

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C323/52

C07C319/28



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 99810294.6

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1216043C

[22] 申请日 1999.7.7 [21] 申请号 99810294.6

[30] 优先权

[32] 1998.7.10 [33] FR [31] 98/08874

[86] 国际申请 PCT/FR1999/001636 1999.7.7

[87] 国际公布 WO2000/002853 法 2000.1.20

[85] 进入国家阶段日期 2001.2.28

[71] 专利权人 安迪苏爱尔兰有限公司

地址 爱尔兰都柏林

[72] 发明人 F·卡雷科特 M·加雷 G·格罗

审查员 陈 矛

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陈文青

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 1 页

[54] 发明名称 羟基甲基硫代丁酸的分离方法

[57] 摘要

本发明涉及通过中和羟基甲基硫代丁腈的硫代水解物，倾析，并用有机溶剂处理每个相来分离羟基甲基硫代丁酸的改进方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种从 2-羟基-4-甲基硫代丁腈的酸水解混合物分离得到 2-羟基-4-甲基硫代丁酸的方法，其特征在于，它包括下列步骤：
- 5 用氨水中和所述的混合物；
 倾析被中和的混合物；
 分离出包含 2-羟基-4-甲基硫代丁酸、水和盐的有机相和包含 2-羟基-4-甲基硫代丁酸、水和盐的水相；
 用选自酮、醛、醚、酯、碳酸酯和醇的有机溶剂来盐析有机相中的盐；
10 和/或
 用选自酮、醛、醚、酯、碳酸酯和醇的有机溶剂从水相中极限抽提 2-羟基-4-甲基硫代丁酸。
2. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，该方法还包括蒸发有机溶剂的步骤。
- 15 3. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，用于从有机相中盐析的有机溶剂和用于从水相中极限抽提 2-羟基-4-甲基硫代丁酸的有机溶剂是相同的。
4. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，用于从有机相中盐析的有机溶剂和用于从水相中极限抽提 2-羟基-4-甲基硫代丁酸的有机溶剂是不
20 同的。
5. 根据权利要求 3 或 4 所述的方法，其特征在于，所述的有机溶剂选自甲乙酮，甲基异丁基酮，甲基叔丁基醚，双异丙基醚，和碳酸二乙酯。
6. 根据权利要求 5 所述的方法，其特征在于，所述的有机溶剂选自甲乙酮、甲基异丁基酮和碳酸乙酯。
- 25 7. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，为了盐析有机相，所述溶剂的用量与有机相的重量比为 0.3-1。
8. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，用于从水相中提取 2-羟基-4-甲基硫代丁酸的溶剂量与水相的重量比为 0.1-0.5。
9. 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，以同时和连续方法的方式
30 极限抽提 2-羟基-4-甲基硫代丁酸和盐析。

10. 根据权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 极限抽提和盐析操作后, 对用于提取 2-羟基-4-甲基硫代丁酸和从水相中盐析的有机溶剂进行蒸发和再循环, 使之成为用于极限抽提和从水相中盐析的有机溶剂的至少一部分。

5 11. 根据权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 包含在极限抽提的水相中的盐被结晶出来。

12. 根据权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 所得的结晶通过电透析处理, 以产生氨和硫酸, 将产生的氨再循环成为氨水的一部分, 产生的硫酸浓缩后可再循环, 用于得到 2-羟基-4-甲基硫代丁腈的酸水解混合物。

10 13. 根据权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 对所得的盐结晶进行热处理来回收硫酸溶液, 将回收的硫酸溶液再循环用于得到 2-羟基-4-甲基硫代丁腈的酸水解混合物。

羟基甲基硫代丁酸的分离方法

- 5 本发明涉及制备 2-羟基-4-甲基硫代丁酸 (HMTBA) 水溶液形式的改进方法, 特别是从 2-羟基-4-甲基硫代丁腈 (HMTBN) 的酸水解混合物开始分离的改进方法。2-羟基-4-甲基硫代丁酸是 1-蛋氨酸的类似物, 它用于动物营养物。

Cummins 在美国专利 3 773 927 中揭示了在一定的条件下通过用盐酸水解 HMTBN 来产生 HMTBA 的方法, 所产生的悬浮液包括固体氯化铵, 它可通过离心
10 除去。滤液接着经真空蒸馏来除去水。该美国专利 3, 773, 927 揭示了用高浓度 HMTBA 酸 (85-90% 质量) 制备水性液体产物。用该方法得到的该类型的产物有强烈的气味和黑黑的颜色, 它包含酯低聚物。这些表征可能是由于在最终脱水阶段, 高温施加到含水量很低的产物上造成的。该方法其它的不利之处是同一阶段中能量消耗高, 离心和过滤时的困难以及得率减少。

