

406823



P.- 51.876

Pc. 1590

406823

Memoria descriptiva

Int. Cl. <sup>2</sup> <u>CO7C</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de MONTECATINI EDISON S.p.A.

entidad italiana

con domicilio en Foro Buonaparte 31, Milán, Italia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO CITRI  
CO"

(Clase Internacional CO7c)

24.8.72.

406823



Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido cítrico por síntesis a partir de acetona.

5 El ácido cítrico es un producto cuyas varias e importantes aplicaciones industriales son ampliamente conocidas.

En efecto, se puede utilizar en la industria de los productos alimenticios, en la industria textil, en el campo de las resinas alquídicas, etc.

10 El ácido cítrico se obtiene generalmente, bien por fermentación de diversos substratos (por ejemplo, soluciones de azúcar) producida por cepas o familias de micro-organismos adecuados, o a partir del zumo de limón. Sin embargo, los procedimientos arriba mencionados presentan algunos inconvenientes. El método basado en la fermentación  
15 implica la utilización de equipos que requieren superficies muy grandes, con los consiguientes gravámenes económicos y prácticos, además de una inmediata disponibilidad de las soluciones de azúcar y selección de las cepas o familias  
20 de los micro-organismos. Por otra parte, el empleo del zumo de limón como material de partida resulta particularmente costoso.

Un objeto de la presente invención consiste, por tanto, en hacer asequible un procedimiento para la preparación de ácido cítrico, que está exento de todos los in-  
25

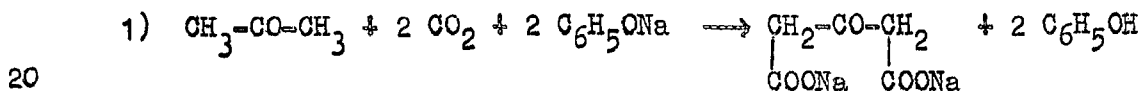


convenientes de los procedimientos conocidos.

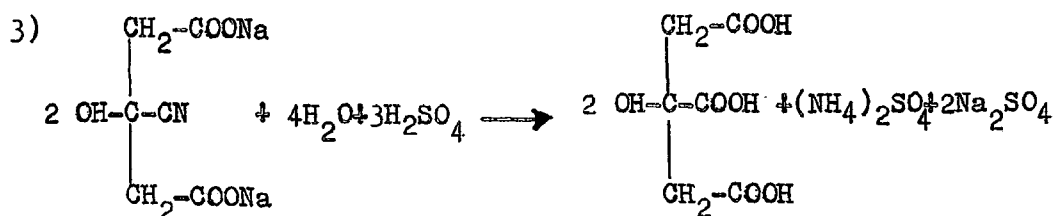
Este y otros objetos, que se comprenderán más claramente a partir de la descripción que sigue, se alcanzan, de acuerdo con esta invención, por medio de un procedimiento para la preparación de ácido cítrico, procedimiento que incluye --hablando en términos generales-- una reacción de dicarboxilación de acetona con el fin de obtener ácido 3-cetoglutárico. La reacción de carboxilación se lleva a cabo en un disolvente dipolar apróptido y en presencia de fenatos de metales alcalinos.

Al final de la reacción, se obtiene la sal alcalina del ácido 3-cetoglutárico, la cual se somete luego a una reacción de cianuración con ácido cianhídrico con objeto de convertir el ácido 3-cetoglutárico en la cianhidrina correspondiente.

La cianhidrina se hidroliza finalmente con  $H_2SO_4$  a ácido cítrico. Este procedimiento se puede representar esquemáticamente por las ecuaciones siguientes:



406823



5

Durante la reacción de dicarboxilación de la acetona para obtener el ácido 3-cetoglutárico, se forman pequeñas cantidades de ácido aceto-acético como resultado de una reacción de monocarboxilación.

