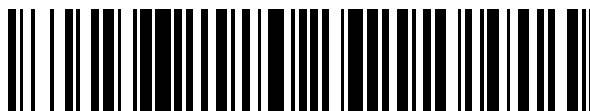


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 485 306**

51 Int. Cl.:

C07C 51/08 (2006.01)

C07C 323/52 (2006.01)

C07C 319/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2004** **E 04723559 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014** **EP 1611074**

54 Título: **Procedimiento para la producción de sal amónica de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico**

30 Prioridad:

09.04.2003 DE 10316110

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.08.2014

73 Titular/es:

EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)
Rellinghauser Strasse 1-11
45128 Essen, DE

72 Inventor/es:

WEIGEL, HORST;
WECKBECKER, CHRISTOPH y
HUTHMACHER, KLAUS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 485 306 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de sal amónica de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico.

Campo de la invención

La invención se refiere a un procedimiento para la producción de sal amónica del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico. En particular, la invención se refiere a un procedimiento alternativo para la producción de sal amónica del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico en el que tiene lugar la hidrólisis de 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo.

Antecedentes de la invención

Los aditivos de la alimentación que potencian la nutrición son un componente esencial de la nutrición animal hoy en día. Se usan para mejorar la utilización del suministro de nutrientes, estimular el crecimiento y fomentar la formación de proteínas. Uno de los aditivos más importantes de éstos es el aminoácido esencial metionina, que ocupa una posición destacada como aditivo de la alimentación en particular en la cría de aves de corral. En este campo, sin embargo, los denominados sustitutos de metionina o hidroxianálogo de metionina, (abreviado a MHA, por sus siglas en inglés) están ganando una creciente importancia, puesto que presentan propiedades estimuladoras del crecimiento similares a las del aminoácido conocido para este fin.

La forma racémica de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico es un sustituto de metionina que ha sido conocido durante largo tiempo, que se usa principalmente en nutrición animal, en particular en la cría de aves de corral, como un aditivo de la alimentación. Este MHA se usa en vez de metionina y mejora la utilización de proteína en la alimentación. Además, en la forma de su sal de calcio, también se usa de manera farmacéutica en el tratamiento de insuficiencia renal.

La producción industrial del MHA ya mencionado tiene lugar típicamente por reacción de 3-metiltiopropionaldehído con cianuro de hidrógeno para formar 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo (cianohidrina de MMP), que se hidroliza después en dos etapas para formar MHA. Una hidrólisis en dos etapas del nitrilo con cantidades estequiométricas de ácidos minerales fuertes, tal como ácido sulfúrico, por la etapa de la carboxamida, para formar MHA y la sal amónica del ácido mineral se describe en numerosas patentes (por ej., la patente europea EP 0 143 100 o la patente de EE.UU. 2745745A). En extracciones complejas con disolventes orgánicos y lavado a contracorriente del MHA en una fase acuosa, se separa el producto del ácido mineral, que se usa en exceso, y su sal de amonio. Se forman productos de desecho inorgánicos en cantidades considerables en este procedimiento.

Como una alternativa a la hidrólisis ácida, se han descrito procedimientos enzimáticos. En la patente internacional WO 96/09403, se describe una nitrilasa que puede hidrolizar los dos enantiómeros de cianohidrina de MMP para formar sal amónica de MHA racémica. Sin embargo, las enzimas se pueden obtener sólo con dificultad y su recuperación de la disolución de reacción es muy compleja. El problema de recuperar la enzima se resuelve en la patente internacional WO 02/00869 por el uso de gránulos que contienen enzima, insolubles en agua. Sin embargo, la producción de los gránulos que contienen enzima, es difícil, y la vida media de la actividad enzimática se proporciona en intervalos de hasta 70 horas. Se espera una actividad de duración significativamente más larga de un catalizador en un procedimiento económico.

En otra estrategia de síntesis, el nitrilo se hidroliza a la amida en una primera etapa y después la amida se hidroliza además a la sal de amonio de MHA. La patente internacional WO 02/070717 describe una nitrilo hidratasa, que saponifica de manera específica cianohidrina de MMP a amida de MHA. La hidrólisis de cianohidrina con la ayuda de un catalizador heterogéneo también se conoce. La producción de la correspondiente amida de ácido a partir de cianohidrina de acetona con dióxido de manganeso y un agente oxidante se describe en la patente europea EP 0 433 611. En la solicitud de patente publicada japonesa Hei 10-128113 de 1.998, se reivindica la producción de un óxido de manganeso catalíticamente activo, que cataliza la reacción de cianohidrina de MMP a la amida con selectividad muy alta. Sin embargo, también es posible aislar la amida en una hidrólisis de ácido sulfúrico de la cianohidrina. La patente internacional WO 01/60789 muestra que la amida de metionina y su hidroxianálogo se pueden hidrolizar con catalizadores que contienen titanio para formar la sal amónica de metionina o MHA. Aquí, sin embargo, existe la desventaja de una reacción en dos etapas, con dos catalizadores diferentes y un aislamiento del compuesto intermedio.

