

25 MAR 1961



256898

256898

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 28 de Marzo de 1960, con el núm. 256.898.

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de INVENTA A. G. FÜR FORSCHUNG UND PATENTVERWER--
TUNG, entidad suiza, establecida en Talacker 16, Zurich, -
SUIZA, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE METIONINA"

5

La metionina representa hoy, tanto en el campo farma
céutico como también en la alimentación animal, un impor--
tante papel. Por este motivo se han buscado hace ya mucho-
tiempo procedimientos baratos para la síntesis de este am
noácido. Junto a otros métodos, que son apropiados para la
obtención preparativa, es de tener en cuenta para la prepa
ración técnica principalmente el camino a través de la --
acroleína, como se describe en la patente de EE. UU. ----
2.732.400 y en la patente de EE. UU. 2.485.236. A la acro-
leína se adiciona metilmercaptano y el aldehído formado se

10

256898



transforma en la cianhidrina por la síntesis de Strecker. Por reacción con amoniaco, la cianhidrina del metiltiopropionaldehído se transforma en el correspondiente aminonitrilo, el cual puede ser saponificado a metionina. Los pasos individuales, así como también la preparación directa del α -amino- γ -metil-tiobutironitrilo a partir del metiltiopropionaldehído han sido descritos varias veces tanto en patentes como también en la bibliografía (D. O. Holland y J. H. C. Naylor, J. Org. Chem. 1952, 3403; patente americana 2.542.768, patente americana 2.520.312, patente inglesa 670.774, etc). En ellas se señalan siempre las dificultades que aparecen en la saponificación del aminonitrilo a metionina.

Se muestra además agravante la circunstancia de que el α -amino- γ -metiltiobutironitrilo no se puede destilar y, por tanto, no se puede obtener puro. Se ha intentado ya repetidamente, por tanto, aislar el aminonitrilo en forma de una sal o conducir la síntesis a través de la 5,2'-metiltio-etilhidantoína (patente americana 2.564.105, patente americana 2.557.913, patente suiza 275.403 etc.). Pero también por este procedimiento aparecen resinificaciones en la saponificación. Todas estas circunstancias conducen a que el rendimiento en la síntesis de la metionina deja bastante que desear, lo cual influye desfavorablemente principalmente sobre los costes de obtención de la metionina.

Pues bien, se encontró que el metiltiopropionaldehído puede transformarse con buenos rendimientos en metionina por reacción con amoniaco y ácido cianhídrico a elevada temperatura y a elevada presión con subsiguiente saponifi-

256898



cación del nitrilo formado directamente a metionina, reali-
zando la reacción del metiltiopropionaldehído con amoniaco
y ácido cianhídrico en una solución alcohólica diluida, que
contenga como máximo 5 % en peso de metiltiopropionaldehí-
do, concentrando la mezcla de reacción en una columna de -
destilación después de la evaporación del amoniaco en exce-
so y del ácido cianhídrico en exceso, succionando los vapo-
res de alcohol que así se desprenden con un ventilador, --
condensándolos y empleándolos para la calefacción indirecta
del pie de dicha columna de destilación y conduciéndolos
parcialmente a la cabeza de la columna de destilación--
por medio de bombas después de su licuefacción, mientras -
que la solución de la mezcla de reacción que llega al pie
de la columna de destilación se libera del disolvente y se
transforma en metionina por saponificación.

El ácido cianhídrico puede adicionarse a la mezcla -
de reacción en forma líquida o gaseosa. Se obtienen resul-
tados especialmente favorables cuando se emplean 2-3,5 mo-
les de ácido cianhídrico por mol de metiltiopropionaldehí-
do. Después de la reacción puede regenerarse de nuevo el -
ácido en exceso.

La cantidad de amoniaco se calcula preferentemente -
de modo que intervengan 6 partes en peso de amoniaco por -
unidad de peso de aldehído. Cantidades mayores de amoniaco
no producen más mejoras del rendimiento.

La temperatura de reacción está entre 40 y 110°. Se-
gún el valor de ésta elegido, el tiempo de reacción ascien-
de de 2 a 20 horas.

La realización de la reacción se hace en un recipien-
te de presión cerrado pues, según las condiciones de traba-

256898



jo, pueden aparecer sobre presiones hasta de 40 atm. Una -
vez terminada la reacción, se evapora el amoniaco, con lo-
cual puede eliminarse también el exceso de cianuro de hi-
drógeno en forma de cianuro amónico. Después se evapora el
5 metanol de la solución de reacción en una columna con ayu-
da de una bomba de calor. La temperatura del pie de la co-
lumna no debe pasar entonces de 68° y el residuo debe con-
centrarse sólo hasta que sea aún bastante viscoso, a fin -
de que pueda ser sacado del calderín de evaporación. De es-
10 te modo se precisa sólo aproximadamente 1/7 de la cantidad
de energía que sería necesaria de otro modo para la evapo-
ración de la misma cantidad de disolvente. El producto del
pie, coloreado de amarillo, se saponifica con ayuda de cam-
biadores iónicos. Como saponificante se emplea un cambia-
15 dor iónico fuertemente ácido, como p. ej. Permutit RS o Am-
berlit JR 120. Es conveniente tomar por unidad de peso del
residuo seco un volumen 20-30 veces mayor de resina cambia-
dora. Para ello se añade una cantidad de agua tal que la -
resina esté completamente cubierta y se hierve a reflujo -
20 durante 10-15 horas. Después se separa el cambiador por --
filtración y se lava varias veces con agua. La metionina -
formada, que está unida a la resina, se eluye después con
amoniaco. Para ello se puede operar trabajando con amonia-
co al 5-10 % en el que se encuentra ya una cierta cantidad
25 de metionina. Si se trabaja a 50°C, se pueden eluir 20 par-
tes en peso de metionina por 250 partes en volumen de amo-
niaco. Luego se concentran las aguas madres y se deja cris-
talizar la metionina. En 100 partes en peso de agua quedan
aún disueltas a 30°C 4,3 partes en peso de metionina. A es-
30 tas aguas madres se les añade amoniaco y se emplean de --

256898



nuevo en la carga siguiente para la elución de la metionina del cambiador.

