

417686



P.- 55.180

OP/EL/3 Case A

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en España

por VEINTE años

Int. Cl. C07C

A nombre de ASAHI KASEI KOGYO KASBUSHIKI KAISHA

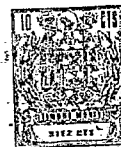
entidad japonesa

establecida en No. 25-1, 1-chome, Dojima-hama-dori,
Kita-ku, Osaka-city, Osaka, Japón

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN UN PROCEDIMIENTO PARA LA
PREPARACION DE PRECURSORES DE METIONINA"

(Clase Internacional C07c)

417686



Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de precursores de metionina incluyendo principalmente la 5-(5-metilmercaptoetil)-hidantoína (denominada en lo sucesivo "5-MH"). Más particularmente, este invento se refiere a una mejora en un procedimiento para la preparación de precursores de metionina a partir de acroleína que comprende hacer reaccionar acroleína, metilmercaptano, ácido cianhídrico y una composición que es una fuente de amoníaco o ion amonio y una fuente de dióxido de carbono o ion carbonato en presencia de un disolvente orgánico con lo cual se forman precursores de metionina que contienen 5-MH como principal producto de reacción, caracterizado porque los reactivos son empleados cada uno en la forma de una fase líquida, introducida continuamente bajo presión en una zona de reacción mantenida a una temperatura de 40 a 200°C y una presión superior a la atmosférica, y hechos reaccionar a dicha temperatura en fase líquida homogénea, permitiendo así que sean continuamente preparados los precursores de metionina.

El procedimiento de este invento hace posible realizar la preparación de los precursores de metionina que contienen 5-MH como principal producto de reacción prontamente en fase líquida homogénea, y por lo tanto, la preparación de metionina con elevado rendimiento y



con facilidad a escala industrial puede alcanzarse mediante el procedimiento de este invento.

La 5-MH, uno de los precursores de la metionina, ha sido preparada hasta el presente, como un producto intermedio que conduce a la metionina, por calentamiento del β -metilmercaptopropionaldehído (denominado en lo sucesivo " β -MA") con una combinación de ácido cianhídrico o un cianuro de metal alcalino y una composición que es una fuente de amoníaco o ion amonio y una fuente de dióxido de carbono o ion carbonato, tal como carbonato de amonio o bicarbonato de amonio, en un recipiente de reacción mantenido a aproximadamente 50°C. Sin embargo, de acuerdo con tal método discontinuo efectuado a bajas temperaturas bajo presión atmosférica, tarda, por ejemplo, más de 5 horas para completar la reacción. Además, durante la reacción se evapora ácido cianhídrico con otros gases desde el recipiente de reacción. Por consiguiente, debe de disponerse de enormes equipos de cierre hermético para la seguridad de la operación.

Los autores del presente invento han propuesto ya nuevos procedimientos para la preparación de metionina que comprenden formar precursores de metionina incluyendo principalmente la 5-MH y luego hidrolizar los precursores. Por ejemplo, se ha propuesto un procedimiento

417686



5 para preparar metionina que comprende obtener un producto intermedio de metionina tal como 5-MI por una reacción de una etapa de acroleína, metilmercaptano, ácido cianhídrico y un agente formador del anillo de hidantoina tal como carbonato de amonio, que se efectúa en un disolvente y luego hidrolizar el producto intermedio para así formar la metionina (véase, la solicitud de patente de EE.UU. Número de Serie 169.495).

10 En estos procedimientos, dado que el agente formador del anillo de hidantoina tal como el carbonato de amonio sólido es insoluble en un disolvente a presión atmosférica, el sistema de reacción comprende, en la etapa inicial de la reacción, dos fases, es decir, una fase sólida y una fase líquida, y esta fase heterogénea se
15 convierte en una fase homogénea durante el transcurso de la reacción. Sin embargo, se requiere un tiempo considerable para tal conversión de fase. Por consiguiente, no solamente la eficacia de la producción es extremadamente baja sino que también es difícil efectuar esta reacción
20 de una manera continua. Se ha efectuado una investigación adicional con vistas a superar este inconveniente y se ha desarrollado un procedimiento en el cual el agente formador del anillo de hidantoina insoluble en un disolvente orgánico bajo presión atmosférica, por ejemplo el carbonato de amonio se trata a presión superior a la atmosférica con lo cual es posible que la reacción se efectue
25 en fase líquida homogénea.

22.9.73

417686



Basado en los descubrimientos anteriores, los autores del presente invento han proseguido sus investigaciones con vistas a desarrollar un procedimiento más industrialmente ventajoso para preparar continuamente productos intermedios que conduzcan a la metionina tal como la 5-(β -metilmercaptoetil)-hidantoína. Como resultado de esto, los autores del presente invento han llegado ahora al procedimiento de este invento en el cual la reacción de formación del anillo de hidantoína en una etapa empleando acroleína se efectúa introduciendo continuamente bajo presión los reactivos cada uno en la forma de fase líquida en una zona de reacción mantenida a 40-200°C bajo una presión superior a la atmosférica y haciendo reaccionar los reactivos a dicha temperatura en fase líquida homogénea.

Dado que la reacción de formación del anillo de hidantoína se realiza en la fase homogénea el procedimiento de este invento puede alcanzar varias ventajas industriales, tales como un acortamiento del tiempo de reacción, una elevación del rendimiento de producto, y una mejora en la pureza del producto, con respecto a las técnicas convencionales.

Los aspectos y ventajas del presente invento se comprenderán por los expertos en la técnica de la siguiente descripción detallada y de los dibujos que se

417686



acompañan en los cuales:

La Figura 1 es un diagrama que ilustra una forma de un aparato para ser usado en la realización del procedimiento del presente invento; y

5 Las Figuras 2 a 6 son diagramas que ilustran modos preferidos de las alimentaciones de las materias primas al reactor, que son empleados al llevar a la práctica el presente invento.

