



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 110678445 B

(45) 授权公告日 2021.11.02

(21) 申请号 201880028777.5

(22) 申请日 2018.05.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110678445 A

(43) 申请公布日 2020.01.10

(30) 优先权数据
17172737.3 2017.05.24 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.10.31

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/061941 2018.05.09

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/215206 EN 2018.11.29

(73) 专利权人 赢创运营有限公司
地址 德国埃森

(72) 发明人 D·菲舍尔 P·施滕纳
S·伯恩哈特 H·雅各布

(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 319/28 (2006.01)
C25B 3/09 (2021.01)
C07C 323/58 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 103933861 A, 2014.07.23
CN 106748932 A, 2017.05.31
CN 106432020 A, 2017.02.22
CN 103922980 A, 2014.07.16
CN 106083674 A, 2016.11.09
欧阳平凯 等. 电渗析及等电聚焦技术在氨基酸分离与纯化中的应用.《化工进展》.1991, 第31-34页.
蒋晨啸. 以电渗析为基础的传质新理论和新工艺研究.《中国科学技术大学博士学位论文》.2016, 第85-122页.

审查员 林子婷

权利要求书1页 说明书5页 附图4页

(54) 发明名称

制备甲硫氨酸的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种制备甲硫氨酸的方法, 包括在碱性处理液中水解5-(2-甲基巯基乙基)乙内酰脲(甲硫氨酸乙内酰脲), 其中通过处理液的电渗析除去包含甲酸根和含有1至5个碳原子有机酸的其它阴离子的副产物。

1. 一种制备甲硫氨酸的方法,包括在含有氢氧化钾和/或碳酸钾和/或碳酸氢钾的含水处理液中碱性水解5-(2-甲基巯基乙基)乙内酰脲(甲硫氨酸乙内酰脲)以得到甲硫氨酸钾盐,以及通过用二氧化碳中和来沉淀甲硫氨酸,从所述处理液中分离甲硫氨酸,浓缩所述处理液,再使用该处理液来碱性水解再次供应到所述处理液的所述甲硫氨酸乙内酰脲,其特征在于,包含甲酸根和含有1至5个碳原子的有机酸的其它阴离子的副产物通过电渗析从所述处理液中除去,其中甲硫氨酸和/或其钾盐基本上保留在所述处理液中,并且其中电渗析池在每种情况下包括至少两个室,并且这些室中的一个为阳极隔室,其邻接离子选择性阴离子交换膜和阳极,并且所述阳极隔室中的pH为5.8至8.0。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中含有1至5个碳原子的有机酸的阴离子包含乙酸根和2-羟基-4-甲基巯基丁酸根(MHA)。

3. 权利要求1和2中任一项所述的方法,其中电渗析池中每种情况下的电流密度在包含 $1.0\text{A}/\text{m}^2$ 在内至包含 $200\text{A}/\text{m}^2$ 在内的范围内。

4. 根据权利要求1-2中任一项所述的方法,其中在每种情况下,电渗析池包括三个室,其中一个室是邻接阳离子交换膜和阴极的阴极隔室。

5. 根据权利要求1-2中任一项所述的方法,其中在每种情况下,电渗析池包括两个室,并且所述两个室中的一个为所述阳极隔室,并且另一个室是邻接所述离子选择性阴离子交换膜和阴极的阴极隔室。

6. 根据权利要求1-2中任一项所述的方法,其中所述电渗析是在至少两个电渗析池中进行的,所述至少两个电渗析池在各种情况下都通过双极性电极相互隔离。

7. 根据权利要求1-2中任一项所述的方法,其中所述阳极隔室中的pH通过部分地供应在阴极隔室中形成的氢氧化钾水溶液来调节。

8. 根据权利要求1-2中任一项所述的方法,其中在阴极隔室中形成的所述氢氧化钾水溶液被再次供应到所述处理液。

制备甲硫氨酸的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备甲硫氨酸的方法,包括在碱性处理液中水解5-(2-甲基巯基乙基)乙内酰脲(甲硫氨酸乙内酰脲),其中通过电渗析从处理液中除去包含甲酸根和含有1至5个碳原子有机酸的其它阴离子的副产物。

