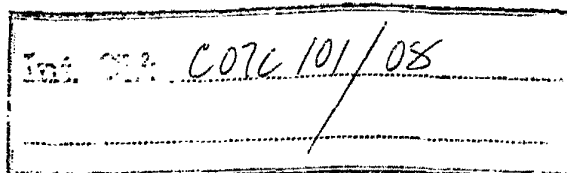




435.467



P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

Por "PROCEDIMIENTO Y DISPOSITIVO PARA LA SINTESIS CONTINUA DE ALANINA- β ", a favor de la firma alemana VEB JENAPHARM, domiciliado en 69 JENA (República Democrática Alemana).- Otto-Schott-Strasse.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

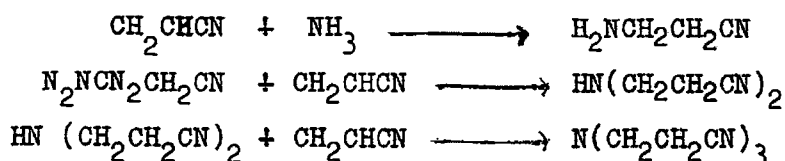
La invención se refiere a un procedimiento y dispositivo para la síntesis continua de alanina- β con alto rendimiento.

5. En los procedimientos generalmente usuales y económicamente adecuados, para la obtención de alanina- β se adiciona amoníaco anhidro o acuoso, bajo diversas condiciones de reacción, a acrilonitrilo, y el aminopropionitrilo- β así obtenido se hidroliza en alanina- β .

10. Es conocido que en la reacción de amoníaco y acrilonitrilo en aminopropionitrilo- β se desarrollen las siguientes rea-



cciones:



5. en la que la reacción de acrilonitrilo con aminopropionitrilo- β se desarrolla 20 veces más rápidamente que la reacción acrilonitrilo con amoníaco. Para la optimización del rendimiento en aminopropionitrilo- β es, por ello, importante la aplicación de un gran excedente de amoníaco. Los procedimientos de obtención que apliquen un excedente de amoníaco en forma de amoníaco anhidro sólo alcanzan rendimientos de hasta 35% en aminopropionitrilo- β , ya que, como se encontró posteriormente, es necesaria la presencia de agua para el desarrollo de la reacción.
10. Según una conocida forma de trabajo, se ponen en reacción acrilonitrilo y amoníaco anhidro a 30 °C. Con ello, sólo se obtienen rendimientos del 2 a 24% en aminopropionitrilo- β .
15. En otro trabajo, se encontró que temperaturas más altas favorecen la formación de aminopropionitrilo- β . Bajo adición de amoníaco concentrado anhidro, tanto a 33 °C a presión estándar como a 70 °C a presión elevada, se obtuvieron sólo rendimientos de 23 a 35%.
20. Por el contrario, la adición rápida de acrilonitrilo bajo la superficie de un excedente molar décuple en amoníaco anhidro, que previamente había sido calentado a 112 °C, en un tiempo de reacción de 2 a 5 minutos, seguido de una refrigeración intensiva, para impedir reacciones secundarias, produjo un rendimiento de 80% de aminopropionitrilo- β . El dispositivo empleado en esta forma de procedimiento consta
- 25.
- 30.



de dos bombas de hidrogenación a alta presión que descienden con ambos componentes de la reacción y que para la reacción estén mutuamente unidas. Después de acabada la reacción la mezcla reactiva obtenida es accionada para la refrigeración rápida por un refrigerador, en lo que el amoníaco vaporizado mediante la disociación favorece la refrigeración.

5. En otro procedimiento también discontinuo, se calienta amoníaco acuoso en un autoclave a 110 °C y se añade acrilonitrilo (relación molar de amoníaco: acrilonitrilo = 5:1); con esto, la temperatura sube a 118 °C. Después de 10 minutos se saca del autoclave la mezcla. Con esta forma de trabajo, se obtiene 72% de rendimiento en aminopropionitrilo- β .

