(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103998418 A
(43)申请公布日 2014.08.20

(21)申请号 201280062854.1
(22)申请日 2012.12.12
(30)优先权数据
11194363.5 2011.12.19 EP
12175552.4 2012.07.09 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.06.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2012/075180 2012.12.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/092329 DE 2013.06.27
(71)申请人 巴斯夫欧洲公司
地址 德国路德维希港
(72)发明人 R·布切迪德 A·奥弗特因
W·施塔费尔 M·C·比尔
J-P·梅尔德 C·格鲁南格
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 刘娜 刘金辉
(51)Int.Cl.
C07C 227/08(2006.01)

权利要求书1页 说明书10页

(54)发明名称

制备外消旋 α-氨基酸的方法

(57)摘要

一种制备外消旋 α-氨基酸或甘氨酸的方法，其特征在于选自羟基乙酸、乳酸、苹果酸、α-羟基戊二酸、异柠檬酸、丙醇二酸和酒石酸的相应 α-羟基羧酸或所述相应 α-羟基羧酸的至少一种盐在包含至少一种过渡金属的至少一种多相催化剂存在下、在氢气存在下与至少一种氮化合物(c)反应，其中氮化合物(c)选自伯胺和仲胺和氨。

CN 103998418 A

1. 一种制备外消旋 α－氨基酸或甘氨酸的方法，其中选自羟基乙酸、乳酸、苹果酸、α－羟基戊二酸、异柠檬酸、丙醇二酸和酒石酸的相应 α－羟基羧酸或所述相应 α－羟基羧酸的至少一种盐在包含至少一种过渡金属的至少一种多相催化剂存在下、在氢气存在下与至少一种氮化合物 (c) 反应，其中氮化合物 (c) 选自伯胺和仲胺和氨。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中多相催化剂选自阮内金属和施加于固体载体上的过渡金属。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中所述过渡金属选自 Ni、Cu 和 Co。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的方法，其中在所述方法期间，所述多相催化剂中所述过渡金属以零氧化态存在至少一部分时间。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法，其中所述氮化合物 (c) 选自氨。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的方法，其在 150 至 280℃范围内的温度下进行。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项的方法，其中所述 α－羟基羧酸选自外消旋乳酸、(-)－乳酸和 (+)－乳酸。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项的方法，其中 α－羟基羧酸的盐选自 α－羟基羧酸的碱金属盐和铵盐。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项的方法，其在 10 至 300 巴范围内的压力下进行。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项的方法，其在水性介质中进行。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项的方法，其包括重结晶，用于将所制备的外消旋 α－氨基酸或甘氨酸纯化。

12. 一种混合物，其包含

(a) 在 91 至 99.9 重量％范围内的外消旋 α－氨基酸，

(b) 在 0.1 至 9 重量％范围内的相应 α－羟基羧酸，

在各情况下呈纯形式或部分或完全中和，

其中以重量％计的数据在各情况下基于总混合物。

13. 根据权利要求 12 的混合物，其中外消旋 α－氨基酸 (a) 选自外消旋 α－丙氨酸且外消旋 α－羟基羧酸 (b) 选自外消旋乳酸。

14. 一种配制剂，其包含至少一种根据权利要求 12 或 13 的混合物。

15. 根据权利要求 12 或 13 的混合物用于制备络合剂的用途。

制备外消旋 α－氨基酸的方法

[0001] 本发明涉及一种制备外消旋 α－氨基酸或甘氨酸的方法，其中选自羟基乙酸、乳酸、苹果酸、α－羟基戊二酸、异柠檬酸、丙醇二酸和酒石酸的相应 α－羟基羧酸或该相应 α－羟基羧酸的至少一种盐在包含至少一种过渡金属的至少一种多相催化剂存在下、在氢气存在下与至少一种氮化合物 (c) 反应，其中氮化合物 (c) 选自伯胺和仲胺和氨。

[0002] 此外，本发明涉及外消旋 α－氨基酸与相应 α－羟基羧酸的混合物。

[0003] 此外，本发明涉及本发明的混合物的用途。

[0004] 氨基酸具有许多应用领域。例如，L- 氨基酸用于肽合成和蛋白质合成。不过，外消旋氨基酸也为有价值的中间体。

[0005] 通过斯特雷克尔合成制备外消旋氨基酸本身为已知的。不利的是，在氢氰酸和 / 或相应氰化物的情况下，需要极毒性物质，其促成对特殊安全防护措施的需要。

[0006] US2004/092725 公开一种由相应 α－羟基羧酸在高压和优选至少 300℃下与氨反应合成 α－氨基酸的方法。然而，产率较低。例如，公开在 374℃下合成甘氨酸的产率为 4.3%，且在 374℃下合成 α－丙氨酸的产率为 2.8%。然而，此类型的产率在工业方法中不令人满意。此外，所获得的产物大部分颜色较暗且接着需要复杂的纯化方法。

