物浓度达88%。各个组分于储液器中合并，混匀。产物处理毕，MHA含量98.8%，其中二聚物11.5%，三聚体1.8%，硫酸铵0.4%，为88%浓度的黄色溶液。以结晶性硫酸铵计收率为95.5%。

本实施例所述的MHA和硫酸铵及硫酸氢铵的制备方法作为工业方法的主要制备图于图1中叙述。

在实施例2和17叙述的目的产物的连续加工方法中，其主要设备的工业装置并于图1表示，解释如下：

于第一个搅拌反应器1中加入大约65%硫酸，加入化学计量等比例或略过量于硫酸的MMP-氰醇，于50℃下反应生成MHA-酰胺，反应热经过外冷却循环系统而导出。氰醇完全转化毕，将混合物放到第2个搅拌反应器2中，将硫酸稀释到大约40%浓度后，于大约95℃水解MHA-酰胺成MHA酸，并基本完成。将混合物导入搅拌反应器3，它是后反应器和缓冲器。将混合液连续于真空下进入组合罐器内，该罐器是由分离器4a和放大罐4构成，于此处将混合物冷却到大约70℃，同时将挥发性杂质和一定量水蒸出，以气态或冷凝形式导入燃烧炉内。蒸发毕，混合物进入搅拌贮器5中，在其中通过pH值控制连续加入氨水直至中和硫酸完全生成硫酸铵，再将混合液供入于真空下并装有转子的薄膜蒸发器6中，后者与浓缩系统6a和8相连。于大约90℃真空下将浓度液迅速蒸发浓缩去水，直至剩余物呈凝胶状，此时以MHA+寡聚物计，剩余水含量大约≤5%。剩余物用溶剂如丙酮处理，置于交换装置7a和7b中，此时硫酸铵结晶出，而MHA仍在溶液内。产物与溶剂的比例以生成的悬浮液可搅动为限。若用丙酮，比例为1:1.5-2.0。悬浮等分液间歇地导入离心机9内，将固-液分开，并用溶剂洗涤固体。

将得到的滤液合并后，或为了回收剩余的溶剂再进行蒸发（图内未列出）。将由母液和洗液组成并从贮罐10中泄出的滤液供入带有相应的外部设备的薄膜蒸发器中，然后于80-90℃迅速蒸发溶剂，必要时进行分馏，以避免水的污染。蒸出的溶剂于冷凝器11a中液化后，导入贮罐13中，再经过相应的排泄管进入循环使用。自蒸发器中蒸发成几乎完全无水的剩余产物，在冷却下加到两

个含规定量水的搅拌贮罐1 2 a 和1 2 b 中，直至终产物含量大约为8 8 -9 0 %，再送到贮罐内。在蒸水阶段蒸发的、并于冷凝器8 中液化的并在贮存在罐8 中的水性浓缩液可用于第一步和第二步反应稀释硫酸，以减少废水和少量由洗液带来的剩余物。

实施例1 8：

按照实施例2 所述的通法，每批水解MMP -CH 为1 0 摩尔量，蒸发冷却温度到6 5 °C。得到的终产物按实施例1 7 所述的方法按照图2 的流程进行操作，用甲基异丁基酮 (MI B K) 分离产物。

在搅拌容器1 中连续用2 5 %氨水中和，加热到大约7 0 °C (重量: 4 3 5 0 -4 5 5 0 g，组成: 3 2 -3 4 %MHA，2 9 -3 0 . 5 %硫酸铵，其余为水)。进入薄膜蒸发器2，于9 0 °C/ 8 0 毫巴迅速蒸发浓缩，其中大约占总量8 0 -9 0 %的水被蒸掉，然后通过冷凝器3 进入装置4 中。仍保留水的浓缩液用按重量1 :2 比值于设备5 a 和5 b 中加入MI B K，加入时搅拌并冷却。得到的混悬液连续进入第2 个薄膜蒸发器5 (S a m b y) 内，于7 0 -7 5 °C 真空下共沸脱水。流出的凝胶样产物混合物在冷却的装置6 中，于MI B K 中不断地搅拌补充蒸发损失的MI B K。得到的悬浮液经适当的泵出装置分次进入到离心机9 中。离心得到的、并经MI B K 洗涤的结晶放入贮桶中以备以后的干燥。在滤液罐1 0 中合并的滤液连续地在薄膜蒸发器1 1 中蒸发，真空蒸出溶剂。流出的剩余物进入装置1 2 a 和1 2 b 中，用水稀释至浓度为8 8 %。调整好浓度的溶液于贮罐中合并并搅匀。以MHA 和硫酸铵计，收率为9 9 %，MHA 二聚体含量1 0 %。该MHA 溶液为淡黄色液体，有良好的流动性和热稳定性。在相分离器8 中共沸除水得到的MI B K 与经冷凝器1 3、1 4 回收的主流合并，再重新循环使用，得到水饱和的MI B K (-2 %水)。

