

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910145484.8

[51] Int. Cl.

C07C 323/58 (2006.01)

C07C 319/20 (2006.01)

C07C 319/28 (2006.01)

[43] 公开日 2009年12月16日

[11] 公开号 CN 101602701A

[22] 申请日 2009.6.9

[21] 申请号 200910145484.8

[30] 优先权

[32] 2008.6.9 [33] JP [31] 2008-150898

[71] 申请人 住友化学株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 古泉善行 久保文雄

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

代理人 吴亦华 蔡胜有

权利要求书1页 说明书9页

[54] 发明名称

生产蛋氨酸的方法

[57] 摘要

本发明提供一种生产蛋氨酸的方法，所述方法包括以下步骤：在无搅拌连续第一反应釜中在碱性钾化合物的存在下水解5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮，以及在第二反应釜中热处理水解后的反应溶液。根据本发明的方法，可以生产具有较高堆密度的蛋氨酸晶体。

1. 一种生产蛋氨酸的方法，所述方法包括以下步骤：

在无搅拌连续第一反应釜中在碱性钾化合物的存在下水解 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮，以及

在第二反应釜中热处理水解后的反应溶液。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中实施在所述第一反应釜中的水解使得 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮的转化率为 50%-100%。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中在所述第二反应釜中的热处理在 150-200℃ 下进行。

4. 根据权利要求 1 的方法，其中在所述第二反应釜中的热处理在 0.5-1.5MPa 的表压下进行。

5. 根据权利要求 1 的方法，其中在所述第一反应釜和所述第二反应釜中的总停留时间为 10-120 分钟。

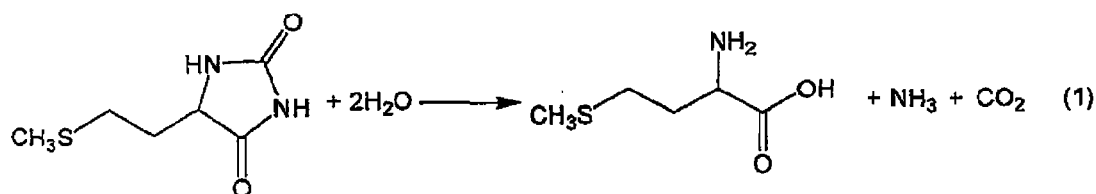
6. 根据权利要求 1 的方法，所述方法还包括热处理后将二氧化碳引入到所述反应溶液中以诱导结晶的步骤。

生产蛋氨酸的方法

技术领域

本发明涉及一种通过 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮的水解反应生产蛋氨酸的方法[见如下所示的反应方案(1)]。

反应方案(1)



背景技术

蛋氨酸可用作动物饲料添加剂。

作为生产蛋氨酸的已知方法的实例，有一种方法包括使用碱性钾化合物(例如碳酸钾或碳酸氢钾)在碱性条件下水解 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮。根据该方法，可通过在水解后将二氧化碳引入到反应溶液中诱导结晶来分离并得到晶体形式的蛋氨酸。

公开了包括在搅拌连续反应釜中进行水解的上述蛋氨酸生产方法的一个实例(例如，JP-A 2007-99778)。

还已知蛋氨酸晶体通常难以稳定化，因为它为片状晶体，因此结晶需要絮凝剂。

当水解在如上所述的搅拌连续反应釜中进行时，所得的蛋氨酸晶体的堆密度低，导致设备成本高。

发明内容

本发明的一个目的是提供生产具有较高堆密度的蛋氨酸晶体的方法。

本发明人进行了广泛的研究并发现，反应溶液中作为水解副产物的蛋氨酸二肽的量影响结晶蛋氨酸的堆密度，也就是说，当反应溶液中含有较大量的蛋氨酸二肽时，结晶蛋氨酸具有较低的堆密度。基于这个发现，本发明人进行了进一步的研究。结果，他们发现可以通过在无搅拌连续反应釜而不是搅拌连续反应釜中实施水解来降低反应溶液中蛋氨酸二肽的量，并且可以通过热处理所述反应溶液以使蛋氨酸二肽水解成蛋氨酸来进一步降低蛋氨酸二肽的量，从而可以提高结晶蛋氨酸的堆密度。因此，完成了本发明。

本发明提供：

[1]一种生产蛋氨酸的方法，所述方法包括以下步骤：

在无搅拌连续第一反应釜中在碱性钾化合物的存在下水解 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮，以及