[0007] 因此，目的为提供一种方法，借助于该方法可以良好产率获得 α－氨基酸。目的也为提供用于产生清洁剂与清洗剂的混合物（包括用于机器洗碟的组合物）的前体，所述前体形成凝块的倾向较低或绝对无形成凝块的倾向。

[0008] 因此，已发现篇头所定义的方法，在本发明的上下文内也称为本发明的方法。

[0009] 为进行本发明的方法，所用起始物质为至少一种 α－羟基羧酸，例如两种或三种 α－羟基羧酸的混合物或一种 α－羟基羧酸。所使用的 α－羟基羧酸可呈对映异构纯形式或呈对映异构体混合物形式，例如呈外消旋体形式，意谓所讨论的 α－羟基羧酸存在不同对映异构体。

[0010] 所使用的 α－羟基羧酸可呈游离酸或部分或完全中和形式。若 α－羟基羧酸欲以完全或部分中和形式使用，则铵盐和碱金属盐（例如钾盐和尤其钠盐）优选。

[0011] α－羟基羧酸的实例为羟基乙酸、乳酸（尤其 L- 乳酸）、苹果酸（尤其 L- 苹果酸）和 α－羟基戊二酸，以及异柠檬酸、丙醇二酸和酒石酸。尤其优选实例为外消旋乳酸、(-)- 乳酸和 (+)- 乳酸。

[0012] 在制备非手性甘氨酸的情况下，不获得外消旋体而获得甘氨酸。

[0013] 在本发明的一个实施方案中，本发明的方法在水性介质中进行。此应理解为意谓 α－羟基羧酸或其盐悬浮或溶解于水中或包含至少 75 体积%水且可包含总计高达 25 体积%有机溶剂（例如四氢呋喃或 N,N- 二甲基甲酰胺）的混合物中，其中体积%以总连续相计。醇不适合作为有机溶剂。优选不使用有机溶剂或仅使用以连续相计 0.1 至 5 体积%的有机溶剂。

[0014] 在本发明的一个实施方案中，本发明的方法在 4 至 14、优选 6 至 14 且尤其优选 8 至 13.5 范围内的 pH 值下进行。

[0015] 根据本发明，与至少一种氮化合物 (c) 反应，其中该氮化合物 (c) 选自伯胺，优选

仲胺且甚至更优选氨。伯胺的实例具体地为 C_1-C_{10} 烷基胺，例如甲胺、乙胺、异丙胺、叔丁基胺、正癸胺，以及芳族胺（例如苯胺）、C_3-C_7 环烷基胺（例如环己胺）和单乙醇胺。仲胺的实例为二 C_1-C_{10} 烷基胺，具体地二甲胺、二乙胺和二异丙胺，以及二 C_2-C_4 羟基亚烷基胺（具体地二乙醇胺），以及单 C_1-C_{10} 烷基单 C_2-C_4 羟基亚烷基胺（例如 N- 甲基 -N- 乙醇胺），以及环状仲胺（例如哌啶和吗啉）。其他适合的氮化合物 (c) 为亚氨基二羧酸，具体地亚氨基二乙酸。

[0016] 在本发明的优选实施方案中，所选氮化合物 (c) 为氨，也即与氨反应。氨可以液体氨、气体氨或氨水（“NH_4OH”）形式添加至反应混合物中。若需要添加呈铵盐形式的氨，则氨优选与至少一种强碱组合（例如与 NaOH 或 KOH 组合）添加。优选添加呈液体氨或氨水形式的氨。

[0017] 在一个实施方案中，α - 羟基羧酸与氮化合物 (c) 以 1:1 至 1:100 范围内、优选 1:2 至 1:50 范围内、尤其优选 1:3 至 1:30 范围内的摩尔比使用。在此，氮化合物 (c) 的比例指所有氮化合物 (c) 的总和。

[0018] 在一个实施方案中，α - 羟基羧酸与氨以 1:1 至 1:100 范围内、优选 1:2 至 1:50 范围内、尤其优选 1:3 至 1:30 范围内的摩尔比使用。

[0019] 本发明的方法在氢气（即 H_2）存在下进行。在本发明的一个实施方案中，执行本发明的方法，使得 α - 羟基羧酸与氢气的摩尔比总体上确立在 1:1 至 1:90、优选 1:2 至 1:30 范围内。在另一实施方案中，α - 羟基羧酸与氢气的摩尔比确立在 2:1 至 1.01:1 范围内。

[0020] 在本发明的一个实施方案中，可借助于在本发明的方法的反应条件下呈惰性的气体（例如用氮气或至少一种惰性气体，例如用氩气）稀释氢气。

[0021] 本发明的方法在包含至少一种过渡金属的至少一种多相催化剂存在下进行。此处的多相催化剂可为：

[0022] (i) 负载于以颗粒形式存在的固体载体上的含金属催化剂，

[0023] (ii) 负载于呈非颗粒形式的固体载体上的含金属催化剂，

[0024] (iii) 无载体的催化活性粒子。

[0025] 在本发明的上下文内，本文的术语催化剂包含过渡金属（其充当催化活性物质）（“主要金属”）或任选地其前体，也任选地存在载体且任选地存在掺杂。

[0026] “固体载体”在此应理解为意谓在本发明的方法的反应条件下为固体且适合于使多相催化剂成形的那些材料。

[0027] “以颗粒形式存在”应理解为意谓所讨论的载体以粒子形式存在，其平均直径在 0.1 μm 至 2mm、优选 0.001 至 1mm 范围内，优选在 0.005 至 0.5mm、具体地 0.01 至 0.25mm 范围内。

