

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 5 月 7 日 (07.05.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/088060 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 319/28 (2006.01) C07C 319/20 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/102680

(22) 国际申请日: 2019 年 8 月 27 日 (27.08.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811296139.X 2018 年 11 月 1 日 (01.11.2018) CN

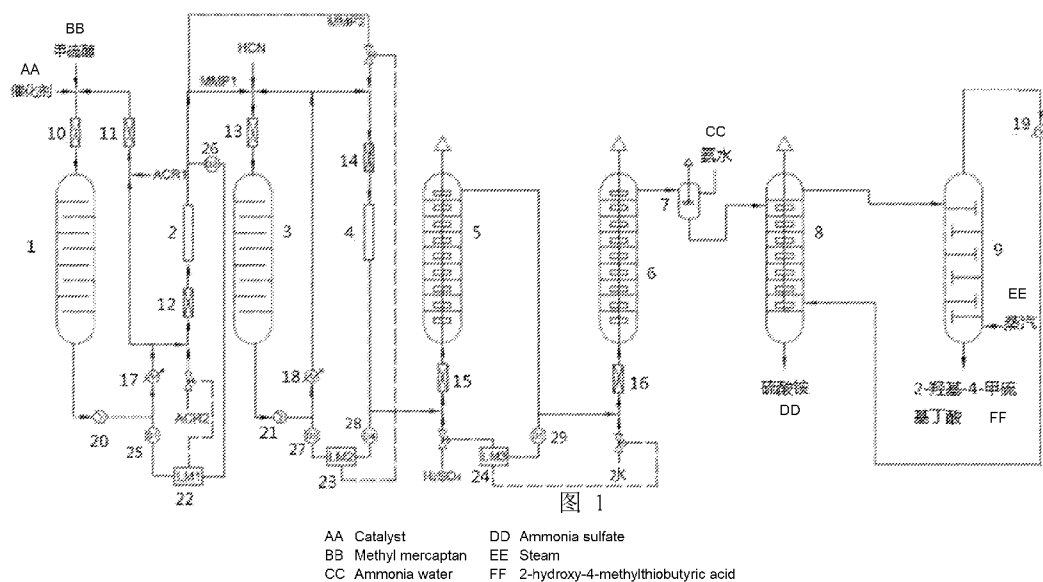
(71) 申请人: 浙江新和成股份有限公司 (ZHEJIANG NHU CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省绍兴市新昌县大道西路 418 号, Zhejiang 312500 (CN)。浙江大學 (ZHEJIANG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路 866 号, Zhejiang 310058 (CN)。山东新和成氨基酸有

限公司 (SHANDONG NHU AMINO ACID CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省潍坊市滨海区央子街道珠江西三街 02999 号, Shandong 262737 (CN)。

(72) 发明人: 陈志荣 (CHEN, Zhirong); 中国浙江省杭州市浙大路 38 号, Zhejiang 310027 (CN)。尹红 (YIN, Hong); 中国浙江省杭州市浙大路 38 号, Zhejiang 310027 (CN)。胡柏剡 (HU, Baishan); 中国浙江省绍兴市新昌县大道西路 418 号, Zhejiang 312500 (CN)。王正江 (WANG, Zhengjiang); 中国山东省潍坊市滨海区央子街道珠江西三街 02999 号, Shandong 262737 (CN)。王志轩 (WANG, Zhixuan); 中国山东省潍坊市滨海区央子街道珠江西三街 02999 号, Shandong 262737 (CN)。陈聪 (CHEN, Cong); 中国山东省潍坊市滨海区央子街道珠江西三街 02999 号, Shandong 262737 (CN)。邱贵生 (QIU, Guisheng); 中国浙江

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR PREPARING 2-HYDROXY-4-METHYLTHIOBUTYRIC ACID AND INTERMEDIATES THEREOF

(54) 发明名称: 制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸及其中间体的方法和装置



(57) Abstract: Provided by the present invention are a method and device for preparing 2-hydroxy-4-methylthiobutyric acid and intermediates thereof; the intermediates for preparing 2-hydroxy-4-methylthiobutyric acid comprise 3-methylthiopropionaldehyde and 2-hydroxy-4-methylthiobutyronitrile. The method for preparing 2-hydroxy-4-methylthiobutyric acid provided by the invention comprises: step (1), a step of causing acrolein to react with methyl mercaptan to prepare 3-methylthiopropionaldehyde; step (2), a step of causing 3-methylthiopropionaldehyde to react with hydrocyanic acid to prepare 2-hydroxy-4-methylthiobutyronitrile; step (3), a step of hydrating 2-hydroxy-4-methylthiobutyronitrile by using sulfuric acid, and then rehydrolyzing to prepare 2-hydroxy-4-methylthiobutyric acid; in steps (1), (2), and (3), the reaction conditions of the materials are detected online, and the proportions of the materials are controlled according to the detection results such that reactions are performed completely.

省绍兴市新昌县大道西路418号, Zhejiang 312500 (CN)。 李其川(LI, Qichuan); 中国浙江省绍兴市新昌县大道西路418号, Zhejiang 312500 (CN)。 石清爱(SHI, Qingai); 中国浙江省绍兴市新昌县大道西路418号, Zhejiang 312500 (CN)。

(74) 代理人: 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙)(LINDA LIU & PARTNERS); 中国北京市东城区北三环东路36号北京环球贸易中心C座16层, Beijing 100013 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要: 本发明提供一种制备2-羟基-4-甲硫基丁酸及其中间体的方法和装置, 所述制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的中间体包括3-甲硫基丙醛、2-羟基-4-甲硫基丁腈。本发明提供的制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的方法, 包括: 步骤(1), 使丙烯醛与甲硫醇反应制备3-甲硫基丙醛的步骤; 步骤(2), 使3-甲硫基丙醛与氢氰酸反应制备2-羟基-4-甲硫基丁腈的步骤; 步骤(3), 2-羟基-4-甲硫基丁腈用硫酸进行水合、再水解制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的步骤; 其中, 在步骤(1)、(2)和(3)中在线检测物料的反应情况, 并根据检测结果控制物料配比以使得反应进行完全。

制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸及其中间体的方法和装置

技术领域

本发明涉及化工产品的制备方法和装置，具体而言，涉及一种制备2-羟基-4-甲硫基丁酸及其中间体的方法和装置。

背景技术

2-羟基-4-甲硫基丁酸又称液体蛋氨酸、蛋氨酸羟基类似物，用作饲料添加剂，也可作为蛋氨酸营养补充剂，促进动物生长发育。据文献报道，液体蛋氨酸的生物效价同蛋氨酸相差不大，且合成工艺相对简单，因此有很好的市场前景。

目前工业上生产2-羟基-4-甲硫基丁酸的方法主要是以丙烯醛（简称ACR）为原料，在催化剂的作用下先同甲硫醇反应制备得到3-甲硫基丙醛（简称MMP），之后采用气态或者液态的氢氰酸和3-甲硫基丙醛在催化剂作用下制备2-羟基-4-甲硫基丁腈（简称氰醇），2-羟基-4-甲硫基丁腈在硫酸存在下水解得到2-羟基-4-甲硫基丁酸，即液体蛋氨酸。

上述反应过程中，所涉及的物料或是有恶臭（如 CH_3SH ），或是毒性大（如 HCN 、 $\text{CH}_2=\text{CHCHO}$ ），因此，生产过程中对于操作安全有很高的要求，如果对制备过程中的监控不及时，会造成很大的安全风险。另外上述原料丙烯醛、氢氰酸的过量加入会造成一些不希望发生的副反应，如丙烯醛、MMP过量会形成聚合物，导致高沸点残余物的形成；而 HCN 过量（如CN1277816C、US4960932、US4912257）不仅降低操作安全性，同时过量的 HCN 在水解反应过程中生成甲酸，中和后形成甲酸铵盐，使后期回收硫酸铵的品质下降。

在公开号CN101812004A的专利中，德固赛提出一种3-甲硫基丙醛和2-羟基-4-甲硫基丁腈的制备方法，反应在固定反应床中连续进行，为了保持反应物良好的转化率和低的降解，在反应混合物中需维持轻微过量的甲硫醇，过量幅度控制在0.05~0.2%之间。如果用粗MMP进行下一步反应，反应也是

在过量的氢氰酸中进行，过量幅度控制在0.05~1%之间，反应过程中使用氢氰酸计量器来控制氢氰酸进料量，最后得到氰醇的纯度大约为92%。该专利中提到丙烯醛与甲硫醇是按照化学计量基本上等当量进行反应，却没有说明实现其目的的控制方法；氢氰酸使用计量器来计量，由于氢氰酸聚合副反应的存在，实际上仅靠计量并不能保证体系中原料的计量比达到设计要求。从实施
5 例中可以看到，该方法得到的氰醇纯度低，不能直接用于2-羟基-4-甲硫基丁酸的制备。

在公开号CN1510030A的专利中，诺伟司提出了一种3-甲硫基丙醛和2-羟基-4-甲硫基丁腈的制备方法，是将甲硫醇加入到液体反应介质中，其数量按
10 摩尔计至少基本上相当于丙烯醛的化学计量，可使用稍过量的甲硫醇，与丙烯醛摩尔比约为1~1.02，反应得到的3-甲硫基丙醛可以直接与氢氰酸反应，用于制备2-羟基-4-甲硫基丁腈，不需要预先除去高沸点杂质或低沸点杂质，相对于3-甲硫基丙醛，氢氰酸稍过量2%。所制备的2-羟基-4-甲硫基丁腈直接用于液体蛋氨酸的制备，经过萃取蒸汽蒸馏，得到的2-羟基-4-甲硫基丁酸为
15 85%-90%的水溶液。专利中的中间体均是直接使用，但是其中3-甲硫基丙醛含量为89.9%，有丙烯醛，甲硫醇等杂质存在，而对氰化反应，在实施例显示，使用的是蒸馏过的3-甲硫基丙醛，得到98.2%含量的2-羟基-4-甲硫基丁腈，含有0.03%的3-甲硫基丙醛，由此可见，如果3-甲硫基丙醛和2-羟基-4-甲硫基丁腈不做处理直接用于下一步反应，得到的则是低纯度的2-羟基-4-
20 甲硫基丁酸。

在公开号CN101735124A的专利中提出，在甲硫基丙醛中含有硫醇等杂质时，这些杂质或者衍生物会在水解过程中腐蚀反应容器和管道，因此，需要控制甲硫醇的量，专利中采用蒸馏来纯化3-甲硫基丙醛。如果2-羟基-4-甲硫基丁腈不符合反应要求，还需要进行后处理或者蒸馏纯化，才能引入下
25 一步骤。

在公开号US2745745的专利中，孟山都公开了一种制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的方法，是通过MMP和HCN在包含吡啶或者胺的介质中反应得到氰醇，

反应过程中HCN也是过量的，过量的HCN在反应结束后需要去除，该专利中选择在一定的压力下蒸馏的方法去除过量的HCN。

在公开号CN1148041的专利中公开了一种气态氢氰酸和MMP反应制备氰醇的方法。该方法采用板式反应吸收塔，即将含有氢氰酸的气流从板式反应吸收塔底部加入，而含有缓冲液的MMP水溶液从塔顶加入。为了提高反应速率，在MMP中也加入了过量的HCN。为了回收反应吸收塔的废气中包含的残余未反应的HCN和MMP，在反应吸收塔顶安装了一个附加的洗涤塔，使用水洗涤所述未反应的HCN和MMP，水洗的水通入产物，从而导致产物中含水量达到约48%，因此，反应产物需要进一步进入如蒸馏的后处理操作，否则不能够用于下一步水解反应。对于蛋氨酸的大规模生产来讲，上述蒸馏方法能耗大，是不可取的。此外，氢氰酸和甲硫基丙醛制备氰醇的反应为可逆放热反应，在蒸馏的过程中会分解，从而降低最终产品收率。