背景技术

[0002] 氨基酸甲硫氨酸目前在世界范围内大量地工业化生产,并且具有相当大的商业重要性。甲硫氨酸用于许多领域,诸如药物、健康和健康产品,但是特别是作为用于各种牲畜的许多饲料中的饲料添加剂。在工业规模上,经由Bucherer-Bergs反应以化学方式生产甲硫氨酸,该反应是Strecker合成的变体。在此,使起始物质3-甲基巯基丙醛(由2-丙烯醛和甲硫醇制备)、氢氰酸(氰化氢)、氨和二氧化碳反应,以得到5-(2-甲基巯基乙基)乙内酰脲(甲硫氨酸乙内酰脲),并且随后使用碱金属氢氧化物和/或碱金属碳酸盐和碱金属碳酸氢盐(例如氢氧化钾和/或碳酸钾和碳酸氢钾)通过碱将其水解成碱金属甲硫氨酸盐(例如甲硫氨酸钾)。最终通过二氧化碳处理将甲硫氨酸从其碱金属盐优选其钾盐释放出来,其可以作为沉淀物从含有碱金属碳酸盐和碱金属碳酸氢盐(例如碳酸钾和碳酸氢钾)的母液中滤出(US 5,770,769)。氨、碱金属碳酸盐和碱金属碳酸氢盐试剂(例如碳酸钾和碳酸氢钾)以及二氧化碳通常在工业甲硫氨酸生产中再循环。迟早存在于处理液中的碱金属盐(例如钾盐)以中性碱金属甲酸盐(例如甲酸钾)的形式失活。碱金属甲酸盐(例如甲酸钾)由来自甲硫氨酸乙内酰脲溶液中存在乙内酰脲水解的氢氰酸和碱金属盐的残余形成(WO2013030068A2)。另外的副产物尤其是二肽甲硫氨酰基甲硫氨酸(dipeptide methionylmethionine,“met-met”,EP1564208A1)、乙酸盐和2-羟基-4-甲基巯基丁酸、甲硫氨酸的羟基类似物(MHA)。因此,需要用新鲜的碱金属氢氧化物水溶液(例如氢氧化钾溶液)连续地交换该乙内酰脲水解回路的一部分含水处理液。通常,必须避免乙内酰脲水解回路中的副产物的过度富集,因为否则甲硫氨酸晶体形成的中断发生。

[0003] 乙内酰脲水解回路中的典型处理液包含以下成分:约10-16重量%的碱金属盐形式的碱金属、5-8重量%的甲硫氨酸、3-5重量%的甲硫氨酰基甲硫氨酸、0.7-1.1重量%的甲酸盐以及0.2-0.3重量%的乙酸盐。典型的清洗溶液包含以下成分:约2-6重量%的甲硫氨酸、4-8重量%的甲硫氨酰基甲硫氨酸、6-14重量%的碱金属盐形式的碱金属、1-1.7重量%的甲酸盐和0.3至0.5重量%的乙酸盐。

[0004] 由于交换过的处理液(净化)(除了约3重量%失活的碱金属盐(例如钾盐))仍包含约7-8重量%活性碱金属盐以及作为另外的重要材料的甲硫氨酸,该工序从经济或从生态观点来看是不希望的。

[0005] 电渗析是用于处理废水或用于使水脱盐的已知方法。电渗析被理解为意指其中通过离子交换膜和电势差去除水溶液的离子成分的方法。电渗析的另一个使用领域是例如在电渗析池中具有不同等电点的氨基酸的分离,电渗析池的室在电场的影响下在不同pH值下通过阴离子和阳离子交换膜彼此分离(H.Strathmann and H.Chmiel,

Chem. Ing. Tech, 56 (1984) No. 3, 214-220)。

[0006] Perry和Kedem (US 4,238,307和DE 29 07 450 A1) 提出了电渗析方法, 通过该方法, L-氨基酸可以通过它们的不同等电点在水溶液中与其衍生的 D-对映异构体分离, 例如来自N-乙酰基-D-甲硫氨酸的L-甲硫氨酸。Koberstein和Lehmann (DE 36 03 986 A1) 公开了一种在L-氨基酸环化酶(其在除去酶之后保留)的存在下处理N-乙酰-D,L-氨基酸的外消旋体拆分的溶液的电渗析方法。