在相分离器8 收集的水相于分馏柱1 5 中真空蒸馏，除掉剩存的MI B K，共沸蒸出的MI B K 由柱1 5 进入薄膜蒸发器5 的冷却系统7 和8 中。

图3 是本发明方法用任选的溶剂进行操作的简化工业流程图。所用的名称的含义与图1 和2 相应名称的含义相同。

实施例1 9：

按照实施例1 8 的方法，但分离产品用如下的溶剂：1 . 甲基异丙基酮；2 . 乙基正戊基酮；3 . 乙酸异丁酯。产率和产品性质与上述各例的基本相同。

实施例2 0 :

按照实施例1 8 的方法，但分离盐与MHA 混合物所用的溶剂是甲基叔丁基醚，在蒸馏溶剂时于图2 的蒸发步骤5 , 1 1 , 1 5 中用常压蒸馏，结果与实施例8 相当。

实施例2 1 :

在搪玻璃、双夹层的搅拌反应器上安装回流冷凝器，它外有连接真空泵的废气洗涤器，反应器中加入1 5 0 升去离子水和3 0 0 k g 9 8 % 硫酸 (3 . 0 k m o l) , 使混合。然后在剧烈搅拌下加入4 0 8 k g 9 6 . 5 % MMP - CH₃, 使反应温度5 0 - 5 5 % , 夹层用冰盐浴将反应热导出。加毕，再反应3 0 分钟，使氰醇反应完全。水解中间体混合物基本由酸酰胺MHA - 酰胺组成，加入3 6 0 升去离子水以稀释，9 0 °C加热搅拌3 小时。反应完全后不再能检查出MHA - 酰胺。除去冷却浴，抽真空，于3 0 分钟内经蒸发冷却使温度降至6 5 °C，除一定量水外，同时有少量挥发性有机物被蒸除，大约蒸出3 6 k g , 后者在废气洗涤器中被吸收。

该吸收的液体于p H 9 下同过氧化氢去毒和去嗅，进入废水网络中。蒸完后，将1 1 7 2 k g (9 6 0 升) 水解溶液加热，其中含有3 7 . 9 % MHA (含有寡聚体) , 2 9 . 4 % 硫酸氢铵和3 2 . 5 % 水。将此溶液泵入6 5 °C测量容器中，并由此连续地进入薄膜蒸发器中，其装有刚性叶片的转子，加热表面为1 . 0 m² , 其上连接冷凝器和真空装置。以最大可能的蒸出速度于9 0 °C/ 8 0 毫巴蒸发，直至剩余物中水的量低于0 . 5 % 。流出的浓缩液泵入到被冷却的有搅拌的容器内，其内装有半体积的丙酮。此时硫酸铵盐沉淀出。固体完全形成后，生成的混悬液分次地加入到离心机内离心，同时将丙酮液再置于水平控制的搅拌贮罐内。由贮罐中的离心液中流出的滤液连续进入加热表面为0 . 5 m² 的薄膜蒸发器内，于8 0 °C/ 1 6 0 毫巴下蒸出溶剂。流出的浓缩液泵入冷却的搅拌贮罐内，其中已放入计算量的水，使终浓度为8 8 % MHA 。每当最后压榨和离心后，再用丙酮洗涤过滤设备，压干以便以后的干燥。用食盐水冷却的冷凝器蒸馏冷凝的以及在干燥盐时回收的丙酮，含有水低于0 . 2 % , 不必精制再用于进行补加。

