

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 165**

51 Int. Cl.:

**C07C 319/20** (2006.01)

**C07C 319/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2012 E 12705634 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2678313**

54 Título: **Nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico estable al almacenamiento**

30 Prioridad:

**23.02.2011 US 201161445746 P**

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

**07.01.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BUSS, DIETER;  
STEURENTHALER, MARTIN;  
HASSELBACH, HANS JOACHIM;  
RINNER, MICHAEL R.;  
FONFE, BENJAMIN;  
KÖRFER, MARTIN y  
KRETZ, STEPHAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 526 165 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

Nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico estable al almacenamiento

5 Objeto de la invención es un nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico (MMP-CN) con muy buena estabilidad al almacenamiento, el cual se preparó a partir de 3-(metiltio)propanal (= metilmercaptopropionaldehído, MMP) y cianuro de hidrógeno (HCN), así como el procedimiento para su preparación. En particular, la invención describe un proceso para la preparación de MMP-CN estable al almacenamiento, conteniendo el producto, en relación con el MMP que no ha reaccionado, cantidades supra-estequiométricas de ácido prúsico.

10 2-hidroxi-4-(metiltio)butanonitrilo (MMP-cianhidrina) es un compuesto intermedio para la preparación de D,L-metionina y el análogo hidroxilo de metionina, ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico (MHA). Metionina es un aminoácido esencial que se emplea, entre otros, como complemento en alimentos para animales. MHA es un sustitutivo de metionina líquido con escasa biodisponibilidad.

15 Estado conocido de la técnica

A partir de MMP se puede preparar, mediante reacción con cianuro de hidrógeno (ácido prúsico), utilizando catalizadores adecuados, la MMP-cianhidrina (nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico). Catalizadores adecuados son, p. ej., piridina o trietilamina. Mediante hidrólisis de MMP-cianhidrina, p. ej., con ácidos minerales, se obtiene MHA. La metionina resulta por la reacción de MMP-cianhidrina con hidrógeno-carbonato de amonio con formación de hidantoína, la cual se puede saponificar con una base, p. ej., carbonato de potasio o hidróxido de sodio, tal como se describe, p. ej., en el documento US 4.518.801. La liberación de la metionina sucede con dióxido de carbono o ácido sulfúrico.

25 A partir de la patente US A 4 960 932, por ejemplo, es conocido preparar metionina según un procedimiento de cuatro etapas. En la primera etapa, la MMP-cianhidrina se prepara mediante adición de HCN a MMP, en presencia de trietilamina. La cantidad empleada de HCN corresponde a 1,05 moles en relación con la cantidad empleada de MMP. Después, la MMP-cianhidrina se hace reaccionar, en una segunda etapa, con amoníaco, con lo cual se forma el 2-amino-4-metiltio-butironitril que luego, en una tercera etapa, se hidroliza en presencia de una cetona y de un hidróxido de metal alcalino bajo formación de la metiltiobutiramida, la cual se saponifica finalmente para formar un metionato de metal alcalino.

30 En el caso de la preparación de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico (MHA), el 2-hidroxi-4-(metiltio)butironitrilo se obtiene mediante reacción de MMP y HCN en un medio que contiene piridina o una amina (véase la patente US A 2 745 745, columna 2, líneas 52 a 55). El HCN en exceso se separa únicamente por destilación, p. ej., en vacío. El 2-hidroxi-4-(metiltio)butironitrilo obtenido se hidroliza luego con ácido sulfúrico, con lo cual se forma directamente la amida de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico y, finalmente, el ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico. Un procedimiento similar se describe también en el documento EP A 330 527 A1 o bien en el documento US 4 912 257.

40 Además, en el documento WO 96/40631 A1 se describe la preparación de MMP-cianhidrina mediante la reacción de MMP con cianuro de hidrógeno en presencia de un catalizador de la reacción de adición adecuado. En dicho documento se encontró que triisopropanolamina, nicotinamida, imidazol, bencimidazol, 2-fluopiridina, poli-4-vinilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, picolina y pirazina pueden servir como catalizador de la reacción de adición para la preparación de MMP-cianhidrina. Además, también trialquilaminas con tres a dieciocho átomos de carbono en cada uno de los sustituyentes alquilo unidos al átomo de nitrógeno y aminas terciarias en las que al menos uno de los sustituyentes no hidrógeno unidos al átomo de nitrógeno contiene, conforme a la descripción anterior, un grupo arilo, sirven para catalizar la reacción entre MMP y cianuro de hidrógeno para formar MMP-cianhidrina.

50 Preferiblemente, en este caso, el cianuro de hidrógeno se emplea en un exceso molar de aproximadamente 2% referido al MMP.

Finalmente, el documento WO 2006/015684 A2 da a conocer un procedimiento para la preparación, en particular continua, de MMP o bien de MMP-cianhidrina, en el que en cada caso se utilizan catalizadores de amina heterogéneos para la reacción de adición.

55

Además, a partir de la patente US 5 756 803 se conoce hacer reaccionar un aldehído con cianuro de hidrógeno en presencia de un tampón con el que se puede ajustar el valor del pH de la disolución por encima de 4, estando

excluidas aminas. De manera muy general, como tampones pueden utilizarse mezclas de sales de metales alcalinos de ácidos y ácidos o mezclas de ácidos e hidróxidos de metales alcalinos. El tampón se utiliza con el fin de evitar, por una parte, la descomposición de las sustancias de partida y del producto deseado y, por otra parte, de neutralizar los ácidos utilizados para la estabilización de cianuro de hidrógeno. Asimismo, aquí HCN se dosifica al MMP en un exceso molar, encontrándose el exceso molar preferiblemente en el intervalo de 2 a 5%. En la reacción del MMP con HCN en presencia de las bases habitualmente utilizadas, éstas aumentan, bajo las condiciones indicadas, ciertamente la velocidad de la reacción, pero conducen rápidamente a una descomposición de la cianhidrina formada y a una descomposición del aldehído inicialmente empleado bajo formación de una disolución fuertemente coloreada. Por lo tanto, el uso de un sistema tampón actúa asimismo positivamente sobre la estabilidad del producto.

Con el fin de recuperar las cantidades residuales de HCN y MMP que no han reaccionado, contenidas en el gas de escape del absorbedor reactivo, y para evitar el problema de la formación de subproductos, en el documento US 5 756 803 se dispone a continuación un lavado con agua, accediendo al producto grandes cantidades de agua de lavado que, por una parte, deben ser de nuevo separadas, al menos en parte, para la preparación de metionina y que, por otra parte, favorecen de nuevo la descomposición de MMP-cianhidrina, lo cual significa en cada caso un inconveniente nada despreciable. El contenido en agua en el producto asciende a aprox. 48% en peso.

Por lo tanto, el producto descrito en la patente US 5 756 803 tampoco es estable al almacenamiento y debe ser elaborado de manera compleja por medio de separación destilativa del agua para el almacenamiento y, en particular, para el transporte, lo cual significa un elevado inconveniente económico del procedimiento.

El documento JP2002-105048 da a conocer finalmente un procedimiento para la preparación de 2-hidroxi-4-(metiltio)butanonitrilo estable al almacenamiento. En este caso, el 2-hidroxi-4-(metiltio)butanonitrilo se prepara a partir de MMP mediante reacción con cianuro de hidrógeno (ácido prúsico) utilizando catalizadores adecuados. Catalizadores adecuados son, p. ej., piridina, trietilamina o una base inorgánica tal como carbonato de potasio o amoníaco. La cantidad empleada de cianuro de hidrógeno es en este caso de 1 a 1,1, preferiblemente de 1,02 a 1,08 por mol de MMP. La reacción tiene lugar a 5°C hasta 40°C a tiempos de permanencia entre 0,5 y 3 horas. Para la estabilización del cianuro de hidrógeno, a la mezcla se añaden 30 a 80 partes en peso (23 a 44% en peso) de agua referido a la cantidad empleada de 100 partes en peso de MMP. Para la estabilización ulterior del producto, a éste se le añade también un ácido después de una etapa de tratamiento eventualmente dispuesta a continuación, ajustándose el valor del pH entre 1 y 6, o bien, preferiblemente, entre 1 y 5.

