



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102712569 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201080061513. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 12. 13

C07C 209/84 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07C 211/09 (2006. 01)

09179624. 3 2009. 12. 17 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 07. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/069523 2010. 12. 13

(87) PCT申请的公布数据

W02011/082976 DE 2011. 07. 14

(71) 申请人 巴斯夫欧洲公司

地址 德国路德维希港

(72) 发明人 M·弗尔克特 B·恩斯特

W·塞格尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 刘金辉 林柏楠

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

纯化含氨基化合物的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种从极性相 A 中纯化含氨基化合物 (I) 的方法,其中通过与醛或酮 (II) 反应将 (I) 转化成相应亚胺 (III),所述亚胺在极性相 A 中不溶或者微溶,然后将亚胺 (III) 转化成非极性相 B 并从相 A 中分离,然后从亚胺 (III) 中回收含氨基化合物。

1. 一种从极性相 A 中纯化含氨基化合物 (I) 的方法, 其中
 - i) 通过与醛或酮 (II) 反应将 (I) 转化成相应亚胺 (III), 所述亚胺在极性相 A 中不溶或者微溶, 和
 - ii) 然后将亚胺 (III) 转化成非极性相 B, 并且
 - iii) 从相 A 中分离, 以及
 - iv) 然后从亚胺 (III) 中回收含氨基化合物。
2. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述含氨基化合物 (I) 为二烷基胺。
3. 根据权利要求 2 的方法, 其中所述二烷基胺为 1, 5- 二氨基戊烷。
4. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中 iii) 中的分离通过萃取工艺进行。
5. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中在 i) 中将苯甲醛用作 (II)。
6. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其中在 iv) 中通过加入酸进行 (I) 与 (III) 的分离。
7. 根据权利要求 6 的方法, 其中所述酸基于 (I) 以等摩尔量加入。

纯化含氨基化合物的方法

[0001] 本发明涉及一种纯化与杂质和副产物一起存在于极性相中的含氨基化合物,尤其是烷基胺和烷基二胺的方法。该方法特别适用于纯化通过发酵制备且在制备工艺结束时与发酵培养基组分一起存在于水相中的含氨基化合物。

[0002] 发明背景

[0003] 含氨基化合物是化学工业中重要的基础物质。例如,烷基胺和烷基二胺用于生产聚酰胺、聚脲或聚氨酯及其共聚物。

[0004] 较长时间以来已知烷基二胺的发酵或者酶催生产,例如由赖氨酸的脱羧而生产二氨基戊烷(DAP)。就此描述了各种用于从发酵液中分离有价值产物的方法。

[0005] 因此,例如 EP-A-1482055 描述了在用于在反应过程中调节 pH 值的二羧酸存在下赖氨酸的酶催脱羧。通过首先用活性炭使含有有价值物质的溶液脱色,将其浓缩并借助冷却结晶而结晶出 DAP 二羧酸盐来分离制备过程中产生的 DAP 二羧酸盐。

[0006] JP 2004-222 569 描述了使用表达 L-赖氨酸脱羧酶的棒状细菌,调节培养上清液至 pH 12,并用极性有机溶剂萃取 DAP 以制备 DAP。

[0007] JP 2004-000 114 描述了通过使高度浓缩的 L-赖氨酸单盐酸盐与表达 L-赖氨酸脱羧酶的大肠杆菌(E. coli)细胞反应,调节反应溶液至 $\text{pH} \geq 13$ 并用极性有机溶剂萃取反应产物以及随后蒸馏而制备 DAP。

[0008] WO 2009/92793 描述了一种从含 1,5-二氨基戊烷(DAP)的发酵液中分离 DAP 的方法,其中将该发酵液 a) 碱化, b) 热处理, c) 用有机萃取剂萃取 DAP, 以及 d) 从分离的有机相分离 DAP。

[0009] 然而,特别是由现有技术已知且基于借助有机溶剂萃取 DAP 的方法存在的缺点是有价值物质的产率并非最佳,以及尤其是萃取步骤进行得太慢且整个方法因此太耗时,这对于以工业规模应用该制备是主要缺点。

[0010] 发明简述

[0011] 因此,本发明的目的是进一步改进从发酵液中分离含氨基化合物。具体而言,应进一步提高有价值物质的产率并应改进分离,尤其是溶剂基萃取所需时间。

[0012] 令人惊奇地,通过提供一种从极性相 A 中纯化含氨基化合物(I)的方法实现了该目的,其中

[0013] i) 通过与醛或酮(II)反应将(I)转化成相应亚胺(III),所述亚胺在极性相 A 中不溶或者微溶,和

[0014] ii) 然后将亚胺(III)转化成非极性相 B, 并且

[0015] iii) 从相 A 中分离, 以及

[0016] iv) 然后从亚胺(III)中回收含氨基化合物。

[0017] 发明详述

[0018] 优选实施方案

[0019] 本发明提供一种从极性相 A 中纯化含氨基化合物(I)的方法,其中

[0020] i) 通过与醛或酮(II)反应将(I)转化成相应亚胺(III),所述亚胺在极性相 A 中

不溶或者微溶,和

[0021] ii) 然后将亚胺 (III) 转化成非极性相 B, 并且

[0022] iii) 从相 A 中分离, 以及

[0023] iv) 然后从亚胺 (III) 中回收含氨基化合物。

[0024] 在该纯化含氨基化合物 (I) 的方法的第一特定实施方案中, 将带有一个或多个, 优选 2 或 3 个氨基官能团的烷基衍生物用作 (I)。在此尤其可以提及具有 1-10 个碳原子的烷基衍生物, 其可以以线性、支化或者环状形式存在。该方法尤其有利地用于二氨基烷烃, 例如二氨基丙烷、二氨基丁烷、二氨基戊烷、二氨基己烷、二氨基庚烷和二氨基辛烷。在这些所述化合物中, 两个氨基可以相互呈任何排列, 但对于二氨基正烷烃, 即 1, 3- 二氨基丙烷、1, 4- 二氨基丁烷、1, 5- 二氨基戊烷等, 优选为 1, n 位。

[0025] 这些二氨基烷烃通过本领域熟练技术人员已知的方法制备。有利地用于二胺如 1, 5- 二氨基戊烷的制备工艺为发酵或酶催制备。

[0026] 此时, 在制备工艺结束时含氨基化合物 (I) 通常存在于其中除了含氨基化合物以及如果合适的话副产物和原料外还存在营养培养基组分和代谢产物的含水发酵培养基中。这种含水发酵培养基例如称为极性相 A。极性相 A 的其他实例为水或水溶液或极性有机溶剂如低级烷基醇或低级羧酸或者这些极性有机溶剂与水的混合物。

[0027] 含氨基化合物通常由于 (部分) 质子化在水相中易溶, 尤其在低 pH 下易溶。

[0028] 通过与醛或酮 (II) 反应将含氨基化合物 (I) 转化为相应的亚胺 (III)。有利地选择 (II) 以使形成的 (III) 不溶或者仅微溶于 (I) 位于其中的极性相 A。

[0029] (I) 与 (II) 得到 (III) 的反应可以在宽温度范围内进行, 其中优选温度为 20-50°C。通过加入碱改进亚胺的形成, 因此使平衡位置移向 (III) 侧。

[0030] 作为醛或酮 (II), 可以使用能与带氨基的化合物形成二亚胺的任何所需脂族或芳族醛和酮。有利的是那些降低待形成的亚胺 (III) 在含氨基化合物位于其中的极性相 A 中的溶解度的化合物 (II)。

[0031] 优选醛或酮 (II) 为苯甲醛、戊醛、环己酮、甲基乙基酮、二异丁基酮、2- 辛酮和丙酮, 其中对于从 1, 5- 二氨基戊烷形成亚胺, 特别优选苯甲醛。

[0032] 为了实现定量的亚胺 (III) 形成, 醛或酮 (II) 基于含氨基化合物 (I) 中的氨基通常以等摩尔量或者稍微过量 (1-1.5 当量, 优选 1-1.1 当量) 使用。