10

Sorprendentemente, se ha encontrado que en el procedimiento de preparación de ácido cítrico de acuerdo con esta invención, la presencia de ácido aceto-acético junto con el ácido 3-cetoglutárico no afecta desfavorablemente al curso ulterior del procedimiento. En efecto, durante la reacción de cianuración, el ácido aceto-acético produce la respectiva cianhidrina, la cual se hidroliza subsiguientemente a ácido citramálico.

15

En consecuencia, al final del procedimiento, el ácido cítrico resulta estar mezclado con una pequeña cantidad de ácido citramálico derivado del ácido aceto-acético a través de una serie de reacciones análogas a las implicadas en la conversión del ácido 3-cetoglutárico en ácido cítrico.

20

Por otra parte, se ha encontrado que el ácido citramálico se puede separar del ácido cítrico por precipita

25



ción de las correspondientes sales de metales alcalino-térreos.

Es preferible no separar la sal alcalina del ácido aceto-acético de la del ácido 3-cetoglutárico, sino llevar a cabo la cianuración y la hidrólisis subsiguiente sobre las mezclas de las sales y de las dos cianhidrinas resultantes y separar, al final del procedimiento, el ácido citramálico del ácido cítrico por medio de la precipitación antes citada de las sales de metales alcalino-térreos.

En particular, el procedimiento para la preparación de ácido cítrico, de acuerdo con esta invención, se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar acetona con dióxido de carbono, en un medio inerte dipolar apróximo seleccionado del grupo constituido por amidas de ácidos orgánicos disustituidas con grupos alcohol en el nitrógeno, N-alcohol-lactamas, que tengan hasta 10 átomos de carbono, y sulfóxido de dimetilo, en presencia de al menos 4 moles de sales alcalinas (Na, K) de fenol por cada mol de acetona, a una temperatura comprendida entre 0° y 60°C y a una presión sustancialmente igual a la atmosférica; por el hecho de que la masa de reacción así obtenida se diluye con agua y subsiguientemente el disolvente apróximo y el fenol se extraen con un disolvente; y por el hecho de que la mezcla acuosa resultante, que contiene sustancialmente las sales alcalinas del ácido 3-cetoglutárico y, en

406823



cantidades menores, del ácido aceto-acético, bicarbonatos y carbonatos alcalinos, se cianura con HCN, en exceso con respecto a la cantidad teórica necesaria para obtener las cianhidrinas, a una temperatura comprendida entre 0° y 10°C, y se hidroliza luego con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, en exceso con respecto al álcali y al nitrógeno presentes; y, finalmente, por el hecho de que a partir de la masa de reacción resultante se recupera el ácido cítrico separándolo del ácido citramálico, presente como subproducto, por precipitación selectiva en forma de una sal de un metal alcalino-térreo.

La carboxilación (ecuación 1) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0° y 60°C, preferiblemente entre 20° y 30°C. Cuando se opera a temperaturas superiores a 60°C, se forman subproductos, tales como ácido salicílico, en cantidades más o menos considerables.

La reacción ocurre en un período de tiempo de aproximadamente 2 a 4 horas. Se pueden emplear fenatos alcalinos seleccionados de entre los de sodio y potasio; se prefiere el fenato de sodio, debido a razones económicas obvias.

El fenato alcalino se incorpora al disolvente en cantidades de 0,2 a 3 moles por litro de disolvente, preferiblemente de 1 a 2 moles por litro.

El fenato alcalino se añade en cantidades variables al disolvente de acuerdo con la naturaleza del propio



disolvente; por ejemplo, en dimetilformamida, el valor óptimo está comprendido entre 1 y 2 moles por cada litro de disolvente.

5 El límite de concentración superior no es crítico, puesto que son posibles mayores concentraciones si el equipo empleado permite tratar mezclas más o menos pastosas, tal como pueden formarse con altas concentraciones de fenato.