10 En dichas Figuras 2 a 6 las diversas letras que figuran en las mismas tienen los significados siguientes:

- A = ACL (1 M)
B = HCN (1,3 M)
C = $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1,34 M% referido a ACL)
15 D = mezcla en MeOH (0,5 l)
E = $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (3M) en MeOH (1,5 l)
F = CH_3SH (1,1M)
G = mezcla
H = Reactor
20 I = ACL (1M)
J = HCN (1,1M)
K = $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1,30M% referido a ACL)
L = mezcla en CH_3CN (0,5 l)
M = $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ en MeOH (1,0 l)
25 N = CH_3SH (1,1M) en CH_3CN (0,5 l)



O = Reactor
 P = ACL (1 M) en MeOH (0,25 l)
 Q = HCN (1,1M) en MeOH (0,25 l)
 R = $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (3M) en MeOH (1,5 l)
 5 S = CH_3SH (1,1M)
 T = mezcla
 U = Reactor
 V = ACL(1M) en DMF (0,5 l)
 X = HCN (1,1M) en piridina (0,5 l)
 10 Y = NH_3 (3M) en DMF (5,5 l)
 Z = CO_2 (3M), inyección por soplado de gas
 A' = CH_3SH (1,1M) en piridina (0,5 l)
 B' = Reactor
 C' = ACL (1M) en MeOH (0,25 l)
 15 D' = $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (3M) en MeOH (1,5 l)
 E' = CH_3SH (1,1M)
 F' = mezcla
 G' = contacto
 H' = HCN (1,2M) en MeOH (0,25 l)
 20 I' = Reactor
 MeOH = metanol
 DMF = dimetilformamida

Es un requisito esencial para el procedimiento
 del presente invento que los reactivos, es decir, la
 25 acroleína, el metilmercaptano, el ácido cianhídrico y

417686



una composición que es una fuente de amoníaco o ion amonio y una fuente de dióxido de carbono o ion carbonato sean cada uno introducidos en la forma de una fase líquida en una zona de reacción de modo que la reacción puede efectuarse en fase líquida homogénea. Para alcanzar este requisito, dicho reactivo puede emplearse en la forma de una solución homogénea en un disolvente orgánico. A este respecto, sin embargo, ha de advertirse que puesto que, de los reactivos, la acroleína, el metilmercaptano y el ácido cianhídrico son líquidos, pueden ser introducidos como tales en el reactor o en el recipiente de reacción. En cuanto a la composición que es una fuente de amoníaco o ion amonio o dióxido de carbono o ion carbonato (denominada en lo sucesivo "composición de AMCA") tal como el carbonato de amonio, el bicarbonato de amonio, el carbamato de amonio y una mezcla de amoníaco y dióxido de carbono gaseoso, es alimentada necesariamente, en el recipiente de reacción en la forma tal como es convertida a solución homogénea en un disolvente orgánico.

Como disolvente orgánico que ha de usarse para la preparación de las soluciones de las materias primas o reactivos, puede ser empleado cualquiera de los disolventes orgánicos que no se descompone durante el transcurso de la reacción y que son inertes para la reac-



ción. Ejemplos de estos disolventes orgánicos incluyen disolventes comunes tales como alcoholes, éteres de alcoholes, nitrilos, nitroalcanos, amidas, aminas, éteres, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados y similares.

5 En particular son preferidos los alcoholes alifáticos inferiores, los nitrilos alifáticos inferiores, los nitroalcanos, los éteres de alcohol, los dialcohilsulfóxidos, las dialcoholformamidas, las dialcoholacetamidas, las hexaalcoholfosforamidas, las aminas cíclicas y similares

10 res porque pueden obtenerse buenos resultados cuando se emplean estos disolventes. Ejemplos ilustrativos de estos disolventes preferidos son el metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, terc-butanol, n-butanol, etilenglicol, acetonitrilo, propionitrilo, malononitrilo, succinonitrilo,

15 lo, eter monometílico de etilenglicol, nitrometano, nitroetano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, piridina y similares.

La explicación detallada de la operación del procedimiento de esta invención se da a continuación más

20 adelante. La acroleína (denominada en lo sucesivo "ACL") se alimenta al recipiente de reacción después de dilución con un disolvente orgánico o sin dilución.

Como se ha establecido anteriormente, una composición de AMCA, tal como carbonato de amonio, que se

25

417686



emplea como agente formador del anillo de hidantoina y como catalizador en el procedimiento del presente invento para preparar continuamente precursores de metionina, se alimenta necesariamente en el recipiente de reacción en la forma tal como es convertida en una solución homogénea en un disolvente orgánico. La formación de tal solución puede conseguirse por calentamiento de la composición de AMCA a una temperatura que sobrepase el punto de descomposición de la misma junto con un disolvente orgánico bajo condiciones herméticas. Especialmente cuando se emplea metanol como disolvente orgánico para preparar una solución homogénea de carbonato de amonio, puede obtenerse una solución altamente concentrada que contiene carbonato de amonio en una cantidad tan grande como aproximadamente 30 g por cada 100 ml de metanol. La cantidad máxima de carbonato de amonio soluble en 100 ml de agua es aproximadamente 20 g. Por consiguiente, el procedimiento de este invento capaz de alimentar carbonato de amonio a una concentración más elevada es industrialmente ventajoso respecto al método convencional en el cual el β -metilpropionaldehído es convertido en hidantoina en una solución acuosa empleando carbonato de amonio.

El metilmercaptano y el ácido cianhídrico se alimentan al recipiente de reacción después de dilución



con un disolvente orgánico o sin dilución.

