

P.- 39.136

Pos-14973  
Sumitomo (Div.)

**356738**

**Memoria descriptiva**



31 JUL 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD.

entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

con domicilio en 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka,  
Japón

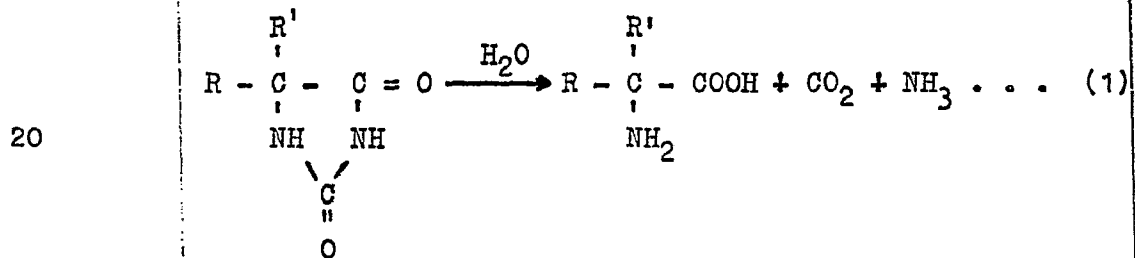
por: "UN APARATO PARA HIDROLIZAR COMPUESTOS DE HIDANTOINA"

(Clase Internacional C07c)



Este invento se refiere a una mejora en un procedimiento para producir alfa-aminoácidos por la hidrólisis de un compuesto de hidantoína, y a un aparato para ello. Más particularmente, el invento concierne a un método mejorado para preparar alfa-aminoácidos con altos rendimientos, hidrolizando un compuesto de hidantoína en presencia de un álcali, al mismo tiempo que se retira bajo presión una parte de los gases generados, en el que los gases son retirados con eficacia sin concentrar excesivamente el líquido de reacción, y se refiere también a un aparato para practicar dicho procedimiento.

Un compuesto de hidantoína es hidrolizado en la presencia de un álcali, para formar aminoácidos, de acuerdo con la siguiente ecuación:



en que R y R' son individualmente un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo o un grupo alcohilo que contiene un heteroátomo.

Como tales procedimientos de hidrólisis, se ha propuesto anteriormente en la patente USA 2.557.920 un procedimiento en el cual un compuesto de hidantoína es tratado bajo presión a temperatura elevada en presencia



de un álcali. De acuerdo con el anterior procedimiento, la hidrólisis de un compuesto de hidantoina se efectuaba utilizando 2 a 4 moles, por mol del compuesto de hidantoina, de álcali caústico o de carbonato alcalino, y disolviendo dichos compuestos en 3 a 3,5 litros de agua. Sin embargo, los rendimientos logrados mediante el anterior procedimiento de hidrólisis eran bajos. Por ejemplo, en el caso de reacciones discontinuas, los rendimientos de triptófano, leucina y metionina, basados en los correspondientes compuestos de hidantoina, eran, respectivamente, de 90,0%, 84% y 74,3%, y en el caso en que la hidrólisis se efectuaba continuamente en un reactor cilíndrico, el rendimiento de metionina no era mayor de 80,6%.

Como otro procedimiento de hidrólisis se propuso, en la publicación o solicitud de patente japonesa número 10.211/65, un método realizado efectuando la hidrólisis al mismo tiempo que se retiraban del sistema los gases generados de amoníaco y dióxido de carbono, mostrados en la ecuación (1) antes mencionada. Este método tiene la ventaja de que la cantidad de álcali empleado puede ser hecha más pequeña, pero adolece de la desventaja de que los rendimientos todavía eran bajos. En los ejemplos de dicha publicación de patente, la hidrólisis de los compuestos de hidantoina se efectuaba utilizando 0,05 moles, por mol del compuesto de hidantoina, de hidróxido de sodio o carbonato de sodio, al mismo tiempo que se eliminaba de forma sustancialmente completa el dióxido de carbono y el amoníaco generados. Sin embargo, los rendimientos de norvalina y alanina, basados



en el compuesto de hidantoína utilizado bajo dicha hidrólisis, no eran mayores de 72,2% y 70,9%, respectivamente.