Asimismo, el documento JP2002-105048 describe para la mejor estabilidad de cianuro de hidrógeno la adición de agua en la reacción, preferiblemente hasta un contenido de 23 a 44% en peso, referido al MMP empleado, lo cual conduce a inconvenientes semejantes.

Para la MMP-cianhidrina proporcionada en el documento JP2002-105048 se mostró también únicamente, con ayuda de índices de color, una estabilidad al almacenamiento durante un espacio de tiempo de sólo 11 días (264 h). No se demostró una estabilidad al almacenamiento en el intervalo de varias semanas y, tal como han encontrado los autores de la invención, tampoco se alcanza con un producto conforme al documento JP2002-105048. Sin embargo, es deseable precisamente una estabilidad a largo plazo en el intervalo de varias semanas, dado que sólo de esta forma se puede conseguir un almacenamiento duradero seguro y exento de pérdidas, y el producto puede ser empleado sólo entonces ventajosamente en la producción de los materiales ya mencionados metionina o MHA también después de varias semanas de almacenamiento intermedio o de un tiempo de transporte.

Los inconvenientes esenciales de los productos de MMP-cianhidrina descritos hasta ahora en la bibliografía y en los correspondientes procedimientos de preparación estriban en que los productos sólo son estables al almacenamiento de manera suficiente durante comparativamente un corto tiempo, es decir, en el intervalo de algunos días, o bien los procedimientos proporcionan productos únicamente estables a corto plazo.

Además, es desventajoso que para alcanzar un elevado rendimiento en MMP-CN en el procedimiento de preparación deban emplearse hasta ahora elevados excesos molares de HCN. Las cantidades en exceso de HCN se pierden en los procedimientos descritos y significan un gran inconveniente económico.

Además, los catalizadores empleados en los procedimientos descritos fomentan también la formación de subproductos indeseados a partir de los aldehídos empleados, que conducen a una contaminación no tolerable del

producto.

#### Misión de la invención

5 Era misión de esta invención proporcionar una cianhidrina, preferiblemente MMP-cianhidrina, estable al almacenamiento durante largo tiempo, en particular durante al menos 4 semanas, así como proporcionar un procedimiento que catalice la reacción de aldehídos, en particular de MMP con cianuro de hidrógeno. El procedimiento debería presentar, al mismo tiempo, claras mejoras en relación con los rendimientos respecto al aldehído empleado y al cianuro de hidrógeno. En particular, el procedimiento debería proporcionar un producto con un contenido residual molar en MMP lo más bajo posible. Además, el procedimiento debería contentarse, en la medida de lo posible, sin una adición ulterior de agua en contraposición a los procedimientos descritos en la bibliografía.

#### Descripción de la invención

15 Este y otros problemas se resuelven mediante

una mezcla que contiene 86 a 97% en peso de nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico, 2 a 14% en peso de agua, 0,05 a 0,5% en peso de HCN, y que presenta un valor del pH de 1 a 4, medido con un electrodo de pH a 23°C, así como un procedimiento para su preparación.

La estabilidad al almacenamiento de un producto con contenido en nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico con el contenido en HCN y agua y el intervalo de pH de acuerdo con la invención, es particularmente elevada tal como lo demuestran los Ejemplos 3a, 3c, 5a y 5b. El ajuste el valor del pH a un intervalo preferido de 2 – 3 sustenta todavía adicionalmente la estabilidad al almacenamiento del producto (Ejemplos 3a y 5a).

De esta manera, se alcanzan estabilidades al almacenamiento de al menos 128 días, en las que se puede comprobar una pérdida inferior a 1% de nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico, en particular pérdidas de como máximo 0,01 a 0,73%. Esta es una clara mejora en comparación con el estado conocido de la técnica tal como el Ejemplo Comparativo 5c no de acuerdo con la invención con una mezcla con contenido en nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico con 0,01% en peso de HCN y 18,12% en peso de agua a pH 4, en el que aparecía una pérdida de 3,28% de nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico. Asimismo, en el caso del Ejemplo Comparativo 4b no de acuerdo con la invención apareció, a pesar de la estabilización con ácido a pH 2 con una mezcla con contenido en nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico con 0,04% en peso de HCN y 17,23% en peso de agua, una pérdida de 1,70% de nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico.

Por lo tanto, se prefiere una mezcla caracterizada por que contiene 88 a 92% en peso de nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico, 3 a 12% en peso de agua y/o 0,1 a 0,3% en peso de HCN, y/o presenta un valor del pH de 2 a 3.

La mezcla con contenido en nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico se prepara preferiblemente, de acuerdo con la invención, según un procedimiento en el que

a) 3-metilmercaptopropionaldehído se hace reaccionar con cianuro de hidrógeno en presencia de una base como catalizador para formar nitrilo y, mientras tanto y/o después

b) el contenido en agua, eventualmente mediante la adición de agua, se ajusta a 2 a 14% en peso, preferiblemente a 3 a 12% en peso, y el contenido en HCN, eventualmente mediante la adición de HCN, se ajusta a 0,05 hasta 0,5% en peso de HCN, preferiblemente a 0,1 hasta 0,3% en peso de HCN, y después

c) el valor del pH se ajusta, eventualmente mediante la adición de ácido, a un pH de 1-4, preferiblemente a pH de 2-3.

En este caso, es posible obtener, ya durante la reacción de MMP con HCN, el contenido deseado en agua o bien en HCN mediante el agua ya presente en las sustancias de partida, o bien la cantidad en HCN aportada de manera correspondiente.

Asimismo, es posible efectuar, a continuación de la reacción, el ajuste del contenido en agua y en HCN. Una mezcla con contenido en nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico, así preparada, es en este caso

particularmente preferida debido a su particular estabilidad al almacenamiento y particular idoneidad como sustancia de partida para el procedimiento de preparación de metionina. Esta última tiene su origen, en particular, en una relación molar favorable de HCN/MMP de  $\geq 1$ .

5 En este caso, se prefiere un procedimiento de preparación en el que en la etapa a) 3-metilmercapto-  
propionaldehído se hace reaccionar con cianuro de hidrógeno en presencia de una base como catalizador en una  
zona de reacción principal para formar nitrilo y se absorben y se hacen reaccionar ulteriormente cantidades  
residuales de cianuro de hidrógeno (HCN) gaseoso, que abandonan la zona de reacción principal en una zona de  
10 absorción y de reacción posterior que contiene una mezcla a base de 3-metilmercaptopropionaldehído y  
catalizador y, a elección, nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico.

Se prefieren particularmente también las mezclas con contenido en nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico  
preparadas con el procedimiento de acuerdo con la invención preferido, dado que éstas presentan una estabilidad  
al almacenamiento particularmente buena tal como lo demuestran los Ejemplos 3a) y 3c) de acuerdo con la  
15 invención.

De este modo, se alcanzan estabilidades al almacenamiento de al menos 128 días, en las que se puede  
comprobar una pérdida de nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico de sólo como máximo 0,01 a 0,64%.  
Mediante la preparación de la mezcla de acuerdo con la invención con el procedimiento preferido indicado se  
20 alcanzó por lo tanto, de manera totalmente sorprendente, una mejora adicional de la estabilidad al  
almacenamiento.

El contenido residual de HCN en la fase gaseosa reacciona en el procedimiento preferido, como consecuencia de  
la absorción o bien de la condensación, predominantemente con el aldehído para formar cianhidrina. En virtud de  
25 la separación eficaz del HCN a partir de la fase gaseosa es posible, a diferencia de los procedimientos conocidos  
en la bibliografía, utilizar una relación molar de cianuro de hidrógeno a aldehído de 0,99 hasta 1,01, lo cual  
significa una gran ventaja económica para el procedimiento.

La invención se refiere, en particular, también a un procedimiento para la reacción por adición de cianuro de  
30 hidrógeno a MMP en presencia de una base, en particular de una amina, estando configurado el procedimiento de  
manera que se absorben contenidos residuales de cianuro de hidrógeno gaseoso por fuera de una zona de  
reacción principal, a temperaturas de aproximadamente 0°C a 25°C, en una mezcla líquida a base del aldehído  
MMP y del producto de reacción a base de MMP con cianuro de hidrógeno y catalizador, y luego se continúan  
35 haciendo reaccionar con MMP.