Se desea que, antes que la reacción de formación del anillo de hidantoina en una sola etapa, la ACL no se haga reaccionar con el ácido cianhídrico, el carbonato de amonio y el metilmercaptano y no se produzca reacción entre estos reactivos. Por consiguiente, se desea que al menos se empleen dos depósitos para las materias primas. En general, es necesario cargar el metilmercaptano en un depósito para el carbonato de amonio o proporcionar otro depósito para el metilmercaptano.

Cualquier recipiente de reacción de tipo depósito o recipiente de reacción tubular puede emplearse en el procedimiento de este invento. Las soluciones de los reactivos se alimentan a los recipientes de reacción separadamente desde dos, tres o cuatro depósitos. Más específicamente, la alimentación de las materias primas puede conseguirse mediante diversos métodos o modos. Por ejemplo, como se muestra en las figuras 2 a 6, puede emplearse preferiblemente;

(a) un método en donde una solución de una mezcla de ACL y ácido cianhídrico en un disolvente orgánico (a la solución se añade una pequeña cantidad de carbonato de amonio como estabilizador) es alimentada desde un depósito de mezcla y una solución obtenida disolviendo metilmercaptano en una solución homogénea de carbonato

417686



de amonio en un disolvente orgánico es alimentada desde otro depósito de mezcla. En este método, una mezcla de ACL y ácido cianhídrico puede ser empleada como tal, en lugar de la solución de los mismos en un disolvente orgánico. (Ejemplos 1 y 2).

(b) un método en donde una solución de una mezcla de ACL y ácido cianhídrico en un disolvente orgánico (a la solución se añade una pequeña cantidad de carbonato de amonio como estabilizador) es alimentada desde un depósito de mezcla, una solución de carbonato de amonio en un disolvente orgánico es alimentada desde otro depósito y una solución de metilmercaptano en un disolvente orgánico es alimentada desde todavía otro depósito. En este método, una mezcla de ACL y ácido cianhídrico, y metilmercaptano, puede ser empleada como tal, en lugar de la solución de una mezcla de ACL y ácido cianhídrico y la solución de metilmercaptano, respectivamente. (Ejemplo 3).

(c) un método en donde una solución de ácido cianhídrico en un disolvente orgánico se alimenta desde un depósito, una solución de ACL en un disolvente orgánico se alimenta desde otro depósito y una solución obtenida disolviendo metilmercaptano en una solución homogénea de carbonato de amonio en un disolvente orgánico se alimenta desde todavía otro depósito. En el método

417686



todo, alternativamente, el ácido cianhídrico y la ACL pueden emplearse como tales. (Ejemplo 4).

(d) un método en donde el ácido cianhídrico, la ACL, el carbonato de amonio y el metilmercaptano se alimentan separadamente, cada uno en la forma de una fase homogénea en soluciones en disolventes orgánicos, en el recipiente de reacción desde cuatro depósitos diferentes. En este método, alternativamente, el ácido cianhídrico, la ACL y el metilmercaptano pueden ser empleados como tales. (Ejemplo 5).

(e) un método en donde una solución de ácido cianhídrico en un disolvente orgánico, una solución de ACL en un disolvente orgánico y una solución obtenida disolviendo metilmercaptano en una solución homogénea de carbonato de amonio en un disolvente orgánico se ponen en contacto continuamente unas con otras a temperatura ambiente justamente antes del recipiente de reacción, y luego se alimentan continuamente al recipiente de reacción. En este método, alternativamente, el ácido cianhídrico y la ACL pueden ser empleados como tales. (Ejemplos 6 y 7).

La relación molar de ácido cianhídrico a ACL se encuentra preferiblemente dentro del intervalo de 1,0 a 1,5. La relación molar de composición de AMCA que sirve como agente formador del anillo de hidantoina, tal

417686



5 como carbonato de amonio, a ACL se encuentra preferible-
mente dentro del intervalo de 1,0 a 4,0 en el cual los
moles de la composición de AMCA se expresan en término
de cada uno de los ingredientes de amoníaco y dióxido
de carbono que se encuentran en la composición. Se pre-
fiere emplear metilmercaptano en una cantidad tal que
la relación molar de metilmercaptano a ACL se encuentre
dentro del intervalo de 1,0 a 1,5. Se obtienen resulta-
dos mejores empleando el disolvente orgánico en una can-
10 tidad de 0,5 a 10 litros por cada mol de ACL.

Se prefiere que la reacción se efectúe a tem-
peraturas que oscilan entre 40 y 200°C, especialmente
desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150°C.
La reacción se efectúa bajo una presión superior a la
15 atmosférica. Como resultado de estudios intensivos, fue
confirmado que la reacción puede efectuarse a una pre-
sión autógena. Sin embargo, en vista de la facilidad
de la operación y con el fin de mantener un tiempo de
reacción constante, se prefiere que una presión de 2
20 kg/cm² o más, preferiblemente 2 a 5 kg/cm² se añada a
tal presión autógena mediante el empleo de un gas inerte
tal como nitrógeno gaseoso. Cuando la reacción se efectúa
bajo tal presión elevada, el ácido cianhídrico y el me-
tilmercaptano que son venenosos no se evaporan, y por
25 lo tanto, no es necesario que se disponga en el sistema



de reacción un equipo para la eliminación de tales sustancias venenosas. Por consiguiente, el procedimiento puede realizarse con ventajas industriales. El tiempo de reacción, es decir el tiempo de permanencia de la mezcla de reacción en el recipiente de reacción, es preferiblemente 5 a 120 minutos. El procedimiento de este invento es también industrialmente ventajoso en este punto, dado que la reacción es de una fase líquida homogénea, la reacción puede conseguirse en un tiempo más corto que en los métodos convencionales. Dado que se mantiene una presión elevada en el recipiente de reacción es necesario introducir las soluciones de materia prima en el recipiente de reacción por medios apropiados y deben estar provistos medios adecuados de modo que la mezcla producto de la reacción pueda ser retirada continuamente de la salida del recipiente de reacción hasta una zona de presión más baja, por ejemplo, una zona de presión atmosférica.