在第二反应釜中热处理水解后的反应溶液；

[2]根据[1]的方法，其中实施在第一反应釜中的水解，使得 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮的转化率为 50%-100%；

[3]根据[1]的方法，其中第二反应釜中的热处理在 150-200℃ 下进行；

[4]根据[1]的方法，其中第二反应釜中的热处理在 0.5-1.5MPa 的表压下进行；

[5]根据[1]的方法，其中在第一反应釜和第二反应釜中的总停留时间为 10-120 分钟；以及

[6]根据[1]的方法，所述方法还包括热处理后将二氧化碳引入到反应溶液中以诱导结晶的步骤。

在 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮的水解中，蛋氨酸二肽作为副产物由产物蛋氨酸与起始物料 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮的反应生成。当在搅拌连续反应釜中实施水解时，连续地加入到反应釜中的起始物料 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮和产物蛋氨酸在所述反应釜中累积，因此恒定量的这些化合物总是存在于反应釜中。由此，副产物蛋氨酸二肽总是以恒定的量生成。

当在无搅拌连续反应釜(第一反应釜)而不是搅拌连续反应釜中实施

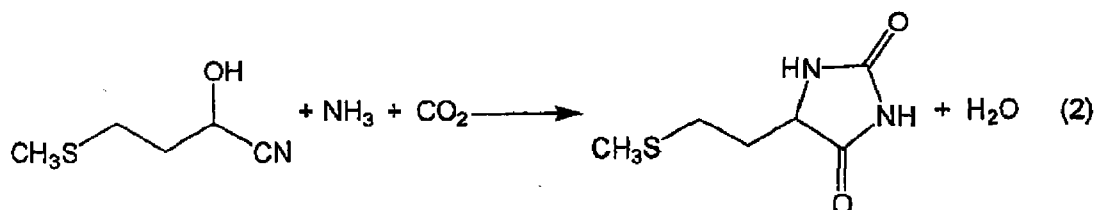
水解时，在水解进行的同时，连续加入的起始物料 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮穿过管式反应釜，使得起始物料 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮和产物蛋氨酸的量在反应釜的各部分变化。换句话说，在反应釜的上部，起始物料 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮的量较大，而产物蛋氨酸的量较小。相反，在反应釜的下部，起始物料 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮的量较小，而产物蛋氨酸的量较大。因此，在使用无搅拌连续反应釜的情况下，副产物蛋氨酸二肽的量降低，这是因为起始物料 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮和产物蛋氨酸之一的量总是比另一个的量少，与使用搅拌连续反应釜时两种化合物总是以恒定的量存在的情况不同。

水解完成后，对如上所述含有减少量的蛋氨酸二肽的反应溶液进行热处理，由此，通过水解将蛋氨酸二肽转化为蛋氨酸，因此作为副产物生成的蛋氨酸二肽的最终量进一步减少。

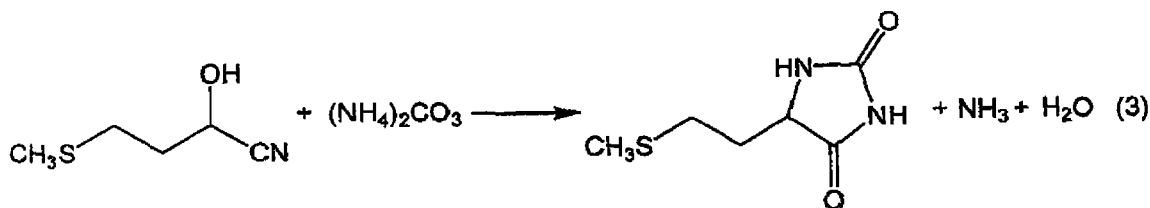
具体实施方式

在本发明中，在碱性钾化合物的存在下水解作为起始物料的 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮，得到含有钾盐形式的蛋氨酸的反应溶液[反应步骤(1)]。起始物料 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮可通过例如以下方式制得：使 2-羟基-4-甲硫基丁腈与氨和二氧化碳或与碳酸铵反应[见以下反应方案(2)或(3)]。

反应方案(2)



反应方案(3)



碱性钾化合物的例子包括氢氧化钾、碳酸钾和碳酸氢钾，按需要可以将它们中的两种或更多种组合使用。碱性钾化合物的用量通常是2-10摩尔、优选3-6摩尔的钾每1摩尔5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮。水的用量通常是5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮重量的2-20倍。

水解反应优选在约150-200℃下加热的同时在约0.5-1MPa的表压下加压实施。反应时间(第一反应釜中的停留时间)优选为5-60分钟，更优选10-30分钟。

在本发明中，水解在无搅拌连续反应釜(第一反应釜)中实施。

无搅拌连续反应釜没有特别限制，一般来说其可以是管式的。从反应速率的角度来讲，优选无搅拌连续反应釜接近于活塞流反应器。

另外，第一反应釜具有排气管线，以便排出作为副产物生成的二氧化碳和氨。

如上所述，因为在无搅拌连续反应釜中实施水解，所以起始物料5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮和产物蛋氨酸的量在反应釜的各部分变化，并且这些化合物之一的量少于另外一个的量，使得作为副产物生成的蛋氨酸二肽的量减少。

接下来，在第二反应釜中对由此得到的含有减少量的蛋氨酸二肽的反应溶液进行热处理。通过热处理，蛋氨酸二肽通过水解转化成蛋氨酸。

热处理于优选150-200℃、更优选160-180℃的温度下在优选0.5-1.5MPa、更优选0.6-1MPa的表压下加压实施。热处理时间(第二反应釜中的停留时间)为优选5-60分钟，更优选10-30分钟。

优选热处理实施到使蛋氨酸二肽与蛋氨酸的比例达到优选0.1-20wt%、更优选1-10wt%。

第二反应釜的类型没有特别限制。第二反应釜的类型可以是间歇型或连续型，搅拌型或非搅拌型。从设备成本的角度来讲，优选第二反应釜为无搅拌连续反应釜。

第一反应釜(非搅拌连续型)也可以充当第二反应釜。在这种情况下，管式第一反应釜在反应釜的中部和下部之间配有加热装置。

热处理后，通过下述程序从反应溶液中分离出蛋氨酸。将二氧化碳引入到反应溶液中以诱导结晶，并通过过滤或倾析将所得的浆料分离成沉淀物和母液，从而以沉淀物的形式获得蛋氨酸(第一结晶步骤)。

作为引入二氧化碳的结果，二氧化碳被反应溶液吸收，因此蛋氨酸的钾盐以游离蛋氨酸的形式沉淀。

二氧化碳的引入优选在通常为 0.1-1MPa、优选 0.2-0.5MPa 的表压下加压实施。

结晶温度通常是 0-50℃，优选 10-30℃。结晶时间可根据直到水解反应溶液被二氧化碳饱和而足以使蛋氨酸沉淀的时间来确定，通常是 30 分钟到 24 小时。

从设备成本和质量的角度来讲，第一和第二反应釜中的总停留时间优选为 10-120 分钟，更优选 20-60 分钟。

可视需要对分离出的蛋氨酸进行洗涤或 pH 调节，然后将其干燥得到产物。干燥优选通过在略微减压下在 50-120℃ 下加热来实施。干燥时间通常是 10 分钟到 24 小时。

分离蛋氨酸后的母液(在下文中，称作“第一晶体母液”)仍含有与其溶解度相对应的量的蛋氨酸，还含有碳酸氢钾，其可作为碱性钾化合物再循环。因此，优选使第一晶体母液在水解反应中再循环。但是，第一晶体母液还含有存在于起始物料中的杂质和由水解时的副反应得到的杂质例如不同于蛋氨酸的氨基酸(如甘氨酸和丙氨酸)以及着色组分。因此，第一晶体母液的再循环将这些杂质引入到水解反应中。因此，需要以不是全部量而是不使杂质累积的量再循环第一晶体母液。第一晶体母液的再循环量通常是第一晶体母液全部量的 50-90 wt%，优选 70-90

wt%。

对于第一晶体母液的再循环，优选将第一晶体母液浓缩并将浓缩物用作再循环溶液。通过浓缩步骤，可将二氧化碳从第一晶体母液中蒸出，因此可以得到碱度增加且有利于水解反应的再循环溶液。此外，通过在100-140℃的高温下实施第一晶体母液的浓缩，来促进第一晶体母液中的碳酸氢钾转化为碳酸钾($2\text{KHCO}_3 \rightarrow \text{K}_2\text{CO}_3 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$)的转化反应，因此可以得到碱度进一步增加且有利于水解反应的再循环溶液。浓缩可以在大气压、减压或加压下实施。如上所述的在高温下的浓缩在加压下有效地实施。浓缩率通常是1.2-4倍，优选1.5-3.5倍。本文所用的“浓缩率”表示浓缩前溶液重量与浓缩后溶液重量之比(浓缩前溶液重量/浓缩后溶液重量)。

