



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 674 359 A5

⑤ Int. Cl.⁵: C 07 C 229/76

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑲ Gesuchsnummer: 1961/88

⑳ Anmeldungsdatum: 24.05.1988

㉑ Priorität(en): 31.08.1987 US 091391

㉒ Patent erteilt: 31.05.1990

㉓ Patentschrift
veröffentlicht: 31.05.1990

㉔ Inhaber:
Zinpro Corporation, Blommington/MN (US)

㉕ Erfinder:
Anderson, Michael Dean, Deephaven/MN (US)
Anderson, Dean Rodney, Deephaven/MN (US)

㉖ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

㉗ **Verfahren zur Eisen-(III)-katalysierten Herstellung von Komplexsalzen aus Zink- und/oder Mangan und alpha-Aminosäuren.**

㉘ Im Verfahren zur Herstellung von 1:1-Komplexsalzen von Zink bzw. Mangan mit alpha-Aminosäuren wird ein wasserlösliches Zink- bzw. Mangansalz mit einer alpha-Aminosäure in Gegenwart einer katalytischen Menge von Eisen-(III)-ionen umgesetzt. In diesem Verfahren wird die Bildung des 1:1-Komplexes begünstigt, was gleichzeitig eine Erhöhung der Ausbeute bewirkt.

Die Komplexsalze sind nützlich als Nahrungsergänzung für Mensch und Tier.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines 1:1-Komplexsalzes von alpha-Aminosäuren und eines Metallions, ausgewählt aus der Gruppe Zink und Mangan, dadurch gekennzeichnet, dass ein wasserlösliches Metallsalz aus der Gruppe der Zink- und Mangansalze, die mindestens teilweise wasserlöslich sind, mit einer alpha-Aminosäure umgesetzt wird, wobei die Reaktion in Gegenwart eines für die 1:1-Komplexierung katalytisch wirksamen Anteils von Eisen-(III)-Ionen durchgeführt wird.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die alpha-Aminosäure Methionin ist.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Metallsalz ein Zinksalz, vorzugsweise Zinksulfat ist.

4. Verfahren gemäss Anspruch 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass ein 1:1-Zink-Methioninkomplex hergestellt wird, wobei das Zinksalz in einer wässrigen Lösung, worin das Salz mindestens teilweise gelöst ist, eingesetzt wird.

5. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Metallsalz ein wasserlösliches Mangansalz, vorzugsweise Mangansulfat ist.

6. Verfahren gemäss Anspruch 2 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass ein 1:1-Mangan-Methioninkomplex hergestellt wird.

7. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Eisen-(III)-Ionenquelle Eisen-(III)-sulfat ist.

8. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Zink- oder Mangansalz in Form einer Lösung eingesetzt wird, worin das Zink- und Mangansalz mindestens teilweise gelöst ist, und die Lösung auf eine Temperatur von 87,8 bis 96,1 °C (190 bis 205 °F) erwärmt wird.

9. Verfahren gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktanten während der Zugabe der alpha-Aminosäure kontinuierlich gemischt werden.

10. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Metallsalz Zink- oder Mangansulfat ist, und das Verhältnis Zink- bzw. Mangansulfat zu Methionin im Bereich 1:1 bis 2:1 liegt und vorzugsweise für Zinksulfat 3:2 und für Mangansulfat 4:3 ist.

BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 1:1-Komplexsalzen aus Zink und/oder Mangan und alpha-Aminosäuren, insbesondere Methionin. Es stellt eine Verbesserung der in den US-A-3 941 818 und 3 950 372 beschriebenen Verfahren dar.

Beide der genannten Patentschriften beziehen sich auf 1:1-Komplexsalze per se und auf allgemeine Verfahren zu ihrer Herstellung. Die neuen Salze besitzen, wie dies in den früher erteilten Patenten beschrieben ist, die nützliche Eigenschaft, dass sie sich als hoch absorbierbare Nahrungszusätze für Mensch und Tier eignen, und leicht erschliessbare Quellen für Zinkionen einerseits und für Manganionen andererseits darstellen.

Bei der Herstellung von kommerziellen Präparaten dieser 1:1-Metall-Aminosäurekomplexe, traten zeitweise gewisse Probleme bei der Solubilisierung der Ausgangsprodukte, d. h. der einfachen Metallsalze und der alpha-Aminosäuren auf, die beide in der festen Pulverform eingesetzt wurden. Als Resultat war, sogar wenn die Salze theoretisch hoch löslich waren, in der Ausgangsmischung eine der Kompetenten in hohem Überschuss erforderlich, um (sogar bei erhöhten Temperaturen) eine wesentliche Auflösung sicherzustellen und den erforderlichen intensiven Kontakt der beiden Komponenten für die Bildung des 1:1-Komplexes des Zinks und/oder des Mangans mit den alpha-Aminosäuren sicherzustellen. Die Herstellungstechnik wies

demzufolge ein Löslichkeitsproblem auf, da die vom praktischen Standpunkt her erforderliche Löslichkeit, sogar in heissem Wasser, ungenügend war. Obschon das erhaltene Produkt tatsächlich im wesentlichen aus dem gewünschten 1:1-Komplex bestand, war die Ausbeute in der Regel unbefriedigend.

Demzufolge bestand das echte und andauernde Bedürfnis nach der Entdeckung von Verfahrensverbesserungen, die ein leichtes Auflösen der ursprünglichen Ausgangs- bzw. Zwischenprodukte ermöglichen und welche zu hohen Ausbeuten der gewünschten 1:1-Komplexe der Metallionen und der alpha-Aminosäuren führen.

Das erste Ziel der vorliegenden Erfindung besteht in der Erfüllung dieses Bedürfnisses, damit die gewünschten 1:1-Mangan-alpha-Aminosäurekomplexe gemäss der US-A-3 950 372 und die 1:1-Zink-alpha-Aminosäurekomplexe gemäss der US-A-3 941 818 leicht und ohne umständliche Verfahren sowie in hohen Ausbeuten hergestellt werden können.

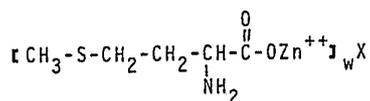
Einzelheiten über die 1:1-Mangan-alpha-Aminosäure- bzw. Zink-alpha-Aminosäurekomplexe können den oben zitierten US-A-3 950 372 und 3 941 818 entnommen werden, auf welche ausdrücklich Bezug genommen wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist das im Patentanspruch 1 definierte verbesserte Verfahren zur Herstellung von 1:1-Komplexen von Zink und Mangan mit alpha-Aminosäuren. Das Verfahren ergibt eine hohe Ausbeute an 1:1-Komplexen in einer Form, die nach der Einnahme durch Mensch und Tier leicht biochemisch absorbiert werden kann. Dabei wird ständig der für die Gesundheit richtige Spiegel an Zink und Methionin aufrechterhalten, der wichtig ist für das Gleichgewicht zwischen Gewichtszunahme und Diät. Die Reaktion ist eine einfache Reaktion zwischen einem entsprechenden Zinksalz bzw. Mangansalz und einer alpha-Aminosäure, welche beide Komponenten in der Regel mindestens partiell in Wasser aufgelöst sind. Sie wird sowohl vom Standpunkt der Solubilisierung der entsprechenden Salze, wie auch vom Standpunkt der Herstellung der gewünschten 1:1-Komplexe zwischen dem Zink- bzw. Manganion und der gewünschten alpha-Aminosäure signifikant katalysiert indem die Reaktion in Gegenwart einer katalytisch wirksamen Menge Eisen-(III)-ionen, vorzugsweise in Form von Eisen-(III)-sulfat, durchgeführt wird.

Es ist wichtig, dass beachtet wird, dass die erfindungsgemäss hergestellten Zink- und Manganverbindungen komplexe Salze sind. Diese Salze werden sorgfältig von gewöhnlichen Salzen, wie z. B. Zinkchlorid und Manganchlorid, unterschieden. Solche gewöhnliche Salze wie Zink- und Manganchlorid weisen nur eine elektrostatische Anziehung zwischen Anion und Kation auf. Die komplexen 1:1-Salze, die gemäss der vorliegenden Erfindung hergestellt werden, unterscheiden sich von gewöhnlichen Salzen darin, dass, während sie eine elektrostatische Anziehung zwischen Anion und Kation aufweisen, ebenfalls eine Koordinationsverbindung zwischen dem Kation und der Aminogruppe der alpha-Aminosäure vorhanden ist.

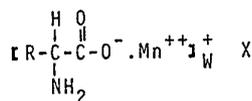
Die bevorzugte Aminosäure für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung ist Methionin. Vom Standpunkt der Zinkkomplexsalze als auch der Mangankomplexsalze wird jedoch darauf hingewiesen, dass auch andere alpha-Aminosäuren ebensogut verwendet werden können. Vorzugsweise sind dies die essentiellen Aminosäuren. Bevorzugte essentielle Aminosäuren für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung sind Arginin, Hystidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin. Obschon Glycin keine essentielle Aminosäure ist, ist dieses deshalb eine bevorzugte Aminosäure, weil diese leicht erhältlich ist und für die erfindungsgemässe Synthese von komplexen Salzen verwendet werden kann. Die bevorzugtesten natürlichen alpha-Aminosäuren sind Methionin und Glycin.