5 El amoniaco destilado puede ser empleado igualmente de nuevo para el ciclo siguiente. Por este procedimiento - puede obtenerse hasta 85 % de metionina referido al metiltiopropionaldehído empleado.

Ejemplo.

10 En un recipiente de presión con una capacidad de -- 3000 partes en volumen se disuelven 52 partes en peso de - metiltiopropionaldehído en 2000 partes en volumen de metanol y se añaden a esta mezcla 50 partes en peso de ácido -
15 cianhídrico líquido. Después se introducen por bombeo 333- partes en peso de amoniaco líquido y se eleva la temperatu- ra a 65º con agitación. Después de un tiempo de reacción -
20 de 18 horas se reduce la presión, con lo cual se evapora - una parte del amoniaco. Luego se conducen las aguas madres a través de un prevaporizador, donde se expulsan el amonia- co residual y el cianuro amónico, a una columna de destila-
25 ción, que está combinada con una fuente de calor. Se ajusta entonces la temperatura de la caldera de modo que no -- pueda subir de 68º. Se concentra hasta que el residuo per- manece aún suficientemente viscoso para poder ser transpor- tado posteriormente. Este es aún el caso cuando se han eva- porado aproximadamente 1900 a 1950 partes en volumen del -
30 metanol añadido al principio.

Entonces se extrae de la caldera el producto de reac- ción y se saponifica. Esto se realiza en una columna de -- 3000 partes en volumen de capacidad, que está rellena con- 1500 partes en volumen de la resina cambiadora permutita -
30 RS. La resina se cubre con agua y puede prepararse introdu-

256898



5 ciendo nitrógeno por el extremo inferior de la columna. El
extremo superior de la columna está provisto de un refrige-
rante de reflujo. El producto de reacción se añade entonces
a la columna, se mezcla bien con la resina y se hierve a --
reflujo durante 10 horas. Para que no ocurran en la colum-
na retrasos en la ebullición se agita continuamente con ni-
trógeno precalentado. Terminado el tiempo de reacción, se-
retira la calefacción y la resina cambiadora se lava desde
10 arriba 3 veces con 1500 partes en volumen de agua desioni-
zada. La metionina que se forma se une a la resina y se --
eluye finalmente con amoniaco al 10 %. Se dejan fluir 1500
partes en volumen de éste, pudiendo ser desechadas las pri-
meras 600 partes en volumen del eluato, que corresponden --
al 40 % del volumen vacío del cambiador. Luego se añaden --
15 otras 1500 partes en volumen de amoniaco y se recoge el --
producto. Si se concentra todo el eluato, se obtienen 62,5
partes en peso de metionina del 98 %, lo que corresponde a
un rendimiento de 82 %. Naturalmente, las primeras fraccio-
nes del aluato contienen las más altas concentraciones de-
20 metionina. Por esto se recogen sólo las primeras 1200 par-
tes en volumen, mientras que el resto puede ser empleado --
de nuevo para la siguiente elución. Después de cada saponi-
ficación se regenera el cambiador con 3000 partes en volu-
men de ácido sulfúrico 2 N y se lava con agua hasta neutra-
25 lidad.

La presente solicitud que corresponde a la presenta-
da en Suiza, el 5 de Mayo de 1.959, bajo el número 72.923,
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Esta-
tuto sobre Propiedad Industrial.



N O T A

256898

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presen-
tan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de -
Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

10 1º.- Un procedimiento para la fabricación de metioni-
na a partir de tiopropionaldehído de metilo por reacción -
con amoniaco y ácido prúsico en solución alcohólica a pre-
sión incrementada y temperatura elevada con saponificación
15 subsiguiente del alfa-amino-gamma-metiltiobutironitrilo --
producido, caracterizado porque la reacción se lleva a ca-
bo en una solución diluída que contiene como máximo 5 % de
tiopropionaldehído de metilo, la mezcla de reacción se ex-
pande después de evaporar el amoniaco en exceso y el ácido
20 prúsico en exceso en una columna de destilación, los vapo-
res de alcohol que escapan en la cabeza son aspirados por-
un ventilador, comprimidos y empleados para la calefacción
indirecta del fondo de la mencionada columna de destilación
y, después de su licuación por enfriamiento, se conducen -
25 por bombas en parte a la cabeza de la columna de destila-
ción y la solución de la mezcla de reacción que se obtiene
en el fondo de la columna de destilación se liberta de di-
solvente y se transforma en metionina por saponificación.

25 2º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracteriza-
do porque la saponificación del nitrilo del ácido metiltio
aminobutírico se realiza en permutadores de iones fuerte-
mente ácidos.

30 3º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracteriza-
do porque se emplean 2-3,5 moles de ácido cianhídrico por-
mol de nitrilo del ácido alfa-amino-gamma-metiltiobutírico.

256898



4º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracteriza do porque la reacción de metil tiopropionaldehído con amoníaco y ácido cianhídrico se realiza a 40-100º y a una presión de hasta 40 atmósferas de sobrepresión.

5

5º.- Un procedimiento según los puntos 1º y 2º, caracterizado porque se eluye la metionina desde los permutadores de iones por medio de agua amoniacal que contiene metionina.

10

6º.- Un procedimiento para la fabricación de metionina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 JUN 1951
Alberto de Encarnación
[Signature]

G.D.S. [Signature]