Finalmente, las patentes japonesas JP 03 093753 A y JP 03 093754 A se refieren a un procedimiento, en el que se hace reaccionar amida del α -aminoácido al correspondiente α -aminoácido por hidrólisis catalítica en presencia de al menos un tipo de un catalizador de óxido de metal seleccionado del grupo que comprende óxido de titanio, óxido de circonio y óxido de niobio o de al menos un tipo de un óxido de metal de material compuesto.

La principal forma comercial de MHA es una disolución acuosa muy concentrada. Durante el almacenaje, se forma un equilibrio a partir del compuesto monomérico con el MHA di-, tri- y oligomérico. Su efectividad como aditivo de la alimentación, comparado con metionina, se reduce además por la proporción de los compuestos de mayor peso molecular. Se sabe que las sales de MHA en forma sólida o disuelta son estables y no se forman compuestos de peso molecular superior.

Objeto de la invención

A la vista de la técnica anterior discutida en la presente, el objeto de la presente invención es encontrar un procedimiento económico, técnicamente simple, para la producción de una forma de MHA con alto valor nutricional, que evite, o al menos reduzca notablemente, las desventajas ya mencionadas asociadas a la producción y también al uso de hidroxianálogos de metionina conocidos.

A pesar del intenso trabajo para mejorar el procedimiento para la producción de MHA, no se conoce hidrólisis alcalina del grupo nitrilo de cianohidrina de MMP debido a que, en las condiciones de hidrólisis necesarias, tiene lugar preferentemente una reacción de vuelta al aldehído y a cianuro de hidrógeno. La presente invención se refiere a hidrólisis catalítica de cianohidrina para formar la sal amónica de MHA, en la que no se forma sal inorgánica como desecho y sólo se usa un catalizador para la reacción completa.

Sumario de la invención

Se ha encontrado que la hidrólisis de 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo se puede realizar con catalizadores adecuados de tal manera que la reacción para formar la sal amónica del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico tiene lugar sorprendentemente en una etapa del procedimiento, es decir en una sola etapa del procedimiento.

Descripción detallada de la invención

Son catalizadores adecuados para usar según la invención sólidos que contienen titanio, de los cuales los compuestos de titanio tales como nitrato de titanio o sulfato de titanio, pero especialmente dióxidos de titanio (TiO_2), son adecuados en particular. Se conoce el TiO_2 en diversas modificaciones del cristal, de las que la anatasa es la forma catalíticamente más activa. La actividad catalítica mejora además si hay algunas de las funciones óxido como hidróxido. Se puede usar anatasa en forma pura, pero también en una mezcla con rutilo u otros compuestos de metal, tales como óxidos de manganeso, molibdeno, niobio, vanadio o tungsteno o zeolitas o mezclas de dos o más de estos compuestos.

El catalizador se puede usar como un polvo, mezcla extruida o en una forma prensada, junto con un material de soporte tal como, por ejemplo, óxido de aluminio u óxido de circonio. La forma del catalizador es de trascendencia sólo minoritaria para su efectividad y se adapta a los requerimientos del diseño de planta.

Se sabe que la cianohidrina de MMP es inmisible con agua a temperatura normal. Sin embargo, su solubilidad en agua aumenta notablemente con una elevación de la temperatura, así una disolución acuosa saturada a 57°C ya contiene aprox., 25% de cianohidrina de MMP.

La reacción de hidrólisis en presencia de un catalizador que contiene titanio adecuado se realiza a una temperatura de entre 60°C y 190°C , preferiblemente a 70°C a 150°C . Con este propósito, es necesario que, a temperaturas por encima del punto de ebullición de la disolución, la reacción se realice en un recipiente de reacción resistente a la presión. La propia presión no tiene efecto sobre la reacción pero es necesaria a una temperatura de reacción por encima del punto de ebullición de la disolución y corresponde a la presión de vapor del líquido.

Dos moles de agua reaccionan con un mol de cianohidrina para formar la sal de amonio de MHA. Se usan dos moles de agua o agua en exceso. La proporción de cianohidrina en la mezcla con agua puede estar en el intervalo de 1 a 60% en peso, preferiblemente 3 a 40% en peso.

La hidrólisis, catalizada con compuestos de titanio, se puede realizar tanto de manera continua como de manera discontinua. Así, por ejemplo, la cianohidrina se puede bombear en una suspensión caliente del catalizador con agua o se puede hacer pasar una disolución precalentada de los dos agentes reaccionantes por un lecho fijo calentado con el catalizador. Son posibles otras soluciones técnicas.

