



255517

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA SINTESIS DE LA METIONINA", a favor de la firma italiana MONTECATINI, Societa' Generale per l'Industria Mineraria e Chimica, domiciliada en MILAN (Italia), Via F. Turati, 18.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la producción de metionina mediante el cual se logra un producto de gran pureza al mismo tiempo que se emplea un ciclo de operación más sencillo y se alcanzan rendimientos superiores a los de los procedimientos conocidos hasta ahora.

5.

Otro objeto de este invento es proporcionar nuevos métodos para la preparación de substancias empleadas corrientemente en algunas fases de la producción de metionina, métodos que vuelven particularmente aptas dichas substancias para el uso a que están destinadas.

10.

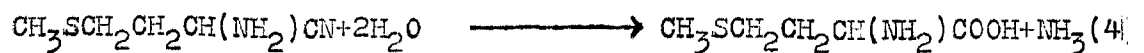
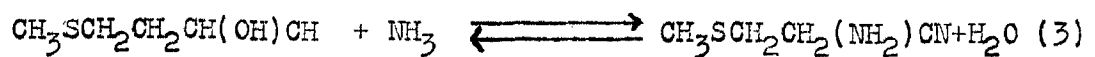


255517

5. Se conocen procedimientos para la preparación de metionina en los cuales, partiendo de beta-metilmercaptopropionaldehído, pasando por la cianhidrina y substituyendo, mediante acción amónica, un grupo OH de la misma por un grupo amínico, con dos operaciones se obtiene el nitrilo de metionina y, a base de éste, por saponificación, la metionina (tipo primero).

10. Se conocen también otros procedimientos para la preparación de nitrilo de metionina mediante una sola operación y una sola fase, haciendo que el beta-metil-mercaptopropionaldehído reaccione en una solución alcohólica de agua con cianuro sódico, una sal amónica y un exceso de amoníaco. A base del nitrilo de metionina se obtiene metionina por saponificación (tipo segundo).

15. Las reacciones que constituyen la base del procedimiento del tipo primero son las siguientes :



20. Según la patente norteamericana nº 2.485.236 (1.949)
patente norteamericana nº 2.542.768 (1.951)
patente norteamericana nº 2.564.105 (1.951),
se obtiene cianhidrina agregando ácido cianhídrico al beta-metil-mercaptopropionaldehído en presencia de una sustancia ligeramente alcalina, tal como la piridina.

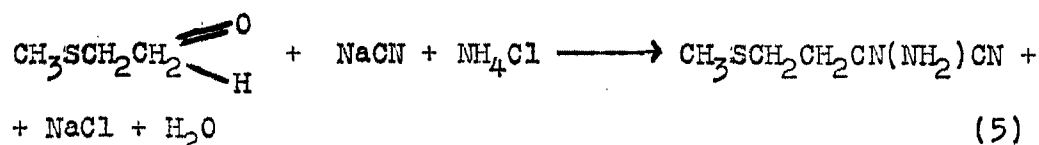
25.

En la segunda fase de la preparación, se emplea amo



- niaco en una proporción de 10-30 moles por mol de cianhidrina, a una temperatura de 80 a 90°C y con una presión 40-50 atmósferas. En estas condiciones la reacción se desarrolla en 15 minutos, mientras a la temperatura ambiente necesitaría de 12 a 15 horas. Por saponificación en un medio ácido se obtiene metionina con rendimientos finales del 75% aproximadamente.

5. En los procedimientos del segundo tipo, se obtiene amino-nitrilo por medio de una sola operación, según la reacción siguiente :



10. D.O. Holland describe en el J. Chem. Soc. (1.952), páginas 3403 a 3409, un método para la preparación de nitrilo de metionina que consiste en diluir en una mezcla de alcohol-agua saturada de NH_3 (13 a 14 moles de NH_3 por mol de aldehído) cianuro sódico y cloruro amónico en cantidades equimolares y agregar luego gradualmente aldehído mientras se mantiene la temperatura entre 15 y 20°C. A continuación se agita la mezcla y se la deja reaccionar durante más de 12 horas.