在公开号US4225516的专利中，制备MMP是在具有外循环冷却的搅拌釜反应器中进行的，如果在规定的停留时间内反应不完全，就送入第二反应器（如平推流反应器）中反应完全。由此可知，提高MMP反应的停留时间，同样可以提高丙烯醛和甲硫醇的转化率，减少丙烯醛和甲硫醇的残留。

在公开号CN103347854的专利中，德固赛公开了一种氰醇的制备方法，该方法是在碱催化剂存在下，使3-甲硫基丙醛与氢氰酸在主反应区中反应形成氰醇，相对于1mol 3-甲硫基丙醛，使用的HCN为1.05mol。主反应区为搅拌式反应器或者环流式反应器，反应完成后离开主反应区的残余量的气态氢氰酸被吸收后和后反应区物料进一步进行反应。所述MMP物料中通常包含少量的甲硫醇，该过量的甲硫醇在后反应区与丙烯醛发生反应形成MMP，同时接着与HCN反应形成氰醇，最终得到含量为86~97%的氰醇产品，氰醇含量波动很大。

综上所述，在液体蛋氨酸制备过程中，所涉及的原料、中间体或有恶臭、或毒性大，难以直接取样分析，而制备过程中如果要提高各步反应收率，就需要精确调节各步原料配比，但现有技术中并未给出解决方法。

发明内容

发明要解决的问题

针对上述问题，本发明提供一种连续制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的方法，以丙烯醛为起始原料，先与甲硫醇反应得到3-甲硫基丙醛，3-甲硫基丙醛与氢氰酸反应得到2-羟基-4-甲硫基丁腈，2-羟基-4-甲硫基丁腈用硫酸进行水合、再水解得到2-羟基-4-甲硫基丁酸。本发明通过在各反应阶段设置在线检测装置，检测物料的反应情况，并根据检测结果控制物料配比以使得反应完全。

用于解决问题的方案

本发明的第一方面是提供，一种制备2-羟基-4-甲硫基丁酸中间体3-甲硫基丙醛的方法，其特征在于，包括使丙烯醛与过量的甲硫醇在催化剂的存在下反应得到3-甲硫基丙醛预反应液；在线检测3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛的量，并根据检测结果确定丙烯醛的补加量；将补加的丙烯醛与3-甲硫基丙醛预反应液混合、反应，使得3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛反应完全，制备得到3-甲硫基丙醛。

进一步地，所述丙烯醛与甲硫醇投料摩尔比为0.95~0.99:1，优选为0.97~0.98:1。

进一步地，所述的催化剂选自有机碱、无机碱、或者叔胺与酸形成的盐；优选为叔胺与2-羟基-4-甲硫基丁酸形成的盐；所述的叔胺为三乙胺、三正丙胺、三正丁胺、三异丙胺、N,N-二甲基苄胺中的一种或多种；所述的叔胺与2-羟基-4-甲硫基丁酸的摩尔比为1.05~2.0:1，优选为1.1~1.5:1。

进一步地，所述的催化剂添加量为所加入丙烯醛与甲硫醇总质量的0.05~0.5%，优选为0.1~0.3%。

进一步地，所述的丙烯醛与过量甲硫醇的反应和补加丙烯醛与3-甲硫基丙醛预反应液的反应，其反应温度为20~60℃，优选为20~40℃。

进一步地，所述制备2-羟基-4-甲硫基丁酸中间体3-甲硫基丙醛的方法还包括，在线检测得到的3-甲硫基丙醛中半缩醛的残留量，并根据检测结果调

整所述丙烯醛的补加量的步骤。

进一步地，所述在线检测采用在线拉曼光谱检测方法。

进一步地，所述的丙烯醛与过量甲硫醇的反应在第一反应器R1中进行，所述的补加丙烯醛与3-甲硫基丙醛预反应液的反应在第二反应器R2中进行。

5 进一步地，所述的第一反应器R1为循环反应器，第二反应器R2为平推流反应器。

进一步地，所述的第一反应器R1为塔式反应器、多级搅拌反应器；优选为内设折流板的塔式反应器。

进一步地，在第一反应器出口设置在线拉曼光谱检测器D1，用于在线检测3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛的含量。

进一步地，在第二反应器出口设置在线拉曼光谱检测器D2，用于在线检测3-甲硫基丙醛中半缩醛含量。

进一步地，所述3-甲硫基丙醛预反应液中的一部分进入第二反应器R2，其余部分用作第一反应器R1的循环物料；进入第二反应器R2的物料量与用作第一反应器R1的循环物料量之比为1:10~50，优选为1:15~30。

进一步地，制备得到的3-甲硫基丙醛用于制备2-羟基-4-甲硫基丁腈。

进一步地，制备得到的3-甲硫基丙醛用于制备2-羟基-4-甲硫基丁酸。

本发明的第二方面是提供，一种制备2-羟基-4-甲硫基丁酸中间体2-羟基-4-甲硫基丁腈的方法，其特征在于，包括使3-甲硫基丙醛与过量的氢氰酸反应2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液；检测2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中氢氰酸的量，并根据检测结果确定3-甲硫基丙醛的补加量；将2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液和补加的3-甲硫基丙醛混合、反应，使得2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中氢氰酸反应完全，制备得到2-羟基-4-甲硫基丁腈。

进一步地，所述3-甲硫基丙醛与氢氰酸的投料摩尔比为0.95~0.99:1，优选为0.97~0.98:1。

进一步地，所述的3-甲硫基丙醛与过量氢氰酸的反应和补加3-甲硫基丙醛与2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液的反应，其反应温度为20~80℃，优选为

25~45℃。

进一步地，所述制备2-羟基-4-甲硫基丁酸中间体2-羟基-4-甲硫基丁腈的方法还包括，在线检测得到的2-羟基-4-甲硫基丁腈中氢氰酸的残留量，并根据检测结果调整所述3-甲硫基丙醛的补加量的步骤。

5 进一步地，所述在线检测采用在线拉曼光谱检测方法。

进一步地，所述的3-甲硫基丙醛与过量氢氰酸的反应在第三反应器R3中进行，所述的补加3-甲硫基丙醛与2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液在第四反应器R4中进行。

进一步地，所述的第三反应器R3为循环反应器，第四反应器R4为平推
10 流反应器。

进一步地，所述的第三反应器R3为塔式反应器、多级搅拌反应器；优选为内设折流板的塔式反应器。

进一步地，在第三反应器R3出口设置在线拉曼光谱检测器D3，用于在线检测2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中氢氰酸的含量。

15 进一步地，在第四反应器R4出口设置在线拉曼光谱检测器D4，用于在线检测2-羟基-4-甲硫基丁腈中氢氰酸的含量。

进一步地，第三反应器R3中的2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中的一部分进入第四反应器R4，其余部分用作第三反应器R3的循环物料；进入第四反应器R4的物料量与用作第三反应器R3的循环物料量之比为1:5~30，优选为
20 1:10~20。

进一步地，所述的3-甲硫基丙醛用本发明第一方面提供的方法制备得到。

进一步地，制备得到的2-羟基-4-甲硫基丁腈用于制备2-羟基-4-甲硫基丁酸。

本发明的第三方面是提供，一种制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的方法，其特征
25 在于，包括：

步骤（1），使丙烯醛与甲硫醇反应制备3-甲硫基丙醛的步骤；

步骤（2），使3-甲硫基丙醛与氢氰酸反应制备2-羟基-4-甲硫基丁腈的步

骤；

步骤（3），2-羟基-4-甲硫基丁腈用硫酸进行水合、再水解制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的步骤。

其中，在步骤（1）、（2）和（3）中在线检测物料的反应情况，并根据
5 检测结果控制物料配比以使得反应进行完全。

进一步地，所述步骤（1）包括：

使丙烯醛与过量的甲硫醇在催化剂的存在下在第一反应器R1中形成3-甲硫基丙醛预反应液；在线检测3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛的量，并根据检测结果确定丙烯醛的补加量；将3-甲硫基丙醛预反应液与补加的丙烯醛
10 混合后进入第二反应器R2，使得3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛反应完全，制备得到3-甲硫基丙醛的反应液。

进一步地，所述第一反应器R1为循环反应器，其选自塔式反应器或多级搅拌反应器，优选为内设折流板的塔式反应器。

进一步地，所述丙烯醛与甲硫醇投料摩尔比为0.95~0.99:1，优选为
15 0.97~0.98:1。

进一步地，所述3-甲硫基丙醛预反应液中的一部分进入第二反应器R2，其余部分用作第一反应器R1的循环物料；进入第二反应器R2的物料量与用作第一反应器R1的循环物料量之比为1:10~50，优选为1:15~30。

进一步地，所述步骤（1）还包括，在线检测3-甲硫基丙醛中半缩醛的
20 残留量，并根据检测结果调整所述丙烯醛的补加量的步骤。

进一步地，所述的丙烯醛与过量甲硫醇的反应、和补加丙烯醛与3-甲硫基丙醛预反应液的反应，其反应温度为20~40℃。

进一步地，所述催化剂选自有机碱、无机碱、或者叔胺与酸形成的盐；所述催化剂的量为丙烯醛与甲硫醇总质量的0.05~0.5%，优选为0.1~0.3%。

25 进一步地，所述催化剂为叔胺与2-羟基-4-甲硫基丁酸形成的盐，其中叔胺与2-羟基-4-甲硫基丁酸的摩尔比为1.05~2.0:1，优选为1.1~1.5:1；所述叔胺选自三乙胺、三正丙胺、三正丁胺、三异丙胺、N,N-二甲基苄胺中的至少一

种。

进一步地，在3-甲硫基丙醛预反应液中丙烯醛与甲硫醇的摩尔比为0.95~0.99:1，优选为0.97~0.98:1。

进一步地，所述步骤（2）包括：

5 使3-甲硫基丙醛与过量的氢氰酸在第三反应器R3中形成2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液；在线检测2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中氢氰酸的量，并根据检测结果确定3-甲硫基丙醛的补加量；将2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液和补加的3-甲硫基丙醛混合后进入第四反应器R4，使得2-羟基-4-甲硫基丁腈中氢氰酸反应完全，制备得到2-羟基-4-甲硫基丁腈。

10 进一步地，所述第三反应器R3选自塔式反应器、或多级搅拌反应器，优选为内设折流板的塔式反应器。

进一步地，第三反应器R3中的2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中的一部分进入第四反应器R4，其余部分用作第三反应器R3的循环物料；进入第四反应器R4的物料量与用作第三反应器R3的循环物料量之比为1:5~30，优选为
15 1:10~20。

进一步地，所述3-甲硫基丙醛与氢氰酸的投料摩尔比为0.95~0.99:1，优选为0.97~0.98:1。

进一步的，所述的3-甲硫基丙醛与过量氢氰酸的反应、和补加3-甲硫基丙醛与2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液的反应，其反应温度为25~45℃。

20 进一步地，所述步骤（2）还包括，在线检测2-羟基-4-甲硫基丁腈中氢氰酸的残留量，并根据检测结果调整所述3-甲硫基丙醛的补加量的步骤。

进一步地，所述步骤（3）包括：

使2-羟基-4-甲硫基丁腈在硫酸存在下，在水合反应器R5中经水合反应形成2-羟基-4-甲硫基丁酰胺，其中，在线检测反应液中2-羟基-4-甲硫基丁腈的
25 残留量，并根据检测结果调节硫酸的用量，使得水合反应进行充分；