Con el procedimiento de acuerdo con la invención pueden hacerse reaccionar, ventajosamente con cianuro de  
hidrógeno, aldehídos que contienen 1 a 6 átomos de carbono que eventualmente están sustituidos con alquilo,  
alcoxi o alquiltio.

40 En este caso, se prefiere que la mezcla contenida en la zona de absorción y de reacción posterior proceda, al  
menos en parte, de la zona de reacción principal. Con ello, a diferencia del documento US 5.756.803, se impide  
una dilución con sustancias o disolventes extraños.

La zona de reacción principal puede contener tanto un reactor con agitador o un reactor de bucle. Ambas formas  
45 de realización conducen a una mezcladura rápida y buena y a una rápida conversión de MMP y HCN.

La zona de reacción principal puede contener también, adicionalmente, una bomba de eyector. Esto conduce a una  
intensificación adicional de la mezcla de los componentes y puede utilizarse conjuntamente, de manera  
particularmente ventajosa, para la incorporación por succión de HCN en la zona de reacción principal.

50 La reacción posterior puede tener lugar, tal como se ha indicado arriba, entre un gas con contenido en HCN y un  
líquido. Tiene lugar entonces en una zona de absorción y de reacción posterior que contiene preferiblemente un  
dispositivo para la puesta en contacto de un gas con un líquido, en particular una columna tal como, por ejemplo,  
una columna de platos, una columna de cuerpos de relleno, un reactor de columna de burbujas, una columna de  
55 goteo o, a elección, un reactor con un recipiente mecánicamente agitado o un reactor de chorro de inmersión.

La zona de absorción y la zona de reacción posterior pueden ser también parte de un reactor de bucle, lo cual  
determina una elevada mezcladura y una rápida reacción de los componentes.

En el procedimiento de acuerdo con la invención se incorpora en la zona de reacción principal esencialmente cianuro de hidrógeno gaseoso, preferiblemente un gas producto con contenido en cianuro de hidrógeno procedente de un procedimiento de producción de cianuro de hidrógeno.

5 El contenido en cianuro de hidrógeno de la mezcla gaseosa empleada alcanza de 1 a 99% en peso, preferiblemente de 5 a 75% en peso, de manera particularmente preferida de 6-22% en peso. El cianuro de hidrógeno se prepara, en particular, según el procedimiento de Andrussow conforme al documento DE 102007034715A1 o también según el así denominado procedimiento de BMA (ácido prúsico a partir de metano y amoníaco) conforme al documento DE1041476 (reactor). Ambos procedimientos se describen también en la Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 1987, VCH-Verlagsgesellschaft mbH, Capítulo "Cyano Compounds Inorganic", párrafos 1.2.1-1.2.2. El amoníaco contenido se separa en cada caso del gas producto. El gas producto procedente del procedimiento de Andrussow (gas de Andrussow) contiene, después de la separación del amoníaco, de manera típica, aproximadamente 10% en peso de cianuro de hidrógeno, el gas producto del procedimiento de BMA (gas de BMA) contiene, por el contrario, aproximadamente 70% en peso de cianuro de hidrógeno.

20 Así, las composiciones de gas producto típicas del procedimiento de Andrussow presentan, por ejemplo, los siguientes contenidos: 10,3% en peso de HCN, 3,7% en peso de H<sub>2</sub>O, 1,3% en peso de H<sub>2</sub>, 75,8% en peso de N<sub>2</sub>, 0,4% en peso de O<sub>2</sub>, 6,3% en peso de CO, 0,6% en peso de CO<sub>2</sub>, 0,4% en peso de CH<sub>4</sub>, 1,3% en peso de Ar, las del procedimiento de BMA, aproximadamente 68,3% en peso de HCN, 6,7% en peso de H<sub>2</sub>O, 17,3% en peso de H<sub>2</sub>, 3,6% en peso de N<sub>2</sub>, 4% en peso de CH<sub>4</sub>.

25 El uso directo del gas producto tiene la ventaja considerable de que no ha de tener lugar licuación alguna del cianuro de hidrógeno antepuesta y de gran consumo de energía, y con un acoplamiento correspondiente con una instalación para la preparación de gas cianuro de hidrógeno se ahorran inversiones considerables en correspondientes etapas de procedimiento para la absorción y destilación del HCN. Las otras porciones del gas, junto a HCN, no tienen sorprendentemente influencia negativa alguna sobre el rendimiento de cianhidrina.

30 El gas residual de la preparación de MMP-cianhidrina y de la preparación de cianuro de hidrógeno puede aprovecharse o calcinarse a continuación en conjunto. En este último caso, la energía obtenida en este caso para el funcionamiento de los dos procedimientos se puede utilizar de nuevo, lo cual significa más grados de libertad y una ventaja económica considerable.

35 Una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención o bien de un dispositivo correspondiente se esboza en la **Fig. 1** que se explica seguidamente con mayor detalle:

40 En el caso de utilizar una columna de platos o una columna de cuerpos de relleno para la absorción reactiva, el flujo de gas que contiene el ácido prúsico es aportado al sumidero (A) de la columna (C) o es puesto en contacto, preferiblemente ya a través de un ventilador de gas (B), con la disolución de aldehído, la cual es transportada en circuito (8) por medio de una bomba (I). El ajuste de la temperatura en el sumidero de la columna tiene lugar mediante transmisores de calor (J). En particular, el sumidero (A) y la columna (C) sirven como zona de reacción principal, en donde la columna C puede ser regulada en temperatura por separado mediante transmisores de calor (K). En este caso, la temperatura de las corrientes (7) y (8) se elige de manera que el calor de la reacción pueda ser entregado con agua de refrigeración de manera correspondiente a la temperatura del entorno y la reacción entre el aldehído y HCN en la parte (C) de la columna ha concluido en un 80% hasta 99,9%.

50 La aportación del aldehído puede tener lugar por separado o junto con el catalizador ((2), (3)). Preferiblemente, el aldehído o la mezcla de aldehído / catalizador (2) + (3) se mezclan con una corriente parcial (6) procedente de la parte (E) de absorción y de condensación de la columna, la cual es tomada de un sumidero intermedio (D). La aportación del catalizador puede tener lugar, p. ej., también a través del recorrido (4). En este caso, el catalizador debería acceder también al circuito de cabeza proporcionalmente a través del recorrido (13). Las cantidades residuales de HCN contenidas en la corriente (6) se hacen reaccionar por completo o bien casi por completo para formar cianhidrina con el aldehído aportado en el recipiente del tiempo de permanencia (G) a la (segunda) zona de reacción posterior. Después, la corriente se enfría en el intercambiador de calor (H) a 0°C hasta 25°C, con el fin de garantizar una condensación/absorción lo más completa posible de HCN. En particular, el sumidero intermedio (D), la parte de absorción y condensación (E) y el recipiente del tiempo de permanencia (G) sirven como zona de absorción y de reacción posterior. En virtud de las cantidades de cianhidrina contenidas en la corriente (5) y del

enfriamiento efectuado, los gases residuales que salen de la cabeza de la columna contienen también sólo muy pocas cantidades residuales del aldehído, de manera que no se requiere lavado adicional alguno para la recuperación del aldehído a partir del gas residual. La concentración de la cianhidrina puede ajustarse en la corriente (5), a través de una dosificación correspondiente a partir del sumidero de la columna (13), preferiblemente en el intervalo de 10% en peso a 70% en peso. Los gases purificados se introducen ventajosamente en una instalación de combustión. El producto que sale con la corriente (9) tiene una relación molar de cianuro de hidrógeno a aldehído que no ha reaccionado mayor que 1, lo cual coopera esencialmente en la estabilización del producto. Además, el producto es transparente y sólo débilmente coloreado, lo cual realza la selectividad extraordinariamente elevada de esta realización del procedimiento.