[0028] “以非颗粒形式存在”应理解为意谓载体的至少一个维度（宽度、高度、深度）大于 2mm、优选为至少 5mm，其中至少一个其他维度（例如一个或两个其他维度）的尺寸可小于 2mm，例如在 0.1 μm 至 2mm 范围内。在另一变化形式中，以非颗粒形式存在的载体具有三个维度，其一个维度大于 2mm、优选为至少 5mm。适合的上限为例如 10m，优选为 10cm。

[0029] 以非颗粒形式存在的载体的实例为金属网（例如钢网或镍网），以及线（例如钢线或镍线），以及模制品，例如珠粒、腊希环、股线和片剂。

[0030] 在本发明的一个实施方案中，所使用的催化剂呈模制品形式，例如呈片剂或股线

形式。

[0031] 尤其适合维度的模制品的实例为维度为 6.3mm、3.3mm、2.2mm 的片剂和直径在 1.5 至 3mm 范围内的股线。

[0032] 以颗粒形式存在的载体的实例为粉末，其可为自由流动或悬浮的。

[0033] 可制造以颗粒形式存在的载体的材料的实例为 Al_2O_3、SiO_2、铝硅酸盐、水滑石、TiO_2、ZrO_2、活性碳，尤其为 Al_2O_3、ZrO_2 和 TiO_2。

[0034] 无载体的催化活性粒子 (iii) 的实例为阮内金属，例如阮内铜、阮内镍和阮内钴。无载体的催化活性粒子可以例如海绵或骨架催化剂形式存在。

[0035] 除载体和过渡金属之外，催化剂也可包含一或多种模塑剂 (molding agent)，例如石墨或硬脂酸。

[0036] 在用于本发明的方法的含金属催化剂中适用作催化活性物质（“主要金属”）的过渡金属的实例为元素周期表中第 4 族至第 12 族的过渡金属，且尤其优选为元素周期表中第 4 族至第 12 族的第一周期的过渡金属，也即 Ti 至 Zn，以及元素周期表的所有周期中的第 8 族至第 11 族的过渡金属。尤其优选过渡金属为 Co、Ni 和 Cu。

[0037] 用于本发明方法的催化剂中的过渡金属可经掺杂，例如经一或多种其他过渡金属（例如 Zr 或 Ti）或经 Ca、Sn、Al 或 Na 掺杂。掺杂在此应理解为掺杂的过渡金属或 Na、Al 或 Ca 的掺入量以主要金属计在 0.1 至 2mol％范围内的过渡金属或 Na、Sn、Al 或 Ca。然而，在本发明的上下文内，由制备主要金属所产生的常用伴随痕量元素视为排除在掺杂之外。

[0038] 在本发明的一个实施方案中，多相催化剂选自阮内金属和施加于固体载体上的过渡金属。优选过渡金属（主要金属）选自 Ni、Cu 和 Co。

[0039] 为制备适合于本发明方法的催化剂和为将其储存，通常使用过渡金属呈前体形式，也即呈化合物形式，例如呈氧化物、氢氧化物或氢氧化氧化物 (oxidehydroxide) 形式，或呈合金形式，且在进行本发明方法之前或就地活化催化剂，优选通过还原或通过移除所述合金的至少一种组分来活化催化剂。优选地，当本发明的方法进行时，在多相催化剂中过渡金属成比例地以零氧化态存在至少一部分时间。

[0040] 在本发明的一个实施方案中，催化剂选自呈颗粒形式的那些材料，其质量（在各情况下在用氢气活化之前测定）包含：

[0041] 总计在 15 至 80 重量％范围内、优选 30 至 70 重量％、尤其优选 35 至 65 重量％的铝的含氧化合物（按 Al_2O_3 计算），

[0042] 总计在 5 至 35 重量％范围内、优选在 10 至 30 重量％范围内、尤其优选在 12 至 28 重量％范围内、极尤其优选 15 至 25 重量％的镍的含氧化合物（按 NiO 计算），

[0043] 总计在 5 至 35 重量％范围内、优选在 10 至 30 重量％范围内、尤其优选在 12 至 28 重量％范围内、极尤其优选 15 至 25 重量％的钴的含氧化合物（按 CoO 计算），

