

P.- 21.330

OZ 193

26 85 18

26 85 18



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCIÓN

formulada el 22 de Junio de 1961, con el núm. 268.518

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de INVENTA A.G. FÜR FORSCHUNG UND PATENTVERWERTUNG,
entidad suiza, establecida en Tiefenhöfe 10, Zurich, Suiza,
por:

«UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE METIONINA»

La metionina puede fabricarse saponificando alfa-amino-
gamma-metilcercaptobutironitrilo con ácidos minerales, tales
como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido
fosfórico. Por este procedimiento se obtienen las correspon-
dientes sales de ácido mineral de la metionina, de las que,
mediante neutralización con bases apropiadas, se libera prime-
ramente la metionina, que a continuación tiene que ser separa-
da de los productos secundarios que se han formado en la hi-
drólisis y en la neutralización, utilizando para ello un pe-

26 85 1 8



sado metodo de cristalización o extracción.

Es evidente que estas diversas operaciones no solamente representan un considerable consumo de material y de tiempo, sino que ejercen tambien una influencia desfavorable sobre el rendimiento.

Por ello se ha intentado ya tambien obtener el aminoácido mediante saponificación alcalina del aminonitrilo. Ahora bien, utilizando un hidroxido alcalino acuoso o alcohólico-acuoso como agente hidrolizante, de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de los Estados Unidos de América numero 2.732.400, se obtienen, en el mejor de los casos, rendimientos de 48 - 65 %. Se ha desistido, por lo tanto, de saponificar en medios alcalinos, tanto más, cuanto que tambien aquí tropieza con dificultades el aislamiento de la metionina formada a partir del producto de la reacción.

Se ha descubierto ahora, ante la natural sorpresa, que se puede obtener la metionina con un buen rendimiento a partir de alfa-amino-gamma-metilmer-captobutironitrilo, por hidrólisis con ayuda de un catalizador de hidrolisis alcalino disuelto en un disolvente que contenga grupos hidróxilo, si como catalizador de hidrólisis se emplea hidróxido de bario.

De este modo se obtiene un producto bruto de color amarillo parduzco. Se ha comprobado asimismo que mediante hidrolisis bajo exclusión de oxígeno del aire, es decir, bajo una atmósfera inerte tal como, por ejemplo, de nitrógeno, se obtiene una metionina bruta más pura, de color amarillo claro, que sin ninguna otra purificación puede ser empleada como un alimento adicional para el ganado. La metionina pura, de acuerdo con las prescripciones legales y destinada a fines farmaceuticos, se puede obtener de la manera conocida, tratando el producto

26 85 1 8 75



bruto con permutadores iónicos.

La hidrólisis con hidróxido de bario puede realizarse, tanto en soluciones puramente acuosas, como también en soluciones que, aparte de agua, contengan sustancias orgánicas con grupos hidroxilos que sirvan de intermediarios para la solución, tales como, por ejemplo, metanol, isopropanol, metoxietanol, etilglicol o éter glicolmonometílico.

Por cada mol de aminonitrilo se emplean 1 - 2 moles de hidróxido de bario, con preferencia en forma del octahidrato.

La concentración de la solución de hidróxido de bario puede variar entre 5 y 50 %, según la temperatura de la reacción; preferentemente se emplean soluciones al 10 - 25 %.

Para tiempos de reacción de 15 a 60 minutos, han demostrado ser convenientes temperaturas de reacción de 50 - 110° C.

El aminonitrilo se incorpora, o bien a gotas, o bien de una vez, a la solución de hidróxido de bario calentada a la temperatura de la reacción. Antes de agregarse el aminonitrilo, y para el caso de que la reacción deba llevarse a cabo bajo una atmósfera inerte, se lava con nitrógeno el reactor con la solución alcalina caliente, hasta que se ha eliminado todo el oxígeno del aire. Después de finalizada la reacción se introduce dióxido de carbono en la solución de la reacción, o bien se agrega carbonato amónico, con lo que precipita cuantitativamente carbonato de bario, que puede ser extraído por filtración. A partir del filtrado se obtiene, mediante concentración por evaporación, metionina bruta de color ligeramente amarillo. Para la obtención de metionina analíticamente pura para fines farmacéuticos, es preciso un tratamiento del filtrado con un permutador iónico muy ácido en la forma de H^+ , por ejemplo, Amberlite JR 120 ó Dowex 50 (ambas marcas registradas), en el que es

26 85 1 8



absorbida la metionina. Después de elución el permutador iónico con agua hasta conseguirse una reacción neutra, se puede eluir el aminoácido con amoniaco u otra base volatil y obtenerse en forma de cristales blancos puros, concentrando el eluato por evaporación.