[0033] 然而, 由于醛或酮 (II) 也可用作亚胺 (III) 的溶剂, 因此也可以使用基于 (I) 过量的 (II), 然后分离出在作为溶剂的 (II) 中的所形成亚胺 (III)。

[0034] 在发明方法的步骤 iii) 中将形成的亚胺 (III) 转化成非极性相 B。非极性相 B 应理解为不以显著程度与极性相 A 溶混的相, 并且优选形成与相 A 分离的相。

[0035] 除了上述化合物 (II), 非极性相 B 也可以为非极性有机溶剂, 如醚、中等和较长链醇、烃、酮、醛、芳族化合物。

[0036] 非极性相 B 可以在步骤 ii) 开始时尽早地加入; 然而, 步骤 ii) 也可在无其他溶剂下进行, 并且仅在亚胺 (III) 形成已经发生之后加入非极性相 B。

[0037] 在进一步的步骤 iii) 中, 将包含亚胺 (iii) 的非极性相 B 从极性相 A 中分离。该步骤优选以萃取进行, 并且可连续或不连续操作。优选在升高的温度下, 即在 30-70°C 下进行不连续萃取。

[0038] 在一个优选的实施方案中,萃取和 / 或随后的相分离在升高的温度下不连续进行,该温度受水和萃取剂和 / 或可能形成的共沸物的沸点限制。使用正丁醇为萃取剂时,萃取和相分离例如可在约 25-90° C 或优选 40-70° C 下进行。为了萃取,搅拌两相直至例如在 10 秒到 2 小时,优选 5-15 分钟内达到分配平衡。然后使各相静置直至各相完全分离;这优选在 10 秒到 5 小时,例如 15-120 分钟或 30-90 分钟内,在正丁醇的情况下尤其也在约 25-90° C 或 40-70°C 的温度下进行。

[0039] 对于在每种情况下在常规优化操作过程中待分离的各相,本领域熟练技术人员可以确定就根据本发明可以使用萃取塔的装置而言的设计。原则上合适的是无功率输入的萃取塔或有功率输入的萃取塔,例如脉冲塔或带旋转内件的塔。在常规操作过程中,本领域熟练技术人员也可以选择内件类型以及材料如筛板和塔填料,从而以合适方式优化相分离。小分子的液液萃取基础理论通常是已知的(例如参见 H.-J. Rehm 和 G. Reed 编辑 (1993), *Biotechnology*, 第 3 卷 *Bioprocessing*, 第 21 章, VCH, Weinheim)。例如在 Lo 等编辑 (1983) *Handbook of Solvent Extraction*, John Wiley & Sons, New York 中描述了工业上可用的萃取塔构造。明确地参考上述教科书的公开内容。

[0040] 通过改变极性相 A 中的 pH 值,可积极影响对于成功萃取所需的相分离。通常而言, pH 值 >12 实现向非极性相 B 的最佳传质。

[0041] 如果需要,从极性相 A 中分离亚胺 (III) 后,可以在亚胺阶段将其进一步净化或浓缩,例如通过蒸馏、层析或结晶。

[0042] 在最后步骤 iv) 中,从亚胺 (III) 回收含氨基化合物 (I)。有利的是加入酸而进行亚胺形成的逆反应,这里可使用无机酸或有机酸。加入等摩尔的酸,亚胺形成的逆反应尤其容易发生。步骤 iv) 可以借助蒸汽蒸馏进行。

[0043] 特定的实施方案使用那些在随后工艺中可以与含氨基化合物 (I) 形成聚酰胺的酸。在此,由于根据本发明纯化含氨基化合物 (I),由羧酸和含氨基化合物 (I) 构成的单体“预制品 (preproduct)”可以同时提供给仍待制备的聚酰胺。该实施方案在亚烷基二胺 (diaminoalkylene) 作为要与二羧酸反应得到聚酰胺的 (I) 的情况下是优选的。合适二羧酸的非限制性实例为琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸。