[0044] 总计在 1 至 20 重量％范围内、优选 2 至 18 重量％、尤其优选 5 至 15 重量％的铜的含氧化合物（按 CuO 计算），

[0045] 总计在 0.2 至 5 重量％范围内、优选在 0.4 至 4.0 重量％范围内、尤其优选在 0.6 至 3.0 重量％范围内、极尤其优选在 0.7 至 2.5 重量％范围内的锡的含氧化合物（按 SnO 计算）。

[0046] 在本发明的一个实施方案中，催化剂选自呈颗粒形式的那些材料，其质量（在各

情况下在用氢气活化之前测定）包含：

[0047] 22 至 45 重量%、优选 25 至 40 重量%的锆的含氧化合物（按 ZrO_2 计算），

[0048] 1 至 30 重量%、优选 2 至 25 重量%、尤其优选 5 至 15 重量%的铜的含氧化合物（按 CuO 计算），

[0049] 5 至 50 重量%、优选 15 至 45 重量%、尤其优选 25 至 40 重量%的镍的含氧化合物（按 NiO 计算），

[0050] 5 至 50 重量%的钴的含氧化合物（按 CoO 计算），

[0051] 0 至 10 重量%的铝和 / 或锰的含氧化合物（其中锆（按 ZrO_2 计算）与铝和 / 或锰（按 Al_2O_3 和 / 或 MnO_2 计算）的重量比优选为至少 2.5），极尤其优选 0 重量%的铝和 / 或锰的含氧化合物，

[0052] 0 至 5 重量%、优选 0 重量%的钼的含氧化合物（按 MoO_3 计算）。

[0053] 在本发明的一个实施方案中，催化剂选自呈颗粒形式的那些材料，其质量（在各情况下在用氢气活化之前测定）包含：

[0054] 50 至 95 重量%、优选 55 至 85 重量%、尤其优选 60 至 80 重量%的锆的含氧化合物（按 ZrO_2 计算），

[0055] 5 至 50 重量%、优选 15 至 45 重量%、尤其优选 20 至 40 重量%的镍的含氧化合物（按 NiO 计算）。

[0056] 在本发明的一个实施方案中，镍与铜的摩尔比大于 1，尤其优选大于 1.2，极尤其优选在 1.8 至 8.5 范围内。

[0057] 优选地，用于本发明的方法中的催化剂的催化活性物质不包含铼、钌、铁和 / 或锌，在各情况下不呈金属（氧化态 = 0）形式也不呈离子（氧化态 ≠ 0）形式。

[0058] 在本发明的一个实施方案中，适合于本发明的方法的催化剂的 BET 表面积根据 DIN66131 通过 N_2 吸附量测在 1 至 1000m^2/g、优选 10 至 500m^2/g 范围内。

[0059] 有可能使用不同方法来制备用于本发明的方法的变化形式 (i) 和 (ii) 的优选催化剂。变化形式 (i) 和 (ii) 的适合催化剂可如下获得：例如将组分的氢氧化物、碳酸盐、氧化物和 / 或其他盐的粉状混合物与水捏合，且随后挤压并将所得块体回火（热处理）。

[0060] 优选使用沉淀方法来制备用于本发明的方法的变化形式 (i) 和 (ii) 的催化剂。因此，优选催化剂可如下获得：例如借助于在微溶性含氧铝、钛、硅和 / 或锆化合物（沉淀物）的浆料存在下，借助于碱使镍、钴、铜和锡组分自包含这些元素的含水盐溶液中共同沉淀，且随后洗涤，干燥并锻烧所得沉淀物。可使用的微溶性含氧铝、钛、硅和 / 或锆化合物为例如其氧化物、水合氧化物、磷酸盐、硼酸盐和硅酸盐。微溶性含氧铝、钛、硅和 / 或锆化合物的浆料可通过在剧烈搅拌下将此类化合物的精细颗粒粉末悬浮于水中来制备。微溶性含氧铝、钛、硅和 / 或锆化合物的浆料优选借助于碱、通过使相应微溶性含氧铝、钛、硅和锆化合物自铝、钛、硅和 / 或锆化合物的水溶液中沉淀来制备。

[0061] 优选地，用于本发明的方法的变化形式 (i) 和 (ii) 的催化剂经由其所有组分共同沉淀（混合沉淀）来制备。出于此目的，将包含催化剂组分的含水盐溶液在高温和搅拌下与碱（例如碳酸钠、氢氧化钠、碳酸钾或氢氧化钾）水溶液方便地混合，直至沉淀完成。也有可能用不含碱金属的碱（例如氨、碳酸铵、碳酸氢铵、氨基甲酸铵、乙二酸铵、丙二酸铵、乌洛托品、尿素等）来处理。所用盐的类型通常并非关键：因为在此程序中重要的主要是

盐在水中的溶解度，一个准则为制备相对较高浓度的盐溶液所必需的其在水中的良好溶解性。不言自明的是，当选择个别组分的盐时，自然地仅选择具有不引起扰动（无论是产生非所要沉淀所致或因络合而妨碍或阻止沉淀所致）的那些阴离子的盐。