Die erfindungsgemäss nach dem verbesserten Verfahren hergestellten komplexen Zink-Methioninsalze besitzen folgende allgemeine Formel:



worin X ein Anion und w eine ganze Zahl entsprechend der Anionenladung ist. Das Kation dieser Komplexsalze wird durch den eingeklammerten Teil der obigen Formel dargestellt, welcher der 1:1-Komplex von Methionin und Zink ist.

Die erfindungsgemäss hergestellten Mangan-alpha-Aminosäure-Komplexsalze besitzen folgende Formel:



worin R den alpha-Teil einer alpha-Aminosäure, vorzugsweise Methionin oder Glycin bedeutet, X ein Anion darstellt, und W eine ganze Zahl entsprechend der Ladung des Anions X ist. Das Kation dieser Komplexsalze wird durch den eingeklammerten Teil der obigen Formel dargestellt und bedeutet den 1:1-Komplex von Mangan und einer alpha-Aminosäure.

Das hier beschriebene Verfahren zur Herstellung der gewünschten Zink- und Mangan-1:1-Komplexsalze mit alpha-Aminosäuren ist ebenfalls, wie die Verfahren früherer Patentschriften, einfach und direkt. Im allgemeinen beginnt es mit der Verwendung eines wasserlöslichen Zink- und/oder Mangansalzes. Zweckmässige Zinksalze, welche verwendet werden können, sind die Halogenide, die Sulfate und die Phosphate. Das gewünschte Gewichtsverhältnis des Zinksalzes zum Methionin liegt im Bereich von 1:1 bis 2:1 und ist vorzugsweise 3:2. Zweckmässige Mangansalze, die eingesetzt werden können, sind beispielsweise die Halogenide, die Sulfate und Phosphate. Das gewünschte Gewichtsverhältnis von Mangan zu Methionin liegt im Bereich von 1:1 bis 2:1 und ist vorzugsweise 4:4. Im Hinblick auf die Zugänglichkeit und auf die gegenwärtigen Kosten werden in der Regel die Sulfate bevorzugt.

Im allgemeinen Verfahren werden diese Salze zumindest teilweise in Wasser gelöst, vorzugsweise bei erhöhten Temperaturen. Zweckmässig sind Temperaturen im Bereich von 82,2 bis 96,1 °C (180 bis 201 °F) und vorzugsweise von 87,8 bis 96,1 °C (190 bis 201 °F). In einer in der Praxis bewährten Technik wird das Salz in Wasser eingerührt, während gleichzeitig Dampf eingeleitet wird, um die Temperatur in den gewünschten Bereich zu erhöhen.

In der meistbevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden in einem nächsten Schritt die katalytischen Eisen-(III)-Ionen zugefügt. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass der katalytische Anteil der Eisen-(III)-Ionen sowohl vor, wie auch nach der alpha-Aminosäurezugabe beigefügt werden kann, wobei die vorherige Zugabe leicht bevorzugt wird.

Wie vorher erwähnt, wurde gefunden, dass, wenn die Reaktion zwischen dem wasserlöslichen Metallsalz und der alpha-Aminosäure in Gegenwart eines katalytisch wirksamen Anteils von Eisen-(III)-Ionen durchgeführt wird, zwei wünschenswerte Dinge passieren. In erster Linie wird die Auflösung des Salzes und der Aminosäure im Wasser bezüglich der Auflösungsgeschwindigkeit wesentlich verbessert und in zweiter Linie wird eine verbesserte Ausbeute des gewünschten 1:1-Komplexes gebildet.

Es ist nicht genau bekannt, warum die Eisen-(III)-Ionen das Verfahren katalysieren, trotzdem kann die Wirkung festgestellt werden. Die Eisen-(III)-Ionen können in Form von wasserlöslichen Salzen, wie Eisen-(III)-chlorid, Eisen-(II)-sulfat, Eisen-(III)-phosphat, Eisen-(III)-acetat oder jedem andern zweckmässigen Eisen-(III)-salzen zugefügt werden. Besonders bevorzugt sind Eisen-(III)-chlorid und Eisen-(III)-sulfat. Der zugefügte Anteil kann 2 bis 10 Gew.-% auf Basis des Trockengewichtes der alpha-Aminosäure betragen, vorzugsweise werden 4 bis 10

Gew.-% verwendet. Für die meistbevorzugte alpha-Aminosäure der vorliegenden Erfindung, Methionin, wurde experimentell gefunden, dass 4 Gew.-% der bestgeeignete Anteil darstellt. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass jeder Anteil im Bereich von 2 bis 10 Gew.-% alpha-Aminosäure zweckdienlich ist. Die hier erwähnte untere Limite, d. h. 2 Gew.-%, ist ungefähr die für eine signifikante Verbesserung erforderliche minimale Menge. Der obere Wert ist ein praktischer und wirtschaftlicher Mengenteil, da überschüssige Mengen mit Ausnahme von erhöhten Kosten keine weitere Wirkung zeigen. Nach der Zugabe der bevorzugten katalytischen Menge Eisen-(III)-Ionen zum wasserlöslichen Zink- oder Mangansalz und anschliessendem Mischen, wird die gewünschte alpha-Aminosäure in die Reaktionsmischung eingerührt, wobei gleichzeitig zur Erhöhung der Temperatur in den gewünschten Bereich Wasserdampf eingeleitet wird.