[0044] 在含氨基化合物为 1,5-二氨基戊烷的情况下,该实施方案优选的酸为癸二酸和己二酸。

[0045] 涉及发酵制备 1,5-二氨基戊烷 (DAP) 的一般信息

[0046] 关于发酵制备 1,5-二氨基戊烷,参考 W02009/92793。下面描述的实验涉及以这种方式通过发酵获得的 DAP。

[0047] 以这种方式获得的发酵液,尤其是那些包含 L-赖氨酸或 DAP 的发酵液通常具有的干质量为 3-20 重量 %。

[0048] 然后进一步处理发酵液。根据需要,可以通过分离方法如离心、过滤、倾析、絮凝或这些方法的结合将生物质完全或部分地从发酵液中除去,或者生物质可以完全地留在其中。优选分离生物质。

[0049] 然后可以使用已知方法如借助旋转蒸发器、薄膜蒸发器、降膜蒸发器,通过反渗透或通过纳米过滤将发酵液增稠或浓缩。如果需要,例如可通过过滤或离心将因浓缩而沉淀的任何盐类分离。然后可以将该浓缩的发酵液以本发明方式进行后处理而得到 DAP。对于

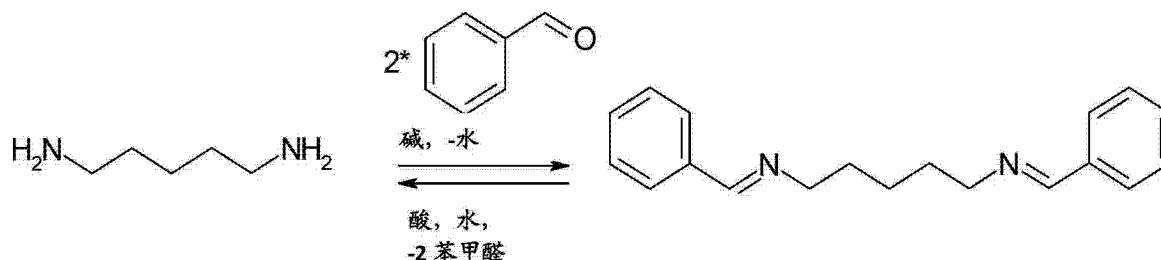
就本发明而言的后处理,该浓缩是可行的,但不是绝对必须的。

[0050] 实验部分

[0051] 形成用于纯化 DAP 的亚胺

[0052] 亚胺形成 (图 1 使用苯甲醛为实例) 在消除水下进行。由于发酵中的 pH 调节, DAP 以硫酸盐存在于发酵液中, 这在亚胺形成过程中导致 pH 的降低并使反应移回原料侧。为使反应完全, 加入碱就成为必要。

[0053]



[0054] 图 1 亚胺形成

[0055] 使用苯甲醛, 观察到有机产物相的自发沉积。原则上, 使用化学计量的苯甲醛, 该反应是成功的且导致产物纯度高达 98.5 面积 %GC。

[0056] 在用甲基乙基酮萃取碱性发酵液的过程中, 沉积亚胺、二氨基戊烷和水的混合物。在这个实验中, 相分离非常好。通过蒸汽蒸馏在去除共沸物 (但是没有限定的回流) 下可以由该混合物中逆裂解 (back-cleave) 二氨基戊烷; 它很大程度上保留在底部。

[0057] 成功使用如下物质: 环己酮、甲基乙基酮 (MEK)、二异丁基酮、苯甲醛、戊醛、2-辛酮、甲基异戊基酮、甲基异丁基酮。

[0058] 使用苯甲醛的亚胺形成

[0059] 在确定碱的所需量的实验中, 将 212g DAP 含量为 6% 的发酵液与 2 当量苯甲醛混合, 作为氢氧化钠加入量 (图) 的函数测定产物分布和 pH。为此, 在加入相应量的氢氧化钠之后, 取样, 分离各相并将水相和有机相通过 GC 和定量 HPLC 分析。

[0060] 发现在加入 20g 氢氧化钠之后, 转化基本完全 (苯甲醛基本消耗, 水相中几乎没有 DAP, 二亚胺占 GC 上层相的 92.5%); 在此, 该混合物的 pH 达到 9.4。基于存在于发酵液中的 PMDA, 这对应于进料量 (feed number) 为约 0.8kg 氢氧化钠/kg 100% 浓度的 DAP, 因此比萃取后处理的情况在某种程度上是更有利的, 但仍然是处在相同的数量级。