Los cristales de 5-MH pueden ser aislados por concentración y recristalización de las mezclas de reacción así formadas. Bajo algunas condiciones de reacción, además del 5-MH, se forman otros precursores de la metionina tales como α -ureido- γ -metiltiobutilamida. En este caso, dichos precursores pueden ser aislados similarmente en la forma de cristales por concentración y recristalización. La metionina puede ser obtenida con un

417686



rendimiento elevado eliminando el disolvente y las materias primas que no han reaccionado de la mezcla de reacción mediante destilación e hidrolizando el residuo.

5 Una realización del procedimiento de este invento será ilustrada con referencia a la figura 1 que muestra un diagrama que ilustra una forma de un aparato para usar al llevar a la práctica el procedimiento de este invento. Más específicamente, la figura 10 1 ilustra una realización en donde la reacción de fase líquida homogénea que emplea solución de ACL en un disolvente orgánico se lleva a cabo mediante alimentación de una solución de una mezcla de ACL y ácido cianhídrico en un disolvente orgánico de un depósito hasta un reci- 15 piente de reacción continua y una solución homogénea de carbonato de amonio en un disolvente orgánico a la cual ha sido añadido metilmercaptano se alimenta desde otro depósito hasta el recipiente de reacción continua.

20 Una mezcla de ACL y ácido cianhídrico y un disolvente orgánico, por ejemplo metanol, se introduce respectivamente en un mezclador 3 a través de las tuberías 1 y 2. Al ácido cianhídrico ha sido añadido una pequeña cantidad de carbonato de amonio. Se forma una solución homogénea en el mezclador 3. Por otra parte, 25 una solución homogénea de un agente formador del anillo

417680



de hidantoina tal como carbonato de amonio en un disolvente orgánico tal como metanol que se obtiene calentando bajo una presión superior a la atmosférica el agente formador del anillo de hidantoina, por ejemplo, carbonato de amonio y el disolvente orgánico, por ejemplo metanol, es introducida desde una tubería 4 en un mezclador 6 en el cual la solución homogénea se mezcla con el metilmercaptano introducido desde una tubería 5.

Las soluciones homogéneas de los mezcladores 3 y 6 se introducen separadamente bajo presión en un recipiente de reacción 9 por medio de bombas dosificadoras 7 y 8, respectivamente. Cualesquiera recipientes de reacción de tipo columna, tubulares y de tipo depósito puede ser usado como recipiente de reacción 9 pero es importante que se consiga una mezcla suficiente de las dos soluciones en el recipiente de reacción 9. La temperatura de la mezcla de reacción así introducida en el recipiente de reacción se eleva prontamente hasta la temperatura de reacción prescrita, por calentamiento externo, y se hace permanecer en el recipiente de reacción mantenido a la temperatura de reacción durante un período de tiempo previamente determinado para completar la reacción. En el recipiente de reacción, transcurre la reacción en fase líquida homogénea, que es uno de los aspectos de este invento y se forma un precursor de metionina

417686



tal como 5-MH. Se añade preferiblemente una presión de
2 a 5 kg/cm² a la presión autógena formada a la tem-
peratura de reacción por empleo de un gas inerte tal co-
mo nitrógeno gaseoso. Por los métodos anteriores, se
5 hace posible preparar un precursor de metionina tal
como 5-MH por un método que es ventajoso respecto a los
métodos discontinuos convencionales efectuados bajo
presión atmosférica en los siguientes puntos. Ilustra-
tivamente establecido, el tiempo de reacción puede ser
10 acortado grandemente, y ni se causan pérdidas ni existe
peligro por diseminación o escape de los reactivos du-
rante la elevación de la temperatura de la reacción.
Además, el rendimiento del producto y la pureza del
producto se mejoran grandemente. La mezcla de reacción
15 que ha permanecido durante el período prescrito de tiem-
po en el recipiente de reacción mantenido a la tempera-
tura de reacción prescrita se introduce en un refrige-
rante 10 en el cual se enfría hasta una temperatura
prescrita. Es ventajoso que el refrigerante sea del mis-
20 mo tipo de tubular o de columna que el recipiente de
reacción. La mezcla de reacción se introduce luego en
un depósito de reserva de líquido de reacción 11. La
mezcla de reacción así obtenida se somete a un tratamien-
to tal como el mencionado antes de obtener los crista-
25 les de 5-MH.



Este invento se ilustrará ahora con detalle con referencia a los ejemplos siguientes, pero el alcance de este invento no está limitado por estos ejemplos.

5

Ejemplo 1

El aparato de reacción se dispuso de tal manera como se muestra esquemáticamente en la figura 1. La acroleína (ACL) fue empleada como material de partida y el carbonato de amonio se usó como composición de AMCA. Una mezcla de ACL y ácido cianhídrico y metanol fue introducida en el mezclador 3 para formar una solución homogénea. Para el ácido cianhídrico, se había empleado carbonato de amonio en una cantidad de 1,34% en moles referida a ACL. Por otra parte una solución homogénea de carbonato de amonio en metanol y metilmercaptano fue introducida en el mezclador 6 para formar una solución homogénea. Este modo de alimentación de las materias primas se muestra esquemáticamente en la Figura 2. El recipiente de reacción se llenó con metanol y se mantuvo a la temperatura de reacción prescrita. Con el empleo de nitrógeno, la presión interna en cada uno de los dispositivos 9, 10 y 11 se mantuvo en 5 kg/cm². Fueron accionadas dos bombas dosificadoras y fue abierta una válvula de salida del depósito de reserva 11. Las soluciones anteriormente preparadas fueron alimentadas

10

15

20

25

417686



5 respectivamente en proporciones cuantitativas desde
los mezcladores 3 y 6 hasta el recipiente de reacción
mientras que se hacía tal ajuste que se podía alcanzar
la presión de reacción prescrita en el recipiente de
reacción. De esta manera se dejó transcurrir la reac-
10 ción. La mezcla de reacción fue recogida a intervalos
prescritos desde una abertura de toma de muestras l2.
Puesto que se confirmó que el 5-MH y otros precursores
de metionina estaban contenidos en la mezcla de reac-
10 ción, se efectuó la hidrólisis del líquido de reacción
(véase, por ejemplo, la solicitud de patente de EE.UU.
número de serie 141.567 y 169.495) y la eficacia de la
reacción de formación del precursor fue evaluada basán-
dose en el rendimiento de la metionina obtenida por es-
15 ta hidrólisis. La eficacia de la reacción fue evaluada
también de esta manera en los otros ejemplos que se dan
a continuación.