[0062] 在这些沉淀反应期间所获得的沉淀物在化学上通常为非均匀的，且尤其由所用金属的氧化物、水合氧化物、氢氧化物、碳酸盐和不溶性和碱性盐的混合物组成。关于沉淀物的过滤性，若其陈化，也即，若其在沉淀之后单独搁置一些时间，任选地在高温下且同时使空气通过，则可证明为有利的。

[0063] 可通过本身已知的方法将沉淀方法之后所获得的沉淀物进一步处理，得到用于本发明的方法的变化形式 (i) 和 (ii) 的催化剂。首先洗涤沉淀物。通过可能用作沉淀剂的（矿物）碱引入的碱金属含量可受到洗涤的持续时间和洗涤水的温度和量的影响。一般而言，延长洗涤或增加洗涤水温度将降低碱金属的含量。洗涤之后，沉淀物通常可在 80 至 200℃、优选 100 至 150℃下干燥，且接着煅烧。煅烧可在 300 与 800℃之间的温度下、优选在 400 至 600℃下、具体地在 420 至 550℃下进行。

[0064] 在另一实施方案中，用于本发明的方法的变化形式 (i) 和 (ii) 的催化剂可通过用过渡金属盐溶液浸渍例如以粉末或模制品（例如股线、片剂、珠粒或环）或至少两种上述氧化物的混合物形式存在的氧化铝 (Al_2O_3)、二氧化钛 (TiO_2)、二氧化硅 (SiO_2)、二氧化锆 (ZrO_2) 来制备。

[0065] 所使用的氧化铝呈例如非晶形、γ、θ 和 / 或 δ 形式、呈羟基氧化铝（勃姆石）形式，优选呈 γ 形式。

[0066] 所使用的二氧化锆可呈例如非晶形、单斜、四方或立方晶型，优选为单斜、四方和立方晶型。尤其优选为单斜晶型。

[0067] 模制品可通过本身已知的方法来制备。

[0068] 在本发明的一个实施方案中，使用以 α - 羟基羧酸计 0.1 至 120 重量％的催化剂。

[0069] 在本发明的方法的一个实施方案中，其在 150 至 280℃、优选 170 至 250℃范围内的温度下进行。

[0070] 在本发明的方法的一个实施方案中，其在 10 至 300 巴、优选 100 至 250 巴、尤其优选 150 至 200 巴范围内的压力下进行。

[0071] 本发明的方法可分批、连续或半连续进行。

[0072] 在本发明的一个实施方案中，整个反应混合物或反应混合物的某些组分（例如含氮化合物 (c)（具体地氨）或 α - 羟基羧酸的溶液）可加以循环。

[0073] 在本发明的一个实施方案中，本发明的方法可在基本上恒定的温度下（例如在本发明的方法期间波动为 10℃或小于 10℃、优选为 5℃或小于 5℃的温度下）分批进行。

[0074] 在本发明的一个实施方案中，本发明的方法执行的持续时间在 1 分钟至 48 小时范围内。若需要连续执行本发明的方法，则持续时间应理解为意谓平均停留时间。

[0075] 在本发明的一个实施方案中，本发明的方法以变化形式 (i) 或 (iii) 的至少一种催化剂的悬浮液形式和具体地 1 至 48 小时、优选 2 至 24 小时范围内的反应时间进行。

[0076] 在本发明的另一实施方案中，本发明的方法用变化形式 (ii) 的催化剂和具体地 1 分钟至 10 小时、优选 30 分钟至 5 小时范围内的反应时间进行。

[0077] 计算时间时，不应将用于例如加热、冷却、后处理反应混合物、分离外消旋 α - 氨

基酸、减压或活化催化剂的活动的时间段考虑在内。

[0078] 在本发明的一个实施方案中，可使用混合来执行本发明的方法，例如借助于经由静态混合器或气动混合器搅拌、振荡、滚动、循环、抽汲。

[0079] 在不具有任何偏向于特定理论的意图的情况下，假定在本发明的方法过程中 α - 羟基羧酸首先氧化（即脱氢）为 α - 酮羧酸，接着 α - 酮羧酸转化成相应 α - 亚氨基羧酸，且接着还原为外消旋 α - 氨基羧酸。

[0080] 此举得到包含水和外消旋 α - 氨基酸或外消旋 α - 氨基酸的盐的反应混合物，且可具有其他组分，例如催化剂（残余物）、起始物质如 α - 羟基羧酸或氮化合物 (c)（具体地氨）或此外 α - 羟基羧酸的分解产物，例如丙酸、乙酸或甲酸。