5 En las anteriores circunstancias, se ha deseado mejorar los rendimientos de la reacción de hidrólisis. En este caso, se consideró, en vista del equilibrio químico de la ecuación (1) antes mencionada, que los rendimientos de la reacción aumentaban con cantidades crecientes de amoniaco y dióxido de carbono retirados durante  
10 la hidrólisis. Por lo tanto los presentes inventores intentaron inicialmente mejorar los rendimientos de reacción siguiendo la línea anterior, para obtener el resultado de que los rendimientos disminuían, contrariamente a lo esperado. Después de ésto, los inventores examinaron  
15 adicionalmente el fenómeno anterior, para encontrar que dicha disminución del rendimiento es debida al hecho de que cuando se retira el amoniaco y el dióxido de carbono, se evapora el medio de reacción juntamente con dichos gases, con lo que el líquido de reacción resulta concentra-  
20 do con el resultado de que los reaccionantes o los productos de reacción reaccionan proplablemente uno con otro, para formar productos de reacción secundarios indeseables.

25 El presente invento ha sido establecido sobre la base del descubrimiento de que la cantidad de medio de reacción en el momento de la hidrólisis tiene una gran influencia sobre el rendimiento de la reacción.

30 Un objeto del presente invento es el de crear un procedimiento para producir alfa-aminoácidos con altos rendimientos, efectuando la hidrólisis de los compuestos



de hidantoína de manera eficaz.

5 Otros objetos resultarán evidentes a partir de las descripciones que siguen. Para lograr estos objetos, el presente invento crea un procedimiento para producir alfa-aminoácidos hidrolizando un compuesto de hidantoína en presencia de un álcali, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa al mismo tiempo que se retiran los gases generados durante la reacción, y la hidrólisis se lleva a cabo sustancialmente en un medio acuoso, en una cantidad de al menos 1,5 litros por mol del compuesto de hidantoína inicialmente empleado.

10 El presente invento crea adicionalmente un aparato para la hidrólisis de compuestos de hidantoína con el fin de producir alfa-aminoácidos, el cual aparato comprende un reactor del tipo de columna de platos o un reactor del tipo de columna rellena, provisto en la parte superior con una entrada para la solución del compuesto de hidantoína y con una salida para retirar los gases generados, y provisto en la parte inferior con una salida para el líquido del producto de reacción y con una entrada para el vapor del medio de reacción, o un medio para calentar indirectamente el líquido de producto de reacción con el fin de generar un vapor de medio de reacción.

25 Ejemplos típicos de los compuestos de hidantoína, que son los materiales de partida empleados en el procedimiento del presente invento, incluyen hidantoína, 5-metilhidantoína, 5,5-dimetilhidantoína, 5-isopropilhidantoína, 5-(2'-metilpropil) hidantoína, 5-(1'-oxietil) hidantoína, 5-(2'-metiltioetil)-hidantoína, 5-carboxime-



tilhidantoina, 5-(2'-carboxietil)-hidantoina, 5-bencil-  
hidantoina, y 5-(3'-indolilmetil)hidantoina.

5 La hidrólisis de estos compuestos de hidantoina  
se efectúa en presencia de un álcali, ordinariamente a  
130-220°C y a 1,8-27 kg/cm<sup>2</sup>, en un espacio de 10 a 120 mi-  
nutos, al mismo tiempo que se retira amoniaco y dióxido  
de carbono, y además, un vapor de medio de reacción que  
acompaña a dichos gases. Como medio de reacción en el  
10 caso anterior, se utiliza ordinariamente agua, pero tam-  
bién se puede utilizar una solución acuosa de alcohol o  
medios similares. En calidad de dicho álcali, se puede  
utilizar un álcali caustico o un carbonato de un metal  
alcalino. Dicho álcali se utiliza deseablemente en una  
15 cantidad mayor de 1 equivalente, preferiblemente de apro-  
ximadamente 1 a 4 equivalentes, por mol de compuesto de  
hidantoina.

De acuerdo con el presente procedimiento, la  
cantidad de álcali empleado es disminuída retirando del  
sistema de reacción los componentes gaseosos tales como  
20 amoniaco y dióxido de carbono, generados durante la hi-  
drólisis. Lo que es importante en este caso es que duran-  
te la hidrólisis, la cantidad del medio de reacción sea  
ajustada en al menos 1,5 litros, preferiblemente al menos  
1,8 litros, por mol del compuesto de hidantoina inicial-  
25 mente empleado. Sin embargo, si la cantidad de medio de  
reacción es excesiva, la velocidad de reacción resulta  
lenta o se producen inconvenientes o desventajas de fun-  
cionamiento. Por lo tanto, la cantidad de medio de reac-  
ción es deseablemente como máximo de aproximadamente 5 li-  
30 tros por mol del compuesto de hidantoina inicialmente em-



pleado.