10 La proporción molar fenato alcalino/acetona ha de ser al menos igual a 4, asegurando así una proporción de transformación de acetona en ácido 3-cetoglutárico preferiblemente con respecto al ácido aceto-acético; son posibles valores mayores, pero ello no presenta interés desde un punto de vista económico.

15 La selectividad de la reacción de carboxilación de la acetona para dar ácido 3-cetoglutárico asciende a 90% en las condiciones descritas anteriormente en esta memoria. Son particularmente adecuados como disolventes los disolventes dipolares apróticos tales como, por ejemplo,  
20 amidas de ácidos orgánicos disustituidas con grupos alcoholilo en el nitrógeno y N-alcohol-lactamas que tengan hasta 10 átomos de carbono, o sulfóxido de dimetilo.

25 Se obtienen resultados particularmente ventajosos, sin embargo, empleando dimetilformamida, y N-metil-pirrolidona.

406 823



El contenido de agua en el disolvente se mantendrá preferiblemente sin sobrepasar un máximo de 0,1% en peso aproximadamente.

5 El disolvente y el fenol, recuperados por extracción con un disolvente adecuado, por ejemplo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se pueden reciclar de acuerdo con técnicas conocidas.

10 La cianuración (ecuación 2) de la solución acuosa, que contiene las sales alcalinas del ácido 3-cetoglutárico, y en una cantidad menor, del ácido aceto-acético, se lleva a cabo con HCN gaseoso o líquido, en un exceso de 20% en peso aproximadamente con respecto a la cantidad teórica necesaria para obtener las correspondientes cianhidrinas a partir de la mezcla de sales arriba mencionada, a una temperatura comprendida entre 0° y 10°C. Tal operación tiene lugar, con agitación continua, en un período de tiempo de 2 a 4 horas aproximadamente, y la agitación se continúa durante 1 a 2 horas más aproximadamente.

15 Se consiguen mayores conversiones en la reacción de cianuración si esta última se lleva a cabo en soluciones acuosas concentradas. Por consiguiente, se prefiere operar con concentraciones de la sal alcalina del ácido 3-cetoglutárico mayores del 10% con respecto al agua. Por tanto, la adición de agua después de la etapa de carboxilación debería limitarse preferiblemente a la cantidad estrictamente  
25 necesaria.

406823



De hecho, es posible operar con concentraciones elevadas de las sustancias reaccionantes o incluso en presencia de una suspensión de las mismas.

5 La hidrólisis (ecuación 3) se lleva a cabo empleando  $H_2SO_4$ , incluso concentrado, para impedir diluciones adicionales, en un exceso de aproximadamente 20% en peso, con respecto al álcali y al nitrógeno presentes, los cuales se convertirán en sulfatos alcalinos y de amonio respectivamente, y se efectúa a reflujo durante un período de  
10 tiempo de 4 a 5 horas aproximadamente.

Evidentemente, durante la adición de ácido sulfúrico, a partir de los bicarbonatos y carbonatos presentes se desprende  $CO_2$ , el cual se puede recuperar adecuadamente de acuerdo con las técnicas conocidas para un aprovechamiento  
15 óptimo del procedimiento.

Al final de la reacción de hidrólisis, la solución acuosa sulfúrica contiene, además de los sulfatos alcalinos y de amonio, ácido cítrico y pequeñas cantidades de ácido citramálico.

20 El ácido cítrico se puede separar del ácido citramálico por precipitación selectiva del ácido cítrico en forma de una sal de metales alcalino-térreos, preferiblemente en forma de una sal de Ba, Cd, ó Ca.

25 Por ejemplo, cuando se utiliza óxido de calcio es posible conseguir la precipitación simultánea del ion  $SO_4^{=}$

406823



presente y del ácido cítrico, en forma de sulfato cálcico y citrato cálcico respectivamente, en tanto que el ácido citramálico y/o sus sales permanecen en solución.

5 A partir de la mezcla de sales del calcio se recupera el ácido cítrico de acuerdo con técnicas conocidas.

El producto obtenido se puede purificar finalmente por recristalizaciones sucesivas en agua, etc.

