



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1984884 B

(45) 授权公告日 2011.01.19

(21) 申请号 200580023958.1

007C 323/52 (2006.01)

(22) 申请日 2005.07.12

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

102004041250.2 2004.08.26 DE

CN 1205688 A, 1999.01.20, 说明书的 2 页, 权利要求 1.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2007.01.16

CN 1189819 A, 1998.08.05, 说明书第 3 页第 1 段, 实施例 22.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2005/007530 2005.07.12

审查员 邢维伟

(87) PCT 申请的公布数据

W02006/021268 DE 2006.03.02

(73) 专利权人 赢创德固赛有限公司

地址 德国埃森

(72) 发明人 亚历山大·默勒

汉斯-阿尔布雷希特·哈塞伯格

哈拉尔德·海因策尔

福尔克尔·黑夫纳

(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 319/20 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

2-羟基-4-甲基硫代丁酸的制备

(57) 摘要

本发明涉及 2-羟基-4-甲基硫代丁酸的制备方法, 其中在所述方法的不同步骤中使用特殊的合金钢和 / 或镍合金。

1. 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酸的制备方法, 其中通过氢氰酸对 3- 甲基硫代丙醛加成获得的加成产物 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁腈经由中间体 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酰胺与硫酸反应, 其特征在于由 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁腈得到 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酰胺的反应以及随后转化成 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酸的反应在对于所用反应介质耐腐蚀的并且由合金钢和 / 或镍合金制造的反应容器中进行, 上述所用的材料在 $\leq 60^{\circ}\text{C}$ 的温度下具有 $< 0.06\text{mm p. a}$ 的材料损失率, 和 / 或在 $\leq 110^{\circ}\text{C}$ 的温度下具有 $< 0.1\text{mm p. a}$ 的材料损失率, 和由 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁腈得到 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酰胺的反应在由选自 2.4602、2.4605、2.4856 和 1.4562 的材料制造的反应器、热交换器、泵和管线中于 $\leq 60^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于所述反应器、热交换器、泵和管线由材料 2.4602 制造。

3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于所述反应器、热交换器、泵和管线由材料 2.4605 制造。

4. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于所述反应器、热交换器、泵和管线由材料 2.4856 制造。

5. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于所述反应器、热交换器、泵和管线由材料 1.4562 制造。

6. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于由 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酰胺得到 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酸的水解阶段在由材料 2.4605 制成的反应器和热交换器中于 $\leq 110^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行。

7. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于由 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酰胺得到 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酸的水解阶段使用材料 2.4602 或材料 2.4605 的管线于 $\leq 110^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行。

8. 根据权利要求 7 所述的方法, 其特征在于使用材料 2.4605 的管线进行所述方法。

9. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于由 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酰胺得到 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酸的水解阶段使用材料 2.4819 (Hastelloy C-276) 或 2.4605 的泵于 $\leq 110^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行。

10. 根据权利要求 9 所述的方法, 其特征在于使用材料 2.4819 的泵进行所述方法。

2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酸的制备

技术领域

[0001] 本发明涉及 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酸的制备方法,其描述了用于各个过程阶段所使用的特定材料。

背景技术

[0002] 营养提高的饲料添加剂现今是动物营养必不可少的成分。它们用于食品供应的更好利用、促进生长并且促进蛋白质的形成。这些添加剂中最重要的一种是必需氨基酸甲硫氨酸,它作为最重要的饲料添加剂在家禽饲养中占据了重要位置。但是,所谓的甲硫氨酸替代品,例如甲硫氨酸羟基类似物 (methionine hydroxy analogue) (略作 MHA) 在该领域中也具有不可忽视的重要性,因为它们具有与该公知的氨基酸相似的刺激生长的性质。

[0003] 外消旋形式的 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酸是长期公知的甲硫氨酸的替代品并且主要用作动物营养,特别是家禽饲养中的饲料添加剂。可以使用这种 MHA 代替甲硫氨酸,并且同样提高了家禽胸部肉的产量。此外,它还以其钙盐的形式在药理学上用于治疗肾功能不全。

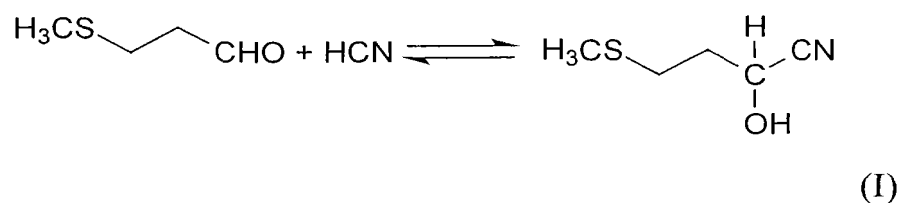
[0004] MHA 通常以含水浓缩液的形式使用,除了单体之外,它们还包括一定含量的低聚体,主要是二聚和三聚直链酯酸。这些低聚体的含量取决于制备条件和所选择的浓度。

[0005] 通常公知的是通过氢化并在硫酸介质中连续水解 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁腈可以连续或者间歇地制备 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酸。

[0006] 例如,如下所述根据 EP-A-0 874811,但非唯一性地进行合成:

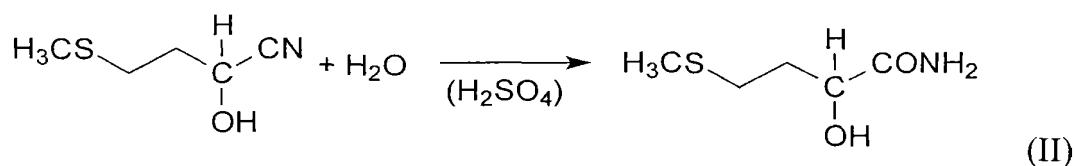
[0007] 制备 MHA 的一般方法从 3- 甲基硫代丙醛,也称作甲基巯基丙醛或 MMP 开始,它与氰化氢反应,得到 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁腈,也称作 MMP- 羟腈或者 MMP-CH (方程式 I)

[0008]



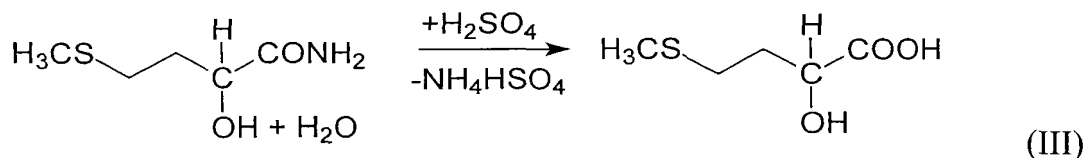
[0009] 然后,常规地用强的无机酸,例如硫酸或盐酸水解所形成的 MMP- 羟腈,经由 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酰胺,也称作 MHA- 酰胺的中间阶段 (方程式 II)

[0010]



[0011] 得到甲硫氨酸羟基类似物 (MHA) (方程式 III)

[0012]



[0013] 这种水解可以在一个或者两个阶段中进行,将“阶段”理解为对于 MMP-CH 的水解添加一次或者两次无机酸和 / 或水。

[0014] 因此,举例来说通过如下步骤进行 MMP-CH 的水解:在第一个阶段用 60-85 重量% 浓度,优选 60-80 重量% 浓度的硫酸,在 MMP-CH 与 H_2SO_4 的摩尔比为 1.0 : 0.5 至 1 : 1.0, 优选 1 : 0.6 至 1 : 0.95 下,在 30-90℃,优选 50-70℃ 的温度下水解 MMP-CH 来制备 MHA- 酰胺。通过这种步骤从 MMP- 羟肟形成 MHA- 酰胺,此外所形成的混合物基本上不含未反应的 MMP- 羟肟。水解基本上定量地进行。在第二个阶段,加入水而不另外添加 H_2SO_4 (例如获得的硫酸浓度 < 40%) 下,在不高于 140℃,优选 ≤ 110℃ 的温度下水解 MHA- 酰胺。

[0015] 另外,描述了其它的方法,通常它们仅在下游过程有所不同。因此,JP-B-7-97970 的说明书描述了从与甲基异丁基酮的反应混合物中萃取 MHA。EP-A-863 135 描述了向水解溶液中添加硫酸氢铵的另一种方法。在反应后,添加与水不混溶的有机溶剂,结果 MHA 浓缩在有机相中。此外,还公开了为了沉淀出相应的硫酸铵可以向水相中添加与水可混溶的有机溶剂。

[0016] 举例来说,在 US 4,912,257 或 EP-A-1149073 中描述了不使用有机萃取溶剂获得 MHA 的另一些方法。在所有这些方法中都存在具有不同的 pH 值和相应腐蚀性的复合组合物的各种介质。作为在上述方法中不正确选择材料的结果,这种腐蚀性造成每年需要大量投资进行维护。

[0017] 要求用于在腐蚀性复合介质中生产过程的设备和管线传统上由搪瓷组分制造,它们以对酸性介质高的耐腐蚀性而著称。搪瓷组分具有的缺点是对例如特别是在装配或日常生产操作中发生的机械应力非常敏感。一旦搪瓷表面受损,腐蚀不再停止,因为底基(carriermaterial) 通常是标准钢,公知它对酸性介质不是非常耐性的。

[0018] 搪瓷组分的另一个缺点是它们必须在单独的生产工厂中长时间地被预先制造并且通常不能获得所需的尺寸。在一些情况中,这可能导致安装的长期停顿并且导致经济损失。例如,因为搪瓷组分不良的传热系数,必须制造出相应的热交换器。这同样导致了更高的投资成本。

[0019] 搪瓷组分的另一个缺点是由于有限的制造可能性而需要非常大量的法兰连接,因此由于泄漏的潜在可能性,需要增加对环境保护措施的费用。搪瓷材料的另一个缺点可以从如下事实上看出:因为制造障碍,在保留特殊资源的设备的制备中的建造自由度被严重限制了。

[0020] 举例来说,专利申请 WO 96/40630 实际上公开了对于 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酸的连续制备方法,考虑耐腐蚀的材料用于使用的反应设备、泵和热交换器,但是没有信息说明这些材料是什么。

[0021] Dechema Materials Table(1969,1971) 推荐对硫酸介质使用奥氏体钢,但是它们在反应所需的浓度和温度方面被分类为非耐腐蚀的。对于进入食物链的 MHA 终产品,所述材料损失率在任何所得的重金属杂质方面都是不容许的。例如,通常通过以 mm p. a. 测量材

料损失率作为已经发生的腐蚀的度量来确定材料的耐腐蚀性（在 R. Ö. mpp's Lexikon der Chemie, 1990, 第 2344 页中的定义）。

[0022] 在本文中, 将材料损失率在 $\leq 60^{\circ}\text{C}$ 的温度下至少低于 0.06mm p. a., 或者在 $\leq 110^{\circ}\text{C}$ 的温度下至少低于 0.10mm p. a. 的材料定义为耐腐蚀的。

[0023] 在 Dechema Materials Table (1969), 硫酸部分第 17 页中还报道了通过与铜合金化可以显著增加耐腐蚀性, 但是材料损失率仍然高得不令人满意。对于 NiCrMoCu 合金在 31-82% 浓度含水硫酸和 $> 20^{\circ}\text{C}$ 的温度之间具有所谓的抵抗间隙 (resistance gap)。材料损失率例如在 80°C 和介于 10 和 78% 之间的硫酸浓度下为每一年 (p. a.) 大约 0.1mm。

[0024] 从 H. Zitter, Werkstoffe und Korrosion 7 (1957), 758 中还公知具有 18% 的 Cr, 22% 的 Ni, 3% 的 Mo 和 2% 的铜的组成的钢在 60-80% 浓度硫酸的浓度范围内和 60°C 下具有不高于 1.8mm p. a. 的材料损失率。此外, Dechema Materials Table 中公知镍合金在硫酸介质中是耐腐蚀的。因此, 例如描述对于 Hastelloy F (48% Ni, 22% Cr, 15% Fe, 6.5% Mo, 2% NS+Ta) 在室温下在 2-96% 的浓度范围内具有良好的耐性。在 66 或 80°C 的温度下, 描述材料损失率 $< 8\text{mm p. a.}$, 这对于 MHA 过程是不可接受的。此外, 报道了镍 / 钼 / 铬合金型 (NiMo18Cr17W) 在室温下耐受所有的硫酸浓度。

[0025] 在 70°C 和 $< 15\%$ 的硫酸浓度下, 材料损失仍是良好的。在更高浓度下, 材料损失率峰值高达 0.5-0.75mm p. a.。因此, 举例来说根据 Nickel-Informationsbüro GmbH, Düsseldorf (1961 年 10 月), 第 36 页, 在 40% 浓度的硫酸中和 70°C 下, 对于合金 Hastelloy C (54% Ni, 16% Mo, 16% Cr, 4% W, 4-6% Fe, 0.05-0.07% C) 材料损失率为 0.2mm p. a.。认为锆是适于上述反应条件的具有可接受的腐蚀速率的唯一材料, 但是从经济方面来看在许多使用情况中是受限制的。还提到了具有 Teflon 涂层或其它可能材料的标准钢, 但是没有更详细地讨论。WO 96/40630 的实施例 22 描述了使用由标准钢制造的并且具有 Teflon 涂层的流管。但是非唯一地例如在传热系数和 / 或在构造 / 制造期间的自由度方面, 这种复合构造材料与搪瓷具有相同的缺点。

发明内容

[0026] 因此, 本发明的目的是提供适用于上面所述方法的特定过程阶段的用于机器和设备的构造材料。

[0027] 现已发现将通常不具有上述缺点的材料用于制备 2-羟基-4-甲基硫代丁酸。也就是说, 归因于可以被使用的连接技术, 可以避免多余的法兰连接。这就在很大程度上降低了易泄漏性并且在很大程度上有助于改善环境保护。例如在一般生产操作中和装配期间发生的机械应力不会导致影响腐蚀性质的损害。对于反应设备的构造最优化没有强加限制。归因于低的传热阻力, 例如可以制造具有低的保留资源建造体积的热交换器。

[0028] 本发明的一个方面是提供 2-羟基-4-甲基硫代丁酸的制备方法, 其中通过氢氰酸对 3-甲基硫代丙醛加成获得的加成产物 2-羟基-4-甲基硫代丁腈经由中间体 2-羟基-4-甲基硫代丁酰胺与硫酸反应, 其特征在于由 2-羟基-4-甲基硫代丁腈得到 2-羟基-4-甲基硫代丁酰胺的反应以及随后转化为 2-羟基-4-甲基硫代丁酸的反应在对于所用反应介质耐腐蚀的并且由合金钢或者相应的镍合金制造的反应容器中进行。

[0029] 本发明的另一个方面是 2-羟基-4-甲基硫代丁酸的制备方法, 其中, 通过氢氰

酸对 3- 甲基硫代丙醛加成获得的加成产物 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁腈经由中间体 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酰胺与硫酸反应,其特征在在于在合金钢或者相应的镍合金的反应容器中进行所述方法,所述合金具有的材料损失率在 $\leq 60^{\circ}\text{C}$ 的温度下 $< 0.06\text{mm p. a.}$,优选 $< 0.025\text{mm p. a.}$,特别优选 $< 0.015\text{mm p. a.}$,非常特别优选 $< 0.01\text{mm p. a.}$,并且在 $\leq 110^{\circ}\text{C}$ 的温度下 $< 0.1\text{mm p. a.}$,优选 $< 0.06\text{mm p. a.}$,特别优选 $< 0.05\text{mm p. a.}$,非常特别优选 $< 0.035\text{mm p. a.}$ 。

[0030] 与上述的文献相比,已经惊奇地发现在上述工艺条件下可以使用例如 XNiMoCu 或 NiMoCrW 类型的合金。已经惊奇地发现例如 $X_1\text{NiCrMoCu } 32287(1.4562)$ 的 $X_1\text{NiMoCu}$ 类型的合金和例如 NiCr31Mo14W (2.4602) 或 NiMo16Cr15W(Hastelloy C-246) 的 NiMoCrW 类型的合金在 MHA 工艺主导的条件下具有可接受的材料损失率。但是,例如 $X_1\text{NiMoCuN } 25205(1.4539)$ 或 $X_1\text{NiCrMoCu } 31274(1.4563)$ 类型的 $X_1\text{NiMoCuN}$ 型合金是不合适的。此外,令人惊奇地,已经证明 NiCr23Mo16Al (2.4605) 或 NiCr22Mo9Nb (2.4856) 型材料是合适的。

[0031] 详细地,已经发现下面的材料用于相应的工艺步骤:

[0032] 对于 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁腈向 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酰胺转化的工艺阶段,材料 2.4602、2.4605、2.4856 和 1.4562 适合对于 $\leq 60^{\circ}\text{C}$ 的温度用于反应器、热交换器、泵和管线的构造材料。

[0033] 合金根据 1992 年的 DIN EN 10027-2 分类。

[0034] 在 $\leq 110^{\circ}\text{C}$ 的温度下,对于 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酰胺向 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酸转化的所谓水解阶段,只发现材料 2.4605 对于构造反应器和热交换器是适合的。材料 2.4602 和 2.4605 适合用于管线。已经发现材料 2.4819(Hastelloy C-276) 和 2.4605 适合作为泵的构造材料。

[0035] 在下面实施例的辅助下更详细地解释本发明。这些实施例仅用来举例说明本发明而不是限制本发明。

[0036] 实施例

[0037] 实施例 1

[0038] 用 1.4562 型材料样品填充反应容器,在其中在 $50-60^{\circ}\text{C}$ 下,在 65-70% 浓度硫酸存在下将 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁腈转化成 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酰胺并且在 250 小时后评价。确定材料损失率 $< 0.01\text{mm p. a.}$ 。