Condiciones de reacción:

20 Relación molar de ácido cianhídrico a ACL: 1,3
Relación molar de carbonato de amonio a ACL: 3,0
Relación molar de metilmercaptano a ACL: 1,1
Cantidad de metanol para una mezcla de 1 mol de ACL y
1,3 moles de ácido cianhídrico: 0,5 litros
Cantidad de metanol para 3 moles de carbonato de amo-
25 nio: 1,5 litros

22.9.73

417686



Temperatura de reacción: 80°C

Presión interna del recipiente de reacción: 13 kg/cm²

Tiempo de permanencia: 1,67 horas

Tiempo de operación total: 5,7 horas

5 Resultados de la operación (cambios en el rendimiento de metionina con el transcurrir del tiempo):

	<u>Tiempo de toma de muestra</u>	<u>Rendimiento de metionina</u>
	100 minutos	73,3 %
	220 minutos	79,8 %
10	280 minutos	84,5 %
	340 minutos	76,6 %

Ejemplo 2

Fueron repetidos sustancialmente los mismos métodos que en el Ejemplo 1, excepto que la ACL y el ácido cianhídrico fueron empleados como tales en lugar de la solución de la mezcla de ACL y ácido cianhídrico (a la cual había sido añadido una pequeña cantidad de carbonato de amonio) en metanol. Se obtuvieron sustancialmente los mismos resultados que en el Ejemplo 1.

20 Ejemplo 3

Una mezcla de ACL y ácido cianhídrico y acetonitrilo fue introducida en el mezclador 3 para formar una solución homogénea. Al ácido cianhídrico, se había añadido carbonato de amonio en una cantidad de 1,30 moles % referido a la ACL. Por otra parte, carbonato de amonio

417686



5 y metanol fueron introducidos en el mezclador 6. Metil-
mercaptano y acetonitrilo fueron introducidos en otro
mezclador (no representado) que estaba provisto en pa-
ralelo con los mezcladores 3 y 6. Las tres clases de
soluciones homogéneas así formadas fueron alimentadas
al recipiente de reacción desde tres mezcladores dife-
rentes, respectivamente. Este modo de alimentación de
las materias primas se representa esquemáticamente en
la figura 3. La reacción fue efectuada bajo las condi-
10 ciones siguientes para obtener los resultados mostrados
a continuación:

Condiciones de reacción:

Relación molar de ácido cianhídrico a ACL: 1,1
Relación molar de carbonato de amonio a ACL: 2,0
15 Relación molar de metilmercaptano a ACL: 1:1
Cantidad de acetonitrilo para una mezcla de un mol
de ACL y 1,1 mol de ácido cianhídrico: 0,5 litros
Cantidad de metanol para 2 moles de carbonato de
amonio: 1,0 litros
20 Cantidad de acetonitrilo por 1,1 moles de metilmer-
captano: 0,5 litros
Temperatura de reacción: 100°C
Presión interna del recipiente de reacción: 15 kg/cm²
Tiempo de permanencia: 1,3 horas
25 Tiempo total de operación: 6 horas

417686



Resultados de reacción (cambio en el rendimiento de metionina con el transcurrir del tiempo):

	<u>Tiempo de toma de muestra</u>	<u>Rendimiento de metionina</u>
	120 minutos	74,6 %
5	180 minutos	80,1 %
	240 minutos	83,5 %
	310 minutos	84,4 %
	360 minutos	84,5 %

Ejemplo 4

- 10 Una solución de ácido cianhídrico en metanol fue cargada en el depósito de mezcla 3 y una solución homogénea de carbonato de amonio en metanol fue cargada en el depósito de mezcla 6 junto con metilmercaptano, Estaba provisto otro depósito de mezcla y una solución
- 15 homogénea de ACL en metanol fue cargada en él. Estaba provista otra bomba dosificadora para alimentar la solución desde el depósito de mezcla últimamente mencionado hasta el recipiente de reacción. Las tres soluciones de reactivos fueron alimentadas simultáneamente y en propor-
- 20 ciones cuantitativas al recipiente de reacción. Este modo de alimentación de las materias primas está mostrado en la Figura 4. La reacción fue efectuada bajo las siguientes condiciones para obtener los resultados que se indican a continuación.
- 25 Condiciones de reacción:

22.9.73

- 23 -

417686



- Relación molar de ácido cianhídrico a ACL: 1,1
 Relación molar de carbonato de amonio a ACL: 3,0
 Relación molar de metilmercaptano a ACL: 1,1
 Cantidad de metanol por mol de ACL: 0,25 litros
 5 Cantidad de metanol por mol de ácido cianhídrico: 0,25
 litros
 Cantidad de metanol por 3 moles de carbonato de amo-
 nio: 1,5 litros
 Temperatura de reacción: 80°C
 10 Presión interna del recipiente de reacción: 14 kg/cm²
 Tiempo de permanencia: 1,65 horas
 Tiempo de operación total: 6 horas

Resultados de la reacción (cambios en el rendimiento de metionina con el transcurrir del tiempo):