[0081] 在本发明的一个实施方案中，所得反应混合物经后处理。在本发明的一特定实施方案中，外消旋 α - 氨基酸或外消旋 α - 氨基酸的盐经分离。

[0082] 关于后处理，例如，可进行一或多种以下活动：

[0083] (i) 将催化剂去活化，

[0084] (ii) 分离出可具活性的或去活化的催化剂，例如通过过滤（例如滤饼过滤或交叉流过滤）或通过沉降或离心，

[0085] (iii) 完全或部分地移除水和氮化合物 (c)（具体地氨），例如通过蒸发、蒸馏或喷雾干燥，

[0086] (iv) 用酸、具体地用布朗斯台德酸（**Brönsted** acid)（例如用硫酸或盐酸）中和氮化合物 (c) 或具体地氨，

[0087] (v) 分离出副产物，其可因例如所使用的 α - 羟基羧酸还原而形成，

[0088] (vi) 调节 pH 值，例如用布朗斯台德酸或布朗斯台德碱（**Brönsted** base) 调节 pH 值，

[0089] (vii) 借助于离子交换剂自未反应的 α - 羟基羧酸中分离出 α - 氨基酸。

[0090] 在本发明的一个实施方案中，为纯化的目的，将所制备的外消旋 α - 氨基酸或外消旋 α - 氨基酸的盐重结晶。可使用各种溶剂来重结晶。适用的为例如水和含水混合物，例如水与乙醇的混合物。优选地，自水或 pH 在 7.1 至 14、优选 9 至 12 范围内的碱水溶液中重结晶。适合的碱水溶液为氢氧化钾稀溶液和尤其氢氧化钠稀溶液。

[0091] 重结晶可进行一或多次。已结晶的外消旋 α - 氨基酸或已结晶的外消旋 α - 氨基酸的盐可例如通过倾析或过滤或过滤与倾析的组合自母液分离出来。

[0092] 在一个实施方案中，获得纯外消旋 α - 氨基酸或纯外消旋 α - 氨基酸的盐（例如纯钠盐或纯钾盐）或部分中和的纯外消旋 α - 氨基酸。

[0093] 本发明的另一实施方案提供混合物，其包含

[0094] (a) 在 91 至 99.9 重量%、优选 95 至 99.9 重量% 范围内的外消旋 α - 氨基酸，

[0095] (b) 在 0.1 至 9 重量%、优选 0.5 至 5 重量% 范围内的相应 α - 羟基羧酸，选自羟基乙酸、乳酸、苹果酸、2- 羟基戊二酸、异柠檬酸、丙醇二酸和酒石酸，

[0096] 在各情况下呈纯形式，或部分或完全中和的，优选经钾或铵或尤其经钠部分或完全中和，

[0097] 其中重量% 数据在各情况下以总混合物计，

[0098] 且其同样地由本发明提供。

[0099] 外消旋 α－氨基酸选自甘氨酸和在各情况下丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、－氨基丙烷－1,2,3－三甲酸、2－氨基丙二酸、2－氨基－3－羟基丁二酸和 2,3－二氨基丁二酸的外消旋物。

[0100] 相应 α－羟基羧酸 (b) 可为富含对映异构体，或优选为外消旋的。

[0101] 外消旋 α－氨基酸 (a) 为外消旋物的证明由例如旋光测定法提供。

[0102] 在本发明的一个优选实施方案中，在本发明的混合物中，外消旋 α－氨基酸 (a) 选自外消旋 α－丙氨酸且 α－羟基羧酸 (b) 优选选自外消旋乳酸，在各情况下呈纯形式，或部分或完全中和的，优选经钾或铵或尤其钠部分或完全中和。

[0103] 本发明的混合物可例如由本发明的方法制备。

[0104] 本发明进一步提供本发明的混合物用于制备络合剂的用途。本发明进一步提供一种使用本发明的至少一种混合物制备络合剂的方法。

[0105] 本发明的混合物可用于例如制备络合剂。例如，可使用外消旋 α－丙氨酸与外消旋乳酸的混合物，以便例如通过乙氧基化且随后氧化醇的 CH_2-OH 基团，或使用 HCN/HCHO 通过斯特雷克尔合成来制备外消旋甲基甘氨酸二乙酸 (MGDA)。在该情况下，在制备 MGDA 期间，不难获得乳酸（具体地，外消旋乳酸）的部分。获得呈纯酸形式或（例如经钠或钾）完全或部分中和的乳酸与外消旋 MGDA 的混合物。

[0106] 本发明进一步提供包含本发明的至少一种混合物的配制剂。

[0107] 具体地，本发明提供一种混合物，其包含

[0108] (a)0.1 至 5 重量％范围内的乳酸，优选呈外消旋体形式，

[0109] (b)95 至 99.9 重量％范围内的外消旋 N,N－甲基甘氨酸二乙酸，

[0110] 在各情况下呈纯形式，或部分或完全中和的，优选经钾或铵或尤其钠部分或完全中和。

[0111] 通过工作实例说明本发明。

[0112] 除非另外明确说明，否则数据（％）为重量百分比。

[0113] 在说明书的上下文中，术语“催化剂”也指钝化催化剂。

[0114] I. 催化剂的制备

[0115] I.1 催化剂 I.1 的制备

[0116] 在搅拌下，将以下物质同时引入已加热至 65℃的搅拌容器中：

[0117] －硝酸镍、硝酸钴、硝酸铜、硝酸铝和氯化锡 (II) 的水溶液，其包含经换算的 3.9％ Ni、3.9％ Co、1.9％ Cu、5.5％ Al_2O_3 和 0.5％ Sn（“过渡金属盐溶液”）和