10. En una síntesis continua a alta presión, bajo aplicación de amoníaco acuoso al 50% (relación molar amoníaco: acrilonitrilo 7:1), a temperaturas de 105 a 110 °C y con un tiempo de contacto de 1 a 2 minutos, se alcanza aproximadamente 80% de rendimiento en aminopropionitrilo- β . En el siguiente dispositivo de aplicación, se reúnen amoníaco previamente calentado y acrilonitrilo en un reactor de tubo por medio de bombas dosificadoras. La mezcla de reacción es enfriada en la última parte del reactor y, después de ello, distendida mediante una válvula, que garantiza una presión constante de 112 atm. (atü) en el sistema.

15. Los procedimientos citados poseen diversas desventajas. La utilización de amoníaco anhidro significa un esfuerzo considerable, que, por otra parte, sin embargo, sólo conduce a relativamente escasos rendimientos en aminopropionitrilo- β . Con adición de amoníaco acuoso a porcentajes de 25 a 28% y a una temperatura de reacción de 30 °C, también se obtienen sólo escasos rendimientos en aminopropionitrilo- β junto a mayores porciones de los subproductos indeseados, iminodipro



pionitrilo- β, β' y nitrilotripropionitrilo. Ambos procedimientos descritos, que trabajen con un excedente en amoníaco acuoso concentrado bajo presión, producen ciertamente al tos rendimientos en aminopropionitrilo- β , pero a causa de su modo de trabajo discontinuo tienen la desventaja de que, a tiempos de reacción muy cortos, se oponen tiempos considerables para la preparación de la operación.

5. La síntesis continua a alta presión trabaja con amoníaco acuoso al 50%, a una presión de 112 atm. (atü), lo que trae consigo un mayor esfuerzo técnico como, por ejemplo, la obtención y almacenamiento del amoníaco y la interpretación de los aparatos.

10. La hidrólisis del aminopropionitrilo- β en alanina- β - tiene lugar en algunas síntesis con ácidos clorhídrico, después de una duración de reacción de 18 horas a temperaturas de 90 a 115 °C, da un rendimiento en alanina- β de 82 a 91%. Se comprobó además que la reacción es extremadamente sensible frente a cambios de las condiciones de reacción. Los mejores resultados se consiguen cuando el nitrilo es dado a 15. 2,2, mol de ácido clorhídrico concentrado. El empleo de ácidos atenuados o un mayor excedente en ácido concentrado rebaja el rendimiento. La preparación de la alanina- β a partir de la solución ácido clorhídrica, producida en la hidrólisis ácido-clorhídrica, de hidrocloreuro de alanina- β y cloruro amónico ocurre o por neutralización con NH_3 , separación del NH_4Cl y precipitación de la alanina- β con metanol o por concentración en seco, absorción con alcohol, eliminación del NH_4Cl , separación definitiva de Cl mediante intercambio de aniones y precipitación de la alanina- β con metanol.

20. 25. 30. En otro procedimiento, se hidroliza aminopropionitrilo-



- con NaOH a temperaturas de 91 a 100 °C en el transcurso de 3,5 horas. La solución de alaninato- β -Na es dada en forma de NH_4^+ con intercambio de cationes. De la alanina- β y del desarrollo acuoso conteniendo NH_3 , se obtiene alanina- β mediante evaporación con un rendimiento aproximado de 97%. En otro procedimiento, se hidroliza aminopropionitrilo- β con hidróxido octahidrato de bario y se separa el Ba como carbonato de bario. El rendimiento en alanina- β es del 90%. Las desventajas de los procedimientos conocidos para la hidrólisis de aminopropionitrilo- β en alanina- β residen en su modo de trabajo discontinuo y en los tiempos de reacción muy largos. En el resultado de la hidrólisis con ácido clorhídrico, hidróxidos alcalinos o hidróxidos alcalinotérreos se obtiene la sal correspondiente de la alanina- β de forma que es necesario en estos casos otro paso adicional para convertir la sal en el aminoácido libre. Para evitar este paso, en otra forma de trabajo, la reacción de aminopropionitrilo- β con amoníaco acuoso al 28% a 200 °C durante cuatro horas se convierte en alanina- β . Con esto, a pesar del largo tiempo de reacción, se obtiene sólo un 20% de rendimiento en alanina- β .