15. La patente norteamericana nº 2.732.400 (1.956 describe un procedimiento que consiste en hacer que el beta-metil-mercaptopropionaldehído reaccione con un cianuro alcalino (NaCN) y con una sal amónica (NH_4Cl) en una solución alcohólica de agua saturada de NH_3 (en la que NH_3 se halla ligeramente en exceso - de 3 a 15 moles por mol de aldehído). La reacción se desarrolla a temperatura ambiente en cuestión



255517

- de algunas horas. Una vez terminada la reacción, se efectúa la destilación en vacío a una temperatura que no exceda de 35°C, a fin de eliminar el alcohol. En el recipiente de la reacción quedan dos capas: la capa superior, oleosa, que
5. contiene nitrilo de metionina, y una capa inferior, acuosa, que contiene sales.
- Luego se separa de la solución acuosa de sales el nitrilo de metionina por extracción con éter o cloroformo y destilación consecutiva con disolvente. A continuación se
10. somete el nitrilo de metionina a saponificación con una solución hidroalcohólica de hidróxido sódico o potásico y, después de neutralización con ácido acético, se precipita metionina, con rendimiento del 63% en lo que atañe al beta-metil-mercaptopropionaldehído.
15. Según esta patente, también es posible efectuar directamente la saponificación del nitrilo agregando a la mezcla reaccional hidróxido sódico, agua y metanol. La operación se desarrolla en 19 minutos a temperatura de ebullición y es seguida por la neutralización con ácido acético, separándose así metionina con rendimientos del 48% en lo que atañe al beta-metil-mercaptopropionaldehído.
20. La parte solicitante ha descubierto que pueden obtenerse considerables ventajas sobre los procedimientos descritos anteriormente en la preparación de metionina y nitrilo de metionina, si se emplea amoníaco líquido anhidro (a una escala de temperatura entre -10 y 50°C, de preferencia entre 10 y 25°C) como disolvente y medio de reacción de sustancias que se hacen reaccionar en la fase operativa que conduce a la formación del nitrilo de metionina. Estas sustancias son el beta-metil-mercaptopropionaldehído y el áci-
- 25.
- 30.



do cianhídrico (o mezclas de cianuros solubles con sales amónicas), los cuales en presencia de amoníaco líquido dan lugar directamente, en las condiciones señaladas, a la formación de nitrilo de metionina.

5. Una vez terminada la reacción, se evapora el exceso de amoníaco. Si la operación se ha efectuado con cianuro amónico (a base de $\text{HCN} + \text{NH}_3$), quedan como residuo después de evaporación nitrilo y agua, mientras que cuando se usan cianuros y sales amónicas alcalinos o alcalinotérreos, el
10. residuo consiste en nitrilo y sales inorgánicas disueltas en agua. En ambos casos, el nitrilo de metionina se obtiene con rendimientos casi cuantitativos.

- Con este procedimiento es posible evitar tanto la preparación de cianhidrina con una operación aparte, como
15. las dificultades relacionadas con la separación del nitrilo del exceso de NH_3 en solución hidroalcohólica. En efecto, el amoníaco líquido empleado por la parte solicitante puede destilarse a temperatura ambiente. El nitrilo de metionina se convierte en metionina por hidrólisis en medio ácido,
20. neutralización consecutiva con amoníaco y purificación de la metionina bruta, siguiéndose para estas operaciones las técnicas convencionales.

- La parte solicitante ha descubierto que en la preparación del beta-metil-mercaptopropionaldehído, que constituye la primera fase en el ciclo operativo para producir metionina, puede emplearse ventajosamente como catalizador mercaptida amónica en lugar de las sustancias empleadas de
25. ordinario en la reacción entre el metilmercaptano y la acroleína. La ventaja consiste en el hecho de que si ha de aislarse beta-metil-mercaptopropionaldehído, el amoníaco de la
- 30.