Es wird darauf hingewiesen, dass wenn im Reaktionsverfahren Eisen-(III)-Ionen verwendet werden, die Lösung nahezu unmittelbar klar wird, keine Verklumpung stattfindet und bei den Zink-Methioninkomplexen, die Reaktionsmischung in eine klare rötlichbraune Lösung umschlägt. Bei den Mangan-Methioninkomplexen schlägt die Reaktionsmischung unmittelbar in eine ganz klare Lösung ähnlicher Farbe um. In beiden Fällen gibt es kein Problem durch «Klumpen»-Bildung, und die Reaktion führt auf einfache Weise und direkt zu den gewünschten 1:1-Komplexen.

Nach der Beendigung der Reaktion, was normalerweise eine Frage von Minuten ist, gewünschtenfalls aber auch eine Stunde oder länger sein kann, ist das Produkt für die Gewinnung bereit.

Wird ein Konzentrat eines Produktes gewünscht, kann es sofort gefriergetrocknet werden. Wenn andererseits das Produkt mit einem Träger, wie einem Getreideprodukt, vermischt werden soll, kann in verschiedenen Verhältnissen gemischt werden, wobei in der Regel die Mischung in einer Trockentrommel behandelt wird, und das Getreideprodukt mit einer trockenen Schicht versehen wird.

Die nachstehenden Beispiele dienen zur Erläuterung des verbesserten Verfahrens gemäss der vorliegenden Erfindung.

Beispiel 1

(Verfahren zur Herstellung eines 1:1-Zink-Methionin-Komplexes)
In diesem Verfahren wird eine Charge von 1010 Pfund hergestellt.

500 Pfund Wasser wird auf eine Temperatur von 93,3 bis 96,1 °C (200 bis 205 °F) erwärmt, indem Dampf in das Reaktionsgefäss aus rostfreiem Stahl eingeleitet wird. 300 Pfund Zinksulfat im Reagentien-Reinheitsgrad werden unter kontinuierlichem Rühren in das Reaktionsgefäss gegeben. Gleichzeitig werden 10 Pfund Eisen-(III)-sulfat zugegeben, und die Einleitung des Dampfes wird fortgesetzt, um die Temperatur im Bereich von 93,3 bis 96,1 °C (200 bis 205 °F) aufrechtzuerhalten. Anschliessend wird 200 Pfund Methionin unter kontinuierlichem Rühren zugegeben.

Das Reaktionsprodukt wird unmittelbar klar, alle Klumpen sind gelöst, und das Produkt erscheint als klare Lösung mit einer rötlichbraunen Farbe. Wenn ersichtlich ist, dass alles aufgelöst und nichts in Suspension ist, wird das Produkt in einen Gefrier-trockner übergeführt und gefriergetrocknet, wobei der 1:1-Zink-Methioninkomplex erhalten wird.

Die 1:1-Komplexbildung wird dann durch Infrarotanalyse, Titrationskurvenanalyse und quantitative Analyse nachgewiesen. Es kann eine Ausbeute des Produktes von 90 Prozent nachgewiesen werden.

Beispiel 2

(Bildung eines 1:1-Mangan-alpha-Aminosäurekomplexes)

Es wird ein im wesentlichen ähnliches Verfahren wie in Beispiel 1 mit folgenden Änderungen durchgeführt. In diesem Fall wird wiederum eine Charge von 1010 Pfund aus 500 Pfund Was-

ser und 500 Pfund Feststoffen hergestellt. Als Feststoffe werden als Mangansalz Mangansulfat und als Eisen-(III)-katalysator wiederum Eisen-(III)-sulfat verwendet. Das Mangansulfat wird in einer Menge von 286 Pfund und das Methion in einer Menge von 214 Pfund eingesetzt. Das Verhältnis beträgt 4:3. Die Menge des Katalysators beträgt 10 Pfund.

Wiederum ist keine Klumpenbildung sichtbar und offensichtlich wird eine echte Lösung erhalten, wobei die Reaktion unter Rühren mit den vorhandenen Reagentien praktisch augenblicklich beendet ist. Wiederum wird der gewünschte 1:1-Mangan-Methioninkomplex in einer Ausbeute von mehr als 90 Prozent gebildet.