[0007] Bachot和Grosbois (US 4,454,012) 公开了使用电渗析单元并且在回收碱金属氢氧化物的情况下从其包含含水碱金属盐的处理液中的碱金属盐中获得游离结晶甲硫氨酸的方法。从处理液中除去甲酸根、乙酸根和其它不期望的阴离子的方法未公开。

[0008] CN105671587A公开了一种通过对甲硫氨酸乙内酰脲皂化来制备甲硫氨酸的方法, 其中通过电渗析将所得甲硫氨酸碱金属盐和碱金属碳酸盐转化为甲硫氨酸、碱金属氢氧化物和二氧化碳并分离。在该方法中, 甲硫氨酸乙内酰脲在包含碱金属碳酸盐的处理液中水解成甲硫氨酸碱金属盐, 且甲硫氨酸和二氧化碳通过在包含双极膜的电渗析系统中重复处理而在弱酸性介质中释放, 并与处理液分离。通过浓缩和结晶获得甲硫氨酸。碱金属碳酸盐和二氧化碳被回收。同样未公开从处理液中除去甲酸根、乙酸根和其它不期望的阴离子的方法。

[0009] CN106349131A同样公开了一种制备甲硫氨酸的方法, 其中用氢氧化钠将甲硫氨酸乙内酰脲水解成甲硫氨酸钠盐, 并且使用硫酸来释放甲硫氨酸。在这种情况下, 通过使用电渗析单元, 将重复使用的处理液中硫酸钠的浓度显著降低。

[0010] CN106432020A公开了一种制备甲硫氨酸的方法, 其中

[0011] a) 用碱性钾化合物来皂化甲硫氨酸乙内酰脲以产生包含甲硫氨酸钾盐和碳酸氢钾的处理液,

[0012] b) 用二氧化碳中和步骤a) 中获得的处理液, 并且使结晶的甲硫氨酸与处理液分离, 得到包含碳酸氢钾和少量甲硫氨酸的处理液,

[0013] c) 将在步骤b) 中获得的包含碳酸氢钾和少量甲硫氨酸的处理液过滤并且用均相膜进行电渗析, 直到用均相膜进行的电渗析的脱盐液(diluate)中的碳酸氢钾的浓度低于3-7重量%, 以及

[0014] d) 用非均相膜将步骤c) 中获得的经电渗析的处理液进行进一步的电渗析, 直到用多相膜进行电渗析的脱盐液中的碳酸氢钾的浓度低于0.1重量%。

[0015] 然后蒸发步骤d) 中获得的含甲硫氨酸的处理液以获得甲硫氨酸。从脱盐液中获得碳酸氢钾(参见步骤c)和d)) (通过在120℃下蒸发脱盐液而浓缩) 并再循环至皂化步骤a)。CN106432020A公开了通过电渗析从乙内酰脲水解回路的含甲硫氨酸的处理液中除去碳酸氢钾, 以及其再用于甲硫氨酸乙内酰脲的水解。然而, CN106432020A未公开从乙内酰脲水解回路的处理液中除去甲酸根、乙酸根和其它不希望的阴离子的方法, 由此甲硫氨酸、其钾盐和碳酸氢钾保留在处理液中。

发明内容

[0016] 本发明的目的是提供一种制备甲硫氨酸的方法, 其包括在碱性处理液中水解5-(2-甲基巯基乙基)乙内酰脲(甲硫氨酸乙内酰脲)、从所形成的碱金属甲硫氨酸盐中释放

甲硫氨酸,和在除去甲硫氨酸之后将碱性处理液再循环到水解步骤的步骤,其中,通过合适的措施,降低了副产物(包括甲酸根和有机酸的其它阴离子)的浓度,使得要交换(净化)的处理液的量降低。