En los dibujos anejos, la figura 1 muestra la relación entre la cantidad de medio de reacción (l/mol de compuesto de hidantoína y el rendimiento de alfa-aminoácido basado en el compuesto de hidantoína /%) obtenido en la hidrólisis, y la figura 2 muestra un diagrama de flujo del presente procedimiento cuando se realiza de una manera continua.

En la figura 1, la relación entre la cantidad de medio y el rendimiento de alfa-aminoácido se obtuvo en el caso en que la 5-(2'-metiltioetil)hidantoína fue hidrolizada a aproximadamente 160°C y 5 a 7 kg/cm<sup>2</sup>, utilizando, por cada mol de dicho compuesto de hidantoína, 2 moles de sosa cáustica y 1,3 a 3,0 litros de agua, al mismo tiempo que se retiraba amoníaco, dióxido de carbono y vapor de agua que acompañaban a dichos gases. En este caso, la cantidad de medio fue ajustada a una cantidad definida inyectando vapor de agua dentro del sistema de reacción de hidrólisis, durante la hidrólisis. Tal como resulta evidente a partir de los dibujos, es posible hidrolizar, de acuerdo con el presente invento, un compuesto de hidantoína para obtener un alfa-aminoácido con un rendimiento tan alto como 90 a 97%.

Con el fin de mantener, durante la hidrólisis, la cantidad de medio de reacción dentro del margen antes mencionado, se pueden utilizar diversos procedimientos. Por ejemplo, un primer procedimiento consiste en que desde la iniciación de la hidrólisis, se utiliza el medio de reacción en una cantidad mayor que la apropiada, de forma que la cantidad del medio no resulta insuficiente, inclu-



so cuando una parte del medio se ha evaporado durante la hidrólisis. Un segundo procedimiento consiste en que los componentes gaseosos retirados del sistema de reacción de hidrólisis son rectificadas para licuarlos y separarlos del medio de reacción que los acompaña, y el medio licuado y separado de esta manera es devuelto por reflujo al sistema de reacción de hidrólisis. Un tercer procedimiento consiste en que un medio de reacción de nueva aportación es alimentado al sistema de reacción de hidrólisis para complementar o suplir la cantidad de medio de reacción descargado del sistema. Particularmente preferible para dicho procedimiento es que se utiliza agua como medio de reacción y la hidrólisis se efectúa al mismo tiempo que se complementa o suple el medio de reacción por inyección de vapor de agua. Este procedimiento es marcadamente preferible, a causa de que no solo es simple el funcionamiento sino también que se aportan ventajas tales como el hecho de que, mediante dicho vapor de agua inyectado, puede ser calentado el sistema de reacción se puede proporcionar el calor de evaporación del amoníaco y el dióxido de carbono, y se puede aumentar la velocidad de eliminación de dióxido de carbono y amoníaco fuera del sistema. Alternativamente, se puede inyectar un gas inerte, tal como nitrógeno o hidrógeno, juntamente con vapor de agua, dentro del sistema de reacción para aumentar adicionalmente la velocidad de eliminación de amoníaco y dióxido de carbono fuera del sistema. Sin embargo, en dicho caso, es esencial tener cuidado de que la cantidad de agua del sistema de reacción no sea reducida por concentración hasta menos de 1,5



litros por mol del compuesto de hidantoina inicialmente  
empleado. El tercer procedimiento es máximamente eficaz  
cuando la hidrólisis se efectúa con un reactor de colum-  
na esbelta, el líquido sustancialmente por completo hi-  
5 drolizado, es calentado de manera indirecta por un medio  
de caldeo tal como vapor de agua, y se genera un vapor  
de medio de reacción a partir de dicho líquido y se ali-  
menta a la zona superior del reactor, en el que se reali-  
za sustancialmente la hidrólisis. En este procedimiento,  
10 el líquido de reacción calentado en el fondo del reactor  
está necesariamente concentrado, pero cuando es pequeño  
el mezclado por retorno en el reactor de hidrólisis y es  
corto el tiempo de permanencia en la parte inferior del  
reactor, se puede evitar la aparición de reacciones se-  
15 cundarias. Desde luego, el líquido de reacción del fon-  
do del reactor puede ser calentado directamente por in-  
yección de vapor de agua.