[0118] －20 重量％浓度的碳酸钠水溶液。

[0119] 以恒流将过渡金属盐溶液供入此容器中。调节 20 重量％浓度的碳酸钠水溶液的计量，使得 5.7 的 pH 值保持恒定（使用玻璃电极量测）。通过使镍、钴、铝、铜和锡化合物沉淀而形成悬浮液。悬浮液的温度为 65℃。当沉淀完成时，吹入空气达一小时，接着使用碳酸钠溶液将悬浮液的 pH 值调节至 7.4。将以此方式获得的悬浮液过滤，且用软水洗涤滤饼直至滤液的电导率为约 20mS。接着在干燥箱中在 150℃的温度下干燥滤饼。以此方式获得的碱式碳酸盐混合物接着在 500℃的温度下煅烧 4 小时。接着将催化剂块体与 3 重量％的石墨混合并成形，得到 3.3mm 片剂。以此方式获得的片剂在氢气中在 280 至 300℃的温度下还原至少 12 小时。还原的催化剂在室温下在“稀”空气 (O_2 含量为至多 5 体积％，空气于 N_2

中）中进行钝化。以此方式获得的催化剂 I.1 的组成展示于表 I 中。

[0120] I.2 催化剂 I.2 的制备

[0121] 在搅拌下，将以下物质同时引入已加热至 65℃的搅拌容器中：

[0122] -硝酸镍、硝酸钴、硝酸铜和乙酸锆的水溶液，其包含经换算的 7 重量%的 NiO、7 重量%的 CoO、3.25 重量%的 CuO 和 7.75 重量%的 ZrO_2（“过渡金属盐溶液”）和

[0123] -20 重量%浓度的碳酸钠水溶液。

[0124] 以恒流将过渡金属盐溶液供入此容器中。调节 20 重量%浓度的碳酸钠水溶液的计量，使得 7.5 的 pH 值保持恒定（使用玻璃电极量测）。通过使镍、钴、铜和锆化合物沉淀而形成悬浮液。悬浮液的温度为 65℃。当沉淀完成时，将以此方式获得的悬浮液过滤，且用软水洗涤滤饼直至滤液的电导率为约 20mS。接着在干燥箱中在 120℃的温度下干燥滤饼。以此方式获得的碱式碳酸盐混合物接着在 400℃的温度下煅烧 2 小时。接着将催化剂块体成形，得到 3.3mm 片剂。以此方式获得的片剂在氢气中在 280 至 300℃的温度下还原至少 12 小时。还原的催化剂在室温下在“稀”空气（O_2 含量为至多 5 体积%，空气于 N_2 中）中进行钝化。以此方式获得的催化剂 I.2 的组成展示于表 I 中。

[0125] 表 I：催化剂 I.1 和 I.2 的组成

[0126]

催化剂 *)	Ni	Co	Cu	Sn	BET	载体
	%	%	%	%	m^2/g	
I.1	18.6	17.3	10.6	1.1	187	Al_2O_3
I.2	28	28	13	--	75	ZrO_2

[0127] *)：催化剂组成（重量%）；补足至 100 重量%的其余部分为载体。

[0128] II. α-丙氨酸（外消旋）的制备

[0129] II.1 用阮内镍催化剂制备 α-丙氨酸

[0130] 将作为催化剂的 10g 阮内镍、74g 的 36 重量% L-乳酸的钠盐的水溶液和 45g 的液体氨作为初始进料引入 300ml 高压釜中。注入 20 巴氢气且加热混合物至 200℃。接着，通过进一步注入氢气将压力升高至 200 巴。接着，在 200 巴氢气和 200℃下搅拌混合物 24 小时。16 小时后，取出等分试样且转化率经测定为 64%（以乳酸计且通过 ^1H NMR 光谱法测定）。总共 24 小时之后，将混合物冷却至室温并减压，且滤出催化剂并蒸馏出 45g 水和未反应的氨。

[0131] 此举得到包含 79mol%的外消旋 α-丙氨酸和 21mol%的外消旋乳酸（在各情况下呈钠盐形式）的混合物。残余水分以外消旋 α-丙氨酸与外消旋乳酸（在各情况下呈钠盐形式）的总和计为 20 重量%。

[0132] II.2 用阮内镍催化剂制备 α-丙氨酸

[0133] 将作为催化剂的 10g 阮内镍、74g 的 36 重量%浓度的 L-乳酸的钠盐的水溶液和 45g 的液体氨作为初始进料引入 300ml 高压釜中。注入 20 巴氢气且加热混合物至 210℃。接着，通过进一步注入氢气将压力增加至 200 巴。接着，在 200 巴氢气和 210℃下搅拌混合物 24 小时。16 小时之后，取出等分试样且转化率经测定为 89%（以乳酸计且通过 ^1H NMR

光谱法测定）。总共 24 小时之后，将混合物冷却至室温并减压，且滤出催化剂并蒸馏出 45g 水和未反应的氨。

[0134] 此举得到包含 92mol％的外消旋 α－丙氨酸和 8mol％的外消旋乳酸（在各情况下呈钠盐形式）的本发明的混合物 GM-AM.1。其对应于 91.9 重量％的外消旋 α－丙氨酸与 8.1 重量％的外消旋乳酸（在各情况下以游离酸计）的重量比。

[0135] GM-AM.1 可极易处理而产生（±）-MGDA 与外消旋乳酸的混合物。

[0136] II.3 借助于 Ni-Co-Cu-Sn 催化剂制备 α－丙氨酸

[0137] 将 10g 催化剂 I.1 供入由不锈钢制成的催化剂篮中。将以此方式填充的催化剂篮置放于 300ml 高压釜中且在 250℃下用氢气处理 24 小时的时间。由此活化催化剂。将系统减压并冷却至室温，且添加 74g 的 36 重量％浓度的 L－乳酸的钠盐水溶液和 45g 的液体氨。注入 20 巴氢气且加热混合物至 200℃。接着，通过进一步注入氢气将压力升高至 200 巴。接着，在 200 巴氢气和 200℃下搅拌混合物 24 小时。16 小时后，移出等分试样且转化率经测定为 64％（以乳酸计且通过 ^{1}H NMR 光谱法测定）。总共 24 小时之后，将系统冷却至室温并减压，且催化剂篮与催化剂一起移出，并蒸馏出 45g 水和未反应的氨。

[0138] 此举得到包含 79mol％的外消旋 α－丙氨酸和 21mol％的外消旋乳酸（在各情况下呈钠盐形式）的混合物。残余水分以外消旋 α－丙氨酸与外消旋乳酸（在各情况下呈钠盐形式）的总和计为 15 重量％。

[0139] 对反应混合物上方气体空间的分析显示甲烷的体积比例为 0.15％。

[0140] II.4 借助于 Ni-Co-Cu-Sn 催化剂制备 α－丙氨酸

[0141] 将 10g 催化剂 I.1 供入由不锈钢制成的催化剂篮中。将以此方式填充的催化剂篮置放于 300ml 高压釜中且在 250℃下用氢气处理 24 小时的时间。由此活化催化剂。将系统减压并冷却至室温，且添加 74g 的 36 重量％浓度的 L－乳酸的钠盐水溶液和 45g 的液体氨。注入 20 巴氢气且加热混合物至 210℃。接着，通过进一步注入氢气将压力升高至 200 巴。在 200 巴氢气和 210℃下搅拌混合物 24 小时。16 小时之后，取出等分试样且转化率经测定为 85％（以乳酸计且通过 ^{1}H NMR 光谱法测定）。总共 24 小时之后，将混合物冷却至室温并减压，且将催化剂篮与催化剂一起移出，并蒸馏出 45g 水和未反应的氨。

[0142] 此举得到包含 92mol％的外消旋 α－丙氨酸和 8mol％的外消旋乳酸（在各情况下呈钠盐形式）的本发明的混合物。其组成对应于实施例 2 的本发明的混合物 GM-AM.1。

[0143] II.5 借助于 Ni-Co-Cu 催化剂连续制备 α－丙氨酸

[0144] 用抽空泵将 500ml 催化剂 I.2 供入固定床反应器（维度：长度 2m，圆直径：3cm）中。催化剂在 280℃下在无压力情况下用氢气处理 24 小时的时间。由此活化催化剂。接着，操作固定床反应器，使得固定床自底部至顶部以 91g/h 的 55 重量％ L－乳酸的钠盐水溶液、227g/h 的气体氨和 100l/h(stp) 的氢气连续操作。抽空泵需要 502g/h 的反应混合物。建立 210℃的温度和 200 巴的压力。减压之后，获得包含摩尔比为 83:17 的外消旋 α－丙氨酸与外消旋乳酸的钠盐的水溶液。

[0145] II.6 借助于 Ni-Co-Cu 催化剂连续制备 α－丙氨酸

[0146] 将 500ml 催化剂 I.2 供入固定床反应器（维度：长度 2m，圆直径：3cm）中。催化剂在 280℃下在无压力情况下用氢气处理 24 小时的时间。由此活化催化剂。接着，操作固定床反应器，使得固定床自底部至顶部以 69g/h 的 60 重量％ L－乳酸的钠盐水溶液、77g/h 的

气体氨和 50l/h(stp) 的氢气连续操作。建立 200℃的温度和 50 巴的压力。经由控制阀将系统减压,得到本发明的混合物GM-AM.6,其包含摩尔比为92:8的外消旋 α-丙氨酸和外消旋乳酸(在各情况下呈钠盐形式)。

[0147] GM-AM.6 可极易处理而产生 (±)-MGDA 与外消旋乳酸的混合物。