[0017] 该目的是通过一种制备甲硫氨酸的方法实现的,该方法包括在含有氢氧化钾和/或碳酸钾和/或碳酸氢钾的含水处理液中碱性水解5-(2-甲基巯基乙基)乙内酰脲(甲硫氨酸乙内酰脲)以得到甲硫氨酸钾盐,以及通过用二氧化碳中和来沉淀甲硫氨酸,从处理液中分离甲硫氨酸,浓缩处理液,再使用该处理液来碱性水解再次供应到处理液的甲硫氨酸乙内酰脲,其特征在于,包含甲酸根和含有1至5个碳原子的有机酸的其它阴离子的副产物通过电渗析从处理液中除去,其中甲硫氨酸和/或其钾盐基本上保留在处理液中,并且其中电渗析池在每种情况下包括至少两个室,并且这些室中的一个为阳极隔室,其邻接离子选择性阴离子交换膜和阳极,并且阳极隔室中的pH为5.8至8.0。

[0018] 在该方法中,含有1至5个碳原子的有机酸的阴离子包含乙酸根和2-羟基-4-甲基巯基丁酸根(MHA)。

[0019] 电渗析池中每种情况下的电流密度优选在包含 $1.0\text{A}/\text{m}^2$ 在内至包含 $200\text{A}/\text{m}^2$ 在内的范围内。

[0020] 在根据本发明的方法中,在每种情况下,电渗析池包括三个室,其中一个室是邻接阳离子交换膜和阴极的阴极隔室。任选地,在每种情况下,电渗析池可包括两个室,并且两个室中的一个为阳极隔室,并且另一个室是邻接离子选择性阴离子交换膜和阳极的阴极隔室。

[0021] 在根据本发明的方法中,电渗析优选在至少两个电渗析池中进行,该至少两个电渗析池在各种情况下都通过双极性电极相互隔离。

[0022] 在根据本发明的方法的特别配置中,阳极隔室中的pH通过部分地供应在阴极隔室中形成的氢氧化钾水溶液来调节。顺便地说,在阴极隔室中形成的氢氧化钾水溶液被再次供应到处理液。

[0023] 该处理液的碱金属盐中的碱金属优选是钾或任选的钾和钠。

具体实施方式

[0024] 实施例

[0025] 实验装置

[0026] 在以下实施例中使用的电渗析池由三个室组成(图1)。将碳酸氢钾初始地加入阳极液室。将氢氧化钾初始地加入阴极室。在中间室中,初始地加入处理液(其包括尤其甲硫氨酸)。通过离子交换膜将回路分开并灌注相应溶液。通过阴离子交换膜分开处理液回路和阳极液回路,并且阳离子交换膜位于处理液回路和阴极液回路之间。电解池连接到作为溶液的贮存器的三个回路容器。电渗析池用来自电源单元的直流电充电。在阳极液回路中,监测pH,其不可以下降到pH 5.8以下,并且这通过计量加入KOH保持恒定。平行记录3种溶液的电导率。

[0027] 所使用的具有3个室的电渗析池的技术数据:

[0028]	阳极:	尺寸稳定的阳极
	阴极:	钢

阴离子交换膜:	Tokuyama Soda AMX
阳离子交换膜:	Tokuyama Soda CMX
电极间隔:	1.5mm
间隔件:	PVC
电极面积:	200cm ²

[0029] 工序:

[0030] 将2kg或5kg (见实施例) 的处理液最初地加入盐回路中。将2kg的 5重量%KOH溶液最初地加入阴极液中, 并且将2kg的3重量%甲酸钾溶液初始地加入阳极液中。

[0031] 打开离心泵, 通过使泵节流来调节电渗析中的压力。将电渗析室之间的压差调节至小于0.2巴。阳极液室和阴极液室中的流速较高, 因为这些被用作电极冲洗。室中的最大压力为0.8巴。阳极液和阴极液的回路容器用氮气覆盖。接通电源单元以设定160A/m²的电流密度。恒电流地操作电源单元。

[0032] 实施例1

[0033] 最初地加入具有表1中指定的组成的5kg处理液并电渗析8小时。通过从阴极液中加入KOH将阳极液的pH保持在pH 7。在表2和图2中给出电渗析期间各个组分的浓度分布。

[0034] 实施例2

[0035] 最初地加入具有表3中指定的组成的5kg处理液并电渗析8小时。未调节阳极液的pH。在表4和图3中给出电渗析期间各个组分的浓度分布和 pH变化。图4示出了pH和电压分布。