Después de pasar un reactor posterior (L), en el que porciones residuales eventualmente contenidas del aldehído reaccionan con cianuro de hidrógeno hasta alcanzar el equilibrio, la corriente de producto, así obtenida, se mezcla con un ácido. Para ello, se utiliza un órgano de mezcla (M) adecuado. El valor del pH del producto ajustado en este caso (corriente (11)) oscila entre 1 y 4, preferiblemente entre 2 y 3.

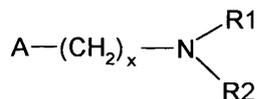
Si en el caso del aldehído se trata de MMP, tal como se representa en la Fig. 1, entonces la corriente de precursor de MMP del procedimiento descrito contiene, por norma general, una pequeña proporción de metilmercaptano (MC) que accedería en su mayor parte a la corriente de gas de escape (12). Este MC en exceso puede hacerse reaccionar también a elección con acroleína que puede ser aportada al procedimiento, p. ej. a través de la corriente (14), para formar MMP y, sucesivamente, con HCN para formar MMP-CN y, con ello, para continuar aumentando el rendimiento.

En el caso del procedimiento de acuerdo con la invención pueden utilizarse como catalizador aminas de bajo peso molecular o heterogéneas o disoluciones de bases inorgánicas o mezclas a base de ácidos y aminas de bajo peso molecular. Éstas se utilizan también con el fin de ajustar el intervalo de pH óptimo requerido para la reacción (etapa a) de aprox. 4,5 a 6,0, preferiblemente 5,0 - 5,5, que se mide con un electrodo de pH (tipo: "Aquatrode Plus mit Pt 1000", fabricante: Metrohm Schweiz AG) directamente en cianhidrina con un contenido en agua típico de 2 - 14% en peso. Las mediciones tienen lugar a una temperatura de aproximadamente 23° en un recipiente agitado, en donde la medición del pH está compensada en temperatura. Para la vigilancia estrecha de las condiciones de reacción y para la eliminación de errores de medición tiene lugar a intervalos de una hora en cada caso una medición cuádruple del valor del pH con formación del valor medio, durando cada una de las mediciones aproximadamente 30 segundos. La medición puede llevarse a cabo, sin embargo, también directamente durante la reacción en línea en el sistema de reacción a la temperatura allí ajustada y puede calcularse al valor del pH a 23°C, lo cual simplifica adicionalmente el control del procedimiento.

Aminas de bajo peso molecular, preferiblemente con 1 a 36 átomos de C, tienen la ventaja particular de la miscibilidad prácticamente ilimitada con el medio de reacción, lo cual favorece de nuevo una rápida reacción.

Aminas de bajo peso molecular preferidas en este caso son, tri-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-aminas, preferiblemente trietilamina o triisopropanolamina, dialquilaralquilaminas, preferiblemente dimetilbencilamina, dialquilarilaminas, preferiblemente N-,N-dimetilanilina, aminas heterocíclicas, preferiblemente nicotinamida, imidazol, bencimidazol, 2-fluoropirina, 4-dimetilaminopiridina, picolina o pirazina.

Alternativamente, también pueden utilizarse aminas de la fórmula general



Fórmula I

o polivinilpiridina, en donde

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno, alquilo con longitudes de cadena entre C<sub>1</sub> y C<sub>12</sub>, arilo o heteroarilo;

R<sub>1</sub> puede ser distinto de R<sub>2</sub>;

X es un número entre 0 y 6, y

A es una resina natural o sintética, preferiblemente un poliestireno. Estas ventajas y las ligadas a ellas tales como, por ejemplo, una capacidad de separación más sencilla, un menor arrastre en las siguientes etapas de reacción, se

describen ya en el documento WO 2006/015684.

En este caso, se prefiere que el catalizador conforme a la fórmula I sea una base ligada a un polímero elegido del grupo de los dialquilaminoalquilpoliestirenos homólogos o resinas dialquilamino-macro-reticulares.

5 Se prefiere de manera particularmente preferida, que el catalizador conforme a la fórmula I sea dietilaminoetilpoliestireno, dietilaminometilpoliestireno, dimetilaminometilpoliestireno, resina dietilaminometil-macro-reticular o dimetilaminoetilpoliestireno.

10 Como base inorgánica pueden utilizarse, de manera ventajosa, hidróxido de metal alcalino, preferiblemente NaOH o KOH, cianuro de metal alcalino, preferiblemente NaCN o KCN, carbonato de metal alcalino, preferiblemente  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  o  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , o hidrógeno-carbonato de metal alcalino, preferiblemente  $\text{NaHCO}_3$  o  $\text{KHCO}_3$ , solos o en forma mixta. Éstas tienen la ventaja del efecto catalítico particularmente elevado, lo cual favorece de nuevo una reacción muy rápida así como el escaso potencial de perturbación de las pequeñas porciones de sal que resultan de ello en los procedimientos siguientes. No obstante, aquí se debe procurar una mezclado a fondo y un control de la temperatura extremadamente bueno, con el fin de que no tenga lugar formación de subproducto digna de mención alguna.

20 Como catalizadores pueden emplearse, de manera ventajosa, también mezclas a base de ácidos y de las aminas de bajo peso molecular arriba mencionadas, con el fin de ajustar mejor el valor del pH en el intervalo deseado y poderlo estabilizar mediante el efecto tampón. Particularmente ventajoso en este caso es el uso de ácidos orgánicos tales como ácidos grasos de cadena corta, p. ej., ácido acético, ácido fórmico, ácido cítrico, y ácidos sulfónicos orgánicos, p. ej., ácido trifluorometanosulfónico, o el uso de ácidos minerales tales como, p. ej., ácido sulfúrico o ácido fosfórico en unión con las aminas de bajo molecular.

25 Según otra forma de realización preferida de la invención, la temperatura en la zona de reacción principal se elige de manera que el calor de la reacción que se libera pueda ser entregado al agua de refrigeración de manera correspondiente a la temperatura del entorno, lo cual significa una gran ventaja económica adicional del procedimiento.

30 De manera correspondiente, la zona de reacción principal se hace reaccionar a una temperatura de 20°C a 80°C, preferiblemente de 30°C a 70°C, de manera particularmente preferida de 35°C a 65°C. En este intervalo, la reacción discurre también de forma relativamente rápida.

35 En el procedimiento de acuerdo con la invención se prefiere, además, que la zona de absorción y de reacción posterior sea hecha funcionar a una temperatura de 0°C a 30°C, preferiblemente de 4°C a 15°C. Esto procura una absorción particularmente eficaz del cianuro de hidrógeno y posibilita todavía una amplia reacción de HCN con el MMP para dar MMP-cianhidrina.

40 Además ventajoso es el uso de una segunda zona de reacción posterior poco antes de la zona de salida del producto de MMP-cianhidrina. Ésta se hace funcionar a una temperatura similar a la de la zona de reacción principal de 20°C a 80°C, preferiblemente de 40°C a 70°C, de manera particularmente preferida de 45°C a 65°C. De esta forma se garantiza una compleción rápida y prácticamente cuantitativa de la reacción de HCN y MMP para dar MMP-cianhidrina poco antes de la salida del producto.

45 El procedimiento de acuerdo con la invención se hace funcionar ventajosamente a una presión absoluta de 0,9 a 5 bares, preferiblemente de 1,0 a 3 bares, de manera particularmente preferida de 1 a 1,5 bares. Esto tiene el efecto de que se impide una rápida desgasificación del HCN absorbido a partir de la disolución y, con ello, correspondientes pérdidas.

50 El procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza, además, porque se puede ajustar una relación molar de ácido prúsico a 3-(metiltio)propanal de 0,98 a 1,03, preferiblemente de 0,99 a 1,01. Por una parte, con ello se evitan pérdidas de ácido prúsico que, precisamente a escala industrial, son de una gran desventaja económica. Por otra parte, evitan productos de degradación del ácido prúsico indeseados tales como, p. ej., ácido prúsico polimérico o el producto de saponificación ácido fórmico que tiene propiedades corrosivas frente a diversos materiales metálicos y, con ello, efectos desventajosos correspondientes en las etapas de procedimiento dispuestas a continuación para formar metionina.