- mercaptida amónica puede eliminarse fácilmente por simple destilación. Existe también la ventaja de que no se introducen sustancias distintas a las sustancias de la reacción, lo cual hace que el procedimiento sea también particularmente ventajoso cuando se emplea beta-mercaptopropionaldehído en la preparación de metionina.
- 5.
- Constituye una realidad sorprendente e imprevista el que haya sido posible obtener buenos resultados empleando mercaptida amónica, pues es sabido que las bases fuertes
10. tienen acción negativa sobre la reacción por cuanto el beta-metil-mercaptopropionaldehído es polimerizado por la sustancia muy alcalina, hecho que había prevenido a los que anteriormente estudiaron esta reacción a emplear base débiles.
- Las ventajas que en comparación con los métodos conocidos se obtienen por el procedimiento aquí reivindicado
15. para la preparación de metionina, son las siguientes: rendimientos sumamente elevados: de 80 a 90% por lo que atañe al beta-metil-mercaptopropionaldehído; gran pureza del producto final; título de metionina, de 99 a 99,2%; gran simplificación del ciclo operativo, con relaciones cuantitativas favorables de las materias primas empleadas. El gran rendimiento en producto final y la elevada pureza de éste, se atribuyen al hecho de que empleando amoníaco líquido como disolvente se obtiene rápidamente nitrilo a baja temperatura por evaporación del amoníaco.
- 20.
- 25.
- A diferencia de esto, en los procedimientos conocidos, durante el ciclo operativo el nitrilo alcanza temperaturas notablemente más elevadas o temperaturas cercanas a la ambiente durante un período de tiempo más prolongado, lo
30. cual da por resultado alteraciones de este producto inter-



5517

medio, con lo cual el rendimiento final de metionina resulta desfavorablemente afectado.

Los ejemplos que se dan a continuación tienen por objeto facilitar una mejor comprensión del invento que aquí se expone, sin plantear no obstante ninguna restricción en su alcance.

5.

EJEMPLO 1

En un matraz de vidrio enfriado a 5°C, se introducen 2 moles de metilmercaptano líquido junto con 0,3% en peso de sal amónica del mismo metilmercaptano (también puede introducirse directamente amoníaco anhidro en forma de gas).

10.

Mientras se agita el matraz y se mantiene la temperatura a 5°C, se añade lentamente a la mezcla 1 mol de acroleína recién destilada y estabilizada.

15.

Tiempo de la reacción : 1 hora.

Luego se destila el exceso de metilmercaptano y se obtiene así un residuo de 107 g de beta-metil-mercaptopropionaldehído de calidad técnica. El producto obtenido se destila a +60°C y 12 mm Hg, con lo que se obtienen 101 g de beta-metil-mercaptopropionaldehído puro: punto de ebullición, 60°C a 12 mm Hg; $n_D^{20} = 1,4811$.

20.

EJEMPLO 2

0,85 litros de amoníaco líquido anhidro,
1,1 moles de cianuro sódico y
1,2 moles de cloruro amónico
se introducen en una autoclave.

25.

Se agita la mezcla y se le agrega un mol de beta-metil-mercaptopropionaldehído.

Se cierra la autoclave, se la mantiene a temperatura ambiente durante 90 minutos y luego, siempre conservando

30.



la temperatura ambiente, se descarga el amoníaco. Queda un residuo que consiste en nitrilo de metionina y una solución de sales saturada. A continuación se separa de las sales, por filtración, el nitrilo de metionina.

5. EJEMPLO 3

En una autoclave se introducen 1,8 moles de HCN y 2 litros de amoníaco líquido.

Agitando continuamente, se agregan luego a la mezcla 1,5 moles de beta-metil-mercaptopropionaldehído.

10. Se cierra la autoclave, se la mantiene a temperatura ambiente durante 90 minutos y, conservándola siempre a la temperatura ambiente, se descarga el amoníaco. El nitrilo de metionina obtenido, con rendimientos casi cuantitativos, queda como residuo junto con el agua de la reacción.

15. EJEMPLO 4

0,85 litros de amoníaco líquido anhidro,
1,1 moles de cianuro sódico y
1,2 moles de cloruro amónico
se introducen en una autoclave.

20. Se agita la mezcla y luego se le agrega un mol de beta-metil-mercaptopropionaldehído preparado de acuerdo con el ejemplo nº 1. Se cierra la autoclave, se la mantiene a temperatura ambiente durante una hora y media y se descarga el amoníaco.

25. El nitrilo de metionina, obtenido con rendimiento casi cuantitativo, queda como residuo junto con agua y las sales de la reacción, de las cuales se les separa luego por filtración.

30. El producto filtrado se introduce gota a gota, con agitación vigorosa y manteniendo la temperatura a 25°C mediante refrigeración, en una solución de 196 g de ácido sul



13517

fúrico concentrado y 180 g de agua.

Luego se hierve la mezcla durante 1 hora y media.

5. Después de refrigerar, se agrega una solución acuosa que contiene 15% de amoníaco, mientras se neutraliza a pH 6; se precipita una metionina incolora, junto con sulfato amónico en relación casi igual. Se filtra el producto y se le lava sobre el filtro con lejía madre procedente de una cristalización previa de metionina de grado técnico. Se obtienen de este modo 130 g de metionina de grado técnico,
10. los cuales se disuelven en 1 litro a 1,2 litros de lejías madre hirviendo procedentes de la cristalización anterior.

Se agrega a la mezcla carbón activado mientras se la mantiene en ebullición durante un cuarto de hora, y luego se filtra y se deja cristalizar a temperatura ambiente.

15. Se obtienen 128,5 g de metionina que contienen el 99,2% de metionina pura, con un rendimiento (por lo que atañe al beta-metil-mercaptopropionaldehído) del 85% del rendimiento teórico.

E J E M P L O 5

20. Se introducen en una autoclave 1,8 moles de ácido cianhídrico y 2 litros de amoníaco líquido. Se agita la mezcla y luego se le agregan 1,5 moles de beta-metil-mercaptopropionaldehído.

25. Se cierra la autoclave, se la mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora y media, y luego se descarga el amoníaco.

30. El nitrilo de metionina (obtenido con un rendimiento casi cuantitativo) que queda como residuo junto con el agua de reacción, se introduce gota a gota (con agitación vigorosa y manteniendo la temperatura a 25°C mediante refri



155517

geración) en una solución que contiene 294 g de ácido sulfúrico en 270 g de agua.

Luego se hierve la mezcla durante 1 hora y media.

5. Después de refrigerar, se agrega una solución acuosa al 15% de amoníaco y se neutraliza a pH 6. Se precipita una metionina casi incolora junto con sulfato amónico en relación casi igual.

10. Se filtra el producto y se le lava sobre el filtro con una lejía madre procedente de una cristalización previa de metionina de calidad técnica. Se obtienen 195 g de metionina técnica, los cuales se disuelven en 1,5 a 1,7 litros de lejías madre hirvientes provenientes de cristalizaciones anteriores. Se agrega a la mezcla carbón activado y se mantiene la mezcla en ebullición durante un cuarto de hora; 15. luego se filtra y se deja cristalizar a temperatura ambiente.

20. Se obtienen 193 g de metionina con una pureza de 99,2%, lo cual corresponde a un rendimiento (por lo que atañe al beta-metil-mercaptopropionaldehído del 85% del rendimiento teórico.

25. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo en la descripción a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a cabo con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.



255517

255517



NOTA

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades italianas nº 1815/59, del 4 febrero 1.959 y nº 22.187 Prov., del 16 octubre 1.959 existiendo en ambas unidad de invención :

5. 1. Procedimiento para síntesis de la metionina, muy pura con grandes rendimientos mediante un ciclo operativo que incluye: preparación de nitrilo de metionina, hidrólisis de éste en un medio ácido, neutralización con amoníaco del producto hidrolizado y purificación de la metionina
10. bruta por cristalización en agua después de un tratamiento previo con negro decolorante, procedimiento que está caracterizado por el hecho de que se emplea como disolvente y medio de reacción amoníaco anhidro líquido, a fin de obtener, a base de metil-mercaptopropionaldehído,
15. ácido cianhídrico o cianuros solubles y sales amónicas, el nitrilo de metionina mediante una sola operación.
20. 2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se obtiene beta-metil-mercaptopropionaldehído a base de metilmercaptan y acroleína en presencia de 0,1 a 1%, y de preferencia 0,2 a 0,4%, de metilmercaptida amónica que actúa como catalizador.
25. 3. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se obtiene nitrilo de metionina haciendo reaccionar beta-metil-mercpto-



255517

propionaldehído con cianuro amónico, o mezclas de cianuros alcalinos o alcalinotérreos con sales amónicas, empleando amoníaco líquido como disolvente y medio de reacción, a una temperatura incluida entre -10 y 50°C , de preferencia entre 10 y 25°C .

5.

4. Procedimiento para síntesis de la metionina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de doce hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 3 de febrero de 1.960.

MONTECATINI, Società Generale per l'Industria
Mineraria e Chimica,

p. a.