循环处理毕, 得到4 4 2 k g (9 8 . 1 %) 的MHA 总量, 含二聚体1 3 . 8 %, 三聚体2 . 6 %, 硫酸盐0 . 2 %, 浓度为8 8 %, 为黄褐色溶液。此外还分离出3 4 2 k g (9 9 %) 硫酸氢铵。通过在硫酸接触装置中的热裂作用, 可回收大约2 8 5 - 2 9 0 k g 硫酸 (1 0 0 % 浓度) 。

实施例2 1 所述的半工业化规模的方法是有代表性的大规模地批量制备和连续处理任选的溶剂 (优选为酮类) 的方法, 此时不必预先的中和作用, 得到的硫酸氢铵用于在密闭的硫酸接触装置中回收硫酸并形成含氮物质。

说明书附图

物

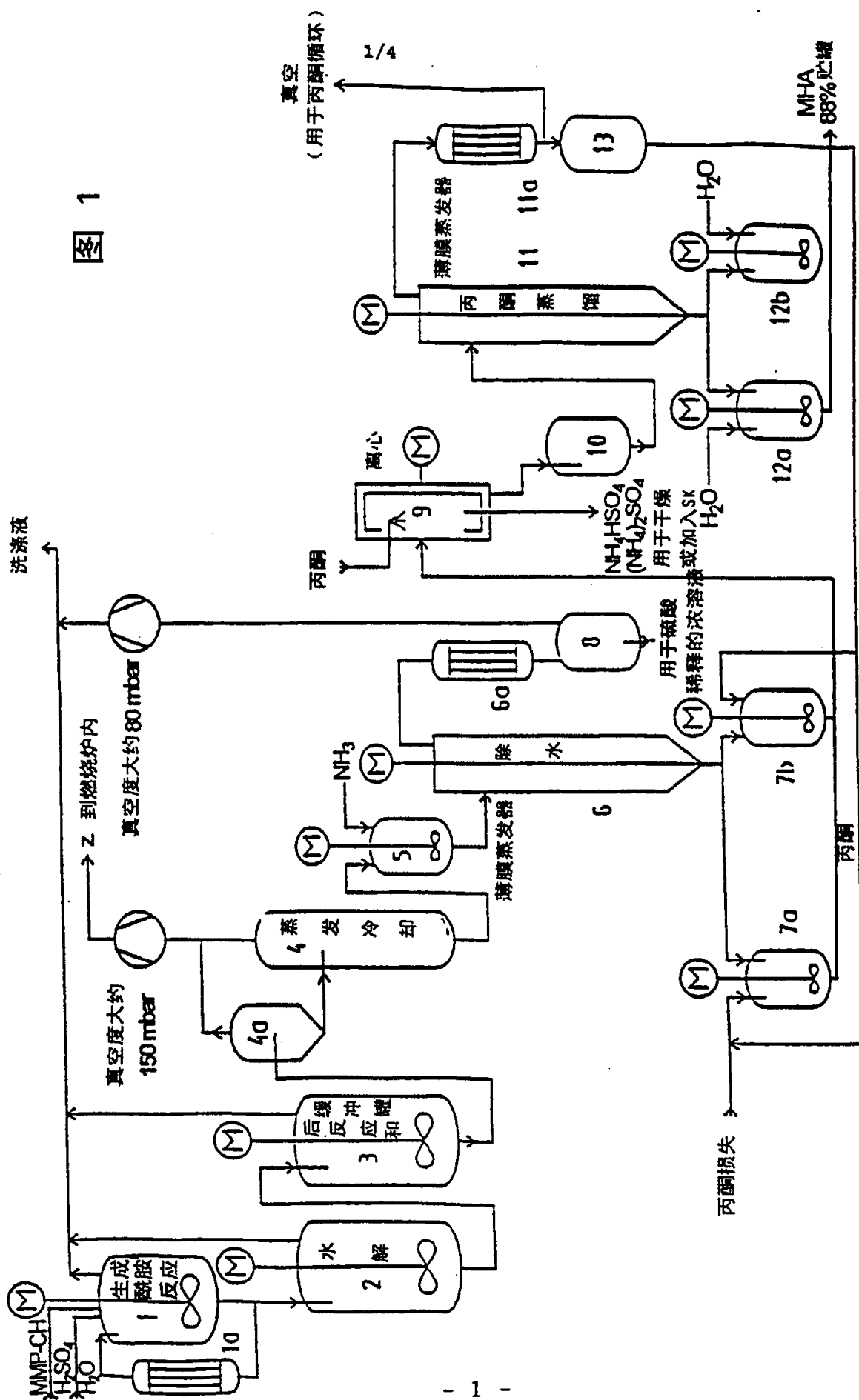


图 2

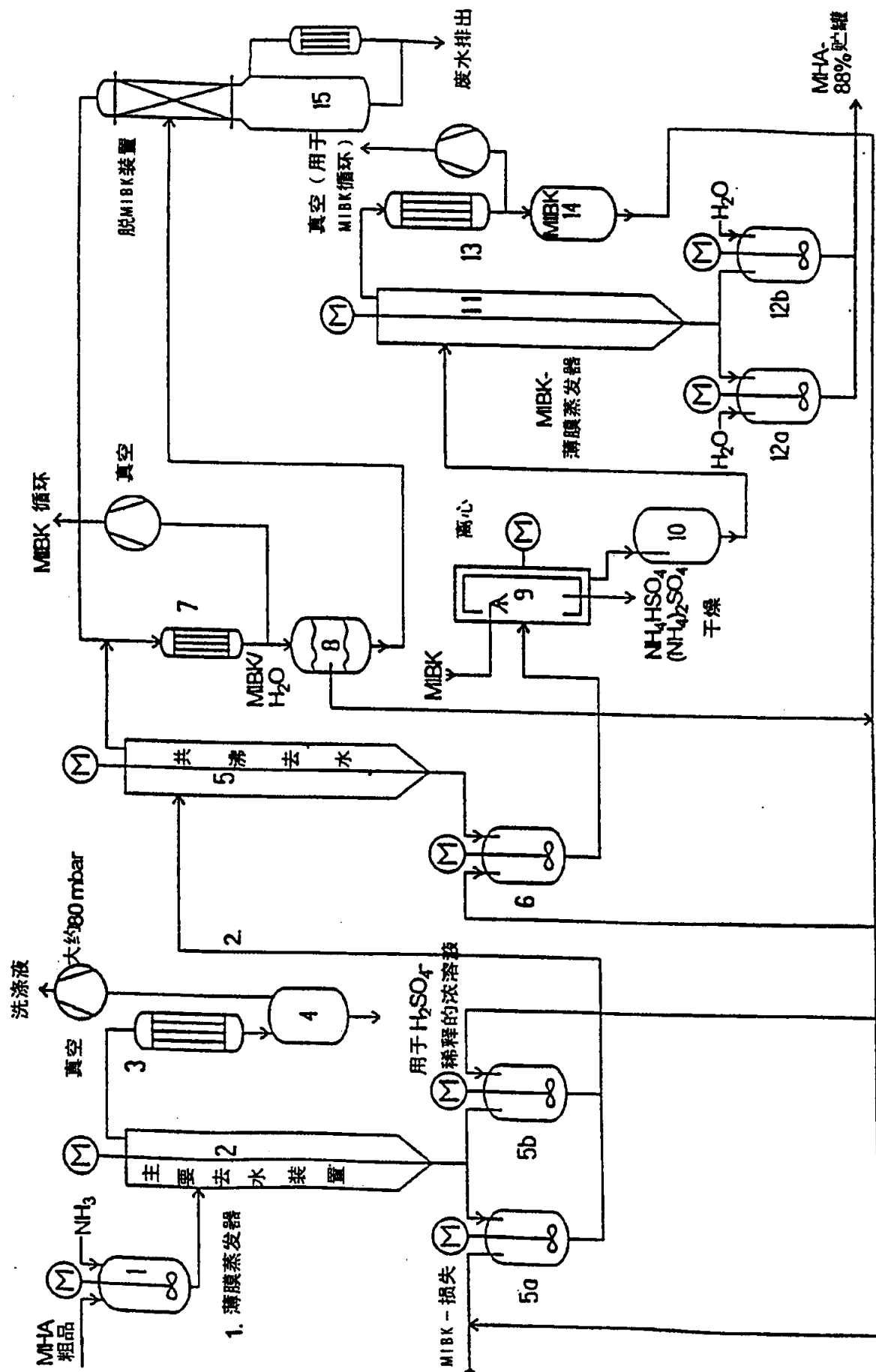


图 3

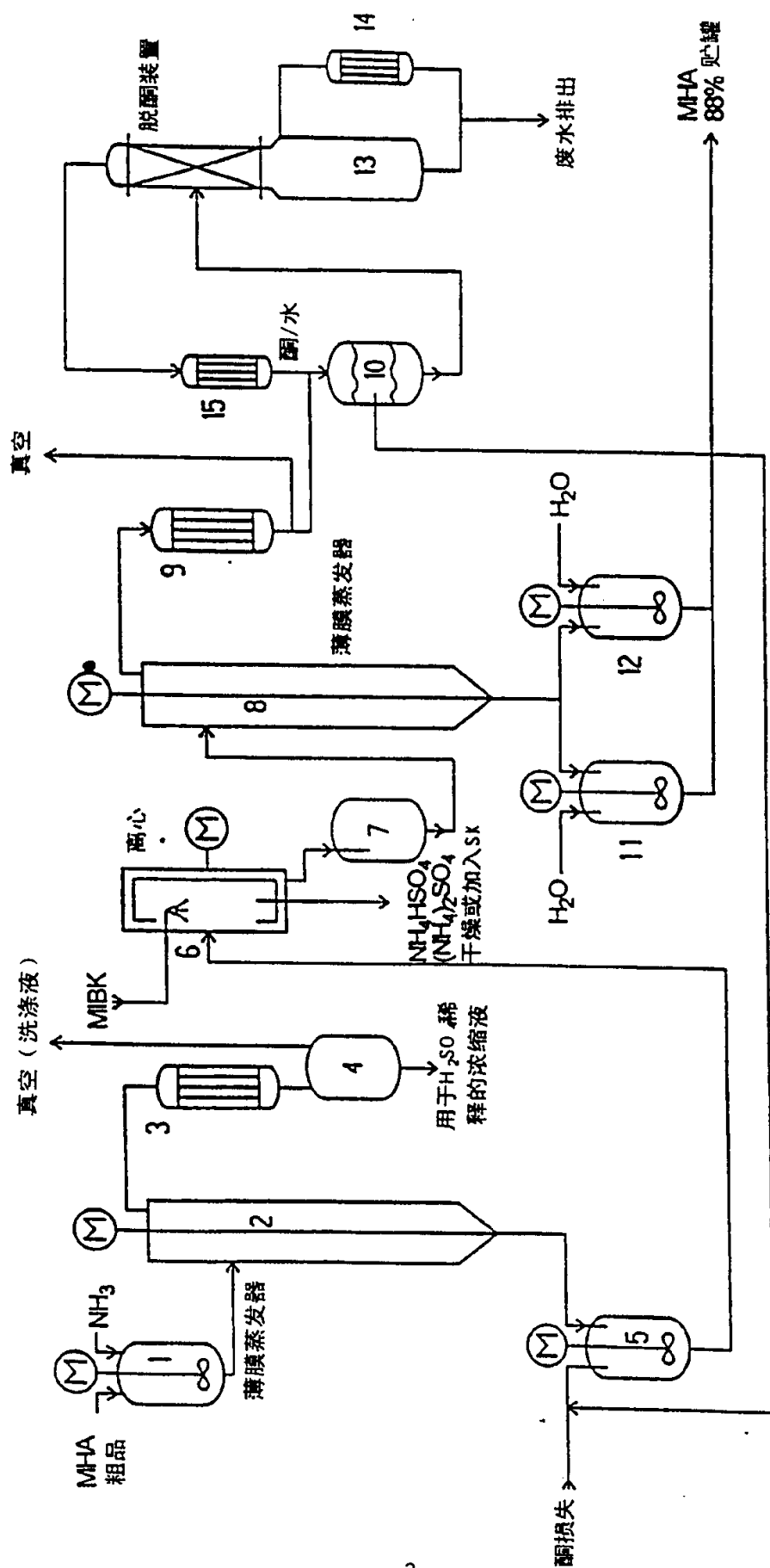


图 4