没有再循环的部分第一晶体母液(经浓缩的第一晶体母液)经历结晶以回收蛋氨酸和碳酸氢钾作为第二晶体。在本发明中，第二结晶通过将经浓缩的第一晶体母液与低级醇混合，然后将二氧化碳引入到混合的溶液中来实现，并通过过滤或倾析将所得的浆料分离成沉淀物和母液以回收沉淀的蛋氨酸和碳酸氢钾作为第二晶体[第二结晶步骤]。也可以使全部量的经浓缩的第一晶体母液结晶而不再循环。

低级醇的例子包括C1-C5烷基醇。其中，优选的低级醇的例子包括可以给定比例与水混溶的烷基醇，如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和叔丁醇，并且特别优选异丙醇。低级醇的用量通常是经历结晶的第一晶体母液重量的0.05-5倍，优选0.1-2倍。可在引入二氧化碳之前或同时混合第一晶体母液与低级醇。

在结晶之前将待经历第二结晶的第一晶体母液浓缩，类似于再循环的第一晶体母液。通过浓缩步骤，可以提高第二晶体的回收率。所述浓缩可以在与再循环的第一晶体母液的浓缩相同的条件下实施。在将全部量的第一晶体母液浓缩后，可以将浓缩物分成两部分，分别用于再循环和用于第二结晶。

在第一晶体母液的浓缩步骤中，所述母液的碱度增加，由此通过第一结晶步骤得到的游离蛋氨酸回复为蛋氨酸的钾盐。因此，在第二结晶步骤中，也将二氧化碳引入到经浓缩的第一晶体母液与低级醇的混合溶

液中，以再次将蛋氨酸的钾盐转化为游离蛋氨酸。

另外，优选在浓缩后加热第一晶体母液，由此将第一晶体母液中所含的蛋氨酸二肽水解为蛋氨酸。热处理在表压约 0.5-2MPa 下并优选于 140-180℃ 加压实施。热处理时间通常是 10 分钟到 24 小时。

二氧化碳的引入在通常为 0.1-1MPa、优选 0.2-0.5MPa 的表压下加压实施，类似于第一结晶步骤。

结晶温度通常是 0-50℃，优选 5-20℃。结晶时间可以根据直到混合溶液被二氧化碳饱和而足以使蛋氨酸和碳酸氢钾沉淀的时间来确定，通常是 10 分钟到 24 小时。

优选使由此回收的第二晶体(蛋氨酸和碳酸氢钾的混合物)在水解反应中再循环。在这种情况下，鉴于可操作性，优选将回收的第二晶体溶解于用于再循环的第一晶体母液中，然后进行再循环。

分离第二晶体后的母液(在下文中，称作第二晶体母液)仍含有蛋氨酸和碳酸氢钾。因此，在本发明中，通过以下程序从第二晶体母液中进一步回收蛋氨酸和碳酸氢钾作为第三晶体。将二氧化碳引入到第二晶体母液的浓缩物中以诱导结晶，并通过过滤或倾析将所得的浆料分离成沉淀物和母液以回收蛋氨酸和碳酸氢钾作为第三晶体[第三结晶步骤]。

通过第二晶体母液的浓缩，可以提高第三晶体的回收率。所述浓缩可以在与再循环的第一晶体母液的浓缩相同的条件下实施。

另外，优选在浓缩后加热第二晶体母液，由此将第二晶体母液中所含的蛋氨酸二肽水解为蛋氨酸。热处理在表压约 0.5-2MPa 下且优选于 150-200℃ 加压实施。热处理时间优选为 0.3-10 小时。

优选进行热处理，直到蛋氨酸二肽与蛋氨酸的比例达到优选 5-50 wt%，更优选 5-30 wt%。

在第二晶体母液的浓缩步骤中，母液的碱度也增加，由此通过第二结晶步骤得到的游离蛋氨酸也回复为蛋氨酸的钾盐。因此，在第三结晶步骤中，也将二氧化碳引入到经浓缩并经加热的第二晶体母液中，以再次将蛋氨酸的钾盐转化成游离蛋氨酸。

二氧化碳的引入在通常为 0.1-1MPa、优选 0.2-0.5MPa 的表压下加压实施，类似于第一结晶步骤和第二结晶步骤。

结晶温度通常是 0-50℃，优选 5-30℃。结晶时间可以根据直到经浓缩并经加热的第二晶体母液被二氧化碳饱和而足以使蛋氨酸和碳酸氢钾沉淀的时间来确定，通常是 10 分钟到 24 小时。