55

En el procedimiento de acuerdo con la invención se utiliza preferiblemente una relación ponderal de catalizador a 3-(metiltio)propanal de 0,00005 a 0,002, de manera particularmente preferida de 0,0001 a 0,001. Esto tiene el efecto de una formación particularmente baja de subproducto con una velocidad de la reacción simultáneamente elevada.

5 El procedimiento de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo a elección en tandas, de manera semi-continua o también de forma continua, siendo particularmente rentable hacerle funcionar en la forma de realización continua a escala técnica de más de más de 10.000 toneladas/a.

10 El MMP-cianhidrina preparado de acuerdo con la invención tiene típicamente la siguiente composición:

MMP-CN: 86 - 97% en peso,

15 MMP: 0 - 1% en peso,

HCN: 0,05 - 0,5% en peso,

H<sub>2</sub>O: 2 - 14% en peso,

20 oligómeros: 0,01 - 0,1% en peso.

Los rendimientos molares, referidos a MMP, ascienden típicamente a 99,50 hasta 99,99%.

25 La mezcla con contenido en nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico de acuerdo con la invención puede utilizarse, de manera particularmente ventajosa, directamente para la preparación de metionina y de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico. Para ello, se amina (vía del aminonitrilo) o se hace reaccionar con una mezcla de amoníaco y dióxido de carbono (vía de la hidantoína), con el fin de formar la metionina, o se hidroliza directamente para formar ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico (análogo hidroxilado de metionina, MHA).

30 Además de ello, se encontró sorprendentemente que oligómeros de MMP de alto punto de ebullición, ya presentes en MMP, se hacen reaccionar en el procedimiento de acuerdo con la invención en una parte predominante para formar el MMP-cianhidrina deseado. Esto se demuestra, p. ej., debido a que el residuo que resulta durante la destilación de los productos precipita en una cantidad claramente menor después de la reacción que antes de la reacción para dar MMP-cianhidrina.

35 Particularmente ventajoso se ha manifestado el uso de la mezcla con contenido en nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico de acuerdo con la invención como forma estable al almacenamiento. Por estabilidad al almacenamiento se ha de entender a este respecto que durante un almacenamiento de al menos 128 días a la temperatura ambiente, es decir a 20 hasta 25°C, sólo se puede comprobar analíticamente una pérdida inferior al 1% de nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico. Como procedimientos de análisis se adecuan, en particular, los procedimientos de HPLC habituales.

La presente invención se explica con mayor detalle con ayuda de los siguientes ejemplos.

45 Métodos de análisis utilizados:

El contenido en H<sub>2</sub>O en el MMP-CN se determinó según el método de la titulación con indicación biamperométrica de punto final (titulación según Karl-Fischer).

50 Para ello, en el recipiente de titulación se dispusieron 20-30 ml de medio de titulación (p. ej., Hydranal Solvent 5, razón social Fluka) y se tituló en seco con agente de titulación (p. ej., Hydranal Titrant 5, razón social Fluka). Se agregó una cantidad de muestra de aprox. 500 mg al colector de carga previa titulado (jeringa de un solo uso de material sintético) y se tituló con agente de titulación hasta el punto final. La determinación de la cantidad pesada exacta de la muestra tuvo lugar mediante ponderación diferencial.

55 La realización de este método estándar es conocida por el experto en la materia (véase, p. ej., P. A. Bruttel, R. Schlink; *Wasserbestimmung durch Karl-Fischer-Titration* Metrohm AG).

La determinación del contenido de producto de ácido prúsico libre tuvo lugar según el principio de la cromatografía de iones (IC) con detección amperométrica del cianuro en un electrodo de trabajo de Ag, teniendo lugar como preparación de la muestra una separación del ácido prúsico libre de la matriz de la muestra por medio de cromatografía en columna preparativa.

5 La realización de la separación preparativa del cianuro tuvo lugar, p. ej., a la temperatura ambiente en una columna de separación PRP-X 300, 250 mm de longitud x 4,1 mm diámetro interno, de la razón social Hamilton. La fase móvil consistía en un ácido sulfúrico 5 milimolar. A un caudal de 1,0 ml/min se inyectaron 100 µl de la disolución de muestra (0,1 g de muestra en 10 ml de fase móvil). El producto eluido de la columna de 4 min a 8  
10 min se recogió en un matraz aforado de 100 ml, se rellenó con agua purísima hasta la marca y se inyectaron 100 µl en la IC para la determinación del cianuro.

Análogamente a la disolución de la muestra, una disolución de calibrado de NaCN de contenido conocido se sometió a la separación preparativa mediante cromatografía en columna, y 100 µl se inyectaron a la IC para la  
15 determinación del cianuro.

La realización de la determinación del cianuro por cromatografía de iones tuvo lugar a la temperatura ambiente, p. ej., en una columna de separación Carbo Pac PA1, 250 mm de longitud x 4,0 mm de diámetro interno, de la razón social Dionex. La fase móvil se componía de una disolución de 1,5 g de cloruro de sodio y 1 ml de etilendiamina en  
20 1 l de una lejía de sosa 50 milimolar. A un caudal de 1,0 ml/min se inyectaron 100 µl de disolución de muestra o bien de calibrado. La evaluación tuvo lugar mediante comparación de la superficie de los picos por medio del método estándar externo.

La realización de este método estándar es conocida por el experto en la materia.

25 La determinación del contenido en producto de MMP-CN y MMP tuvo lugar mediante cromatografía de exclusión de iones isocrática en un intercambiador de cationes con subsiguiente detección UV a 205 nm. La realización de la determinación tuvo lugar, p. ej., en una columna de separación PRP-X 300, 250 mm de longitud x 4,1 mm de diámetro interno, de la razón social Hamilton a una temperatura de 25°C. La fase móvil consistía en un ácido sulfúrico 5 milimolar. A un caudal de 1,0 ml/min se inyectaron 100 µl de la disolución de muestra respectiva (0,5 g  
30 de muestra para la determinación de MMP o bien 0,06 g de muestra para la determinación de MMP-CN en 50 ml de disolventes). El calibrado tuvo lugar mediante inyección de disoluciones de calibración adecuadas (0,5 mg de MMP en 50 ml de disolvente o bien 50 ml de MMP-CN en 50 ml de disolvente).

35 El disolvente consistía en una mezcla de 500 µl de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,5 molar y 5 ml de acetonitrilo, la cual se diluyó con agua purísima hasta 50 ml.

La evaluación tuvo lugar mediante la comparación de la superficie de los picos mediante el método estándar  
40 externo.

La realización de este método estándar es conocida por el experto en la materia.

45 La determinación de los componentes en el gas precursor con contenido en HCN, nitrógeno (N<sub>2</sub>), monóxido de carbono (CO), dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), metano (CH<sub>4</sub>), amoníaco (NH<sub>3</sub>), ácido prúsico (HCN), agua (H<sub>2</sub>O), argón (Ar) / oxígeno (O<sub>2</sub>) (y/o) hidrógeno (H<sub>2</sub>) (sólo condicionado) y benceno como patrón interno tuvo lugar mediante cromatografía de gases. En este caso, se utilizó el cromatógrafo de gases 6890 (Agilent, sobre la base del HP 6890). El cromatógrafo de gases estaba equipado para esta analítica con tres columnas de separación: 1. HP-CPWAX 52CB 25 m\*0,32 mm\*0,2 µm (aquí se separaron NH<sub>3</sub>, HCN, agua y benceno), 2. tamiz molecular 30  
50 m\*0,32 mm\*12 µm (aquí se separaron H<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, CO y metano) y 3. Plot Q 30 m\*0,32 mm\*20 µm (aquí se separaron CO<sub>2</sub> y benceno), dos detectores de la conductividad de calor (WLD - siglas en alemán), una unidad de medición de la presión y un caudalímetro de masas (MDM - siglas en alemán) para el helio. La columna 1 estaba unida con el detector trasero a través de un inyector trasero. Las columnas 2 y 3 estaban unidas con un inyector frontal con el detector frontal.

55 La realización de este método estándar es conocida por el experto en la materia.

La determinación de los componentes metilmercaptano (MC) y metilmercaptopropionaldehído (MMP) y acroleína (AC) del gas residual que sale de la cabeza de la columna tuvo lugar mediante cromatografía de gases. En este

caso se utilizó el cromatógrafo de gases 7890A (Agilent). El cromatógrafo de gases estaba equipado para esta analítica con una columna de separación (HP-INNOWAX 60 m\*0,32 mm\*0,25 µm) y con un detector trasero (FID). La realización de este método estándar es conocida por el experto en la materia.