将2-羟基-4-甲硫基丁酰胺和水混合后进入水解反应器R6，经水解反应制备2-羟基-4-甲硫基丁酸。

进一步地，所述水合反应器R5和/或水解反应器R6为多级搅拌反应器，其搅拌级数为3~20级，优选为5~15级。

进一步地，所述步骤（3）还包括如下步骤：将2-羟基-4-甲硫基丁酸的pH值调节至1~2，得到2-羟基-4-甲硫基丁酸中和液；使所述2-羟基-4-甲硫基丁酸中和液进入萃取塔进行萃取；使含2-羟基-4-甲硫基丁酸的萃取液进入汽提塔，从汽提塔底部得到2-羟基-4-甲硫基丁酸。

进一步地，所述2-羟基-4-甲硫基丁酸中和液的萃取溶剂为选自甲基异丁基酮、丁酮、戊酮、己酮、甲基叔丁基醚中的一种；萃取溶剂与2-羟基-4-甲硫基丁酸中和液的质量比为0.3~3:1，优选为0.5~2:1。

进一步地，所述萃取塔为多级搅拌萃取塔，其搅拌级数为10~30级，优选为15~25级。

进一步地，所述汽提塔为板式塔，其板数为10~40块，优选为15~30块。

进一步地，所述在线检测采用在线拉曼光谱检测。

本发明的第四方面是提供，一种用于制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的连续生产装置，其特征在于，具备：

顺序连接的3-甲硫基丙醛生产装置、2-羟基-4-甲硫基丁腈生产装置，以及2-羟基-4-甲硫基丁酸生产装置；

所述3-甲硫基丙醛生产装置包括，用于形成3-甲硫基丙醛预反应液的第一反应器R1和用于制备得到3-甲硫基丙醛的第二反应器R2，其中在第一反应器R1和第二反应器R2的出口分别设置检测装置用于检测半缩醛的量；

所述2-羟基-4-甲硫基丁腈生产装置包括，用于形成2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液的第三反应器R3和用于制备得到2-羟基-4-甲硫基丁腈的第四反应器R4，其中在第三反应器R3和第四反应器R4的出口分别设置检测装置用于检测氢氰酸的量；

所述2-羟基-4-甲硫基丁酸生产装置包括，用于形成2-羟基-4-甲硫基丁酰胺的水合反应器R5和用于水解反应制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的水解反应器R6，以及萃取塔和汽提塔，其中在水合反应器R5的出口设置检测装置用于

检测2-羟基-4-甲硫基丁腈的量。

进一步地，还具备检测结果显示装置。

进一步地，所述检测装置为在线拉曼光谱检测装置。

进一步地，所述第一反应器R1和第三反应器R3均为循环反应器，其选自塔式反应器或多级搅拌反应器，优选为内设折流板的塔式反应器。

进一步地，所述第二反应器R2和第四反应器R4均为平推流反应器。

进一步地，所述水合反应器R5和水解反应器R6均为多级搅拌反应器，搅拌级数为3~20级，优选为5~15级。

进一步地，所述萃取塔为多级搅拌萃取塔，其搅拌级数为10~30级，优选为15~25级。

进一步地，所述汽提塔为板式塔，其板数为10~40块，优选为15~30块。

发明的效果

与现有技术相比，本发明能够实现如下效果。

采用本发明的制备方法，可以对反应体系中所涉及的特殊物料甲硫醇、氢氰酸、2-羟基-4-甲硫基丁腈进行在线监测，降低生产过程直接取样带来的安全风险，提高生产过程的安全性。

采用本发明的制备方法，能够提高各种物料如丙烯醛、甲硫醇、3-甲硫基丙醛、氢氰酸、2-羟基-4-甲硫基丁腈的反应效率，能够从源头避免中间体及产品中的原料残留，制备得到高含量的液体蛋氨酸。

采用本发明的制备方法，可严格控制物料配比，使制备得到的3-甲硫基丙醛、2-羟基-4-甲硫基丁腈几乎不含杂质，可以不需要后处理直接进入后续流程，从而不仅提高生产效率，而且减少因后处理产生的三废排放问题，从而更加环保。

采用本发明的制备方法和装置，产品收率高，可节约原料，降低成本。

附图说明

图1为连续制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的工艺路线图。

图2为3-甲硫基丙醛与3-甲硫基丙醛甲硫醇半缩醛的拉曼光谱对比图。

图3为2-羟基-4-甲硫基丁腈与氢氰酸混合物的拉曼光谱图。

图4为2-羟基-4-甲硫基丁酰胺的拉曼光谱图。

附图标记说明

1: 第一反应器R1

2: 第二反应器R2

3: 第三反应器R3

4: 第四反应器R4

5: 水合反应器R5

6: 水解反应器R6

7: 中和反应器R7

8: 萃取塔C1

9: 汽提塔C2

10~16: 静态混合器M1~M7

17~19: 换热器E1~E3

20~21: 循环泵P1~P2

22~24: 拉曼光谱检测处理装置LM1~LM3

25~29: 拉曼检测器D1~D5

具体实施方式

本发明的一个方面是提供一种连续制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的方法，其特征在于，至少包括如下步骤：

使2-羟基-4-甲硫基丁腈在硫酸存在下经水合反应形成2-羟基-4-甲硫基丁酰胺的步骤，其中，检测反应液中2-羟基-4-甲硫基丁腈的残留量，并根据检测结果调节硫酸的用量，使得水合反应进行充分；

使2-羟基-4-甲硫基丁酰胺经水解反应制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的步骤。

另外，本发明还进一步提供一种制备2-羟基-4-甲硫基丁腈的方法，所述方法包括：

使3-甲硫基丙醛与过量的氢氰酸形成2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液；检测2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中氢氰酸的量，并根据检测结果确定3-甲硫基丙醛的补加量；将2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液和补加的3-甲硫基丙醛混合使得3-甲硫基丙醛与氢氰酸以等摩尔比反应，制备得到2-羟基-4-甲硫基丁腈。

再者本发明还提供一种制备3-甲硫基丙醛的方法，所述方法包括：

使丙烯醛与过量的甲硫醇在催化剂的存在下形成3-甲硫基丙醛预反应液；检测3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛的量，并根据检测结果确定丙烯醛的补加量；将3-甲硫基丙醛预反应液与补加的丙烯醛混合使得丙烯醛与甲硫醇以等摩尔比反应，制备得到3-甲硫基丙醛。

本发明中的催化剂可以使用本领域的常用催化剂，包括有机碱、无机碱、或者叔胺与酸形成的盐。有机碱包括低分子量胺，或高分子量胺等。作为低分子量胺，可以举出例如，具有 1-36 个碳原子的胺，优选的低分子量胺包括三-(C1-C12 烷基)胺，例如三乙胺、三异丙醇胺；二烷基芳烷基胺，例如，二甲基苄胺；二烷基芳基胺，例如，N,N-二甲基苄胺；杂环胺，例如烟酰胺、咪唑、苯并咪唑、N-C₁₋₆ 烷基吗啉、甲基吡啶或吡嗪等。作为高分子量胺，可以举出例如，聚乙烯基吡啶、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二甲基氨基乙基聚苯乙烯等。

无机碱可以使用碱金属氢氧化物、碱金属氰化物、碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐等，具体可以举出，例如，氢氧化钠、氢氧化钾、NaCN、KCN、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾等。

叔胺与酸的混合物可以使用低分子叔胺与有机酸或无机酸的混合物，其能更容易地将 pH 设置在理想范围。有机酸包括短链脂肪酸、有机磺酸等，作为短链脂肪酸，包括例如乙酸、甲酸、丙酸、丁酸、柠檬酸等。有机磺酸

可以举出三氟甲磺酸等。无机酸优选硫酸或磷酸。

所述叔胺与酸的混合物优选为叔胺与 2-羟基-4-甲硫基丁酸形成的盐，其中叔胺与 2-羟基-4-甲硫基丁酸的摩尔比为 1.05~2.0:1，优选为 1.1~1.5:1；所述叔胺选自三乙胺、三正丙胺、三正丁胺、三异丙胺、N,N-二甲基苄胺中的至少一种。

本发明的另一个方面是提供一种连续制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的方法，包括：

步骤（1），使丙烯醛与甲硫醇反应制备3-甲硫基丙醛的步骤；

步骤（2），使3-甲硫基丙醛与氢氰酸反应制备2-羟基-4-甲硫基丁腈的步骤；

步骤（3），2-羟基-4-甲硫基丁腈用硫酸进行水合、再水解制备2-羟基-4-甲硫基丁酸的步骤；

其中，在步骤（1）、（2）和（3）中在线检测物料的反应情况，并根据检测结果控制物料配比以使得反应完全。

作为本发明一个具体的实施方案，其包括如下步骤：

步骤（1），使丙烯醛与甲硫醇反应制备 3-甲硫基丙醛的步骤。

所述 3-甲硫基丙醛的制备在二个连续操作的反应器中进行，其中第一反应器 R1 为循环反应器，第二反应器 R2 为平推流反应器。丙烯醛物料 ACR1 先与循环物料在静态混合器 M2 中混合，然后与甲硫醇和催化剂一起在静态混合器 M1 中混合，混合物料进入第一反应器 R1 中于 20~40℃条件下反应得到 3-甲硫基丙醛预反应液。3-甲硫基丙醛预反应液经冷却后，部分采出送入 3-甲硫基丙醛第二反应器 R2，其余部分循环用作第一反应器 R1 的循环物料。

为保证在第二反应器 R2 中甲硫醇和丙烯醛等摩尔比，在第一反应器下部循环泵 P1 的出口设置拉曼检测器 D1，通过测定 3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛的含量确定丙烯醛 ACR2 的补加量，补加的 ACR2 与 3-甲硫基丙醛预反应液在静态混合器 M3 中混合后进入第二反应器 R2，在 20~40℃条件下继

续反应得到 3-甲硫基丙醛反应液；在第二反应器 R2 的出口设置拉曼检测器 D2，通过测定 3-甲硫基丙醛反应液中半缩醛的残留量对 ACR2 的量进行微调，以确保半缩醛基本反应完全。

步骤（2），使 3-甲硫基丙醛与氢氰酸反应制备 2-羟基-4-甲硫基丁腈的步骤。

所述 2-羟基-4-甲硫基丁腈的制备也在二个连续操作的反应器中进行，其中第三反应器 R3 为循环反应器，第四反应器 R4 为平推流反应器。上步反应得到的 3-甲硫基丙醛反应液的大部分物料 MMP1 与循环物料、氢氰酸一起在静态混合器 M4 中混合，混合物料进入第三反应器 R3 中于 25~45℃条件下反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液。2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液经冷却后，部分采出送入 2-羟基-4-甲硫基丁腈第四反应器 R4，其余部分循环用作第三反应器 R3 的循环物料。

为保证在第四反应器 R4 中氢氰酸和 3-甲硫基丙醛等摩尔比，在第一反应器下部循环泵 P2 的出口设置拉曼检测器 D3，通过测定 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中氢氰酸的含量确定 3-甲硫基丙醛 MMP2 的补加量，补加的 MMP2 与 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液在静态混合器 M5 中进行混合后进入第四反应器 R4，在 25~45℃条件下反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈反应液；在第四反应器 R4 的出口设置拉曼检测器 D4，通过测定 2-羟基-4-甲硫基丁腈反应液中氢氰酸的残留量对 MMP2 的量进行微调，以确保氢氰酸基本反应完全。

步骤（3），2-羟基-4-甲硫基丁腈用硫酸进行水合、再水解制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸的步骤。