10 La precipitación de la sal del metal alcalino-térreo se lleva a cabo preferiblemente a 70-80°C aproximadamente.

El procedimiento de la invención se realiza preferiblemente como sigue.

15 El fenato alcalino, el disolvente y el CO<sub>2</sub> se introducen, con agitación, en un reactor liberado de aire previamente. Se mantiene una temperatura de aproximadamente 24°-26°C durante la absorción de CO<sub>2</sub>, es decir, durante 1 hora aproximadamente.

20 Al final de la absorción del CO<sub>2</sub>, se añade acetona bajo agitación continua a la misma temperatura durante aproximadamente 2 a 3 horas más.

25 La masa de reacción se diluye luego con la cantidad mínima posible de agua, y la acetona que no ha reaccionado, el fenol y el disolvente, se extraen con un disolvente, por ejemplo con cloruro de metileno. La acetona que no ha reaccionado, el fenol y el disolvente, se recu-

406823

19



peran y se reciclan.

A la capa acuosa, que contiene las sales alcali-  
nas del ácido 3-cetoglutárico y, en una cantidad menor,  
del ácido aceto-acético, se añade gradualmente HCN, en ex-  
5 ceso como se ha descrito anteriormente en esta memoria  
(durante 2 a 3 horas aproximadamente), a una temperatura  
comprendida entre 0 y 5°C, mientras que se continúa agi-  
tando durante aproximadamente 1 hora más.

Se lleva a cabo luego la hidrólisis con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
10 concentrado en exceso, como se ha mencionado anteriormen-  
te en esta memoria, por calentamiento a reflujo durante  
aproximadamente 4 horas.

A la solución sulfúrica así obtenida se adicio-  
na después el compuesto de metal alcalino-térreo, tal co-  
15 mo óxido de calcio, y se separa por filtración el preci-  
pitado (citrato y sulfato de calcio). Finalmente, se re-  
cupera el ácido cítrico del precipitado con arreglo a  
técnicas convencionales.

Debido a las condiciones de operación suaves,  
20 el procedimiento resulta particularmente ventajoso.

Una ventaja adicional consiste en la utiliza-  
ción de acetona como materia de partida de fácil disponi-  
bilidad y menor coste.

Los ejemplos que siguen se dan con simples pro-  
25 pósitos ilustrativos de la presente invención.

406823 19



EJEMPLO 1

Se introdujeron 42 g de fenato sódico y 250 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, después de expulsar el aire, en un  
5 matraz de cinco bocas que tenía 1 litro de capacidad, provisto de agitador, termómetro, embudo de gotas y tubo de entrada de dióxido de carbono. Durante la absorción de dióxido de carbono (1 hora aproximadamente) se mantuvo una temperatura de 24<sup>o</sup>-26<sup>o</sup>C.

10 Se añadieron luego 5,3 g de acetona. Se agitó el todo a la misma temperatura durante aproximadamente 3 horas. Se añadieron sucesivamente 300 cm<sup>3</sup> de agua, y se extrajeron después la acetona que no había reaccionado, el fenol y la dimetilformamida, con cloruro de metileno  
15 (20 veces con 50 cm<sup>3</sup> cada vez).

La capa acuosa contenía aproximadamente 9,5 g de ácido 3-cetoglutarico y 0,8 g de ácido aceto-acético en forma de las sales de sodio respectivas (estos valores se determinaron de acuerdo con el método colorimétrico).

20 La solución se introdujo luego en un matraz de 5 bocas que tenía una capacidad de 1 litro, provisto de agitador, termómetro, y embudo de gotas.

Manteniendo la temperatura entre 0<sup>o</sup> y 5<sup>o</sup>C, se introdujeron por goteo 2,36 g (3,4 cm<sup>3</sup>) de HCN en el matraz durante 2 horas y 30 minutos aproximadamente. Una  
25

406823

19



vez terminado el goteo, se continuó la agitación a esta temperatura durante 1 hora más aproximadamente. Se añadieron 13 cm<sup>3</sup> de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, y se calentó el todo a reflujo durante 4 horas.