El procedimiento del presente invento es par-  
ticularmente eficaz cuando se realiza de una manera con-  
20 tinua. Un modo preferido de práctica del presente inven-  
to, efectuado de una manera continua, será explicado se-  
guidamente haciendo referencia a la figura 2. En la figu-  
ra 2, un compuesto de hidantoina es alimentado por la con-  
ducción 1. Desde luego, un líquido de síntesis de compues-  
25 to de hidantoina, procedente de una etapa de síntesis de  
compuestos de hidantoina, puede ser alimentado, tal como  
está, sin ninguna purificación particular. A través de  
la conducción 2, se alimenta un álcali en la forma de una  
solución. Los líquidos alimentados por las conducciones  
30 1 y 2 son mezclados en una proporción adecuada con la



bomba 3 y las conducciones 4 y 7, y el líquido mezclado es hecho pasar bajo presión al reactor de hidrólisis 8. Antes de pasar al reactor, la mezcla puede ser precalentada en el cambiador de calor 5. El precalentamiento no es siempre necesario. El medio de caldeo para el precalentamiento puede ser uno cualquiera de los medios de vapor de agua, líquido de salida de reactor y otros medios de caldeo. El medio de caldeo es introducido por la conducción 6. El reactor 8 es una columna rellena por ejemplo con anillos Rasching o una columna de platos, tal como una columna de caperuzas de burbujeo o una columna de platos perforados (la figura 2 muestra como ejemplo de las mismas, una columna de platos perforados que tiene platos perforados 16). En el presente invento, el reactor empleado es de dicho tipo, y, por lo tanto, en una zona en la que tiene lugar sustancialmente la hidrólisis, (una zona del reactor 8 distinta del fondo, en la que el líquido de reacción es calentado), el vapor de agua asciende desde la parte inferior del reactor y es condensado, con el resultado de que el líquido de reacción no resulta concentrado, y se pueden retirar con eficacia el amoníaco y el dióxido de carbono. Además, no solamente se puede impedir el mezclado por retorno a la mezcla del líquido de reacción, sino también que la velocidad de reacción aumenta para hacer posible acortar el tiempo de permanencia del líquido de reacción. Es deseable diseñar el reactor 8 de manera que se haga grande a la porción líquida continua y se haga favorable el contacto entre gas y líquido. En el fondo de la columna, el líquido de reacción (solución acuosa) es calentado indirecta-



mente, por introducción de vapor de agua o de un medio de caldeo por la conducción 10, para generar vapor de agua a partir del líquido de reacción. En lugar de calentar el líquido de reacción en el fondo del reactor de la manera anterior, se puede emplear un procedimiento tal que el líquido de reacción sea calentado en medios de caldeo fuera del reactor, y el vapor de agua generado en este caso sea inyectado dentro del fondo del reactor. Cuando se adopta uno cualquiera de los anteriores procedimientos, el vapor de agua generado contiene pequeñas cantidades de amoníaco y dióxido de carbono, pero incluso dicho vapor de agua puede ser utilizado de manera suficiente o adecuada.

Además, en lugar de la conducción 10, se puede disponer una conducción de inyección de vapor de agua, para inyectar vapor de agua directamente en la parte inferior del reactor 8. Según asciende el vapor de agua dentro del reactor, es reemplazado por amoníaco y dióxido de carbono disueltos en el líquido de reacción, y el líquido de reacción no resulta concentrado, mientras que los gases que han de ser retirados son concentrados y descargados por la conducción 14, la válvula reductora de presión 12, y la conducción 9.

Incluso cuando no se efectúa dicha retirada de gases, se puede realizar a escala comercial la hidrólisis, pero la retirada de gases hace posible hacer mínima la cantidad de álcali empleado, así como aumentar el rendimiento de alfa-aminoácidos. Cuando se le calienta de manera indirecta por medio de la conducción 10, el líquido de reacción es concentrado en el plato final del fondo



de la columna. Sin embargo, el líquido de reacción en dicho plato tiene sustancialmente completa la reacción, y por lo tanto puede ser retirado de forma inmediata, con lo que se puede acortar el tiempo de permanencia del líquido de reacción en dicha porción, y se puede evitar la disminución indeseable del rendimiento. El líquido que ha reaccionado por completo (líquido de producto de reacción) es retirado por la conducción 15, la válvula reductora de presión 13 y la conducción 11. Este líquido contiene una sal alcalina de alfa-aminoácido, y después de esto la sal es neutralizada con un ácido para obtener alfa-aminoácido.

De acuerdo con el presente invento, se pueden hidrolizar compuestos de hidantoina de la manera anterior, para proporcionar alfa-aminoácidos con altos rendimientos.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento, pero, desde luego, el invento no está limitado a los ejemplos.