[0036] 如果阳极液中的pH降低到6以下, 则阻断阴离子交换膜。因为电流不再流动, 故电压快速增加, 去除崩溃 (图3和4)。

[0037] 表1 (实施例1)

5 kg 处理液中以 g 表示的初始组分					
甲酸根	乙酸根	MHA	Met-Met	钾	甲硫氨酸
33.35	16.97	29.73	10.71	630	340

[0039] 表2 (实施例1)

[0040]

时间	处理液中以 g 表示的绝对量					
h	甲酸根	乙酸根	MHA	Met-Met	钾	甲硫氨酸
0	33.35	16.97	29.72	10.71	630	340
1	32.07	16.71	29.70	10.63	627.15	338.59
2	30.79	16.46	29.67	10.55	624.31	337.18
3	29.51	16.20	29.64	10.48	621.46	335.77
4	28.23	15.95	29.61	10.40	618.62	334.37
5	26.96	15.70	29.58	10.32	615.77	332.96
6	25.68	15.44	29.56	10.24	612.93	331.55
7	24.40	15.19	29.53	10.16	610.08	330.14
8	23.12	14.94	29.50	10.08	607.24	328.73

[0041] 表3 (实施例2)

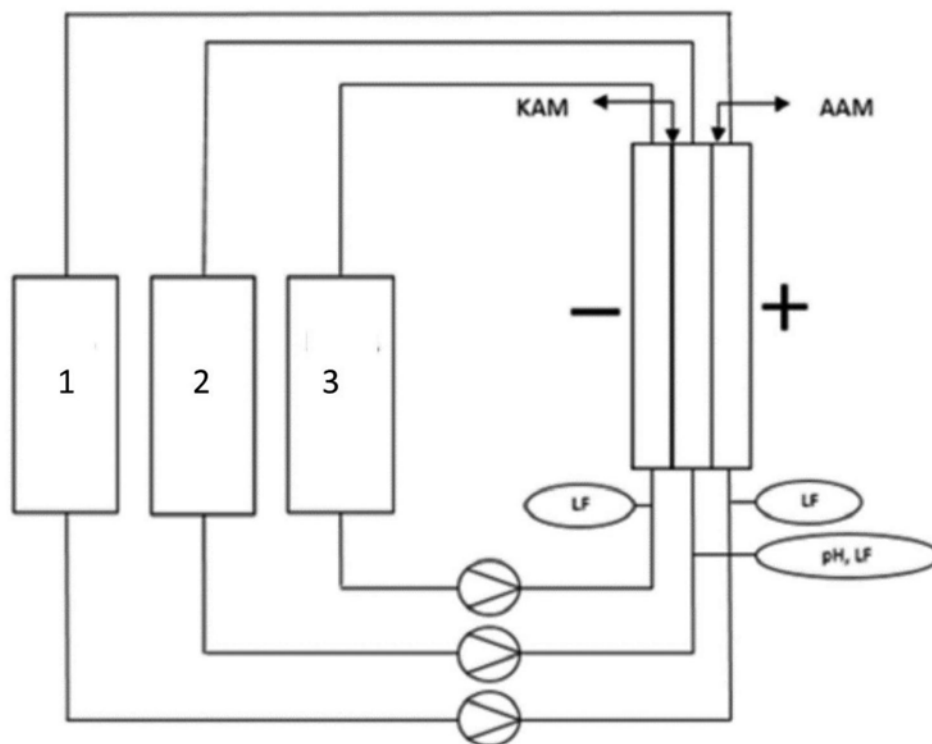
[0042]

5 kg 处理液中以 g 表示的初始组分					
甲酸根	乙酸根	MHA	Met-Met	钾	甲硫氨酸
33.35	16.97	29.73	10.71	630	340

[0043] 表4 (实施例2)

[0044]

时间 h	处理液中以 g 表示的绝对量						阳极液的 pH	电压 V
	甲酸根	乙酸根	MHA	Met-Met	钾	甲硫氨酸		
0	33.35	16.97	29.73	10.7125	630	340	7	3.9
1	32.07	16.71	29.70	10.63	627.15	338.59	6.5	3.95
2	31.69	16.64	29.69	10.61	626.30	338.17	6	4.8
3	31.56	16.61	29.69	10.60	626.02	338.03	5.5	8.0
4	31.55	16.62	29.66	10.58	626.02	338.00	5	32.00
5	31.55	16.60	29.66	10.56	626.00	338.00	4.9	32.00
6	31.55	16.62	29.66	10.57	626.02	338.00	4.8	32.00
7	31.55	16.61	29.66	10.56	626.01	337.90	4.8	32.00
8	31.54	16.62	29.61	10.55	625.91	338.02	4.8	32.00



- 1: 阳极液
2: 处理液
3: 阴极液

图1

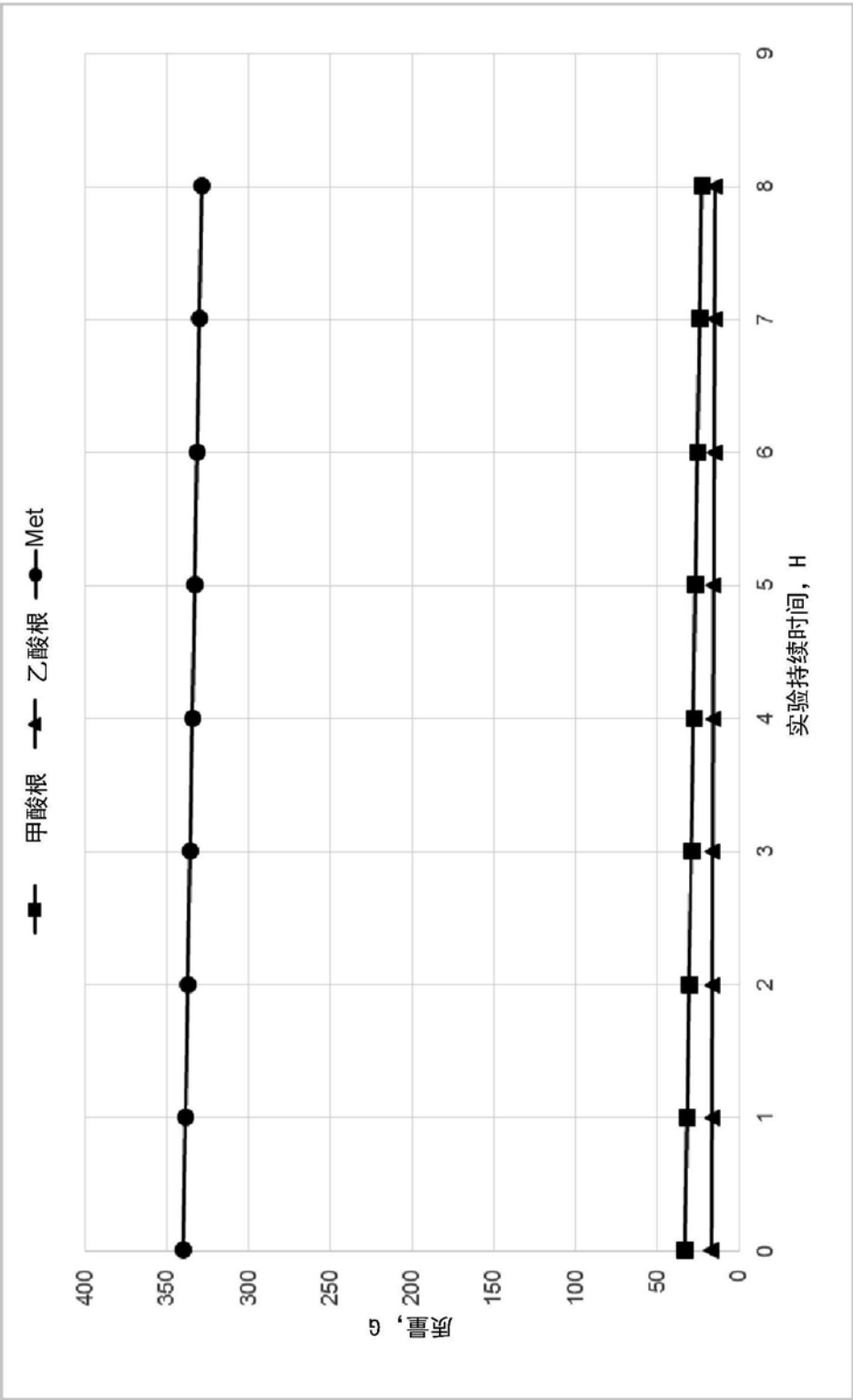


图2

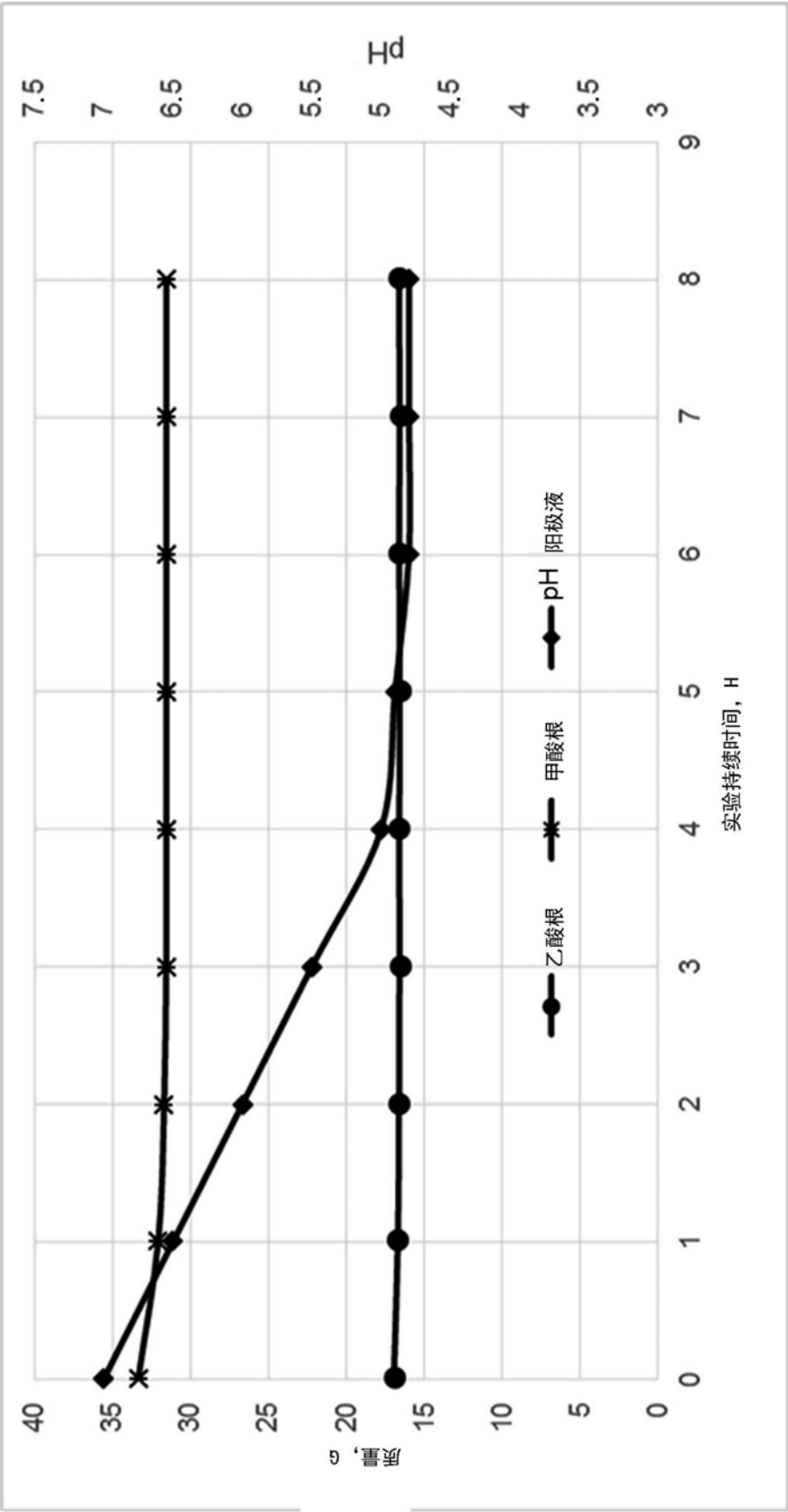


图3

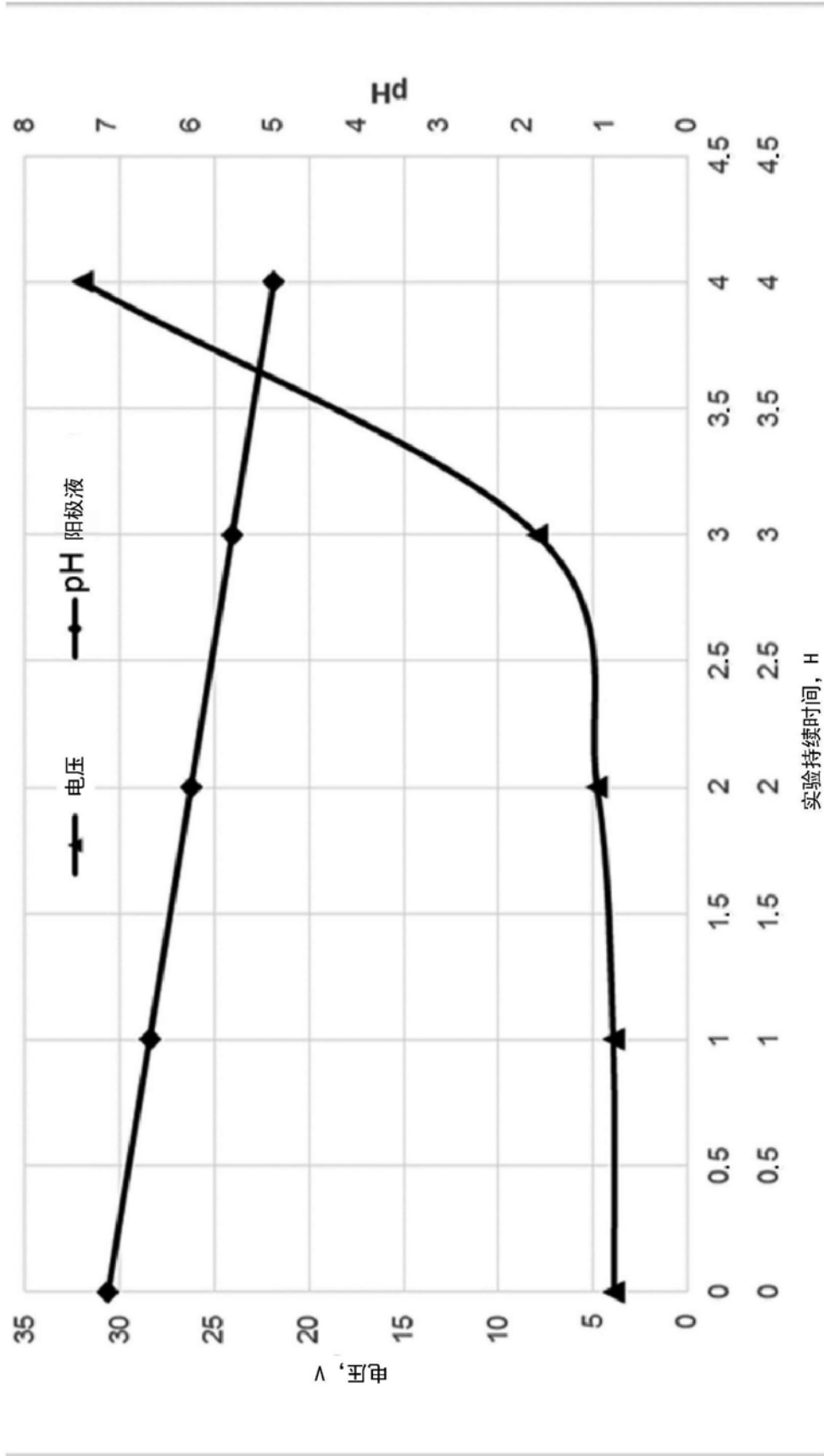


图4