水解反应在二个串联的连续多级搅拌反应器中进行，水合反应器 R5 为 2-羟基-4-甲硫基丁腈水合形成 2-羟基-4-甲硫基丁酰胺的反应器，水解反应器 R6 为 2-羟基-4-甲硫基丁酰胺水解合成 2-羟基-4-甲硫基丁酸的反应器。上步反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈反应液与硫酸溶液（70~75%重量）经静态混合器 M6 混合后进入水合反应器 R5，于 50~70℃条件下经水合反应得到 2-

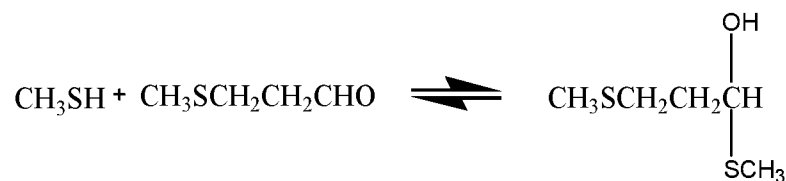
羟基-4-甲硫基丁酰胺反应液，该反应液与水一起经静态混合器 M6 混合后进入水解反应器 R6，经升温到 90~120℃ 水解反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸反应液。

为保证水合反应进行充分，在水合反应器 R5 的出口设置拉曼光谱检测器 D5，通过检测反应液中 2-羟基-4-甲硫基丁腈的残留调节硫酸溶液的量，同时调节进入水解反应器 R6 的水量，以确保水解反应基本完全。

将上述水解反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸反应液送入连续中和反应器 R7，用氨调节 pH 值为 1~2，得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸中和液，然后进入多级萃取塔 C1 的上部，溶剂进入萃取塔 C1 下部，于 30~50℃ 条件下进行逆流萃取，从萃取塔 C1 顶部得到含 2-羟基-4-甲硫基丁酸的萃取液，底部得到硫酸铵溶液。含 2-羟基-4-甲硫基丁酸的萃取液进入汽提塔 C2 的上部，底部通入蒸汽进行汽提，从汽提塔顶部得到的溶剂蒸汽经冷凝器 E3 冷凝后可直接套用到萃取塔 C1；从汽提塔底部得到产品 2-羟基-4-甲硫基丁酸。

本发明提供的连续制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸的方法能够解决现有技术中所存在的无法在线检测问题。在本发明的优选技术方案中，采用拉曼光谱检测与工艺控制相结合，能够很好地控制反应原料的配比，从而达到减少原料消耗、减少副产物、减少原料及中间体残留、提高操作安全性及过程稳定性的目的。

本发明人通过对各步反应中反应物及中间体的拉曼光谱信号测试发现，在甲硫醇与丙烯醛反应时，如果以 3-甲硫基丙醛（MMP）为溶剂，甲硫醇会与 MMP 反应形成半缩醛，其反应式如下：



反应所形成的半缩醛在拉曼光谱图上有特征吸收峰，其特征吸收峰的最大吸收在波数 400cm⁻¹ 处（见图 2，特征峰 A），利用该吸收峰可以准确测定反应液中甲硫醇的含量。据此，本发明将 MMP 合成在二个串联的反应器中

进行，在第一反应器中以产物 MMP 作为反应介质，使大部分丙烯醛与先与过量的甲硫醇反应，调整反应工艺参数使丙烯醛基本反应完全，多余的甲硫醇则与 MMP 反应形成半缩醛。通过测定第一反应器出口预反应液中半缩醛的含量可计算得到甲硫醇含量，然后在第二反应器入口补加按计量比所需的丙烯醛，并在第二反应器中使半缩醛基本反应完全。

在 MMP 与氢氰酸反应形成 2-羟基-4-甲硫基丁腈时采用了同样的思路。研究发现，氢氰酸与 2-羟基-4-甲硫基丁腈分别在波数 2080cm^{-1} 与 2240cm^{-1} 左右有特征吸收峰（见图 3）（图中标示的氰醇特征峰为 2-羟基-4-甲硫基丁腈特征峰），可以通过二个吸收峰的相对大小来确定氢氰酸的含量。因此，以 2-羟基-4-甲硫基丁腈为反应介质，在第三反应器中使大部分 MMP 与先与过量的氢氰酸反应，调整反应工艺参数使 MMP 基本反应完全。通过测定第三反应器出口预反应液中氢氰酸的含量，然后在第四反应器入口补加按计量比所需的 MMP，并在第四反应器中使氢氰酸基本反应完全。

由于 2-羟基-4-甲硫基丁腈不稳定，需要在较低温度和较高浓度的硫酸中充分水合成 2-羟基-4-甲硫基丁酰胺，才能保证水解反应时尽可能减少副产物。为此，本发明采用在线拉曼光谱对 2-羟基-4-甲硫基丁腈的水合过程进行监测，通过监测水合反应器出口处 2-羟基-4-甲硫基丁腈特征吸收峰（波数 2240cm^{-1} ）是否完全转化成为酰胺的特征吸收峰（波数 1730cm^{-1} ，见图 4）来确定水合反应程度，并据此调节硫酸的进料量和后续水解反应的水量。

本发明的另一个方面是提供一种用于制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸的连续生产装置，其具备：

顺序连接的 3-甲硫基丙醛生产装置、2-羟基-4-甲硫基丁腈生产装置，以及 2-羟基-4-甲硫基丁酸生产装置；

所述 3-甲硫基丙醛生产装置包括，用于形成 3-甲硫基丙醛预反应液的第一反应器（R1）、和用于制备得到 3-甲硫基丙醛的第二反应器（R2），其中在第一反应器（R1）和第二反应器（R2）的出口分别设置检测装置用于检

测半缩醛的量；

所述 2-羟基-4-甲硫基丁腈生产装置包括，用于形成 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液的第三反应器（R3）、和用于制备得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈的第四反应器（R4），其中在第三反应器（R3）和第四反应器（R4）的出口分别
5 设置检测装置用于检测氢氰酸的量；

所述 2-羟基-4-甲硫基丁酸生产装置包括，用于形成 2-羟基-4-甲硫基丁酰胺的水合反应器（R5）、和用于水解反应制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸的水解反应器（R6），以及萃取塔和汽提塔，其中在水合反应器（R5）的出口设置检测装置用于检测 2-羟基-4-甲硫基丁腈的量。

10 本发明中具体使用的反应器、萃取塔、汽提塔、静态混合器、换热器、循环泵、检测器等具体设备可通过商购获得。

本发明中的检测装置优选为拉曼光谱检测装置，其包含拉曼光谱检测器（有时也会表述为拉曼检测器，例如，拉曼检测器 D1~D5），以及拉曼光谱检测处理装置（例如 LM1~LM3）。所述的拉曼光谱检测处理装置用于收集、
15 处理拉曼检测器采出的拉曼光谱信号，并形成拉曼光谱。所述的任意拉曼检测器均与拉曼光谱检测处理装置相连（多个拉曼检测器可连接于单个拉曼光谱检测处理装置）。优选的，根据反应阶段来选择拉曼检测器与拉曼光谱检测处理装置的连接。在某些具体实施方案中，拉曼检测器 D1、D2 连接拉曼光谱检测处理装置 LM1，拉曼检测器 D3、D4 连接拉曼光谱检测处理装置
20 LM2，拉曼检测器 D5 连接拉曼光谱检测处理装置 LM3。

作为本发明的实例，所述第一反应器（R1）和第三反应器（R3）均为循环反应器，其选自本领域常规的塔式反应器或多级搅拌反应器，优选为内设折流板的塔式反应器；所述第二反应器（R2）和第四反应器（R4）均为平推流反应器；所述水合反应器（R5）和水解反应器（R6）均为多级搅拌
25 反应器，搅拌级数为3~20级，优选为5~15级；所述萃取塔为多级搅拌萃取塔，其搅拌级数为10~30级，优选为15~25级；所述汽提塔为板式塔，其板数为10~40块，优选为15~30块。

本说明书中，词语“包括”或“包含”应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

本发明中，若无特别说明，百分比是指质量百分比。

下面结合实施例更具体地说明本发明的技术方案。

5

实施例 1

根据图 1 所示的流程进行 2-羟基-4-甲硫基丁酸的合成，其中：

R1 体积为 1m^3 ，为内径 0.6 米、长 3.55 米的直管，内加 10 块折流板；

R2 体积为 0.2m^3 ，为内径 0.3 米、长 2.85 米的直管；

10 R3 体积为 0.5m^3 ，为内径 0.5 米、长 2.55 米的直管，内加 8 块折流板；

R4 体积为 0.1m^3 ，为内径 0.2 米、长 3.20 米的直管；

R5 体积为 1m^3 ，为内径 0.6 米、长 3.55 米的直管，内加 10 级搅拌；

R6 体积为 2m^3 ，为内径 0.8 米、长 4.00 米的直管，内加 10 级搅拌；

R7 体积为 0.2m^3 ，内加搅拌的反应釜；

15 C1 为直径 1 米的萃取塔，内 20 级搅拌；

C2 为直径 1 米的板式塔，内有 25 块筛板。

(1) 3-甲硫基丙醛的制备

丙烯醛物料 ACR1 以 545Kg/小时先与循环物料在静态混合器 M2 中混合，然后与甲硫醇 480Kg/小时和催化剂（三乙胺与 2-羟基-4-甲硫基丁酸按照摩尔比 1.2:1 混合）1Kg/小时一起在静态混合器 M1 中混合，混合物料进入第一反应器 R1 中于 27~30℃条件下反应得到 3-甲硫基丙醛预反应液；3-甲硫基丙醛预反应液经冷却后，采出约 1026Kg/小时送入 3-甲硫基丙醛第二反应器 R2，用作第一反应器 R1 的循环物料量约 20000Kg/小时。

25 通过拉曼检测器 D1 测定 3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛的含量确定丙烯醛 ACR2 的补加量为 16Kg/小时，补加的 ACR2 与 3-甲硫基丙醛预反应液在静态混合器 M3 中混合后进入第二反应器 R2，在 27~28℃条件下继续反应得到 3-甲硫基丙醛反应液，通过拉曼检测器 D2 测定 3-甲硫基丙醛反应液中

半缩醛残留量确定半缩醛已基本反应完全。

(2) 2-羟基-4-甲硫基丁腈的制备

上步反应得到的 3-甲硫基丙醛反应液的大部分物料 MMP1 以 1010Kg/小时与循环物料、氢氰酸 270Kg/小时一起在静态混合器 M4 中混合，混合物料进入第三反应器 R3 中于 33~35℃条件下反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液；2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液经冷却后，以 1280Kg/小时送入 2-羟基-4-甲硫基丁腈第四反应器 R4，用作第二反应器 R3 的循环物料量为 25600Kg/小时。

通过拉曼检测器 D3 测定 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中氢氰酸的含量确定 3-甲硫基丙醛 MMP2 的补加量为 32Kg/小时，补加的 MMP2 与 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液在静态混合器 M5 中进行混合后进入第四反应器 R4，在 33~34℃条件下反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈反应液，通过拉曼检测器 D4 测定 2-羟基-4-甲硫基丁腈反应液中氢氰酸的残留量确定氢氰酸已基本反应完全。

(3) 2-羟基-4-甲硫基丁酸的制备

上步反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈反应液与硫酸溶液 1680Kg/小时（70%重量）经静态混合器 M6 混合后进入水合反应器 R5，于 55~60℃条件下经水合反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁酰胺反应液，该反应液与水 2300Kg/小时一起经静态混合器 M6 混合后进入水解反应器 R6，经升温到 100~105℃水解反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸反应液。

水合反应过程中进行充分，通过拉曼光谱检测器 D5 检测反应液中 2-羟基-4-甲硫基丁腈的残留调节硫酸溶液的量，同时调节进入水解反应器 R6 的水量，以确保水解反应基本完全。