5 La solución sulfúrica así obtenida, que contenía ácido cítrico y cantidades menores de ácido citramálico, se dividió en dos porciones, de las cuales se precipitó por separado el ácido cítrico.

10 Se añadió a la primera porción Cd(OH)<sub>2</sub> dando lugar así a la precipitación de citrato decadmio. Después de filtrar, el sólido suspendido en agua se trató con una resina fuertemente catiónica. La resina se filtró luego y el residuo se evaporó a sequedad. El residuo sólido, constituido por ácido cítrico anhidro casi completamente exento de ácido citramálico, pesaba 4,25 g. El primer filtrado contenía ácido citramálico  
15 (aproximadamente 0,9 g). A partir de la última porción, por adición de óxido de calcio hasta neutralidad a 70-80°C, se hizo que precipitase el citrato tricálcico junto con sulfato cálcico. Se llevó a cabo una filtración. El residuo sólido suspendido en agua se trató con tanto H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado como fue necesario para liberar el ácido cítrico. Después de separar el  
20 sulfato cálcico de acuerdo con los métodos convencionales, se obtuvieron 4,0 g de ácido cítrico anhidro que contenía trazas de ácido citramálico (menos de 1%).

406823

19



EJEMPLO 2

5 Se introdujeron 21 g de fenato de sodio disueltos en 125 cm<sup>3</sup> de N-metil-2-pirrolidona en un equipo idéntico al empleado en el Ejemplo 1.

10 Se agitó el total en una atmósfera de dióxido de carbono durante aproximadamente 1 hora a una temperatura comprendida entre 24 y 26°C. Subsiguientemente, se añadieron 2,65 g de acetona, con agitación, durante 3 horas a aproximadamente 25°C.

Operando en las mismas condiciones del Ejemplo 1, se obtuvo una solución acuosa que contenía 4,8 g de ácido 3-cetoglutarico y 0,6 g de ácido aceto-acético en forma de sus sales de sodio.

15 Esta solución se cianuró y se hidrolizó después, obteniéndose así, por precipitación con CaO y tratamiento subsiguiente del citrato tricálcico obtenido, como en el Ejemplo 1, 4,3 g de ácido cítrico anhidro (quedaron en solución aproximadamente 0,6 g de ácido citramálico).

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Italia, el 20 de Septiembre de 1.971, bajo el Nº 28832 A/71, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



REIVINDICACIONES

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

1.- Un procedimiento para la preparación de ácido cítrico, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar acetona con dióxido de carbono en un medio aprótico dipolar inerte, seleccionado del grupo constituido por amidas de ácidos  
10 orgánicos disustituidas con grupos alcoholo en el nitrógeno, y N-alcohol-lactamas, que tienen hasta 10 átomos de carbono, y sulfóxido de dimetilo, en presencia de al menos 4 moles de sales alcalinas de fenol por cada mol de acetona, a una temperatura comprendida entre 0° y 60°C y a una presión sustan-  
15 cialmente igual a la atmosférica; por el hecho de que la sal alcalina del ácido 3-cetoglutarico así formada se hace reaccionar con un HCN en exceso con respecto a la cantidad teórica necesaria para obtener la cianhidrina del ácido 3-cetoglu-  
tárico a una temperatura comprendida en el margen de 0° a 10°C,  
20 y por el hecho de que la cianhidrina así obtenida se hidroliza subsiguientemente con ácido sulfúrico en exceso con respecto al álcali y al nitrógeno presentes y el ácido cítrico así producido se recupera en forma de una sal de metal alcalino-térreo.