[0061] 考虑到苯甲醛的高沸点 (180°C), 在旋转打孔器 (perforator) 中从发酵液连续萃取二亚胺由于非常缓慢的蒸馏而最初进行困难, 但发现在加入苯甲醛之后迅速达到的 pH 值为 5.85 时, 基本不能萃取二亚胺。

[0062] 在 4L 小型装置反应器中, 通过加入 2 当量苯甲醛, 所需亚胺可以高纯度 (753g, 98.4 面积 %GC) 定量地从 4kg 发酵液 (pH 值为 13.5, DAP 含量为 6.78 重量 %) 中分离。自发发生相分离, 但仅在 48 小时之后完全—甚至在该时间内仅一半的产物从水相沉降。

[0063] 设备: 4L 小型装置反应器, 带有 pH 探针和 pH 计。

[0064] 混合物: 4053.0g DAP 发酵液 GC 6.78 重量 % 对应 274.8g DAP 2.7 摩尔 572.9g 苯甲醛 (5.4 摩尔, 2 当量)

[0065] 反应: 在室温 (搅拌器 400rpm) 下引入发酵液作为初始进料。然后在 1 小时内计量加入苯甲醛。隔夜搅拌。pH 13。反应过程中没有改变。

[0066] 后处理 :分离各相。有机相 (753. 4g), 水相 (3880g)。仅在约 48 小时后分离 330g 该有机相。

[0067] 分析 :GC :GC9-06-K. M 方法, 亚胺 98. 4 面积 %

[0068] 一般来说, 在亚胺形成过程中, 经历用苯甲醛乳化的状态, 相分离只有在大部分反应完成之后又为可接受的。

[0069] 为了改善和增加相分离速率, 用溶剂进行一系列实验。为此, 在室温下使碱性发酵液与苯甲醛和所述溶剂的混合物混合且各相在升高的温度下分离 (表 1)。

[0070] 表 1

[0071]

实验编号	溶剂	溶剂量	温度	评价
1	环己烷	100%	50° C	浊相 - 仅在 48h 后澄清
2	苯甲醛	100%	60° C	均匀, 易于分离
3	苯甲醛	50%	60° C	均匀, 易于分离
4	2- 辛醇	100%	60° C	很好的相分离, 不完全转化
5	1- 己醇	100%	60° C	很好的相分离, 完全转化
6	环己醇	100%	60° C	很好的相分离, 完全转化
7	无		60° C	可接受的相分离, 轻微沉浮物 (mulm)

[0072] 此外, 对于环己烷和甲苯, 在 50° C 下进行研究作为反应进程函数的相分离时间的实验, 反应进程经由所用氢氧化钠和苯甲醛的加入量来控制。在相分离之后, 在每种情况下通过计量加入氢氧化钠至 pH 10 补充水相, 新鲜加入苯甲醛和溶剂, 搅拌该混合物 15 分钟, 测定 pH 值和相分离时间。

[0073] 使用甲苯, 观察到相分离时间为 27-54 秒, 水相在开始时浑浊且在结束时基本清澈。第一有机相含有非常稳定的泡沫, 其甚至在与有机相结合时也不会崩解。

[0074] 使用环己烷, 相分离时间为 35-110 秒。水相通常没有使用甲苯那样浑浊, 但是也在这些有机相中形成了非常稳定的泡沫 (34224/28)。

[0075] 在使用 4 当量苯甲醛的另一实验中, 根据氢氧化钠的加入量研究相分离。在此, 相分离保持缓慢直到 pH 达到 9 且所有 PMDA 反应而得到亚胺。这对于氢氧化钠 (50% 浓度) 量为 65g 时确实如此, 基于所用 PMDA, 这对应 0. 6kg/kg PMDA 的进料量。

[0076] 有机相保持泡沫状直至反应完全, 而此时相分离良好。

[0077] 亚胺的裂解

[0078] 在水存在下, 亚胺形成是平衡反应, 因此最初的想法以使得通过蒸汽蒸馏可以作为蒸汽挥发性化合物从平衡中去除释放出的羰基组分的方式来管理逆反应。同时, 平衡位置取决于 pH, 其甚至在亚胺形成过程中也确实观察到这点。