- 15 美国专利 2 745 745 揭示了通过用与水不相溶混的有机相, 如乙醚, 萃取来分离 HMTBA。英国专利 915 193 揭示了制备 HMTBA 的钙盐, 其中后者用沸点高于乙醚沸点的醚, 如异丙醚或丁醚来萃取。加入水形成乳液, 向内加入碳酸钙或氢氧化钙来沉淀出 HMTBA 的钙盐。该专利没有涉及制备主要是 HMTBA 的液体产物。

- 20 Gielkens 在美国专利 3 175 000 中述及, 从水解物中直接萃取 HMTBA 的得率不良。在该专利中, 萃取仅用作次级回收手段。

美国专利 4 524 077 揭示了通过与水不相溶混的有机溶剂, 优选的是甲基丁基酮, 来萃取 HMTBA 的液-液萃取液, 然后从以回收的 HMTBA 量为基础, 至少含 5% 水的萃取液里回收 HMTBA。这样制得的产物比起上述常规方法制备
25 的产物来, 具有稍淡的颜色, 味道较少, 粘度较低, 热稳定性较好。

- 欧洲专利 EP 0 330 527 揭示了 HMTBA 的分离方法, 它包括通过将氨水加入水解溶液形成两相, 第一有机相包括 HMTBA, 第二水相包括铵盐, 接着对每个相进行蒸发以除去水。接着稀释浓缩的经过滤的有机相, 将其浓度调节到市售的溶液浓度。来自水相的所得的硫酸铵被硫残留物污染, 它常有令人不
30 愉快的味道, 这使之难以出售, 或需要再作处理, 以除去其中的味道。该方法在从中和后得到的每个相中蒸去水分期间需要大量能量, 还需要处理硫酸

铵的附加的处理阶段，这花费也很高。本发明可以解决上述问题。

发明概述

本发明涉及制备 2-羟基-4-甲基硫代丁酸 (HMTBA) 的新方法，特别是涉及分离 HMTBA 的新方法。该方法包括，第一阶段中，向来自用 2-羟基-4-甲基硫代丁腈的硫酸水解溶液里加入由氢氧化铵构成的中和剂，这使介质分成两相。这两个相由有机相和水相构成，通过加入有机溶剂使有机相经过盐析阶段；通过加入有机溶剂使水相中残留的 2-羟基-4-甲基硫代丁酸降到极限。

有机相盐组份的盐析系统可通过加入与水几乎不溶混的溶剂构成。这些溶剂指化学上与介质相容的并对水几乎没有亲合力的、能溶解 HMTBA 的所有溶剂。它们可选自酮类、醛类、醚类、酯类、碳酸酯类或醇类。其中优选的是低分子量的酮，如甲乙酮或甲基异丁基酮 (MIBK)，或是醚，如甲基叔丁基醚或二异丙基醚，或是碳酸酯类，如碳酸二乙酯。更优选的溶剂是甲乙酮、甲基异丁基酮和碳酸乙酯。

用于从水相里极限抽提 HMTBA 的系统由加入与水几乎不溶混的溶剂构成。这些溶剂指化学上与介质相容并与水几乎没有亲合力，能溶解 HMTBA 的所有溶剂。它们选自酮类、醛类、醚类、酯类、碳酸酯类或醇类。优选的是低分子量的酮类，如甲乙酮或甲基异丁基酮 (MIBK)，或是醚类，如甲基叔丁基醚或二异丙基醚，或是碳酸酯类，如碳酸二乙酯。更优选的是甲乙酮、甲基异丁基酮和碳酸乙酯。

在实施分离 HMTBA 方法期间，盐析有机相里的盐和极限抽提水相的每个阶段可彼此独立地进行或连接在一起进行。优选的是这两个阶段连接在一起，以连续的方法进行。

若需要盐析 HMTBA 的有机溶液里的盐，加到含 HMTBA 的有机介质里的有机溶剂量，根据溶剂/HMTBA 的有机溶液的重量比，最好大于 0.3，0.3-1 之间更好。很显然，本技术领域的技术人员会调节该方法中使用的溶剂量。盐析的温度应与所用溶剂的性质相配，特别是应位于溶剂的沸点以下。