2.- Un procedimiento para preparar ácido cítrico de  
25 acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho

406823



de que se hace reaccionar acetona con dióxido de carbono en un medio aprótico dipolar inerte, seleccionado del grupo constituido por amidas de ácidos orgánicos disustituidas con grupos alcoholo en el nitrógeno, y N-alcohol-lactamas, que tienen hasta 10 átomos de carbono, y sulfóxido de dimetilo, en presencia de al menos 4 moles de sales alcalinas de fenol por cada mol de acetona, a una temperatura comprendida entre 0° y 60°C y a una presión sustancialmente igual a la atmosférica; por el hecho de que la masa de reacción así obtenida se diluye con agua, y el disolvente y el fenol se extraen subsiguientemente; por el hecho de que la mezcla acuosa resultante de aquélla, que contiene sustancialmente las sales alcalinas del ácido 3-cetoglutárico y, en una cantidad menor, del ácido aceto-acético, carbonato y bicarbonato alcalino, se cianura con HCN en exceso con respecto a la cantidad teórica necesaria para obtener cianhidrinas a partir de la mezcla de los ácidos arriba indicados a una temperatura comprendida en el margen de 0° a 10°C, y se hidroliza después con  $H_2SO_4$  en exceso con respecto al álcali y al nitrógeno presentes, y por el hecho de que, finalmente, a partir de la masa de reacción resultante se recupera el ácido cítrico por precipitación selectiva, separándolo del ácido citramálico, presente como sub-producto, en forma de una sal de metal alcalino-térreo.

25 3.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindi-

25.8.72.

406823 19



caciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el fenato alcalino se selecciona de entre los fenatos de sodio y de potasio.

5 4.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado por el hecho de que la reacción de carboxilación se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura comprendida en el intervalo de 20° a 30°C.

10 5.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el fenato alcalino se emplea en concentraciones con respecto al disolvente, de al menos 0,2 moles de fenato por cada litro de disolvente, y preferiblemente de 1 a 2 moles por cada litro de disolvente.

15 6.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el disolvente empleado se selecciona preferiblemente entre dimetilformamida y N-metil-pirrolidona.

20 7.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el contenido de agua en el disolvente se mantiene sin sobrepasar un valor de 0,1% en peso.

25 8.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que tanto el disolvente como el fenol se extraen

25.8.72.

406823



con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a partir de la masa de reacción carboxilada.

5 9.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que se emplea preferiblemente HCN en un exceso en peso de aproximadamente 20% con respecto a la cantidad teórica requerida para obtener cianhidrinas a partir de la mezcla de las sales alcalinas del ácido 3-cetoglutárico y del ácido aceto-acético.

10 10.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que la cianuración se lleva a cabo preferiblemente sobre una masa de reacción que tiene una concentración mayor de 10% en la sal alcalina del ácido 3-cetoglutárico con respecto al disolvente acuoso.

15 11.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que la cianuración se lleva a cabo sobre la masa de reacción suspendida en el disolvente acuoso.

20 12.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que la hidrólisis se lleva a cabo preferiblemente con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado en un exceso en peso de aproximadamente 20% con respecto al álcali y al nitrógeno presentes.

25 13.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el

406823

19



hecho de que el ácido cítrico se separa del ácido citramá-  
lico, contenido como sub-producto en la masa de reacción,  
por precipitación selectiva de la sal de un metal alcalino-  
térreo, seleccionado preferiblemente de entre calcio, bario,  
5 y cadmio.

14.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera  
de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el  
hecho de que el ácido cítrico se separa del ácido citramá-  
lico, presente como sub-producto en la masa de reacción,  
10 por precipitación selectiva del ácido cítrico, junto con  
el ion  $SO_4^{=}$  presente, con sales de calcio, recuperándose  
finalmente el ácido cítrico de acuerdo con las técnicas  
conocidas.

15.- Un procedimiento para la preparación de áci-  
do cítrico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede, y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P.A.

19 SET. 1972

Alfredo de Eizaburu  
Paseo de la Castellana

MJP/

25.8.72.