En comparación con la hidrolisis ácida o alcalina por medio de hidroxido sódico o potasio, que están ligadas a un penoso tratamiento del producto de la reacción y a rendimientos relativamente bajos no solo tiene la hidrolisis alcalina con hidroxido de bario de acuerdo con el invento la ventaja de que se obtienen rendimientos mayores, sino que ofrece además la posibilidad de un tratamiento ulterior sustancialmente más sencillo de la mezcla de la reacción, puesto que el catalizador de hidrolisis puede ser fácilmente precipitado cuantitativamente en forma de carbonato de bario, y después ser separado. La volatilidad de los precipitantes - dióxido de carbono o carbonato amónico - permite además una recuperación sencilla, si se emplean en exceso, lo que reduce el tiempo de la reacción.

Ejemplo 19

5,2 g de alfa-amino-gamma-metilmercaptobutironitrilo (al 92,4 %) se incorporan en el transcurso de 10 minutos a una solución acuosa de 19 g de hidroxido de bario octahidrato en 50 ml de agua, calentada a 70°. Se deja que la mezcla reaccione otros diez minutos a la misma temperatura, mientras se agita intensamente, después de lo cual se agregan 8,5 g de carbonato amónico y se calienta la mezcla durante 30 minutos, hasta hervir. A continuación se extrae el carbonato de bario precipitado por filtración, se lava el precipitado varias veces con agua caliente y el filtrado recogido se concentra por evaporación

26 85 1 8



en el vacío hasta quedar absolutamente seco.

Como residuo se obtienen 5,45 g de metionina bruta de color pardo amarillento. El contenido de metionina pura asciende a 4,92 g; esto corresponde a un rendimiento de 89,1 %.

5

Ejemplo 2º

Una solución de 19 g de hidróxido de bario octahidrato en una mezcla de 50 ml de agua y 25 ml de metoxietanol se calienta a 70º y el reactor se lava durante 30 minutos con nitrógeno. Se agregan entonces 5,2 g de alfa-amino-gamma-metilmercaptobutironitrilo (al 96,5 %) en el transcurso de 5 minutos y removiendo vigorosamente, mientras se sigue haciendo pasar nitrógeno. La solución de la reacción se mantiene durante 25 minutos a la temperatura de 70º, removiendo y siguiendo tratándose a continuación de acuerdo con el Ejemplo 1º.

10

15

Como residuo se obtienen 4,98 g de metionina bruta de color amarillo claro. El contenido de metionina pura asciende a 4,68 g; ello corresponde a un rendimiento de 81,5 %.

Ejemplo 3º

20

25

30

37 g de hidróxido de bario octahidrato se disuelven en 97 ml de agua, se calienta la solución a 90º y se lava el reactor durante 30 minutos con nitrógeno. Se agregan entonces 10 g de alfa-amino-gamma-metilmercaptobutironitrilo (al 73,5 %) en el transcurso de 5 minutos, agitándose vigorosamente y mientras se sigue haciendo pasar nitrógeno. La solución de la reacción se mantiene otros 25 minutos a la temperatura de la reacción de 90º C, mientras se agita. A continuación, y mediante la introducción de dióxido de carbono, se precipita carbonato de bario en forma cuantitativa. El sedimento se extrae por

26 85 1 8



filtración. El filtrado se mezcla con 200 g de un permutador
ionico muy ácido en la forma de H^+ (Dowex 50 x 8). Después de
lavado neutralmente el permutador con agua destilada, se eluye
el aminoácido absorbido con 1,8 litros de solución acuosa de
5 amoniaco 2-normal. El eluato se concentra mediante evaporación
en el vacío y como residuo quedan 7,5 g de metionina cristalina
incolora, correspondientes a un rendimiento de 90,5 %.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en
Suiza el 9 de Julio de 1.960 con el numero 7842/60 se acoge a
10 los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-
piedad Industrial.

N O T A

15

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

20

1ª.- Un procedimiento para la fabricación de metionina
por hidrólisis de alfa-amino-gamma-metilmercaptobutironitrilo
por calentamiento en presencia de un catalizador de hidrólisis
alcalino disuelto en un disolvente que contiene grupos hidro-
xilo, caracterizado porque como catalizador alcalino de hidro-
25 lisis se emplea hidroxido de bario.

25

2ª.- Un procedimiento según el punto 1ª, caracterizado
porque la hidrólisis se realiza con exclusión del oxígeno del
aire, bajo una atmosfera inerte.

30

3ª.- Un procedimiento para la fabricación de metionina.
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y



208518

15.01

para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 15 JUL 1961

P. A.