Ejemplo 1.- Se hizo reaccionar beta-metiltio-propionaldehído con ácido cianhídrico y bicarbonato de amonio en exceso, de acuerdo con un procedimiento ordinario, para obtener 5-(2'-metiltioetil)hidantoina. A una solución acuosa que contenía 0,2 moles de dicha hidantoina, se añadieron 0,4 moles de sosa cáustica, y se hizo de 400 g la cantidad de agua. La solución acuosa fué cargada en un autoclave de 500 ml provisto de un agitador, y fué calentada y hecha reaccionar a 160°C durante 60 minutos, al mismo tiempo que se inyectaba vapor de agua



5 saturado bajo una presión de 7 kg/cm<sup>2</sup>, a través del fondo del autoclave. Durante la reacción, una parte de los gases generados y del vapor de agua fue retirada de manera continua, de manera que la presión resultó ser de 5,8 kg/cm<sup>2</sup>. Después de completarse la reacción, se hicieron cesar la inyección de vapor de agua y la retirada de gases, y el líquido de reacción fue enfriado y después fue sometido a medición, para no observar ningún cambio sustancial de la cantidad de agua en el reactor. De acuerdo con el anterior procedimiento, el rendimiento de la metionina resultante era de 96,1%, basado en dicha hidantoina.

15 Se realizó una reacción exactamente de la misma manera que anteriormente, excepto que en lugar de inyectar vapor de agua por el fondo del autoclave, el líquido de reacción fue calentado exteriormente por medio de un calentador eléctrico, con agitación. Durante la reacción, se retiraron aproximadamente 90 g de vapor de agua junto con los gases generados, con lo cual se disminuyó el rendimiento de metionina hasta 90,1%.

20 Ejemplo 2.- En el aparato mostrado en la figura 2, el reactor 8 fue reemplazado por un reactor que tenía 10 platos con caperuzas de burbujeo. En este reactor se alimentaron de manera continua 5 litros/hora de una solución acuosa que contenía 4 moles de 5-(2'-metiltioetil) hidantoina, preparado de la misma manera que en el ejemplo 1, y 3,2 litros/hora de una solución acuosa que contenía 240 g de sosa cáustica. Por el fondo del reactor, se hizo pasar de manera indirecta vapor de agua,



5 y el líquido de reacción del fondo fue calentado hasta 180°C para generar vapor de agua. La parte superior de la columna fue mantenida a aproximadamente 160°C bajo una presión de 5 kg/cm<sup>2</sup> manométricos. En el cambiador de calor 5, el líquido de reacción había sido precalentado con vapor de agua hasta 100°C. El tiempo medio de permanencia del líquido de reacción fue de 1,34 horas sobre la base de la alimentación. Desde la parte superior de la columna, se generaron aproximadamente 1,5 kg/hora de un gas que contenía amoníaco, dióxido de carbono y vapor de agua, mientras que desde el fondo de la columna se obtuvieron aproximadamente 7,5 kg/hora de un líquido de producto de reacción. De acuerdo con el anterior procedimiento, el rendimiento de la metionina resultante fue de 96,0%. Cuando el calentamiento en el fondo de la columna fue reemplazado por la inyección directa de vapor de agua, la cantidad de líquido de producto de reacción retirado cambió a aproximadamente 9 kg/hora, pero no se observó ningún cambio en el rendimiento.

20 En el anterior procedimiento, se elevó la temperatura de precalentamiento para hacer que la temperatura de la parte superior de la columna fuese de 180°C, y se hizo cesar el calentamiento en el fondo de la columna, con lo cual la temperatura del fondo de la columna resultó ser de aproximadamente 160°C, y se generaron aproximadamente 1,7 kg/hora de un gas en la parte superior de la columna. En este caso, el rendimiento de metionina fue disminuído hasta 89,5%.

30 Una reacción de hidrólisis se efectuó de la misma manera que anteriormente, excepto que en lugar de



5

la columna con caperuzas de burbujeo, se utilizó una columna de platos que tenía 15 platos perforados, y la hidrólisis se realizó en un estado líquido continuo, con lo cual se obtuvo el mismo resultado que anteriormente.

10

Ejemplo 3.- Se efectuó una reacción de hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que en lugar de la columna con caperuzas de burbujeo, se utilizó un medio preparado rellenando una columna de anillos Raschig de 6 mm de diámetro y 5 m de altura, dentro de un tubo de 8 cm de diámetro interior y 5,5 m de longitud, y se hizo que la altura o profundidad de líquido fuera de 5 m, con lo que se obtuvo el mismo resultado que en el Ejemplo 2.