[0039] 实施例 2

[0040] 根据实施例 1 的步骤,但是使用 2.4605 型材料样品。确定材料损失率 $< 0.01\text{mm p. a.}$ 。

[0041] 实施例 3

[0042] 用 2.4602 型材料样品填充反应容器,在其中在 110°C 下通过添加水(硫酸浓度 $< 40\%$)将 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酰胺转化成 2- 羟基 -4- 甲基硫代丁酸并且在 250 小时后评价。确定材料损失率为 0.031mm p. a. 。

[0043] 实施例 4

[0044] 根据实施例 3 的步骤,但是将 2.4605 型材料样品暴露于反应容器下 500 小时。确定材料损失率为 0.02mm p. a. 。

[0045] 实施例 5

[0046] 根据实施例 1 的步骤,但是使用 2.4856 型材料样品。确定材料损失率 $< 0.01\text{mm p. a.}$ 。

[0047] 对比例 A

[0048] 根据实施例 4 的步骤,但是使用 Enamel WWG911 型材料样品(供应商:Pfaudler, Pfaudler Strasse D-68723 Schwetzingen)。确定材料损失率为 0.021mm p. a. 。

[0049] 对比例 B

[0050] 根据对比例 A 的步骤。使用 Enamel 3009(供应商:DeDietrich, Niederbronn/France)。确定材料损失率为 0.033mm p. a. 。

[0051] 对比例 C

[0052] 选择实施例 1 中的反应条件,但是使用 1.4539 型材料。确定材料损失率为 0.069mm p. a. 。

[0053] 对比例 D

[0054] 根据实施例 1 的步骤,但是使用 1.4563 型材料。确定材料损失率为 0.06mm p. a. 。

[0055] 对比例 E

[0056] 根据实施例 3 的步骤,但是将 1.4562 型材料暴露于反应条件下 250 小时。确定材料损失率为 0.37mm p. a. 。

[0057] 根据 ASTM G4-68 进行上述研究。其中,在反应介质中使用所讨论材料的浸渍试样(pickled coupons) ($60 \times 20\text{mm}$)。在室温下进行 1-2 小时的浸渍。将 24 体积%的 HF 水溶液(40%)、8 体积%的 HNO_3 水溶液(65%)用作浸渍溶液。

[0058] 测试时间后,连续用水和丙酮洗涤样品,然后用热空气扇干燥至恒重。

[0059] 然后,通过称重并且与试样的初始重量比较来确定由腐蚀导致的重量损失。由重量损失以 mm p. a. 计算材料损失率。

[0060] 表 1 中给出了被研究的所有材料及其组成的总结。表 2 中总结了实施例 1-5 和对比例 A-E 的结果。

[0061]

表 1
在 MHA 过程中使用的材料
(组成数据, %)

材料号:	缩写名称	Fe	Cr	Ni	Mo	Cu	Al	N	W	Nb	Mn	Co
1.4539	X1NiCrMoCuN 25 20 5	平衡	19-21	24-25	4-5	1-2	---	0.04-0.15	---	---	---	---
1.4562	X1NiCrMoCu 32 28 7	平衡	26-28	30-32	6-7	1-1.4	---	0.15-0.25	---	---	---	---
1.4563	X1NiCrMoCu 31 27 4	平衡	26-28	30-32	3-4	0.8-1.5	---	---	---	---	<=2	---
2.4602	NiCr21Mo14W	2-6	20-22.5	平衡	12.5-14.5	---	---	---	2.5-3.5	---	---	<2.5
2.4605	NiCr23Mo16Al	最大 1.5	22-24	平衡	15-16.5	---	0.1-0.4	---	---	---	最大 0.5	最大 0.3
2.4819	NiMo16Cr15W (Hastelloy C-276)	4-7	15-16.5	平衡	15-17	---	---	---	3-4.5	---	---	<2.5
2.4856	NiCr22Mo9Nb	4	22	平衡	9	---	---	---	---	3.8	---	---

表 2

实施例/对比例	材料	温度℃	使用持续时间(h)	材料损失率 mm p.a.	材料的 适应性
1	1.4562	50-60	250	<0.01	是
2	2.4605	50-60	250	<0.01	是
3	2.4602	110	250	0.031	是
4	2.4605	110	500	0.02	是
5	2.4856	50-60	250	<0.01	是
A	Enamel WVG911	110	500	0.021	是
B	Enamel 3009	110	500	0.033	是
C	1.4539	50-60	250	0.069	否
D	1.4563	50-60	250	0.06	否
E	1.4562	110	250	0.37	否