## 5 Ejemplo 1

Se utilizó un sistema de aparatos tal como se muestra en la Fig. 1 con una columna de un diámetro de 70 mm que estaba equipada con 2 empaques (C) y (E) y que presentaban una altura de en cada caso 2500 y 1700 mm. Entre los empaques se encontraba un sumidero intermedio (D), del que para la puesta en funcionamiento de un circuito de cabeza se puede retirar una corriente (6). Por debajo de la columna se encontraba el sumidero de la columna con un volumen de 4 litros. Se adjunta el esquema de este dispositivo (véase la Figura 1).

Con la corriente (1) se aportaron al sumidero A de la columna 8,98 kg/h de gas producto bruto de la preparación de cianuro de hidrógeno según el procedimiento de Andrussow a través del ventilador de gas (B), sumidero que, referido al peso, contenía: HCN: 8,87 %, H<sub>2</sub>O: 3,88 %, H<sub>2</sub>: 1,33 %, N<sub>2</sub>: 76,01 %, O<sub>2</sub>: 1,48 %, CO: 5,67 %, CO<sub>2</sub>: 1,13 %, CH<sub>4</sub>: 0,39 %. El gas que penetraba se mezcló en la bomba de eyector (B) con una corriente circulante (8) de 300 kg/h. La corriente circulante estaba en este caso regulada en temperatura, de manera que en el sumidero (A) de la columna, a un nivel de carga de 50%, reinaba una temperatura de 50°C. La corriente de alimentación (7) sobre el empaque (C) tenía a 40 kg/h una temperatura de 35°C.

El metiltiopropionaldehído se introdujo en el reactor (G) con un caudal de 2,966 kg/h a través de la alimentación (2). Referido al peso, contenía: MMP: 96,46 %, H<sub>2</sub>O: 2,77 %, MC: 0,2 %. A través de la tubería de alimentación (3) se introdujeron en el reactor (G) al mismo tiempo 0,211 kg/h de una mezcla a base de 99% en peso de MMP en la composición arriba descrita y 1% en peso de trietanolamina en calidad de catalizador. La corriente total (5) consistente en los precursores y en la corriente de circuito (6) ascendió, en la alimentación al empaque superior (E), a 40 kg/h a una temperatura de 6°C.

La relación molar del precursor HCN/MMP correspondía a 1. El producto abandonó el sumidero de la columna con 4,20 kg/h y tenía, referido al peso, la siguiente composición:

MMP-CN: 90,43 %, H<sub>2</sub>O: 7,82 %, MMP: 0,14 %, HCN: 0,16 %, MC: 0,01 %. El gas de escape abandonó la cabeza de la columna con 8,07 kg/h y tenía, referido al peso, la siguiente composición: HCN: 0,00 %, MMP: 0,07 %, MC: 0,05 %, H<sub>2</sub>O: 1,34 %, H<sub>2</sub>: 1,48 %, N<sub>2</sub>: 86,02 %, O<sub>2</sub>: 1,64 %, CO: 6,31 %, CO<sub>2</sub>: 1,26 %, CH<sub>4</sub>: 0,44 %. Los gases fueron aportados a una instalación de combustión.

## Ejemplo 2

Se utilizó el sistema de aparatos del Ejemplo 1.

Con la corriente (1) se aportaron al sumidero A de la columna 8,94 kg/h de gas producto bruto de la preparación de cianuro de hidrógeno según el procedimiento de Andrussow a través del ventilador de gas (B), sumidero que, referido al peso, contenía: HCN: 8,9 %, H<sub>2</sub>O: 3,7 %, H<sub>2</sub>: 1,3 %, N<sub>2</sub>: 76,3 %, O<sub>2</sub>: 1,5 %, CO: 5,6 %, CO<sub>2</sub>: 1,1 %, CH<sub>4</sub>: 0,4 %. El gas que penetraba se mezcló en la bomba de eyector (B) con una corriente circulante (8) de 280 kg/h. La corriente circulante estaba en este caso regulada en temperatura, de manera que en el sumidero (A) de la columna, a un nivel de carga de 50%, reinaba una temperatura de 49,8°C. La corriente de alimentación (7) sobre el empaque (C) tenía a 40 kg/h una temperatura de 35°C.

El metiltiopropionaldehído se introdujo en el reactor (G) con un caudal de 2,976 kg/h a través de la alimentación (2). Referido al peso, contenía: MMP: 96,9 %, H<sub>2</sub>O: 2,8 %, MC: 0,2 %. A través de la tubería de alimentación (3) se introdujeron en el reactor (G) al mismo tiempo 0,2 kg/h de una mezcla a base de 99% en peso de MMP en la composición arriba descrita y 1% en peso de trietanolamina en calidad de catalizador. Además se introdujeron en el reactor (G) 2 kg/h del producto del sumidero a través del recorrido (13). La corriente total (5) consistente en los precursores y en la corriente de circuito (6) y la corriente de producto (13) ascendió, en la alimentación al empaque superior (E), a 42 kg/h a una temperatura de 5,5°C.

La relación molar del precursor HCN/MMP correspondía a 1. El producto abandonó el sumidero de la columna con 4,25 kg/h y tenía, referido al peso, la siguiente composición:

MMP-CN: 90,06 %, H<sub>2</sub>O: 8,81 %, MMP: 0,75 %, HCN: 0,21 %, MC: 0,01 %. El gas de escape abandonó la cabeza de la columna con 7,88 kg/h y tenía, referido al peso, la siguiente composición: HCN: 0,00 %, MMP: 0,09 %, MC: 0,10 %, H<sub>2</sub>O: 0,6 %, H<sub>2</sub>: 1,50 %, N<sub>2</sub>: 86,60 %, O<sub>2</sub>: 1,70 %, CO: 6,40 %, CO<sub>2</sub>: 1,20 %, CH<sub>4</sub>: 0,50 %. Los gases fueron aportados a una instalación de combustión.

5

### Ejemplo 3

Se utilizó el sistema de aparatos del Ejemplo 1.

10 Con la corriente (1) se aportaron al sumidero A de la columna 8,94 kg/h de gas producto bruto de la preparación de cianuro de hidrógeno según el procedimiento de Andrussov a través del ventilador de gas (B), sumidero que, referido al peso, contenía: HCN: 8,9 %, H<sub>2</sub>O: 3,7 %, H<sub>2</sub>: 1,3 %, N<sub>2</sub>: 76,3 %, O<sub>2</sub>: 1,5 %, CO: 5,6 %, CO<sub>2</sub>: 1,1 %, CH<sub>4</sub>: 0,4 %. El gas que penetraba se mezcló en la bomba de eyector (B) con una corriente circulante (8) de 280 kg/h. La corriente circulante estaba en este caso regulada en temperatura, de manera que en el sumidero (A) de la columna, a un nivel de carga de 50%, reinaba una temperatura de 52°C. La corriente de alimentación (7) sobre el empaque (C) tenía a 40 kg/h una temperatura de 35°C.

15

El metiltiopropionaldehído se introdujo en el reactor (G) con un caudal de 2,976 kg/h a través de la alimentación (2). Referido al peso, contenía: MMP: 96,9 %, H<sub>2</sub>O: 2,8 %, MC: 0,2 %. A través de la tubería de alimentación (3) se introdujeron en el reactor (G) al mismo tiempo 0,2 kg/h de una mezcla a base de 99% en peso de MMP en la composición arriba descrita y 1% en peso de trietanolamina en calidad de catalizador. Además se introdujeron en el reactor (G) 2 kg/h del producto del sumidero a través del recorrido (13). La corriente total (5) consistente en los precursores y en la corriente de circuito (6) y la corriente de producto (13) ascendió, en la alimentación al empaque superior (E), a 42 kg/h a una temperatura de 5,5°C.