15

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Japón, con fecha 28 de Julio de 1.966, bajo el Nº 49.736/66, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial

## N O T A

20

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:

25

1.- Un aparato para hidrolizar compuestos de hidantoína, que comprende un reactor del tipo de co-



5

lumna de platos, o un reactor del tipo de columna rellena, estando provisto dicho reactor en la parte superior con una entrada para introducir el compuesto de hidantoína y con una salida para retirar los gases generados durante la reacción de hidrólisis, y en la parte inferior con una salida para retirar el líquido de producto de reacción y con una entrada para introducir un vapor de medio de reacción, o un medio para calentar indirectamente el líquido de producto de reacción para generar el vapor de medio de reacción.

10

15

2.- Un aparato para hidrolizar compuestos de hidantoína, que comprende un reactor del tipo de columna de platos, o un reactor del tipo de columna rellena, estando provisto dicho reactor en la parte superior con una entrada para introducir una solución de compuesto de hidantoína, y con una salida para retirar los gases generados durante la reacción de hidrólisis, y en la parte inferior con una salida para retirar el líquido de producto de reacción, y medios para calentar indirectamente el líquido de producto de reacción, para generar un vapor de medio de reacción.

20

25

3.- Un aparato para hidrolizar compuestos de hidantoína.



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan, y con los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 31 JUL. 1866

P.A.

Alonso de Eizabara  
Por Poder.

29-7-68

BDG/.

356738



FIG. 1

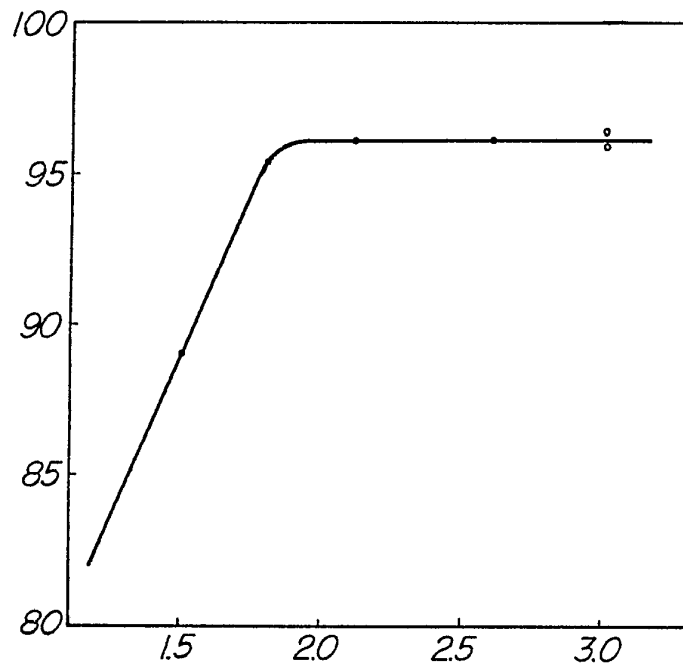
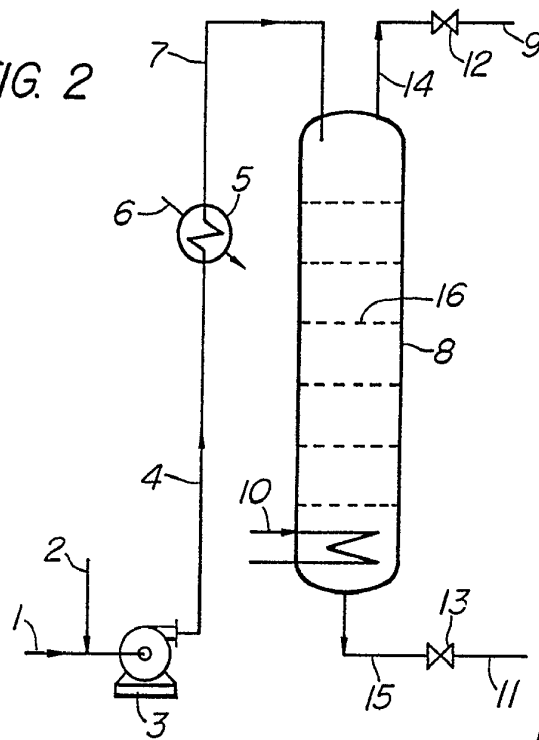


FIG. 2



*W. J.*