15	<u>Tiempo de toma de muestra</u>	<u>Rendimiento de metionina</u>
	105 minutos	73,0 %
	150 minutos	81,5 %
	195 minutos	77,7 %
	240 minutos	81,5 %
20	285 minutos	81,5 %
	330 minutos	78,7m%

Ejemplo 5

- En un mezclador se introdujeron ACL y dimetil-
 formamida para formar una solución homogénea. Se intro-
 25 dujeron ácido cianhídrico y piridina en otro mezcla-
 dor para formar una solución homogénea. En una solución

417686



de amoníaco en dimetilformamida en otro mezclador fue
inyectado dióxido de carbono gaseoso para formar una so-
lución homogénea. Se introdujeron metilmercaptano y
piridina en otro mezclador adicional para formar una
5 solución homogénea. Las cuatro clases de soluciones ho-
mogéneas así formadas fueron alimentadas separadamente
al reactor desde los cuatro diferentes mezcladores. Es-
te modo de alimentación de las materias primas se repre-
senta esquemáticamente en la figura 5. La reacción se
10 efectuó bajo las condiciones siguientes para obtener los
resultados mostrados a continuación.

Condiciones de reacción:

- Relación molar de ácido cianhídrico a ACL: 1,1
- Relación molar de amoníaco a ACL: 3,0
- 15 Relación molar de dióxido de carbono a ACL: 3,0
- Relación molar de metilmercaptano a ACL: 1,1
- Cantidad de DMF para cada mol de ACL: 0,5 litros
- Cantidad de piridina para 1,1 moles de ácido cianhí-
drico: 0,5 litros
- 20 Cantidad de DMF para 3 moles de amoníaco: 5,5 litros
- Temperatura de reacción: 80°C
- Presión interna del recipiente de reacción: 10 kg/cm²
- Tiempo de permanencia: 1,58 horas
- Tiempo de operación total: 5 horas
- 25 Resultados de la reacción (cambio del rendimiento de me-

417686



tionina con el transcurrir del tiempo):

	<u>Tiempo de toma de muestra</u>	<u>Rendimiento de metionina</u>
	120 minutos	68,2 %
	180 minutos	73,5 %
5	240 minutos	75,0 %
	300 minutos	75,8 %

Ejemplo 6

En un mezclador se introdujeron ACL y metanol para formar una solución homogénea. En otro mezclador se introdujeron una solución de carbonato de amonio en metanol y metilmercaptano para formar una solución homogénea. En otro mezclador fueron introducidos ácido cianhídrico y metanol para formar una solución homogénea. Las tres clases de soluciones homogéneas así formadas fueron puestas en contacto continuamente unas con otras en un dispositivo mantenido a temperatura ambiente justamente antes del recipiente de reacción y luego fueron alimentadas continuamente al recipiente de reacción. Tal dispositivo para efectuar el contacto de los reactivos puede ser de un tamaño relativamente pequeño. Este modo de alimentación de los reactivos se representa esquemáticamente en la Figura 6. La reacción fue efectuada bajo las condiciones siguientes para obtener los resultados que se indican a continuación.

25 Condiciones de reacción:

417686



Relación molar de ácido cianhídrico a ACL: 1,2

Relación molar de carbonato de amonio a ACL: 3,0

Relación molar de metilmercaptano a ACL: 1,1

Cantidad de metanol por mol de ACL: 0,25 litros

5 Cantidad de metanol por 1,2 moles de ácido cianhídrico: 0,25 litros

Cantidad de metanol por 3 moles de carbonato de amonio: 1,5 litros

Temperatura de reacción: 80°C

10 Presión interna del recipiente de reacción: 12 kg/cm²

Tiempo de permanencia: 1,7 horas

Tiempo de operación total: 6,7 horas

Resultados de la reacción (cambio en el rendimiento de metionina con el transcurrir del tiempo):

15	<u>Tiempo de toma de muestra</u>	<u>Rendimiento de metionina</u>
	120 minutos	83,0 %
	165 minutos	78,9 %
	210 minutos	85,2 %
	265 minutos	86,1 %
20	305 minutos	88,5 %
	350 minutos	86,0 %
	400 minutos	86,7 %

Ejemplo 7

25 Se repitieron sustancialmente los mismos métodos que en el Ejemplo 6 excepto que la ACL y el ácido

417686



5 cianhídrico fueron empleados como tales, en lugar de la solución de ACL en metanol y la solución de ácido cianhídrico en metanol, respectivamente, y la cantidad de metanol por 3 moles de carbonato de amonio fue aumentada hasta 2,0 litros. Se obtuvieron sustancialmente los mismos resultados que en el Ejemplo 6.

10 Como puede deducirse de los resultados anteriores de los Ejemplos 1 a 7 en el procedimiento de este invento, efectuando la reacción de formación del anillo de hidantoina en fase líquida homogénea el tiempo de reacción puede acortarse y el rendimiento y la pureza de la metionina producida pueden ser altamente mejorados. Por lo tanto, el procedimiento de este invento puede alcanzar grandes ventajas industriales respecto
15 a las técnicas convencionales.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Japón, con fecha 9 de Agosto de 1.972, bajo el Número 47-79071, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.
20

25

22.9.73

417686



5

- REIVINDICACIONES -

10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

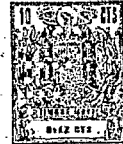
1ª.- Mejoras introducidas en un procedimiento para la preparación de precursores de metionina a partir de acroleína, que comprende hacer reaccionar acroleína, metilmercaptano, ácido cianhídrico y una composición que es una fuente de amoniaco o de ion amonio y una fuente de dióxido de carbono o ion carbonato en presencia de un disolvente orgánico con lo cual se forman precursores de metionina que contienen 5-MH como principal producto de reacción, caracterizadas porque la acroleína, el metilmercaptano, el ácido cianhídrico y la composición que es una fuente de amoniaco o ion amonio y una fuente de dióxido de carbono o ion carbonato se em-

20

25

MG
22.9.73

417686



plean cada una de ellas en la forma de una fase líquida,
continuamente alimentada bajo presión a una zona de
reacción mantenida a una temperatura de 40 a 200°C y
una presión superior a la atmosférica, y hechos reac-
5 cionar a dicha temperatura en fase líquida homogénea,
permitiendo así que sean preparados continuamente los
precursores de metionina.