- En otros procedimientos, NH_3 en presencia de carbonato amónico, NaOH o $\text{Ca}(\text{OH})_2$ a temperaturas de 150 a 175 °C y presiones de 24 a 54 atm (atü) se convierte, en un paso, con acrilonitrilo en alanina- β . Aunque aquí queda suprimido el aislamiento del producto intermedio aminopropionitrilo-, estos procedimientos trabajan con tiempos de reacción de 4 a 8,5 horas con rendimientos de sólo 33 a 35% en alanina- β .

- Como ya se ha dicho, en la reacción de acrilonitrilo y amoníaco y consiguiente hidrólisis en alanina- β surge como



subproducto indeseable ácido iminodipropion- β, β' , según el medio de hidrólisis aplicado, las sales correspondientes del ácido iminodipropion- β, β' .

- Para separar el ácido iminodipropion- β, β' de la mezcla de reacción, en un procedimiento se extrae la mezcla de alanina- β y ácido iminodipropion- β, β' con una solución alcohólica de alquilamina y se obtiene así alanina- β de 99,9% de pureza. La mezcla se mezcla en solución acuosa con un excedente de una alquilamina, preferentemente isopropilamina, y se pone a hervir bajo reflujo con agitación durante 1,5 horas. La amina excedente se destila al vacío y el residuo de la destilación se concentra en un jarabe. Después de adición de metanol, se agita la mezcla 16 horas a temperaturas ambiente y filtra la alanina- β cristalizada. Condición para esta forma de purificación es, sin duda, la presencia de ácido iminodipropion- β, β' libre, como ocurre en la hidrólisis, arriba descrita, de aminopropionitrilo- β con NH_4OH o en la síntesis de alanina- β en un paso a partir de acrilonitrilo y NH_3 . Otra desventaja es la necesidad de emplear varios pasos de procedimiento y la adición de la costosa isopropilamina, que debe recorgerse. Hay que mencionar todavía que ya en la fase intermedia de aminopropionitrilo-el iminodipropionitrilo- β, β' , surgido como subproducto, - puede separarse mediante destilación en forma conocida. A causa del alto punto de fusión (185 °C) y de la escasa estabilidad del aminopropionitrilo- β , sólo hace al caso una destilación en columna de vacío, que trae consigo un considerable esfuerzo técnico.

De acuerdo con la invención, para la resolución de esta tarea, se aplica un sistema de dos reactores de tubo. En la



- primera parte del primer reactor, se añade al amoníaco, por medio de una tobera, amoníaco acuoso al 25% a temperaturas de 100 a 150 °C. preferentemente 125 °C, previamente calentado, y acrilonitrilo en una relación cuantitativa molar de
5. 1:5 a 1:12, preferentemente 1:8. Además se encontró que con una velocidad de circulación de al menos 20 m/segundo; sólo tiene lugar un remezclado en las cercanías inmediatas del chorro de acrilonitrilo; en la parte restante domina sólo una corriente de tapón. Mediante estas condiciones, se
10. tienen cortos tiempos de mezcla de los componentes de la reacción frente a las altas velocidades de reacción y se garantizan altos rendimientos de aminopropionitrilo- β . En esta disposición, el tiempo de reacción es aproximadamente 1 minuto.
15. En el segundo reactor de tubo, a la solución amoniacal de reacción se añade NaOH al 45% en escaso excedente, proceso en el que la temperatura se eleva a 130-150 °C. Mediante una válvula de distensión se mantiene en todo el sistema una presión de 25 atm. Bajo estas condiciones de reacción,
20. el aminopropionitrilo- β se hidroliza en alalinato- de Na con un rendimiento de 98 a 100% en el muy corto tiempo de 2 minutos. Después de pasar la válvula de distensión, la solución de aleninato- β de Na se libera de amoníaco sobre una columna de destilación accionada con vapor strip, proceso en el que se recupera de nuevo 95% del amoníaco empleado para la síntesis.
25. Además se encontró que, hasta cierto grado, puede convertirse en alanina- β ácido iminodipropion- β, β' mediante altas concentraciones de amoníaco y elevadas temperaturas.
30. Además, la solución metanólica del iminodipropionato