20

25 La relación molar del precursor HCN/MMP correspondía a 1. El producto abandonó el sumidero de la columna con 4,25 kg/h y tenía, referido al peso, la siguiente composición: MMP-CN: 90,46 %, H<sub>2</sub>O: 8,81 %, MMP: 0,35 %, HCN: 0,18 %, MC: 0,00 %. El gas de escape abandonó la cabeza de la columna con 7,88 kg/h y tenía, referido al peso, la siguiente composición: HCN: 0,00 %, MMP: 0,09 %, MC: 0,10 %, H<sub>2</sub>O: 0,6 %, H<sub>2</sub>: 1,50 %, N<sub>2</sub>: 86,60 %, O<sub>2</sub>: 1,70 %, CO: 6,40 %, CO<sub>2</sub>: 1,20 %, CH<sub>4</sub>: 0,50 %. Los gases fueron aportados a una instalación de combustión.

30

A partir del producto, así obtenido, para la determinación de la estabilidad al almacenamiento en función adicional del contenido en agua y del valor del pH se prepararon mediante la correspondiente adición de agua y ácido sulfúrico otras muestras recogidas en la Tabla 1 y se almacenaron a 20°C hasta durante 128 días.

35

Las muestras con un contenido en agua de 18,26 o bien 18,35 % en peso (Ej. 3b y 3d) no corresponden al producto de acuerdo con la invención, sino que sirven para la comparación.

**Tabla 1:** Producto del Ejemplo 3 con variación adicional del valor del pH y del contenido en agua (% en peso).

40

|           | pH | Contenido en agua | Contenido en HCN |
|-----------|----|-------------------|------------------|
| Ej. 3a    | 2  | 8,73              | 0,18             |
| Ej. 3b    | 2  | 18,26             | 0,16             |
| 45 Ej. 3c | 4  | 8,78              | 0,18             |
| Ej. 3d    | 4  | 18,35             | 0,16             |

### Ejemplo 4

50 Se utilizó el sistema de aparatos del Ejemplo 1, pero sin alimentación del producto del sumidero (13) en el circuito del producto de cabeza.

55 Con la corriente (1) se aportaron al sumidero A de la columna 8,95 kg/h de gas producto bruto de la preparación de cianuro de hidrógeno según el procedimiento de Andrussov a través del ventilador de gas (B), sumidero que, referido al peso, contiene: HCN: 8,9 %, H<sub>2</sub>O: 3,9 %, H<sub>2</sub>: 1,3 %, N<sub>2</sub>: 76,2 %, O<sub>2</sub>: 1,4 %, CO: 5,6 %, CO<sub>2</sub>: 1,1 %, CH<sub>4</sub>: 0,4 %. El gas que penetraba se mezcló en la bomba de eyector (B) con una corriente circulante (8) de 280 kg/h. La corriente circulante estaba en este caso regulada en temperatura, de manera que en el sumidero (A) de la columna, a un nivel de carga de 50%, reinaba una temperatura de 65,0°C. La corriente de alimentación (7) sobre el

empaquete (C) tenía a 40 kg/h una temperatura de 40°C.

5 El metiltiopropionaldehído se introdujo en el reactor (G) con un caudal de 2,965 kg/h a través de la alimentación (2). Referido al peso, contenía: MMP: 97,0 %, H<sub>2</sub>O: 1,9 %, MC: 0,3 %. A través de la tubería de alimentación (3) se introdujeron en el reactor (G) al mismo tiempo 0,2 kg/h de una mezcla a base de 99% en peso de MMP en la composición arriba descrita y 1% en peso de trietanolamina en calidad de catalizador. La corriente total (5) consistente en los precursores y en la corriente de circuito (6) ascendió, en la alimentación al empaque superior (E), a 39 kg/h a una temperatura de 5,9°C.

10 La relación molar del precursor HCN/MMP correspondía a 0,997. El producto abandonó el sumidero de la columna con 4,21 kg/h y tenía, referido al peso, la siguiente composición: MMP-CN: 90,56 %, H<sub>2</sub>O: 7,56 %, MMP: 0,16 %, HCN: 0,04 %. El gas de escape abandonó la cabeza de la columna con 8,04 kg/h y tenía, referido al peso, la siguiente composición: HCN: 0,05 %, MMP: 0,11 %, MC: 0,09 %, H<sub>2</sub>O: 1,1 %, H<sub>2</sub>: 1,40 %, N<sub>2</sub>: 86,30 %, O<sub>2</sub>: 1,60 %, CO: 6,20 %, CO<sub>2</sub>: 1,20 %, CH<sub>4</sub>: 0,40 %. Los gases fueron aportados a una instalación de combustión.

15 A partir del producto, así obtenido, para la determinación de la estabilidad al almacenamiento en función adicional del contenido en agua y del valor del pH se prepararon mediante la correspondiente adición de agua y ácido sulfúrico otras muestras recogidas en la Tabla 2 y se almacenaron a 20°C hasta durante 128 días.

20 Las muestras de los Ej. 4b y 4d no corresponden al producto de acuerdo con la invención, sino que sirven para la comparación.

**Tabla 2:** Producto del Ejemplo 4 con variación adicional del valor del pH y del contenido en agua.

|           | pH | Contenido en agua | Contenido en HCN |
|-----------|----|-------------------|------------------|
| Ej. 4a    | 2  | 7,49              | 0,04             |
| Ej. 4b    | 2  | 17,23             | 0,04             |
| Ej. 4c    | 4  | 7,53              | 0,04             |
| 30 Ej. 4d | 4  | 17,32             | 0,04             |

Durante los ensayos de almacenamiento se determinó, a lo largo de 128 días, el contenido másico (% en peso) de las distintas muestras mediante HPLC en MMP-CN. Los resultados están representados en la Tabla 3.

35 **Tabla 3:** Proporciones en masa de MMP-CN en función del tiempo de almacenamiento, valor del pH, contenido en agua y en HCN.

| Día |                     | Ej. 3a | Ej. 3b | Ej. 3c | Ej. 3d | Ej. 4a | Ej. 4b | Ej. 4c | Ej. 4d |
|-----|---------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|     | pH                  | 2      | 2      | 4      | 4      | 2      | 2      | 4      | 4      |
|     | Contenido en agua   | 8,73   | 18,26  | 8,78   | 18,35  | 7,49   | 17,23  | 7,53   | 17,32  |
|     | Contenido en HCN    | 0,18   | 0,16   | 0,18   | 0,16   | 0,04   | 0,04   | 0,04   | 0,04   |
| 1   | Contenido en MMP-CN | 89,66  | 80,30  | 90,14  | 80,68  | 89,75  | 80,30  | 90,24  | 80,69  |
| 2   |                     | 89,64  | 80,29  | 90,14  | 80,67  | 89,75  | 80,28  | 90,22  | 80,69  |
| 4   |                     | 89,67  | 80,28  | 90,12  | 80,65  | 89,73  | 80,24  | 90,22  | 80,58  |
| 8   |                     | 89,65  | 80,26  | 90,09  | 80,61  | 89,68  | 80,14  | 90,13  | 80,44  |
| 16  |                     | 89,64  | 80,23  | 90,08  | 80,52  | 89,67  | 80,05  | 90,13  | 80,25  |
| 32  |                     | 89,68  | 80,17  | 89,93  | 80,43  | 89,47  | 79,85  | 89,98  | 79,60  |
| 64  |                     | 89,67  | 79,96  | 89,86  | 79,94  | 89,22  | 79,42  | 89,48  | 78,76  |
| 128 |                     | 89,65  | 79,61  | 89,50  | 79,33  | 88,75  | 78,60  | 88,91  | 77,29  |

**Ejemplo 5**

5 Según el documento US A 4 960 932 se preparó primeramente a partir de MMP destilado y HCN destilado y a continuación condensado, en un recipiente agitado y regulado en temperatura hasta 40°C, MMP-CN y se estabilizó mediante la adición de 0,01 g de ácido sulfúrico (al 10%) por cada g de MMP-CN. Este MMP-CN se destiló hasta la pureza mediante destilación molecular a 1 mbar y 90°C, separándose todas las impurezas a excepción del agua, y restos de MMP y HCN. El producto contenía hasta un 98% en peso de MMP-CN y se enfrió en un recipiente hasta 0°C. A partir del producto, así obtenido, para la determinación de la estabilidad al almacenamiento dependiendo adicionalmente del contenido en agua, del contenido en HCN y del valor del pH, se prepararon otras muestras recogidas en la Tabla 2 mediante adición de agua y ácido sulfúrico y adición de HCN destilado y se almacenaron a 20°C hasta durante 130 días.