2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, carac-
terizadas porque dicha composición que es una fuente de
10 amoniaco o ion amonio y una fuente de dióxido de carbo-
no o ion carbonato se emplea en la forma de una solución
homogénea en un disolvente orgánico.

3ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, carac-
terizadas porque al menos uno de dicha acroleina, dicho
15 ácido cianhídrico y dicho metilmercaptano se emplea en
forma de una solución homogénea en un disolvente orgáni-
co.

4ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, carac-
terizadas porque una mezcla de acroleina y ácido cian-
20 hídrico es alimentada desde una zona y una solución ob-
tenida por disolución de metilmercaptano en una solución
homogénea de la composición que es una fuente de amoniaco
o ion amonio y una fuente de dióxido de carbono o ion
carbonato en un disolvente orgánico es alimentada desde
25 otra zona.

ME
22.9.73



5ª.- Mejoras según la reivindicación 4ª, caracterizadas porque dicha mezcla de acroleína y ácido cianhídrico es alimentada en forma de una solución homogénea en un disolvente orgánico.

5 6ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque una mezcla de acroleína y ácido cianhídrico es alimentada desde una zona, una solución homogénea de la composición que es una fuente de amoníaco o ion amonio y una fuente de dióxido de carbono o ion carbonato en un disolvente orgánico es alimentada desde otra zona y el metilmercaptano es alimentado desde otra zona.

10

7ª.- Mejoras según la reivindicación 6ª, caracterizadas porque al menos una de dichas mezclas de acroleína y la solución de ácido cianhídrico y el metilmercaptano es alimentada en forma de una solución homogénea en un disolvente orgánico.

15

8ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque el ácido cianhídrico es alimentado desde una zona, la acroleína es alimentada desde otra zona y la solución obtenida por disolución del metilmercaptano en una solución homogénea de la composición que es una fuente de amoníaco o de ion amonio y una fuente de dióxido de carbono o ion carbonato en un disolvente orgánico es alimentada desde otra zona.

20

25

ME

229.73

417686



9ª.- Mejoras según la reivindicación 8ª, caracterizadas porque al menos uno de entre el ácido cianhídrico y la acroleína es alimentado en forma de una solución homogénea en un disolvente orgánico.

5

10ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque el ácido cianhídrico, la acroleína y el metilmercaptano son alimentados desde tres zonas diferentes, respectivamente y una solución homogénea de la composición que es una fuente de amoníaco o ion amonio y una fuente de dióxido de carbono o ion carbonato en un disolvente orgánico es alimentada desde otra zona.

10

11ª.- Mejoras según la reivindicación 10ª, caracterizadas porque al menos uno de entre ácido cianhídrico, acroleína y metilmercaptano es alimentado en forma de una solución homogénea en un disolvente orgánico.

15

12ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque el ácido cianhídrico, la acroleína y una solución obtenida por disolución de metilmercaptano en una solución homogénea de la composición que es una fuente de amoníaco o ion amonio y una fuente de dióxido de carbono o ion carbonato en un disolvente orgánico se ponen en contacto unos con otros a temperatura ambiente justamente antes de ser introducidos en la zona de reacción.

20

25

MGE

22.9.73

417686



13ª.- Mejoras según la reivindicación 12ª, caracterizadas porque al menos uno del ácido cianhídrico y la acroleína se ponen en contacto en forma de una solución homogénea en un disolvente orgánico.

5 14ª.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 13ª, caracterizadas porque la cantidad total de disolvente orgánico en el sistema de reacción se emplea en una cantidad de 0,5 a 10 litros por mol de acroleína.

10 15ª.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 13ª, caracterizadas porque dicho disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en alcoholes alifáticos inferiores, nitrilos alifáticos inferiores, nitroalcanos, éteres de alcohol, dialcohol-sulfóxidos, dialcoholformamidas, dialcoholacetamidas, 15 hexaalcoholfosforamidas y aminas cíclicas.

20 16ª.- Mejoras según la reivindicación 15ª, caracterizadas porque dicho disolvente orgánico es un miembro seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, terc-butanol, etilenglicol, acetonitrilo, propionitrilo, éter monomético de etilenglicol, nitrometano, nitroetano, dimetilformamida, dimetilacetamina, N-metilpirrolidina, dimetilsulfóxido, hexametil-fosforamida y piridina.

25 17ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, ca-

ME

22.9.73

417686



5 racterizadas porque dicha composición que es una fuente de amoníaco o ion amonio y una fuente de dióxido de carbono o ion carbonato es un miembro seleccionado del grupo que consiste en carbonato de amonio, bicarbonato de amonio, carbamato de amonio y una mezcla de amoníaco y dióxido de carbono.

10 18ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque el metilmercaptano se emplea en una cantidad de 1,0 a 1,5 moles por cada mol de acroleína.

15 19ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque dicha composición que es una fuente de amoníaco o ion amonio y una fuente de dióxido de carbono o ion carbonato, se emplea en una cantidad de 1,0 a 4,0 moles en términos de cada uno de amoníaco y dióxido de carbono presentes en dichas composiciones por cada mol de acroleína.

20 20ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque el ácido cianhídrico se emplea en una cantidad de 1,0 a 1,5 moles por cada mol de acroleína.

21ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque la zona de reacción se mantiene en una temperatura a 40 a 200°C.