第三结晶步骤优选在聚乙烯醇的存在下实施，例如 JP-A 4-169570 中所示。结晶时聚乙烯醇的存在使待沉淀的第三晶体处于良好的脱液形式，由此在随后的固液分离时，母液几乎不保留在第三晶体中。结果，回收的第三晶体中的杂质的含量可降低。聚乙烯醇的用量通常是在第二晶体母液的浓缩物中按重量计 100-5,000 ppm，优选按重量计 200-3,000 ppm。

第一和第二结晶步骤也可以在聚乙烯醇的存在下实施。特别优选第一结晶步骤在聚乙烯醇的存在下实施，这是因为可以得到具有良好产品粉末特性的蛋氨酸。

优选使由此回收的第三晶体(蛋氨酸和碳酸氢钾的混合物)在水解反应中再循环，类似于第二晶体。

所有上述结晶步骤均可以连续或间歇实施。或者，上述结晶步骤中的一些可连续实施，以及它们中的一些可间歇实施。

实施例

在下文中，将通过实施例来解释本发明，但本发明不限于这些实施例。在实施例中，单位“%”和“份”表示基于重量的浓度或用量，除非另外指明。

实施例 1

将 5.4 份/小时含有 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮的溶液与氢氧化钾水溶液的混合物连续地加入到无搅拌连续第一反应釜中。当将作为副产物生成的二氧化碳和氨与水一起连续地蒸出时，将反应溶液连续地加入到与第一反应釜不同的无搅拌连续第二反应釜中。此时，反应釜的温度为 177℃，表压为 0.88 MPa。在第一反应釜中的停留时间为 30 分

钟，在第二反应釜中的停留时间为 6 分钟，总共 36 分钟。反应后，由此得到的经水解的溶液含有 10.4% 的钾、13.1% 的蛋氨酸和 1.29% 的蛋氨酸二肽，蛋氨酸二肽与蛋氨酸的比例为 9.9%。

将 1 份经水解的溶液加入到反应器中，然后将作为絮凝剂的聚乙烯醇以按经水解的溶液的蛋氨酸成分的重量计 2300ppm 的量加入。在搅拌下向其中引入二氧化碳，然后间歇中和结晶。然后，当提供 2 份/小时经水解的溶液和按所提供的蛋氨酸成分的重量计 1200 ppm 的量的聚乙烯醇时，在 0.35 MPa 的表压下、在搅拌下向其中引入二氧化碳，随后在 15℃ 半连续中和结晶 1 小时。由此得到的蛋氨酸浆料用离心机分离，用水洗涤，然后干燥得到蛋氨酸粉末。如根据下述程序所测量的，蛋氨酸粉末的堆密度为 0.703 g/cc。

对比例 1

将 5.9 份/小时含有 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮的溶液与氢氧化钾水溶液的混合物连续地加入到第一反应釜中，并且将作为副产物生成的二氧化碳和氨与水一起连续地蒸出。此时，反应釜的温度为 177℃，表压为 0.88 MPa。在第一反应釜中的停留时间为 36 分钟。反应后，由此得到的反应溶液含有 10.4% 的钾、13.9% 的蛋氨酸和 1.64% 的蛋氨酸二肽，蛋氨酸二肽与蛋氨酸的比例为 11.8%。以与实施例 1 相同的方式实施蛋氨酸的结晶和干燥步骤以得到蛋氨酸粉末。如根据下述程序所测量的，蛋氨酸粉末的堆密度为 0.665g/cc。

堆密度的测量

将干燥的粉末小心地放入 50cc 量筒中。在不轻敲的情况下，测量粉末的重量 $W[g]$ 和体积 $V[cc]$ 。根据下式计算堆密度：

$$\text{堆密度}[g/cc]=W/V$$

根据本发明，因为水解在无搅拌连续反应釜中实施，所以起始物料 5-[2-(甲硫基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮和产物蛋氨酸的量在反应釜各部分变化，并且这两种化合物之一的量少于另一种的量，结果，作为副产物生成的蛋氨酸二肽的量减少。水解完成后，由此得到的含有减少量的蛋氨酸二肽的反应溶液经历热处理，由此通过水解将蛋氨酸二肽转化为蛋氨酸，因此作为副产物生成的蛋氨酸二肽的最终量进一步减少。