15 La muestra según el Ej. 5c en la Tabla 4 no corresponde al producto de acuerdo con la invención, sino que sirve como comparación.

**Tabla 4:** Producto del Ejemplo 5 con variación adicional del valor del pH, del contenido en HCN y en agua.

|    | pH     | Contenido en agua | Contenido en HCN |      |
|----|--------|-------------------|------------------|------|
| 20 | Ej. 5a | 2                 | 6,62             | 0,19 |
|    | Ej. 5b | 4                 | 6,51             | 0,19 |
|    | Ej. 5c | 4                 | 18,12            | 0,01 |

25 Durante los ensayos de almacenamiento se determinó, a lo largo de 130 días, el contenido másico (% en peso) de las distintas muestras del Ejemplo 5 en MMP-CN. Los resultados están representados en la Tabla 5.

**Tabla 5:** Proporciones en masa (% en peso) de MMP-CN en función del tiempo de almacenamiento, valor del pH, contenido en agua y en HCN.

| Día |                     | Ej. 5a | Ej. 5b | Ej. 5c |
|-----|---------------------|--------|--------|--------|
|     | pH                  | 2      | 4      | 4      |
|     | Contenido en agua   | 6,62   | 6,51   | 18,12  |
|     | Contenido en HCN    | 0,19   | 0,19   | 0,01   |
|     |                     |        |        |        |
|     | Contenido en MMP-CN | 91,45  | 91,80  | 80,98  |
| 1   |                     | 91,46  | 91,78  | 80,88  |
| 4   |                     | 91,43  | 91,76  | 80,67  |
| 7   |                     | 91,48  | 91,63  | 80,43  |
| 14  |                     | 91,45  | 91,62  | 79,72  |
| 21  |                     | 91,48  | 91,47  | 78,78  |
| 35  |                     | 91,43  | 91,43  | 77,96  |
| 56  |                     | 91,44  | 91,07  | 77,70  |
| 130 |                     |        |        |        |

35 Los resultados de los ensayos confirman que la estabilidad del producto se ve esencialmente afectada por el contenido en HCN y en agua, tal como se pueden ajustar de manera particularmente ventajosa mediante el procedimiento descrito. Los productos con el contenido en HCN más elevado según los Ejemplos 3 y 5a y 5b muestran en general la mejor estabilidad. Además, los productos de los Ejemplos 3a, 3c, 5a y 5b son estabilizados por el bajo contenido en agua. El ajuste del valor del pH a un valor de 2 sustenta asimismo la estabilización del producto, siendo sin embargo de importancia secundaria la influencia de la adición de ácido o bien del valor del pH en comparación con los factores de influencia contenido en HCN y en agua.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Mezcla que contiene 86 a 97% en peso de nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico, 2 a 14% en peso de agua, 0,05 a 0,5% en peso de HCN, y que presenta un valor del pH de 1 a 4, medido con un electrodo de pH a 23°C.
2. Mezcla según la reivindicación 2, caracterizada por que contiene 88 a 92% en peso de nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico, 3 a 12% en peso de agua y/o 0,1 a 0,3% en peso de HCN, y/o presenta un valor del pH de 2 a 3.
- 10 3. Procedimiento para la preparación de una mezcla con contenido en nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por que
- a) 3-metilmercapto-propionaldehído se hace reaccionar con cianuro de hidrógeno en presencia de una base como catalizador para formar nitrilo y, mientras tanto y/o después
- 15 b) el contenido en agua, eventualmente mediante la adición de agua, se ajusta a 2 a 14% en peso, preferiblemente a 3 a 12% en peso, el contenido en HCN, eventualmente mediante la adición de HCN, se ajusta a 0,05 hasta 0,5% en peso de HCN, preferiblemente a 0,1 hasta 0,3% en peso de HCN, y después
- 20 c) el valor del pH se ajusta, eventualmente mediante la adición de ácido, a un pH de 1-4, preferiblemente a pH de 2-3.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que en la etapa a) 3-metilmercapto-propionaldehído se hace reaccionar con cianuro de hidrógeno en presencia de una base como catalizador en una zona de reacción principal para formar nitrilo y se absorben y se hacen reaccionar ulteriormente cantidades residuales de cianuro de hidrógeno gaseoso que abandonan la zona de reacción principal, en una zona de absorción y de reacción posterior que contiene una mezcla a base de 3-metilmercaptopropionaldehído y catalizador y, a elección, nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butírico.
- 25 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por que la mezcla contenida en la zona de absorción y de reacción posterior procede, al menos en parte, de la zona de reacción principal.
- 30 6. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, caracterizado por que la zona de reacción principal contiene un reactor con agitador o un reactor de bucle y, a elección, adicionalmente una bomba de eyector.
- 35 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado por que la zona de absorción y de reacción posterior contiene un dispositivo para la puesta en contacto de un gas con un líquido, preferiblemente una columna, en particular una columna de platos, una columna de cuerpos de relleno, un reactor de columna de burbujas, una columna de goteo o, a elección, un reactor con un recipiente mecánicamente agitado, un reactor de chorro de inmersión o una bomba de eyector.
- 40 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizado por que en la zona de reacción principal se incorpora cianuro de hidrógeno esencialmente gaseoso, preferiblemente un gas producto con contenido en cianuro de hidrógeno procedente de una instalación para la preparación de cianuro de hidrógeno.
- 45 9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que el contenido en cianuro de hidrógeno del gas producto empleado es de 1 a 99% en peso, preferiblemente de 5 a 75% en peso, de manera particularmente preferida de 6-22% en peso.
- 50 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 a 9, caracterizado por que como catalizador se utilizan aminas de bajo peso molecular o heterogéneas, disoluciones de bases inorgánicas o mezclas a base de ácidos y aminas de bajo peso molecular.
- 55 11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por que como aminas de bajo peso molecular se utilizan tri-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-aminas, preferiblemente trietilamina o triisopropanolamina, dialquilaralquilaminas, preferiblemente dimetilbencilamina, dialquilarilaminas, preferiblemente N-,N-dimetilanilina, aminas heterocíclicas, preferiblemente nicotinamida, imidazol, bencimidazol, 2-fluoropirina, 4-dimetilaminopiridina, picolina o pirazina.
12. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por que como ácido en las mezclas a base de ácidos y

aminas de bajo peso molecular se utilizan ácidos orgánicos, preferiblemente ácidos grasos de cadena corta, en particular ácido acético, ácido fórmico, ácido cítrico, o ácidos sulfónicos orgánicos, preferiblemente ácido trifluorometanosulfónico, o ácidos minerales, preferiblemente ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

- 5 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3 a 12, caracterizado por que en la etapa a) se ajusta un valor del pH de 4,5 a 6,0, preferiblemente 5,0-5,5, medido con un electrodo de pH a 23°C y un contenido en agua de 2 a 14% en peso.
- 10 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3 a 13, caracterizado por que en la etapa a) se utiliza una temperatura de 20°C a 80°C, preferiblemente de 30°C a 70°C, de manera particularmente preferida de 35°C a 65°C.
- 15 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 a 14, caracterizado por que la zona de absorción y de reacción posterior se hace funcionar a una temperatura de 0°C a 30°C, preferiblemente de 4°C a 15°C.
- 15 16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 a 15, caracterizado por que la relación molar de ácido prúsico a 3-(metil)propanal es de 0,98 a 1,03, preferiblemente de 0,99 a 1,01.
- 20 17. Mezcla que contiene nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metil)butírico, preparada conforme a una de las reivindicaciones 3 a 16.
18. Uso de una mezcla que contiene nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metil)butírico según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 17, para la preparación de D,L-metionina o de ácido 2-hidroxi-4-metilbutírico.
- 25 19. Uso de una mezcla que contiene nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-(metil)butírico según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 17, como forma estable al almacenamiento.

Figura 1