22ª.- Mejoras introducidas en un procedimiento

ME 25

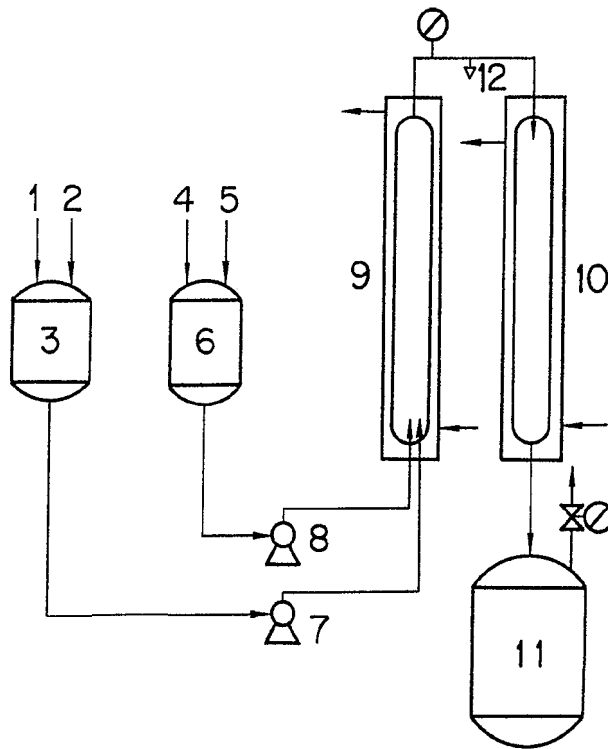
22.9.73

55/80

417686



FIG. 1



Amu



417686

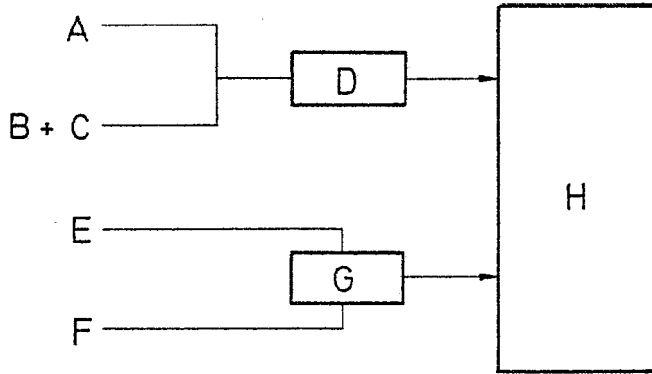


FIG. 2

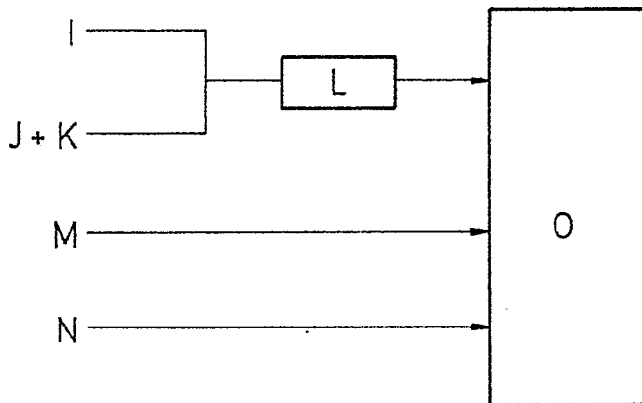


FIG. 3

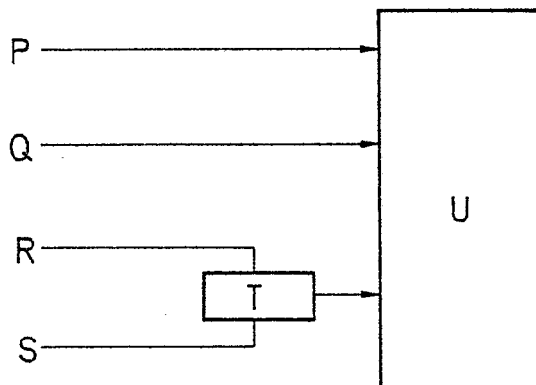


FIG. 4

Amu



FIG.5

417686

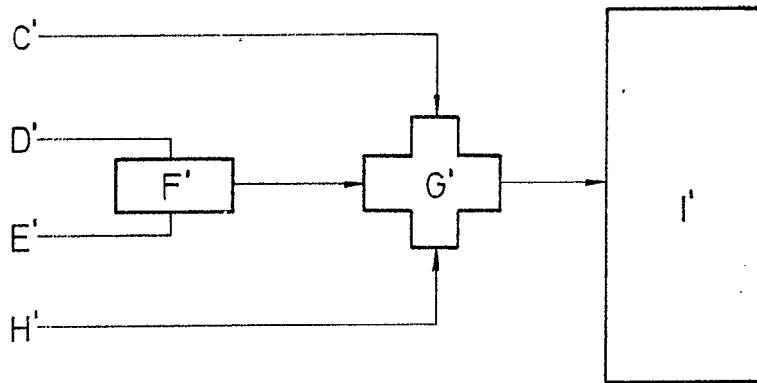
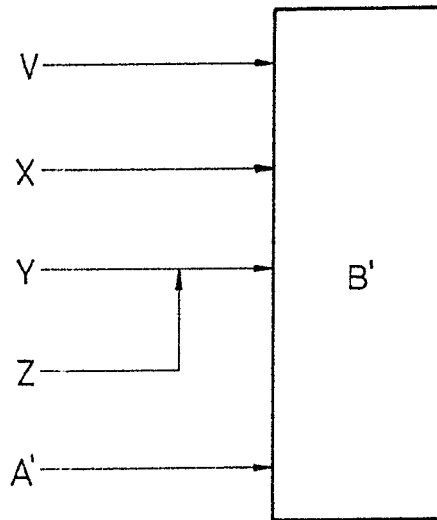


FIG.6

Handwritten signature or initials.