[0079] 苯甲醛亚胺

[0080] 由于化学计量量的硫酸,亚胺的裂解在含水混合物中顺利进行。逆裂解的苯甲醛作为独立有机相沉积并且可以分离。

[0081] 作为小裂解实验,在每种情况下在无其他添加剂下以及也在每种情况下 0.5g 的硫酸、Lewatit S1468(强酸性离子交换剂)、Lewatit CNP80(弱酸性离子交换剂)和对甲苯磺酸存在下,用水蒸馏 15-20g 亚胺。就此无论如何观察不到由于催化剂酸超出预期程度的亚胺裂解。

[0082] 在 4 毫巴和至多 240° C 的油浴温度下不能蒸馏亚胺本身。

[0083] 因为在最初的探索性实验中,在每种情况下存在可能会影响平衡建立的浓缩水相,因此在 140-160° C 下的进一步实验中,慢慢滴加水或者引入蒸汽。在此,首先使用 5 摩尔 % 硫酸作为催化剂,并且也进行没有催化剂的对比实验。滴加水的实验发泡到使得部分蒸馏底部物夹带至馏出物起始进料中的程度。另一方面,引入蒸汽的实验以不复杂的方式进行。

[0084] 在作为催化剂的 5 摩尔 % 硫酸存在下,观察到底部物质量从 117g 减少到 86g,通过 GC 测得亚胺为 98.2 重量 %。用二氯甲烷萃取混浊的馏出物 (767g);在萃取液中发现 4.9% 的二氨基戊烷和 7.1% 的二亚胺。因此约 10% 的二亚胺裂解并且蒸出另外的 10%。难以区分二亚胺是否尽管高沸点而通过蒸汽未分解地蒸出,还是在初始进料中用苯甲醛蒸出的二氨基戊烷导致新形成亚胺。用于从水溶液中蒸汽蒸馏 DAP 的对照实验揭示应通过连接的维格罗分馏柱基本完全保留 DAP。

[0085] 在没有加入硫酸的情形下,回收 96% 的所用二亚胺 (117g),其中 17% 存在于馏出物 (900g) 中。为了可用于实践中,通过使用更高分离效率的塔,如果蒸汽并不总是无分解地越过二亚胺,则必须从 DAP 分离水 / 苯甲醛共沸物。在底部没有观察到游离 DAP 的富集,尽管因为在 HPLC 条件下二亚胺部分逆裂解为游离 DAP 分析是困难的,但另一方面由于 PMDA 和苯甲醛的沸点相同,GC 方法不能分离 PMDA 和苯甲醛。

[0086] 总之,亚苄基化合物明显被稳定化使得甚至在催化量的酸存在下也不会因蒸汽蒸馏而使平衡向原料侧移动。

[0087] 因为另一方面通过定量的酸成功地逆裂解,因此显而易见的是使用随后意欲聚合的二羧酸作为亚胺裂解的酸。在加入 1 当量癸二酸并蒸汽蒸馏释放出的苯甲醛之后,癸二酸盐被保留在底部。该盐可以通过从乙醇或丁醇重结晶进一步纯化。用己二酸制备 DAP 己二酸盐也以完全相同的方式成功进行。

[0088] 在示例实验中,将 175g 亚胺(由发酵液制备)与在 1200g 水中的 121g 癸二酸进行共沸蒸馏。将剩余的残余物溶于乙醇中,通过共沸蒸馏调整到水值 <0.3% 和含量为约 30% 浓度且通过在 50° C 下接种并在 2 小时内冷却到 40° C 以及还在另外 2 小时内冷却至 20° C 而结晶。在结晶过程中,以约 1.5% 存在于亚胺中的乙酰基二氨基戊烷减少约 2/3。得到约 89% 的弱黄色结晶物。从乙醇重结晶没有导致颜色的进一步改进。观察到的困难是在过低的温度下,过量癸二酸沉淀。亚胺含量的精确测定和化学计量的精确调整有利于实现高纯度。

[0089]