若需要极限抽提水溶液里的 HMTBA，根据实施本发明的较好方式，有机溶剂的用量与含无机盐，特别是硫酸铵的水溶液的重量比以大于 0.05 为好，优选的位于是 0.1-0.5 之间。极限抽提的操作温度与所用溶剂的性质应相配，特别是低于其沸点。

接着的阶段是蒸发所用的有机溶剂，所述的溶剂在两个阶段可以是相似的或不同的。该操作比过去技术中除去水的操作需要的能量少。

蒸去可回收再循环用于新操作的溶剂后得到的有机相几乎不含水，其所含的盐量也大为减少，这省去了以前实践上采用的过滤过程。通过加入必需的水将其调节到 88% 重量比的商业滴定度。

在极限抽提的有机溶剂和含盐的水相间的两相分离后，得到盐溶液，主要是可结晶的硫酸铵含有机污染物不多。晶体的质量很好，存在了强烈气味。根据第一种使盐增值的方法，这些晶体首先可用作化肥或供工业使用。

根据第二种使盐增值的方法，盐的水溶液通过电透析处理，一方面再生氨可再循环到中和阶段，另一方面，再生的硫酸浓缩后可再循环到 HMTBN 水解阶段。

根据第三种使盐增值的方法，主要由硫酸铵构成的盐溶液可通过一个热处理装置，如硫的再生装置，以回收浓硫酸，直接再循环到 HMTBN 的水解阶段。

工业上的组合方法按下列方式实施（参见图 1）。

倾析中和流体（流体 1），

来自倾析后的有机相主要用有机溶剂（流体 6）对其进行盐析。该处理包括液-液接触。它在常规的混合器-滌析器里进行，或在任何选自下列装置的其它液-液接触器里进行：混合器-滌析器池、填充柱、孔板塔、转盘塔、离心萃取器、脉冲塔或任何其它液-液接触器。

分离萃取物和萃余液（流体 4 和流体 12）。萃余液再循环到来自倾析得到的水相 HMTBA 极限抽提阶段。萃取物（流体 4）经除去溶剂的处理。通过蒸发、蒸馏或蒸气蒸馏来除去溶剂。进行该除去溶剂的操作以便在底部得到 HMTBA（流体 8），它极大地去除了残留的溶剂，且足够浓，可调节到需要的滴定度。源自这除去溶剂阶段的顶部流体（流体 5）被再循环：

部分再循环到从倾析得到的有机相中盐析的阶段（流体 6）；

部分再循环到从倾析得到的水相中极限抽提的阶段（流体 7）。

被倾析的水相（流体 10）通过与主要由有机溶剂构成的相（流体 7）接触进行 HMTBA 的极限抽提处理。该处理也在液-液接触器里进行，所述的液-液接触器可为混合器-滌析器池、填充柱、孔板塔、转盘塔、离心萃取器、脉冲塔或任何其它液-液接触器。

分离萃取物和萃余液（流体 11 和流体 13）。萃取物（流体 11）被再循环到从倾析得到的有机相中盐析的阶段，而萃余液（流体 13）经除去溶剂的处理。该处理特别是蒸馏、蒸发或反萃取。优选的是在通过蒸发使硫酸铵结晶期间进行。

- 5 本发明借助于下列实施例作更详细的阐述，这些实施例并非用来限定本发明。

实施例 1-中和的被水解的流体倾析后，对水相进行的液-液萃取

- 该操作的目的是倾析后、硫酸铵结晶前，萃取存在于水相里的残留的
10 HMTBA。

被萃取的水相的组成如下：

[HMTBA]=3.7%w/w

[水]=40.9%w/w

[盐]=55.4%w/w

- 15 用 MIBK 极限抽提该水相的例子：

在 75℃ 温度下，在搅拌着的 1 升反应器里，使 505.9 克该水相流体与 56.2 克 MIBK 接触。萃取溶剂/被分离的溶液比是 11.1%w/w。通过在 75℃ 下放置分离两相后，取出两相并分析：

上部相中，HMTBA 被部分萃取，有 67.9 克，HMTBA 的含量为 20.5%w/w。

- 20 上部相中盐的含量低于分析仪器（分压计）的检测限度。

这样，74.3%HMTBA 可被在单一阶段里的 MIBK 萃取，加入的有机溶剂/被萃取的溶液比为 11.1%。

下部相的 HMTBA 的量为 0.97%w/w。

分配系数为：[HMTBA]上部相/[HMTBA]下部相=21.1。

25

实施例 2-用碳酸乙酯极限抽提水相：

在 75℃ 温度下，在搅拌着的 1 升反应器里，使 505.9 克该水相流体与 56.2 克碳酸乙酯接触。萃取溶剂/被分离的溶液比是 11.1%w/w。通过在 75℃ 下放置分离两相后，取出两相并分析：