- monosódico, producida en la purificación de la alanina- β o del alaninato- β de Na, se libera de metanol mediante destilación, y el residuo acuoso de la destilación, en una fase aparte del procedimiento, se calienta en el autoclave
5. con amoníaco acuoso al 25% 30 a 60 minutos a temperaturas de 150 a 190 °C, preferentemente 150 a 175 °C. En estas condiciones de reacción, se forma aproximadamente un 50% de alanina- β . La solución de la reacción se libera de amoníaco mediante destilación con vapor strip y se reúne con la
10. solución alcalina de hidrólisis de la fase alaninato- β de Na. Como esta transformación no se desarrolla ninguna reacción secundaria, la totalidad de ácido iminodipropion- β, β' , surgido como subproducto, se convierte en alanina- β , de forma que el rendimiento total en alanina- β asciende al 95%.
15. Los efectos técnicos-económicos pueden verse en que, mediante la disposición descrita y las condiciones de reacción posibles con esto, se alcanzan rendimientos totales en alanina- β de 95% aproximadamente. Mediante la realización continua de la síntesis, en un paso, de acrilonitrilo en
20. alaminato- β de Na. desaparece el utilizado aislamiento del producto intermedio aminopropionitrilo-B. Los tiempos de reacción muy cortos posibilitan un alto rendimiento de los componentes de las reacción respecto al volumen del reactor.
- La invención queda más aclarada a continuación mediante
25. los ejemplos siguientes:
- Ejemplo 1
- En la primera parte de un reactor de tubo, que, de acuerdo con la figura 1, funciona como termocambiodor de tubo envolvente 1, se calientan 19,5 l. de amoníaco acuoso al 25%
30. hora (= 4,42 Kg. NH_3 , 260 mol) a 127 °C. En la segunda par-



- te 2 del mismo reactor de tubo, se mezcla el amoníaco previamente calentado con 2,02 l. de acrilonitrilo/hora (=1,64 kg., 31 mol) a una velocidad de circulación de al menos 20 m/segundos por medio de toberas. Con esto, la temperatura de la mezcla asciende a 135 hasta 138 °C. En el segundo reactor de tubo 3, se añade por una tobera 2,24 l. de NaOH al 45% (=1,49 kg NaOH, 37 mol) a la mezcla de reacción escapada del primer reactor de tubo. Con esto, la temperatura de la mezcla sube todavía a 140-150 °C. En el conjunto total de los dos reactores de tubo se mantiene una presión constante de 25 atm mediante una válvula 4. Después de pasar esta válvula de distensión, la mezcla de reacción se evapora parcialmente mediante un termocambiator 5 y se introduce en una columna de rectificación de trabajo continuo 6.
5. En la cabeza de la columna se extrae amoníaco acuoso al 25% que puede utilizarse de nuevo inmediatamente en el proceso. El producto libre de amoníaco, que se extrae en el depósito de la columna, pasa por un refrigerador 7 y se enfría a temperatura ambiente. La solución enfriada, con H₂SO₄ al 70% bajo enfriamiento se lleva a un pH de 7,0 y, a continuación, se concentra en seco a presión standard. Los 5,2 kg de combustible sólido/hora así obtenidos se agitan intensamente con 5 a 6 kg de metanol durante 10 a 30 minutos a temperatura ambiente, se filtra el residuo y se lava con un poco de metanol. El residuo seco contiene 2,44 kg de Na₂SO₄ y 2,23 kg de alanina-β, lo que corresponde a un rendimiento de 81,0 %.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 2

- El producto libre de amoníaco obtenido de forma análoga al ejemplo, que se produce en el depósito de la columna, es re
- 30.



generado como sigue:

- La solución enfriada se lleva a un pH de 7,0 con vofati-
ta-intercambiadora de cationes KPS en forma- H^+ y se lava el
intercambiador con quintuple cantidad de agua. Desarrollo
5. y agua de lavar se unen y se condensan en seco a presión -
standar. Los 2,8 kg de combustible sólido/hora así obtenidos
se agitan intensamente con 5 a 6 kg de metanol 10 a 30 mi-
nutos a temperatura ambiente y se lavan con un poco de meta-
nol. El residuo seco contiene 2,23 kg de alanina- β con una
10. pureza de 99 a 100%.

Ejemplo 3

- El extracto metenólico obtenido en el ejemplo 1 ó 2 con un
contenido de 70 g de iminodipropionato monosódico/L se li-
bera de metanol mediante destilación con vapor de agua. En
15. la solución acuosa se introduce amoníaco bajo enfriamiento
hasta que la concentración de amoníaco es de 25%. La solu-
ción así obtenida se conduce a un autoclave y se calienta
una hora a 150 °C, en cuyo proceso la presión asciende a
24 o 25 atm (atü). Después de acabada la reacción, la solu-
20. ción contiene 50,3% de alanina- β respecto al iminodipro-
pionato monosódico empleado.

N O T A

Hecha la descripción del presente invento lo que sé de-
clara como no ejecutado ni practicado en España comprende
las reivindicaciones siguientes.

25. 1.- Procedimiento y dispositivo para la síntesis conti-
nua de alanina- β , caracterizado por el hecho de que la rea



- cción se realiza en un sistema de dos reactores de tubo, en el primer reactor se introduce amoníaco acuoso y se añade acrilonitrilo por medio de una tobera con una velocidad de circulación de al menos 20 m/segundos y en el segundo reactor
5. de tubo se introduce lejía de sosa acuosa para la solución de reacción amoniacal, en el sistema completo se mantiene una presión de al menos 20 atm y el producto de reacción - obtenido se libera del amoníaco, se neutraliza y se extrae con metanol con el fin de eliminar el iminodipropionato mono-
10. sódico que se presenta como subproducto.
- 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se calienta previamente una solución de amoníaco acuoso al 25% a temperaturas de 100 a 150 °C, preferentemente 125 °C.
15. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se añade al amoníaco acrilonitrilo en una relación molar de cantidad de 1:5 a 1:12, preferentemente 1:8.
- 4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracte-
20. rizado por el hecho de que en el segundo reactor se añade lejía de sosa al 45% en escaso excedente.
- 5.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracteri-
25. zado por el hecho de que el iminodipropionato sódico, subpro ducto originado como consecuencia de la reacción secundaria en la transformación de amoníaco con acrilonitrilo y des- pués de la hidrólisis con lejía de sosa, después de la sepa- ración en una fase aparte del procedimiento, se calienta en un reactor con amoníaco acuoso al 25% 30 a 60 minutos a tem- peraturas de 150 a 190 °C, preferentemente 150 a 175 °C, y
30. se transforma en alaninato- β de Na.



6.- Procedimiento, según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que la solución de reacción se reúne con la solución alcalina del hidrólisis de la fase alaninato- β de Na.

5. 7.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el primer reactor de tubo está formado de una parte (1) que funciona como termocambiador y en el que se calienta el amoníaco acuoso, de una segunda parte (2) en la que se mezcla el amoníaco previamente calentado por acrilonitrilo por medio de toberas, de un segundo reactor de tubo (3) en el que se hidroliza la mezcla reactiva con lejía acuosa de sosa, de una válvula (4) dispuesta para el mantenimiento constante de la presión, de un termocambiador (5) dispuesto para la vaporización de la mezcla de reacción, de una columna de rectificación (6) acompañada y de un refrigerador (7).

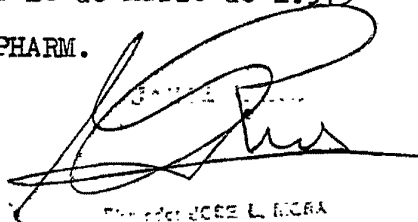
8.- Procedimiento y dispositivo para la síntesis continua de alanina- β .

20. Según se describe y reivindica en la presente Memoria que consta de 12 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, y una lámina de dibujo.

Madrid, a 10 de Marzo de 1.975

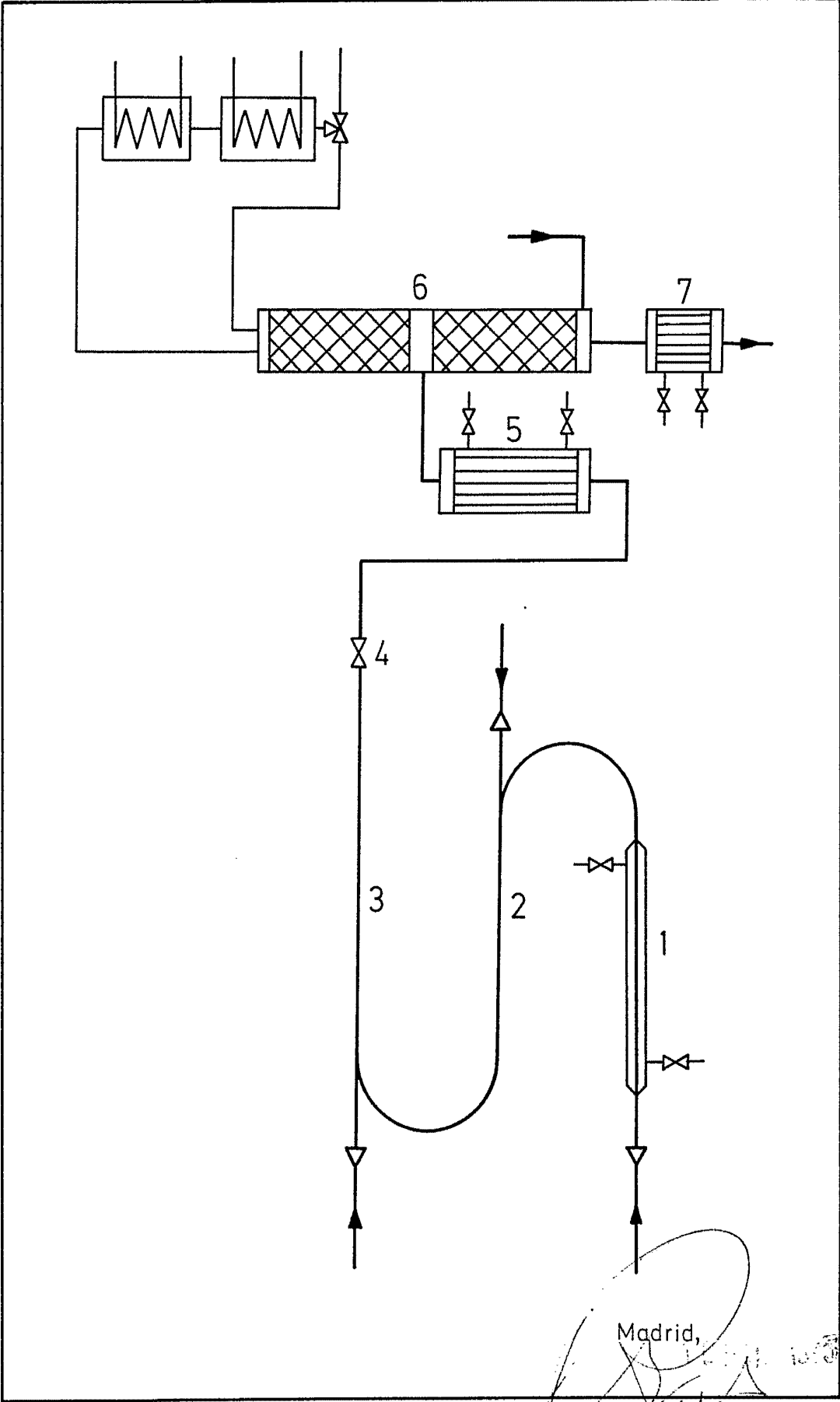
VEB JENAPHARM.

p.a.



JOSÉ L. MORA





Madrid, 1978