将上述水解反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸反应液送入连续中和反应器 R7，用氨调节 pH 值为 1.5，得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸中和液，然后进入多级萃取塔 C1 的上部，溶剂甲基异丁基酮以 5000Kg/小时进入萃取塔 C1 下部，于 35~40℃条件下进行逆流萃取，从塔顶得到含 2-羟基-4-甲硫基丁酸的萃取

液，底部以 3630Kg/小时得到硫酸铵溶液。含 2-羟基-4-甲硫基丁酸的萃取液进入汽提塔 C2 的上部，底部通入蒸汽进行汽提，从汽提塔顶部得到的溶剂蒸汽经冷凝器 E3 冷凝后可直接套用到萃取塔 C1；从汽提塔底部 1685Kg/小时得到产品 2-羟基-4-甲硫基丁酸，含量为 88.92%，以丙烯醛计收率为 99.71%。

5 实施例 2

根据附图 1 所示的流程进行 2-羟基-4-甲硫基丁酸的合成，其中：

R1 体积为 1m^3 ，为内径 0.6 米、长 3.55 米的直管，内加 10 块折流板；

R2 体积为 0.2m^3 ，为内径 0.3 米、长 2.85 米的直管；

R3 体积为 0.5m^3 ，为内径 0.5 米、长 2.55 米的直管，内加 8 块折流板；

10 R4 体积为 0.1m^3 ，为内径 0.2 米、长 3.20 米的直管；

R5 体积为 1m^3 ，为内径 0.6 米、长 3.55 米的直管，内加 20 级搅拌；

R6 体积为 2m^3 ，为内径 0.8 米、长 4.00 米的直管，内加 20 级搅拌；

R7 体积为 0.2m^3 ，内加搅拌的反应釜；

C1 为直径 1 米的萃取塔，内有 30 级搅拌；

15 C2 为直径 1 米的板式塔，内有 10 块筛板。

(1) 3-甲硫基丙醛的制备

丙烯醛物料 ACR1 以 1100Kg/小时先与循环物料在静态混合器 M2 中混合，然后与甲硫醇 960Kg/小时和催化剂（三丁胺与 2-羟基-4-甲硫基丁酸的摩尔比为 1.05:1）1Kg/小时一起在静态混合器 M1 中混合，混合物料进入第一反应器 R1 中于 35~40℃条件下反应得到 3-甲硫基丙醛预反应液；3-甲硫基丙醛预反应液经冷却后，采出约 2061Kg/小时送入 3-甲硫基丙醛第二反应器 R2，用作第一反应器 R1 的循环物料量约 21000Kg/小时。

通过拉曼检测器 D1 测定 3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛的含量确定丙烯醛 ACR2 的补加量为 23Kg/小时，补加的 ACR2 与 3-甲硫基丙醛预反应液在静态混合器 M3 中混合后进入第二反应器 R2，在 35~36℃条件下继续反应得到 3-甲硫基丙醛反应液，通过拉曼检测器 D2 测定 3-甲硫基丙醛反应液中半缩醛残留量确定半缩醛已基本反应完全。

(2) 2-羟基-4-甲硫基丁腈的制备

上步反应得到的 3-甲硫基丙醛反应液的大部分物料 MMP1 以 2063Kg/小时与循环物料、氢氰酸 540Kg/小时一起在静态混合器 M4 中混合，混合物料进入第三反应器 R3 中于 40~45℃条件下反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液；2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液经冷却后，以 2603Kg/小时送入 2-羟基-4-甲硫基丁腈第四反应器 R4，用作第二反应器 R3 的循环物料量为 13100Kg/小时。

通过拉曼检测器 D3 测定 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中氢氰酸的含量确定 3-甲硫基丙醛 MMP2 的补加量为 21Kg/小时，补加的 MMP2 与 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液在静态混合器 M5 中进行混合后进入第四反应器 R4，在 40~41℃条件下反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈反应液，通过拉曼检测器 D4 测定 2-羟基-4-甲硫基丁腈反应液中氢氰酸的残留量确定氢氰酸已基本反应完全。

(3) 2-羟基-4-甲硫基丁酸的制备

上步反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈反应液与硫酸溶液 2613Kg/小时（75%重量）经静态混合器 M6 混合后进入水合反应器 R5，于 65~70℃条件下经水合反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁酰胺反应液，该反应液与水 3750Kg/小时一起经静态混合器 M6 混合后进入水解反应器 R6，经升温到 115~120℃水解反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸反应液。

水合反应过程中进行充分，通过拉曼光谱检测器 D5 检测反应液中 2-羟基-4-甲硫基丁腈的残留调节硫酸溶液的量，同时调节进入水解反应器 R6 的水量，以确保水解反应基本完全。

将上述水解反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸反应液送入连续中和反应器 R7，用氨水调节 pH 值为 2，得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸中和液，然后进入多级萃取塔 C1 的上部，溶剂甲基叔丁基醚以 2800Kg/小时进入萃取塔 C1 下部，于 45~50℃条件下进行逆流萃取，从塔顶得到含 2-羟基-4-甲硫基丁酸的萃取液，底部以 5955Kg/小时得到硫酸铵溶液。含 2-羟基-4-甲硫基丁酸的萃取液

进入汽提塔 C2 的上部，底部通入蒸汽进行汽提，从汽提塔顶部得到的溶剂蒸汽经冷凝器 E3 冷凝后可直接套用到萃取塔 C1；从汽提塔底部 3372Kg/小时得到产品 2-羟基-4-甲硫基丁酸，含量为 88.85%，以丙烯醛计收率为 99.60%。

实施例 3

- 5 根据附图 1 所示的流程进行 2-羟基-4-甲硫基丁酸的合成，其中：
- R1 体积为 1m^3 ，为内径 0.6 米、长 3.55 米的直管，内加 10 块折流板；
- R2 体积为 0.2m^3 ，为内径 0.3 米、长 2.85 米的直管；
- R3 体积为 0.5m^3 ，为内径 0.5 米、长 2.55 米的直管，内加 8 块折流板；
- R4 体积为 0.1m^3 ，为内径 0.2 米、长 3.20 米的直管；
- 10 R5 体积为 1m^3 ，为内径 0.6 米、长 3.55 米的直管，内加 3 级搅拌；
- R6 体积为 2m^3 ，为内径 0.8 米、长 4.00 米的直管，内加 3 级搅拌；
- R7 体积为 0.2m^3 ，内加搅拌的反应釜；
- C1 为直径 1 米的萃取塔，内有 10 级搅拌；
- C2 为直径 1 米的板式塔，内有 40 块筛板。
- 15 (1) 3-甲硫基丙醛的制备
- 丙烯醛物料 ACR1 以 266Kg/小时先与循环物料在静态混合器 M2 中混合，然后与甲硫醇 240Kg/小时和催化剂（N,N-二甲基苄胺与 2-羟基-4-甲硫基丁酸的摩尔比为 2:1）2Kg/小时一起在静态混合器 M1 中混合，混合物料进入第一反应器 R1 中于 20~22℃ 条件下反应得到 3-甲硫基丙醛预反应液；3-甲
- 20 硫基丙醛预反应液经冷却后，采出约 508Kg/小时送入 3-甲硫基丙醛第二反应器 R2，用作第一反应器 R1 的循环物料量约 25000Kg/小时。
- 通过拉曼检测器 D1 测定 3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛的含量确定丙烯醛 ACR2 的补加量为 15Kg/小时，补加的 ACR2 与 3-甲硫基丙醛预反应液在静态混合器 M3 中混合后进入第二反应器 R2，在 20~21℃ 条件下继续反应
- 25 得到 3-甲硫基丙醛反应液，通过拉曼检测器 D2 测定 3-甲硫基丙醛反应液中半缩醛残留量确定半缩醛已基本反应完全。
- (2) 2-羟基-4-甲硫基丁腈的制备

上步反应得到的 3-甲硫基丙醛反应液的大部分物料 MMP1 以 497Kg/小时与循环物料、氢氰酸 135Kg/小时一起在静态混合器 M4 中混合，混合物料进入第三反应器 R3 中于 25~27℃条件下反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液；2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液经冷却后，以 632Kg/小时送入 2-羟基-4-甲硫基丁腈第四反应器 R4，用作第二反应器 R3 的循环物料量为 18900Kg/小时。

通过拉曼检测器 D3 测定 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中氢氰酸的含量确定 3-甲硫基丙醛 MMP2 的补加量为 26Kg/小时，补加的 MMP2 与 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液在静态混合器 M5 中进行混合后进入第四反应器 R4，在 25~26℃条件下反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈反应液，通过拉曼检测器 D4 测定 2-羟基-4-甲硫基丁腈反应液中氢氰酸的残留量确定氢氰酸已基本反应完全。

(3) 2-羟基-4-甲硫基丁酸的制备

上步反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈反应液与硫酸溶液 1360Kg/小时（72%重量）经静态混合器 M6 混合后进入水合反应器 R5，于 50~55℃条件下经水合反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁酰胺反应液，该反应液与水 1700Kg/小时一起经静态混合器 M6 混合后进入水解反应器 R6，经升温到 90~95℃水解反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸反应液。

水合反应过程中进行充分，通过拉曼光谱检测器 D5 检测反应液中 2-羟基-4-甲硫基丁腈的残留调节硫酸溶液的量，同时调节进入水解反应器 R6 的水量，以确保水解反应基本完全。

将上述水解反应得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸反应液送入连续中和反应器 R7，用氨调节 pH 值为 1，得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸中和液，然后进入多级萃取塔 C1 的上部，溶剂丁酮以 11900Kg/小时进入萃取塔 C1 下部，于 30~35℃条件下进行逆流萃取，从塔顶得到含 2-羟基-4-甲硫基丁酸的萃取液，底部以 3130Kg/小时得到硫酸铵溶液。含 2-羟基-4-甲硫基丁酸的萃取液进入汽提塔 C2 的上部，底部通入蒸汽进行汽提，从汽提塔顶部得到的溶剂蒸汽经冷凝

器 E3 冷凝后可直接套用到萃取塔 C1；从汽提塔底部 843Kg/小时得到产品 2-羟基-4-甲硫基丁酸，含量为 88.97%，以丙烯醛计收率为 99.65%。

5 以上实施例对于本发明的技术方案是说明性的，并非意图将本发明的范围限制在上述实施例中，因此，本发明要求保护的范围不受上述实施例的限制，任何采用等效替换取得的技术方案均在本发明保护的范围内。

权 利 要 求 书

1、一种制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸中间体 3-甲硫基丙醛的方法，其特征在于，包括使丙烯醛与过量的甲硫醇在催化剂的存在下反应得到 3-甲硫基丙醛预反应液；在线检测 3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛的量，并根据检测结果确定丙烯醛的补加量；将补加的丙烯醛与 3-甲硫基丙醛预反应液混合、反应，使得 3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛反应完全，制备得到 3-甲硫基丙醛。

2、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述丙烯醛与甲硫醇投料摩尔比为 0.95~0.99:1，优选为 0.97~0.98:1。

3、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述的催化剂选自有机碱、无机碱、或者叔胺与酸形成的盐；优选为叔胺与 2-羟基-4-甲硫基丁酸形成的盐；所述的叔胺为三乙胺、三正丙胺、三正丁胺、三异丙胺、N,N-二甲基苄胺中的一种或多种；所述的叔胺与 2-羟基-4-甲硫基丁酸的摩尔比为 1.05~2.0:1，优选为 1.1~1.5:1。

4、根据权利要求 3 所述的方法，其特征在于，所述的催化剂添加量为所加入丙烯醛与甲硫醇总质量的 0.05~0.5%，优选为 0.1~0.3%。

5、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述的丙烯醛与过量甲硫醇的反应和补加丙烯醛与 3-甲硫基丙醛预反应液的反应，其反应温度为 20~60℃，优选为 20~40℃。

6、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸中间体 3-甲硫基丙醛的方法还包括，在线检测得到的 3-甲硫基丙醛中半缩醛的残留量，并根据检测结果调整所述丙烯醛的补加量的步骤。

7、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述在线检测采用在线拉曼光谱检测方法。

8、根据权利要求 6 所述的方法，其特征在于，所述在线检测采用在线拉曼光谱检测方法。

9、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述的丙烯醛与过量甲硫醇的反应在第一反应器 R1 中进行，所述的补加丙烯醛与 3-甲硫基丙醛预反应液的反应在第二反应器 R2 中进行。

10、根据权利要求 9 所述的方法，其特征在于，所述的第一反应器 R1 为循环反应器，第二反应器 R2 为平推流反应器。

11、根据权利要求 10 所述的方法，其特征在于，所述的第一反应器 R1 为塔式反应器、多级搅拌反应器；优选为内设折流板的塔式反应器。

5 12、根据权利要求 9 所述的方法，其特征在于，在第一反应器出口设置在线拉曼光谱检测器 D1，用于在线检测 3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛的含量。

13、根据权利要求 9 所述的方法，其特征在于，在第二反应器出口设置在线拉曼光谱检测器 D2，用于在线检测 3-甲硫基丙醛中半缩醛含量。

10 14、根据权利要求 10-13 所述的方法，其特征在于，所述 3-甲硫基丙醛预反应液中的一部分进入第二反应器 R2，其余部分用作第一反应器 R1 的循环物料；进入第二反应器 R2 的物料量与用作第一反应器 R1 的循环物料量之比为 1:10~50，优选为 1:15~30。

15 15、根据权利要求 1~14 任一项所述的方法，其特征在于，制备得到的 3-甲硫基丙醛用于制备 2-羟基-4-甲硫基丁腈。

16、根据权利要求 1~14 任一项所述的方法，其特征在于，制备得到的 3-甲硫基丙醛用于制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸。

20 17、一种制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸中间体 2-羟基-4-甲硫基丁腈的方法，其特征在于，包括使 3-甲硫基丙醛与过量的氢氰酸反应 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液；检测 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中氢氰酸的量，并根据检测结果确定 3-甲硫基丙醛的补加量；将 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液和补加的 3-甲硫基丙醛混合、反应，使得 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中氢氰酸反应完全，制备得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈。

25 18、根据权利要求 17 所述的方法，其特征在于，所述 3-甲硫基丙醛与氢氰酸的投料摩尔比为 0.95~0.99:1，优选为 0.97~0.98:1。

19、根据权利要求 17 所述的方法，其特征在于，所述的 3-甲硫基丙醛与过量氢氰酸的反应和补加 3-甲硫基丙醛与 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液

的反应，其反应温度为 20~80℃，优选为 25~45℃。

20、根据权利要求 17 所述的方法，其特征在于，所述制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸中间体 2-羟基-4-甲硫基丁腈的方法还包括，在线检测得到的 2-羟基-4-甲硫基丁腈中氢氰酸的残留量，并根据检测结果调整所述 3-甲硫基丙醛的补加量的步骤。

21、根据权利要求 17 所述的方法，其特征在于，所述在线检测采用在线拉曼光谱检测方法。

22、根据权利要求 20 所述的方法，其特征在于，所述在线检测采用在线拉曼光谱检测方法。

23、根据权利要求 17 所述的方法，其特征在于，所述的 3-甲硫基丙醛与过量氢氰酸的反应在第三反应器 R3 中进行，所述的补加 3-甲硫基丙醛与 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液在第四反应器 R4 中进行。

24、根据权利要求 23 所述的方法，其特征在于，所述的第三反应器 R3 为循环反应器，第四反应器 R4 为平推流反应器。

25、根据权利要求 26 所述的方法，其特征在于，所述的第三反应器 R3 为塔式反应器、多级搅拌反应器；优选为内设折流板的塔式反应器。

26、根据权利要求 23 所述的方法，其特征在于，在第三反应器 R3 出口设置在线拉曼光谱检测器 D3，用于在线检测 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中氢氰酸的含量。

27、根据权利要求 23 所述的方法，其特征在于，在第四反应器 R4 出口设置在线拉曼光谱检测器 D4，用于在线检测 2-羟基-4-甲硫基丁腈中氢氰酸的含量。

28、根据权利要求 23~27 任一项所述的方法，其特征在于，第三反应器 R3 中的 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中的一部分进入第四反应器 R4，其余部分用作第三反应器 R3 的循环物料；进入第四反应器 R4 的物料量与用作第三反应器 R3 的循环物料量之比为 1:5~30，优选为 1:10~20。

29、根据权利要求 17 所述的方法，其特征在于，所述的 3-甲硫基丙醛

用权利要求 1~14 中任一项所述的方法制备得到。

30、根据权利要求 17~29 中任一项所述的方法，其特征在于，制备得到的 2-羟基-4-甲硫基丁腈用于制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸。

31、一种制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸的方法，其特征在于，包括：

5 步骤（1），使丙烯醛与甲硫醇反应制备 3-甲硫基丙醛的步骤；

步骤（2），使 3-甲硫基丙醛与氢氰酸反应制备 2-羟基-4-甲硫基丁腈的步骤；

步骤（3），2-羟基-4-甲硫基丁腈用硫酸进行水合、再水解制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸的步骤；

10 其中，在步骤（1）、（2）和（3）中在线检测物料的反应情况，并根据检测结果控制物料配比以使得反应进行完全。

32、根据权利要求 31 所述的方法，其特征在于，所述步骤（1）包括：

使丙烯醛与过量的甲硫醇在催化剂的存在下在第一反应器 R1 中形成 3-甲硫基丙醛预反应液；在线检测 3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛的量，并根据
15 检测结果确定丙烯醛的补加量；将 3-甲硫基丙醛预反应液与补加的丙烯醛混合后进入第二反应器 R2，使得 3-甲硫基丙醛预反应液中半缩醛反应完全，制备得到 3-甲硫基丙醛的反应液。

33、根据权利要求 32 所述的方法，其特征在于，所述第一反应器 R1 为循环反应器，其选自塔式反应器或多级搅拌反应器，优选为内设折流板的塔
20 式反应器。

34、根据权利要求 32 或 33 所述的方法，其特征在于，所述丙烯醛与甲硫醇投料摩尔比为 0.95~0.99:1，优选为 0.97~0.98:1。

35、根据权利要求 32 或 33 所述的方法，其特征在于，所述 3-甲硫基丙醛预反应液中的一部分进入第二反应器 R2，其余部分用作第一反应器 R1 的
25 循环物料；进入第二反应器 R2 的物料量与用作第一反应器 R1 的循环物料量之比为 1:10~50，优选为 1:15~30。

36、根据权利要求 32 所述的方法，其特征在于，所述步骤（1）还包括，

在线检测 3-甲硫基丙醛中半缩醛的残留量，并根据检测结果调整所述丙烯醛的补加量的步骤。

37、根据权利要求 32 所述的方法，其特征在于，所述的丙烯醛与过量甲硫醇的反应、和所述补加的丙烯醛与 3-甲硫基丙醛预反应液的反应，其反应温度为 20~40℃。

38、根据权利要求 31-33 任一项所述的方法，其特征在于，所述催化剂选自有机碱、无机碱、或者叔胺与酸形成的盐；所述催化剂的量为丙烯醛与甲硫醇总质量的 0.05~0.5%，优选为 0.1~0.3%。

39、根据权利要求 38 所述的方法，其特征在于，所述催化剂为叔胺与 2-羟基-4-甲硫基丁酸形成的盐，其中叔胺与 2-羟基-4-甲硫基丁酸的摩尔比为 1.05~2.0:1，优选为 1.1~1.5:1；所述叔胺选自三乙胺、三正丙胺、三正丁胺、三异丙胺、N,N-二甲基苄胺中的至少一种。

40、根据权利要求 31-39 任一项所述的方法，其特征在于，在 3-甲硫基丙醛预反应液中丙烯醛与甲硫醇的摩尔比为 0.95~0.99:1，优选为 0.97~0.98:1。

41、根据权利要求 31-40 任一项所述的方法，其特征在于，所述步骤(2)包括：

使 3-甲硫基丙醛与过量的氢氰酸在第三反应器 R3 中形成 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液；在线检测 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中氢氰酸的量，并根据检测结果确定 3-甲硫基丙醛的补加量；将 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液和补加的 3-甲硫基丙醛混合后进入第四反应器 R4，使得 2-羟基-4-甲硫基丁腈中氢氰酸反应完全，制备得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈。

42、根据权利要求 41 所述的方法，其特征在于，所述第三反应器 R3 选自塔式反应器、或多级搅拌反应器，优选为内设折流板的塔式反应器。

43、根据权利要求 41 所述的方法，其特征在于，第三反应器 R3 中的 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液中的一部分进入第四反应器 R4，其余部分用作第三反应器 R3 的循环物料；进入第四反应器 R4 的物料量与用作第三反应器 R3 的循环物料量之比为 1:5~30，优选为 1:10~20。

44、根据权利要求 41 所述的方法，其特征在于，所述 3-甲硫基丙醛与氢氰酸的投料摩尔比为 0.95~0.99:1，优选为 0.97~0.98:1。

45、根据权利要求 41 所述的方法，其特征在于，所述 3-甲硫基丙醛与过量氢氰酸的反应、和补加的 3-甲硫基丙醛与 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液
5 的反应，其反应温度为 25~45℃。

46、根据权利要求 41 所述的方法，其特征在于，所述步骤（2）还包括，在线检测 2-羟基-4-甲硫基丁腈中氢氰酸的残留量，并根据检测结果调整所述 3-甲硫基丙醛的补加量的步骤。

47、根据权利要求 31-46 任一项所述的方法，其特征在于，所述步骤（3）
10 包括：

使 2-羟基-4-甲硫基丁腈在硫酸存在下，在水合反应器 R5 中经水合反应形成 2-羟基-4-甲硫基丁酰胺，其中，在线检测反应液中 2-羟基-4-甲硫基丁腈的残留量，并根据检测结果调节硫酸的用量，使得水合反应进行充分；

将 2-羟基-4-甲硫基丁酰胺和水混合后进入水解反应器 R6，经水解反应
15 制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸。

48、根据权利要求 47 所述的方法，其特征在于，所述水合反应器 R5 和/或水解反应器 R6 为多级搅拌反应器，其搅拌级数为 3~20 级，优选为 5~15 级。

49、根据权利要求 47 所述的方法，其特征在于，所述步骤（3）还包括
20 如下步骤：将 2-羟基-4-甲硫基丁酸的 pH 值调节至 1~2，得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸中和液；使所述 2-羟基-4-甲硫基丁酸中和液进入萃取塔进行萃取；使含 2-羟基-4-甲硫基丁酸的萃取液进入汽提塔，从汽提塔底部得到 2-羟基-4-甲硫基丁酸。

50、根据权利要求 49 所述的方法，其特征在于，所述 2-羟基-4-甲硫基
25 丁酸中和液的萃取溶剂为选自甲基异丁基酮、丁酮、戊酮、己酮、甲基叔丁基醚中的一种；萃取溶剂与 2-羟基-4-甲硫基丁酸中和液的质量比为 0.3~3:1，优选为 0.5~2:1。

51、根据权利要求 49 所述的方法，其特征在于，所述萃取塔为多级搅拌萃取塔，其搅拌级数为 10~30 级，优选为 15~25 级。

52、根据权利要求 49 所述的方法，其特征在于，所述汽提塔为板式塔，其板数为 10~40 块，优选为 15~30 块。

5 53、根据权利要求 31-52 任一项所述的方法，其特征在于，所述在线检测采用在线拉曼光谱检测。

54、一种用于制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸的连续生产装置，其特征在于，具备：

10 顺序连接的 3-甲硫基丙醛生产装置、2-羟基-4-甲硫基丁腈生产装置，以及 2-羟基-4-甲硫基丁酸生产装置；

所述 3-甲硫基丙醛生产装置包括，用于形成 3-甲硫基丙醛预反应液的第一反应器 R1 和用于制备得到 3-甲硫基丙醛的第二反应器 R2，其中在第一反应器 R1 和第二反应器 R2 的出口分别设置检测装置用于检测半缩醛的量；

15 所述 2-羟基-4-甲硫基丁腈生产装置包括，用于形成 2-羟基-4-甲硫基丁腈预反应液的第三反应器 R3 和用于制备得到 2-羟基-4-甲硫基丁腈的第四反应器 R4，其中在第三反应器 R3 和第四反应器 R4 的出口分别设置检测装置用于检测氢氰酸的量；

20 所述 2-羟基-4-甲硫基丁酸生产装置包括，用于形成 2-羟基-4-甲硫基丁酰胺的水合反应器 R5 和用于水解反应制备 2-羟基-4-甲硫基丁酸的水解反应器 R6，以及萃取塔和汽提塔，其中在水合反应器 R5 的出口设置检测装置用于检测 2-羟基-4-甲硫基丁腈的量。

55、根据权利要求 54 所述的装置，其特征在于，还具备检测结果显示装置。

25 56、根据权利要求 54 或 55 所述的装置，其特征在于，所述检测装置为在线拉曼光谱检测装置。

57、根据权利要求 54 所述的装置，其特征在于，所述第一反应器 R1 和第三反应器 R3 均为循环反应器，其选自塔式反应器或多级搅拌反应器，优

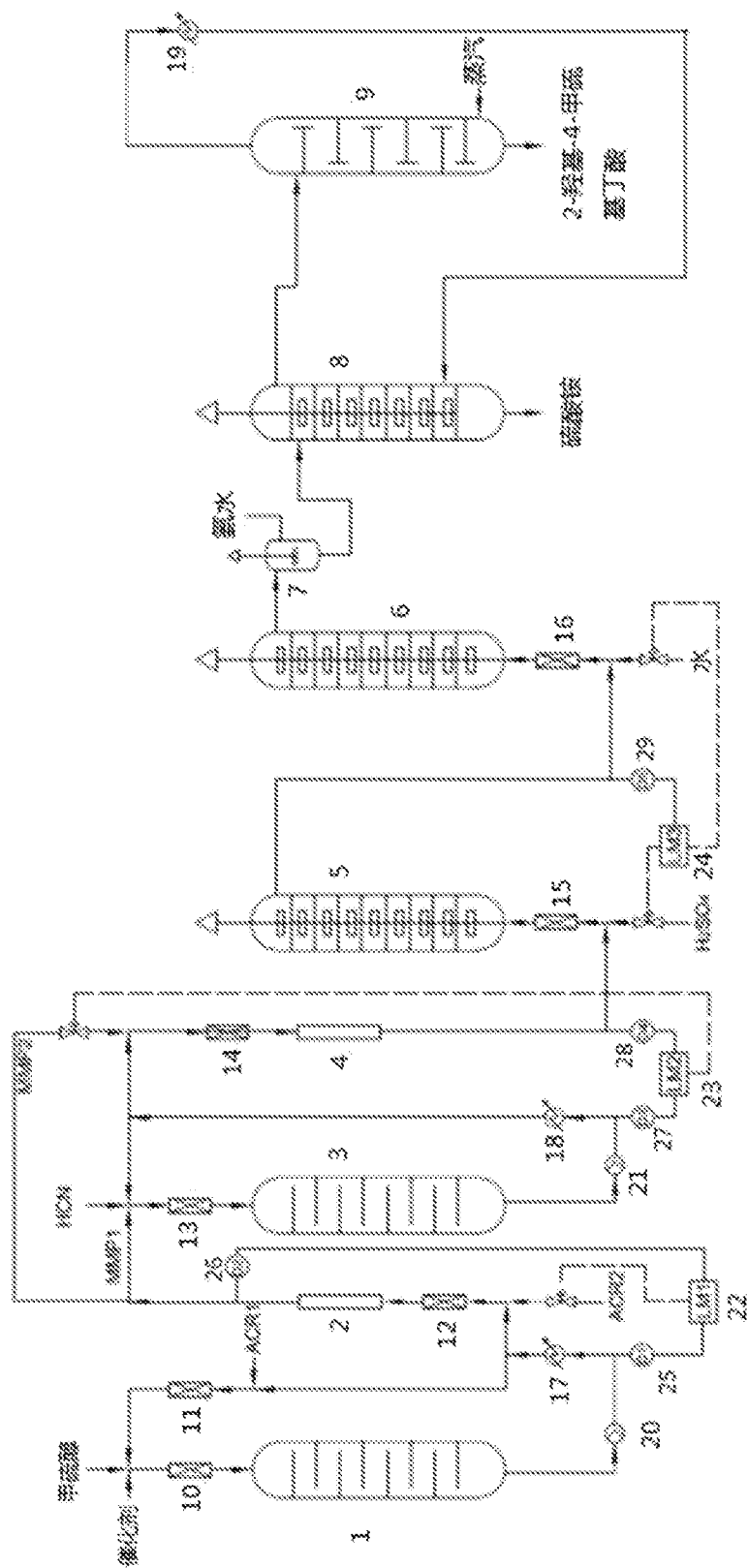
选为内设折流板的塔式反应器。

58、根据权利要求 54 所述的装置，其特征在于，所述第二反应器 R2 和第四反应器 R4 均为平推流反应器。

59、根据权利要求 54 所述的装置，其特征在于，所述水合反应器 R5 和
5 水解反应器 R6 均为多级搅拌反应器，搅拌级数为 3~20 级，优选为 5~15 级。

60、根据权利要求 54 所述的装置，其特征在于，所述萃取塔为多级搅拌萃取塔，其搅拌级数为 10~30 级，优选为 15~25 级。

61、根据权利要求 54 所述的装置，其特征在于，所述汽提塔为板式塔，其板数为 10~40 块，优选为 15~30 块。



一
四

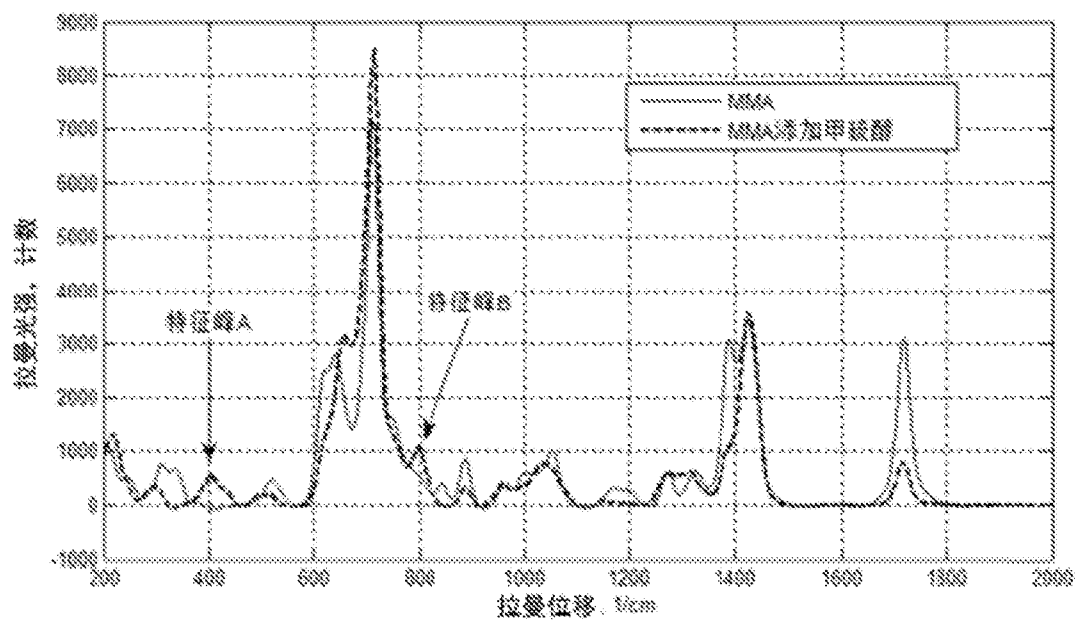


图 2

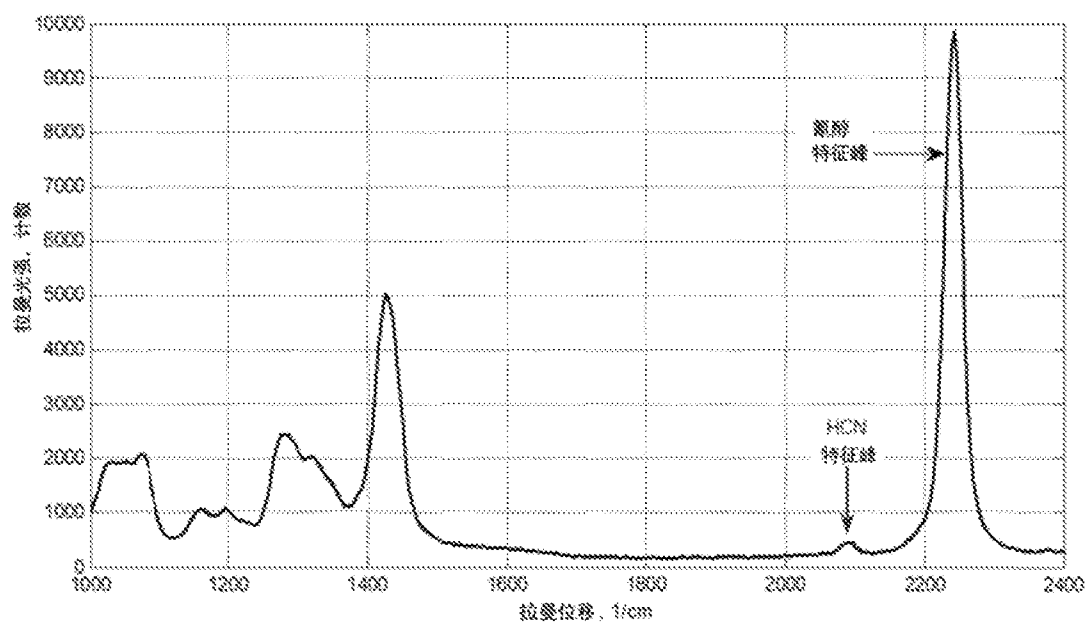


图 3

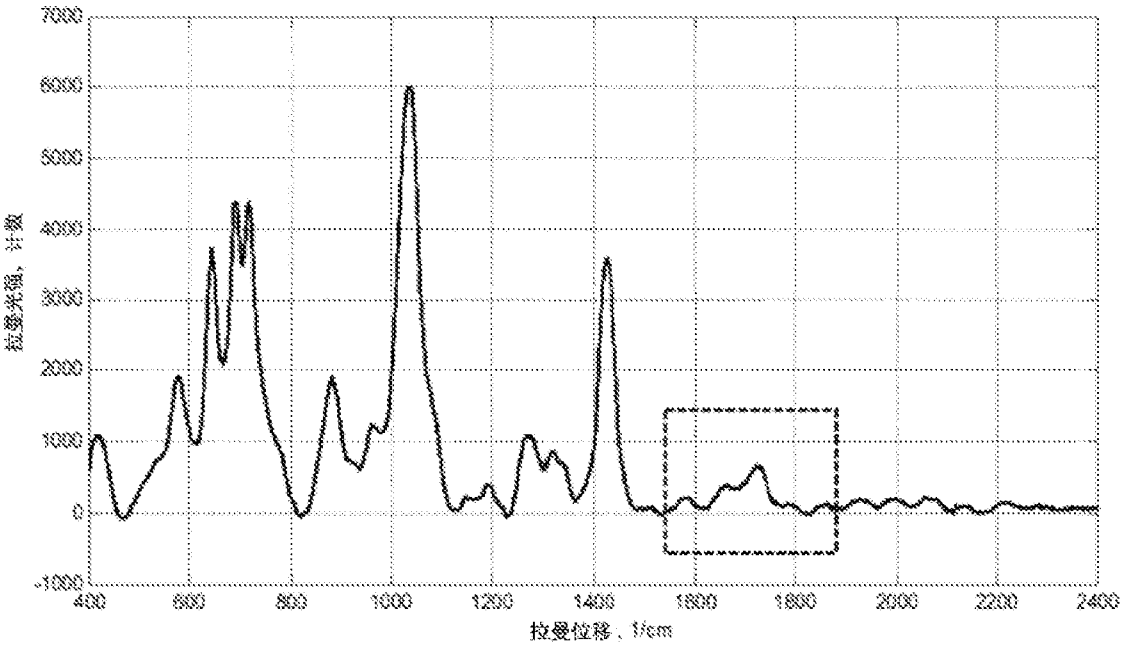


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/102680

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 319/28(2006.01)i; C07C 319/20(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; VEN; CNKI; CA: 甲硫醇, 丙烯醛, 甲基硫醇, 丁酸, 甲硫基丙醛, acraldehyde, acrolein, methyl, mercaptan, acrylaldehyde, methylmercaptan

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103476747 A (EVONIK DEGUSSA GMBH) 25 December 2013 (2013-12-25) claim 11	1-16
A	CN 107628976 A (SHANDONG XINHECHENG AMINO ACID CO., LTD.) 26 January 2018 (2018-01-26) description, paragraphs [0045] and [0046]	17-61
A	CN 104428285 A (EVONIK INDUSTRIES AG) 18 March 2015 (2015-03-18) entire document	1-61
A	CN 102796030 A (CHONGQING ZIGUANG TIANHUA METHIONINE CO., LTD.) 28 November 2012 (2012-11-28) entire document	1-61
A	CN 105732450 A (ZENG, Qingyun) 06 July 2016 (2016-07-06) entire document	1-61
A	CN 104262216 A (CHONGQING ZIGUANG CHEMICAL CO., LTD.) 07 January 2015 (2015-01-07) entire document	1-61



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2019

Date of mailing of the international search report

05 December 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/102680

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014051890 A1 (FINKELDEI, C. H. et al.) 20 February 2014 (2014-02-20) entire document	1-61

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/102680

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103476747	A	25 December 2013	EP	2658842	B1	12 June 2019
				JP	5980227	B2	31 August 2016
				MX	2013007486	A	15 August 2013
				BR	112013016578	A2	27 September 2016
				RU	2595039	C2	20 August 2016
				US	8759592	B2	24 June 2014
				DE	102010064250	A1	28 June 2012
				WO	2012089518	A1	05 July 2012
				CN	103476747	B	20 January 2016
				US	8624066	B2	07 January 2014
				US	2014051890	A1	20 February 2014
				BR	112013016578	B1	09 April 2019
				EP	2658842	A1	06 November 2013
				JP	2014508730	A	10 April 2014
				SG	191319	A1	31 July 2013
				US	2012165573	A1	28 June 2012
				MX	353250	B	05 January 2018
				RU	2013135116	A	10 February 2015
CN	107628976	A	26 January 2018	CN	107628976	B	04 June 2019
CN	104428285	A	18 March 2015	SG	11201408603R	A	27 February 2015
				EP	2867203	A1	06 May 2015
				EP	2679579	A1	01 January 2014
				KR	20150034694	A	03 April 2015
				US	8877981	B2	04 November 2014
				EP	2867203	B1	28 September 2016
				MX	2014014938	A	08 April 2015
				WO	2014001093	A1	03 January 2014
				US	2014005437	A1	02 January 2014
				BR	112014030350	A2	27 June 2017
				CN	104428285	B	29 June 2016
				RU	2643814	C1	06 February 2018
				JP	6143858	B2	07 June 2017
				ES	2607883	T3	04 April 2017
				JP	2015521637	A	30 July 2015
CN	102796030	A	28 November 2012	None			
CN	105732450	A	06 July 2016	None			
CN	104262216	A	07 January 2015	None			
US	2014051890	A1	20 February 2014	EP	2658842	B1	12 June 2019
				JP	5980227	B2	31 August 2016
				MX	2013007486	A	15 August 2013
				BR	112013016578	A2	27 September 2016
				RU	2595039	C2	20 August 2016
				US	8759592	B2	24 June 2014
				DE	102010064250	A1	28 June 2012
				WO	2012089518	A1	05 July 2012
				CN	103476747	B	20 January 2016
				US	8624066	B2	07 January 2014
				CN	103476747	A	25 December 2013
				BR	112013016578	B1	09 April 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/102680

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 2658842 A1	06 November 2013
		JP 2014508730 A	10 April 2014
		SG 191319 A1	31 July 2013
		US 2012165573 A1	28 June 2012
		MX 353250 B	05 January 2018
		RU 2013135116 A	10 February 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/102680

A. 主题的分类 C07C 319/28(2006.01)i; C07C 319/20(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																							
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07C 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS;VEN;CNKI;CA:甲硫醇, 丙烯醛, 甲基硫醇, 丁酸, 甲硫基丙醛, acraldehyde, acrolein, methyl, mercaptan, acrylaldehyde, methylmercaptan																							
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 103476747 A (赢创德固赛有限公司) 2013年 12月 25日 (2013 - 12 - 25) 权利要求11</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107628976 A (山东新和成氨基酸有限公司) 2018年 1月 26日 (2018 - 01 - 26) 说明书第[0045]-[0046]段</td> <td>17-61</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104428285 A (赢创工业集团股份有限公司) 2015年 3月 18日 (2015 - 03 - 18) 全文</td> <td>1-61</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102796030 A (重庆紫光天化蛋氨酸有限责任公司) 2012年 11月 28日 (2012 - 11 - 28) 全文</td> <td>1-61</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105732450 A (曾庆云) 2016年 7月 6日 (2016 - 07 - 06) 全文</td> <td>1-61</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104262216 A (重庆紫光化工股份有限公司) 2015年 1月 7日 (2015 - 01 - 07) 全文</td> <td>1-61</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 103476747 A (赢创德固赛有限公司) 2013年 12月 25日 (2013 - 12 - 25) 权利要求11	1-16	A	CN 107628976 A (山东新和成氨基酸有限公司) 2018年 1月 26日 (2018 - 01 - 26) 说明书第[0045]-[0046]段	17-61	A	CN 104428285 A (赢创工业集团股份有限公司) 2015年 3月 18日 (2015 - 03 - 18) 全文	1-61	A	CN 102796030 A (重庆紫光天化蛋氨酸有限责任公司) 2012年 11月 28日 (2012 - 11 - 28) 全文	1-61	A	CN 105732450 A (曾庆云) 2016年 7月 6日 (2016 - 07 - 06) 全文	1-61	A	CN 104262216 A (重庆紫光化工股份有限公司) 2015年 1月 7日 (2015 - 01 - 07) 全文	1-61
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
A	CN 103476747 A (赢创德固赛有限公司) 2013年 12月 25日 (2013 - 12 - 25) 权利要求11	1-16																					
A	CN 107628976 A (山东新和成氨基酸有限公司) 2018年 1月 26日 (2018 - 01 - 26) 说明书第[0045]-[0046]段	17-61																					
A	CN 104428285 A (赢创工业集团股份有限公司) 2015年 3月 18日 (2015 - 03 - 18) 全文	1-61																					
A	CN 102796030 A (重庆紫光天化蛋氨酸有限责任公司) 2012年 11月 28日 (2012 - 11 - 28) 全文	1-61																					
A	CN 105732450 A (曾庆云) 2016年 7月 6日 (2016 - 07 - 06) 全文	1-61																					
A	CN 104262216 A (重庆紫光化工股份有限公司) 2015年 1月 7日 (2015 - 01 - 07) 全文	1-61																					
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																							
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																							
国际检索实际完成的日期 2019年 11月 19日		国际检索报告邮寄日期 2019年 12月 5日																					
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 王大为 电话号码 (86-10) 62086318																					

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	US 2014051890 A1 (FINKELDEI CASPAR HEINRICH等) 2014年 2月 20日 (2014 - 02 - 20) 全文	1-61

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/102680

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103476747	A	2013年 12月 25日	EP	2658842	B1	2019年 6月 12日
				JP	5980227	B2	2016年 8月 31日
				MX	2013007486	A	2013年 8月 15日
				BR	112013016578	A2	2016年 9月 27日
				RU	2595039	C2	2016年 8月 20日
				US	8759592	B2	2014年 6月 24日
				DE	102010064250	A1	2012年 6月 28日
				WO	2012089518	A1	2012年 7月 5日
				CN	103476747	B	2016年 1月 20日
				US	8624066	B2	2014年 1月 7日
				US	2014051890	A1	2014年 2月 20日
				BR	112013016578	B1	2019年 4月 9日
				EP	2658842	A1	2013年 11月 6日
				JP	2014508730	A	2014年 4月 10日
				SG	191319	A1	2013年 7月 31日
				US	2012165573	A1	2012年 6月 28日
				MX	353250	B	2018年 1月 5日
				RU	2013135116	A	2015年 2月 10日
CN	107628976	A	2018年 1月 26日	CN	107628976	B	2019年 6月 4日
CN	104428285	A	2015年 3月 18日	SG	11201408603R	A	2015年 2月 27日
				EP	2867203	A1	2015年 5月 6日
				EP	2679579	A1	2014年 1月 1日
				KR	20150034694	A	2015年 4月 3日
				US	8877981	B2	2014年 11月 4日
				EP	2867203	B1	2016年 9月 28日
				MX	2014014938	A	2015年 4月 8日
				WO	2014001093	A1	2014年 1月 3日
				US	2014005437	A1	2014年 1月 2日
				BR	112014030350	A2	2017年 6月 27日
				CN	104428285	B	2016年 6月 29日
				RU	2643814	C1	2018年 2月 6日
				JP	6143858	B2	2017年 6月 7日
				ES	2607883	T3	2017年 4月 4日
				JP	2015521637	A	2015年 7月 30日
CN	102796030	A	2012年 11月 28日	无			
CN	105732450	A	2016年 7月 6日	无			
CN	104262216	A	2015年 1月 7日	无			
US	2014051890	A1	2014年 2月 20日	EP	2658842	B1	2019年 6月 12日
				JP	5980227	B2	2016年 8月 31日
				MX	2013007486	A	2013年 8月 15日
				BR	112013016578	A2	2016年 9月 27日
				RU	2595039	C2	2016年 8月 20日
				US	8759592	B2	2014年 6月 24日
				DE	102010064250	A1	2012年 6月 28日
				WO	2012089518	A1	2012年 7月 5日
				CN	103476747	B	2016年 1月 20日
				US	8624066	B2	2014年 1月 7日
				CN	103476747	A	2013年 12月 25日
				BR	112013016578	B1	2019年 4月 9日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/102680

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		EP 2658842 A1	2013年 11月 6日
		JP 2014508730 A	2014年 4月 10日
		SG 191319 A1	2013年 7月 31日
		US 2012165573 A1	2012年 6月 28日
		MX 353250 B	2018年 1月 5日
		RU 2013135116 A	2015年 2月 10日