- 30 上部相中，HMTBA 被部分萃取，有 67.3 克，HMTBA 的含量为 14.2%w/w。
上部相中盐的含量低于分析仪器（分压计）的检测限度。

这样, 50.3%HMTBA 可被在单一阶段里的碳酸乙酯萃取, 加入的有机溶剂/被萃取的溶液比为 11.1%。

下部相的 HMTBA 的量为 1.53%w/w。

分配系数为: [HMTBA]上部相/[HMTBA]下部相, 是 9.3。

5

实施例 3-用甲乙酮极限抽提水相

在 75℃温度下, 在搅拌着的 1 升反应器里, 使 505.9 克水相与 56.2 克 MEK 接触。萃取溶剂/被分离的溶液比是 11.1%w/w。通过在 75℃下放置分离两相后, 取出两相并分析:

- 10 上部相中, HMTBA 被部分萃取, 有 65.3 克, HMTBA 的含量为 23.7%w/w。上部相中盐的含量低于分析仪器(分压计)的检测限度。

这样, 82.9%HMTBA 可被在单一阶段里的 MEK 萃取, 加入的有机溶剂/被萃取的溶液比为 11.1%。

下部相的 HMTBA 的量为 0.6%w/w。

- 15 分配系数为[HMTBA]上部相/[HMTBA]下部相=39.5。

实施例 4-倾析被中和的水解流体后, 对有机相进行的液-液盐析

该操作的目的是纯化含盐($(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 和 NH_4HSO_4)的有机相, 通过加入对水几乎没有亲合力的溶剂而使这些盐转移进入水相。

- 20 从倾析被中和的水解流体中得到的有机相的组成如下:

[HMTBA]=66.6%w/w

[水]=22.4%w/w

[盐]=11%w/w

通过加入 MIBK 来萃取盐的例子:

- 25 在 75℃温度下, 在搅拌着的 1 升反应器里, 使 379 克该有机相流体与 137.3 克 MIBK 接触。萃取溶剂/被分离的溶液比是 36.2%w/w。通过在 75℃下放置分离两相后, 取出两相并分析:

- 30 上部相中, HMTBA 被萃取, 有 445.7 克, 盐的含量 1%。这样, 在参与的有机溶剂/被处理的溶液比下, 有 89%萃取前存在于介质里的盐被替换进入通过加入 MIBK 而产生的水相。

部分盐, 70.2 克, 转移进入了下部相, 其 HMTBA 的含量为 2%w/w。这样,

在这些转移条件下, 99.4%的 HMTBA 被单一阶段里的 MIBK 萃取, 加入的有机溶剂/被处理的溶液比为 36.2%。

下部相中盐含量为 53%w/w。

分配系数为: [盐]下部相/[盐]上部相=53。

5

实施例 5-通过加入碳酸乙酯来萃取盐

在 75°C 温度下, 在搅拌着的 1 升反应器里, 使 379 克该有机相流体与 137.3 克碳酸乙酯接触。萃取溶剂/被分离的溶液比是 36.2%w/w。通过在 75°C 下放置分离两相后, 取出两相并分析:

10 上部相中, HMTBA 被萃取, 有 455.5 克, 盐的含量是 2.4%w/w。这样, 在加入的有机溶剂/被处理的溶液比下, 萃取前介质里存在的 73.9%盐被替换进入通过加入碳酸乙酯产生的水相中。

部分盐, 60.8 克, 被替换进入了下部相中, HMTBA 的含量为 2.5%w/w。这样, 在这些替换条件下, 99.4%的 HMTBA 被单一阶段里的碳酸乙酯萃取, 加入

15 的有机溶剂/被处理的溶液比为 36.2%(w/w)。

下部相中盐含量为 50.6%w/w。

分配系数为: [盐]下部相/[盐]上部相=21.1。

实施例 6-通过加入 MEK 萃取盐

20 在 75°C 温度下, 在搅拌着的 1 升反应器里, 使 379 克该有机相流出液与 137.3 克 MEK 接触。萃取溶剂/被分离的溶液比是 36.2%w/w。通过在 75°C 下放置分离两相后, 取出两相并分析:

上部相中, HMTBA 被萃取, 有 467 克盐的含量 2.1% w/w。这样, 在加入的有机溶剂/被处理的溶液比下, 萃取前介质里存在的 76.5%盐被替换进入通
25 过加入 MEK 产生的水相。

部分盐被替换进入了下部相中, 有 49.3 克, HMTBA 的含量为 2%w/w。这样, 在这些替换条件下, 99.5%的 HMTBA 被单一阶段里的碳酸乙酯萃取, 加入的有机溶剂/被处理的溶液比为 36.2%。

下部相中盐含量为 64.8%w/w。

30 分配系数为: [盐]下部相/[盐]上部相=30.9。

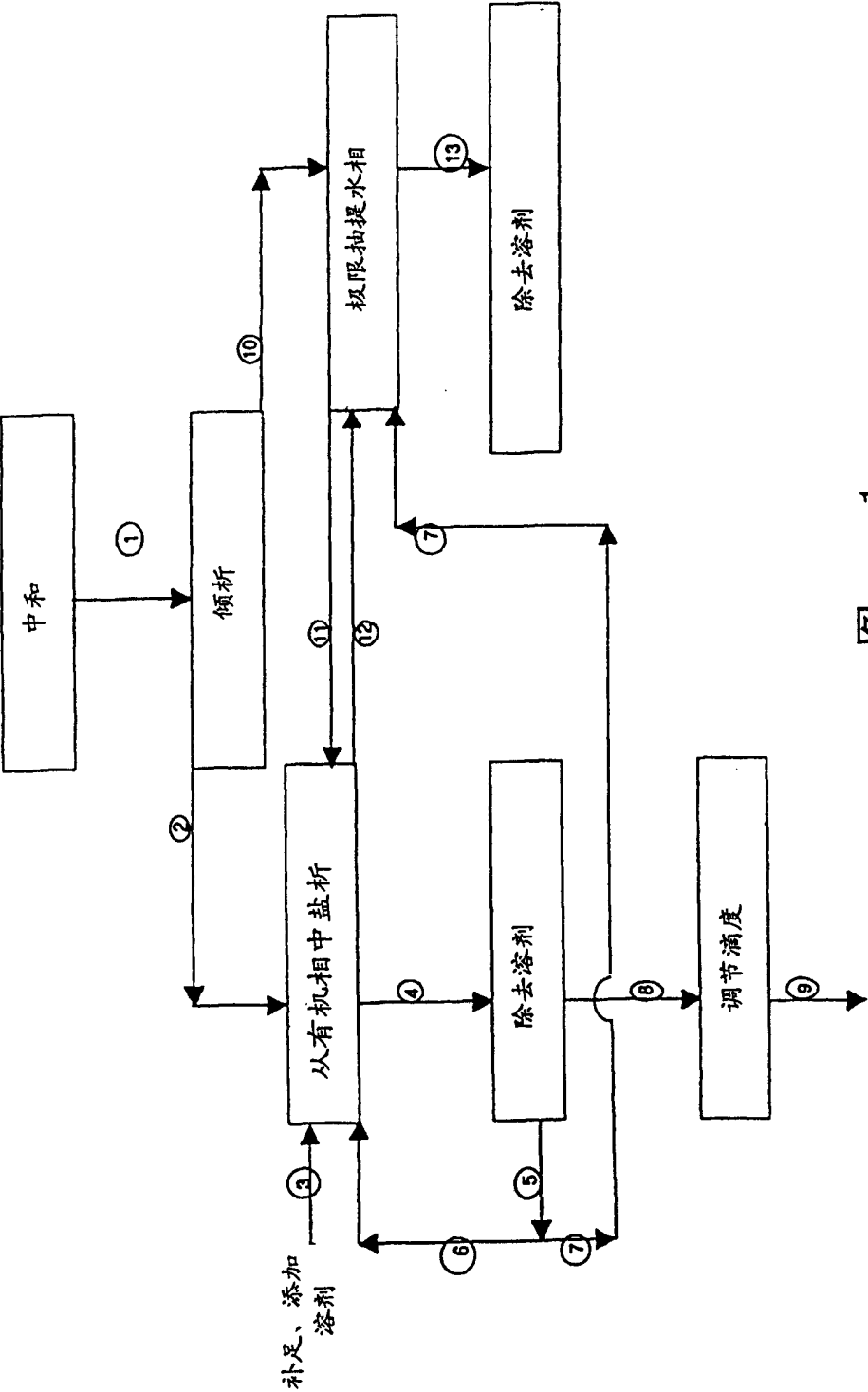


图 1