La cantidad de catalizador usada depende de su actividad y las condiciones de reacción seleccionadas (temperatura, cantidad de agua) y de la manera en que se realice la reacción. Para conseguir tiempos de reacción cortos, es ventajoso seleccionar la mayor cantidad posible de catalizador. Así, por ejemplo, se puede emplear un catalizador en polvo con una superficie específica de $300 \text{ m}^2/\text{g}$ en una cantidad de 0,1 a más de 2 g por g de cianohidrina. Cuando se usa una mezcla extruida con una superficie específica de $45 \text{ m}^2/\text{g}$, la cantidad de catalizador requerida es 0,3 a 5 g por g de cianohidrina. La cantidad de catalizador no es crítica, pero influye principalmente en el tiempo de reacción requerido. El catalizador se puede usar varias veces.

A la terminación de la reacción, el catalizador sólido se separa de la disolución de reacción por procedimientos conocidos y se puede reutilizar, y se concentra la disolución hasta la concentración deseada, opcionalmente después de clarificar con carbono activado o se convierte en la sal cálcica de MHA con hidróxido de calcio.

Se puede formar una pequeña cantidad de metionina durante la hidrólisis, dependiendo de cómo se realice la reacción. Esta no se tiene que separar, puesto que presenta el mismo área de aplicación en nutrición animal.

En los siguientes ejemplos, se produjo la cianohidrina de MMP empleada a partir de MMP industrial con un contenido en agua de 1,6% por un procedimiento conocido por reacción con cianuro de hidrógeno y después se

estabilizó con ácido fosfórico. Una determinación del contenido usando HPLC proporcionó 96,5%.

Ejemplo 1

5 En un reactor a presión con un volumen libre de 250 ml, provisto de agitador, se ancló una cesta de metal que contenía 23,8 g de un dióxido de titanio extruido (d = 4 mm), Aerolyst 7708®, que está comercialmente disponible en Degussa AG. El catalizador constaba de una mezcla de anatasa y rutilo. Después de añadir 7,5 g de cianohidrina de MMP (96,5%) y 143 g de agua, se selló el reactor y se calentó a 120°C, con agitación. Después de 3 horas, la disolución ya no contenía cianohidrina, sino 5,7% en peso de sal amónica de MHA y 0,2% de amida de MHA.

Ejemplo 2

10 El reactor de presión usado en el ejemplo 1 se cargó con 22 g de un dióxido de titanio extruido (d = 1 mm), Aerolyst 7710® de Degussa AG, 15 g de cianohidrina de MMP y 135 g de agua. Después de agitación durante cinco horas a 130°C, se redujo la temperatura a 100°C y se retiró la disolución de reacción por un tubo sumergido. Se alimentaron después 10 g de cianohidrina de MMP y 90 g de agua y se calentó a 130°C con agitación. Después de 5,5 horas, la disolución ya no contenía cianohidrina, sino 11,1% en peso de sal amónica de MHA, 0,8% en peso de metionina y 0,1% en peso de amida de MHA.

Ejemplo 3

15 Se calentaron para hacer hervir a reflujo 15 g de cianohidrina de MMP, 135 g de agua y 24 g de dióxido de titanio en un recipiente de vidrio con un agitador y condensador de reflujo. El dióxido de titanio usado, FINNTi S140 de Kemira, está en forma de polvo y presenta una superficie de 250 a 350 m²/g. Después de 4,5 horas, se llevó a cabo enfriamiento y el catalizador se separó por filtración. La disolución de reacción contenía 11,2% en peso de sal amónica de MHA, 0,3% en peso de metionina, 0,4% en peso de amida de MHA y nada de cianohidrina.

20

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de sal amónica del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico por reacción de 3-metiltiopropionaldehído con cianuro de hidrógeno para formar 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo y posterior hidrólisis, en el que la hidrólisis catalítica del nitrilo a la sal amónica del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico se realiza en una sola etapa del procedimiento con dos moles o un exceso de agua por mol de 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo y en el que el catalizador es un sólido que contiene titanio y la temperatura está entre 60°C y 190°C.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se emplea un catalizador en la hidrólisis para la reacción total.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el sólido que contiene titanio contiene compuestos de titanio.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el sólido que contiene titanio es nitruro de titanio, sulfuro de titanio o dióxido de titanio.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el compuesto de titanio es dióxido de titanio.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el dióxido de titanio contiene la modificación del cristal de anatasa.
7. Procedimiento según la reivindicación 3 a 6, en el que el catalizador es un compuesto de titanio oxidico, en que algunas de las funciones óxido están presentes como hidróxido.
8. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que se usa una forma pura de anatasa o una mezcla de anatasa con rutilo u otros compuestos de metal como el catalizador.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que los otros compuestos de metal son óxidos de manganeso, molibdeno, niobio, vanadio o tungsteno o zeolitas o mezclas de dos o más de estos compuestos.
10. Procedimiento según la reivindicación 1 a 9, en el que a la terminación de la reacción, el catalizador se separa de la disolución de reacción y se reutiliza.
11. Procedimiento según la reivindicación 1 a 9, en el que el catalizador se usa en un procedimiento continuo.
12. Procedimiento según la reivindicación 1 a 11, en el que se usa un exceso de agua por mol de 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo.