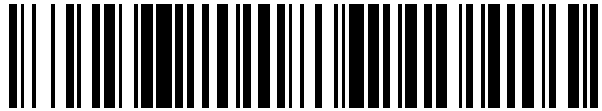


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 383**

51 Int. Cl.:

C25B 3/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2001 E 01955361 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 1309739**

54 Título: **Procedimiento para la producción de ácido 2-hidroxi-4-metilmercaptobutírico**

30 Prioridad:

18.08.2000 DE 10040402

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

09.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEHMANN, THOMAS;
SCHNEIDER, ROLF;
WECKBECKER, CHRISTOPH;
DUNACH, ELISABETH y
OLIVERO, SANDRA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 528 383 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 ácido 2-hidroxi-4-metilmercaptobutírico

La invención se refiere a un procedimiento para la producción de ácido 2-hidroxi-4-metilmercaptobutírico, denominado más abajo como análogo hidroxílico de la metionina o, para abreviar, MHA, a partir de 3-metilmercaptopropionaldehído.

El ácido 2-hidroxi-4-metilmercaptobutírico se usa como un aditivo de los piensos de manera similar a la metionina, y, dada la similitud estructural, es conocido por lo tanto como análogo hidroxílico de la metionina (MHA).

Hasta el presente, el MHA se ha obtenido convencionalmente a partir de 3-metilmercaptopropionaldehído, que, a su vez, es obtenible mediante adición de metilmercaptano a acroleína, mediante reacción con cianuro de hidrógeno y la hidrólisis subsiguiente del 4-metilmercapto-2-hidroxi-4-birtonitrilo formado. La necesidad de usar cianuro de hidrógeno es una desventaja de este procedimiento. Dada la toxicidad elevada del cianuro de hidrógeno, la inversión en seguridad debe ser elevada para esta reacción. Otra desventaja muy grande es la sal amónica formada mediante la introducción de nitrógeno y su escisión hidrolítica subsiguiente, que se forma estequiométricamente y provoca correspondientemente una contaminación elevada del agua de desecho. Por lo tanto, se necesita un procedimiento libre de HCN para la producción de MHA.

En consecuencia, el objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la producción de MHA, en el que, por un lado, se usa metilmercaptopropionaldehído como componente de partida y, por otro lado, en lugar de HCN se hace reaccionar otro bloque de construcción de C₁ con metilmercaptopropionaldehído (MMP).

Se sabe – véase el documento EP-A. 0.189.120 y G. Silvestri et al., Tetrahedron Letters 1986, 27, 3429-3430 – cómo hacer reaccionar dióxido de carbono como un bloque de construcción C₁ electroquímicamente con cetonas y aldehídos, formándose ácidos α-hidroxicarboxílicos. Aunque la carboxilación electroquímica de cetonas aromáticas conduce generalmente de media a buenos rendimientos, sólo se logran rendimientos moderados en la carboxilación electroquímica de aldehídos aromáticos, y, de hecho, sólo se logran rendimientos bajos en la carboxilación de aldehídos alifáticos. En el procedimiento de los documentos evaluados anteriormente, la electrocarboxilación tiene lugar en una celda electrolítica sin dividir, que contiene un ánodo sacrificial, en un disolvente aprótico, que contiene adicionalmente un electrolito de soporte. Los bajos rendimientos y bajas selectividades de la carboxilación electroquímica de aldehídos, y especialmente aldehídos alifáticos, que se han conocido hasta el presente han evitado, hasta ahora, que una persona experta en la técnica considere seriamente este método para un procedimiento industrial, tal como la electrocarboxilación de 3-metilmercaptopropionaldehído con CO₂.

Contra toda expectativa, ahora se ha encontrado que MMP se puede carboxilar electroquímicamente con un rendimiento elevado. La presente invención proporciona en consecuencia un procedimiento para la producción de ácido 2-hidroxi-4-metilmercaptobutírico (MHA), que se caracteriza porque se carboxila electroquímicamente 3-metilmercaptopropionaldehído (MMP) con dióxido de carbono en una celda electrolítica sin dividir que contiene un ánodo sacrificial en un disolvente aprótico en presencia de un electrolito de soporte a un voltaje de la celda eficaz, y se obtiene MHA a partir de la sal de MHA formada, que se disuelve y/o suspende en el electrolito y cuyo catión que procede del ánodo. Las subreivindicaciones se refieren a realizaciones preferidas del procedimiento.

El procedimiento según la invención se lleva a cabo en una celda electrolítica simple, que tiene solamente una única cámara electrolítica, como se entiende mediante la expresión “sin dividir”.

La figura muestra un diagrama de una celda electrolítica para llevar a cabo el procedimiento según la invención. La celda electrolítica 1 comprende un ánodo sacrificial 2 dispuesto centralmente y un cátodo 3 dispuesto a una distancia. La celda electrolítica contiene una conexión 4 de tubería para la introducción de dióxido de carbono, y, si es necesario, un dispositivo 7 para agitar el electrolito 8. El ánodo y el cátodo se conectan juntos a través de un punto 5 de suministro vía los conductores 6 de corriente.

En la electrocarboxilación de MMP con CO₂ según la invención, se usa como ánodo un metal que es soluble en las condiciones de electrolisis. Los materiales anódicos son aluminio, magnesio, cinc, cobre, y aleaciones que contienen uno o más de estos metales. Aunque se mencionó el magnesio como un material anódico en el procedimiento según el documento EP-A 0.189.120, al mismo tiempo no se aconsejó su uso, debido a fenómenos de electropasivación que se producen tras un flujo de corriente breve. Sorprendentemente, se ha encontrado que, contrariamente a esta enseñanza, el magnesio presenta una eficacia particularmente elevada como material de electrodo en la electrocarboxilación de MMP, y conduce a rendimientos sustancialmente mayores que el uso de un ánodo de aluminio.

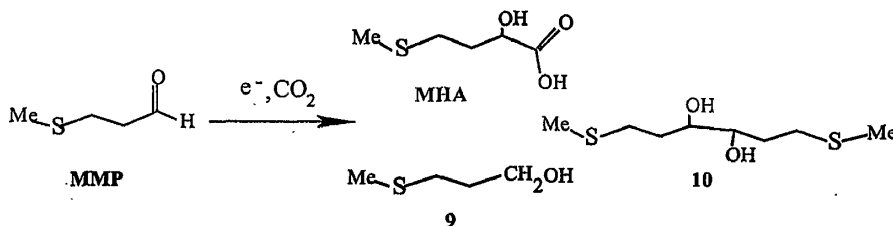
Los conductores buenos convencionales son adecuados como el cátodo. Diversos materiales de carbono conductores, tales como, en particular, grafito y materiales no tejidos de fibra de carbono, son muy adecuados, como lo son el níquel y especialmente el magnesio. Según realizaciones particularmente preferidas, la combinación ánodo/cátodo es Mg/Mg y Mg/carbono, tal como en particular grafito no tejido.

La carboxilación electroquímica tiene lugar en un disolvente aprótico en presencia de un electrolito de soporte. Los

disolventes adecuados son amidas líquidas, nitrilos y éteres de cadena abierta y cíclicos. Se prefiere particularmente N,N-dimetilformamida.

Los haluros de metales alcalinos y alcalino-térreos, haluros de amonio, pero preferiblemente las sales de alquil, cicloalquil o arilamonio, particularmente las sales de amonio cuaternario, son adecuados como electrolitos de soporte, siendo posible que los restos enlazados al nitrógeno sean iguales y diferentes y de naturaleza alifática, cicloalifática o aromática. Los aniones de las sales de amonio cuaternario son particularmente cloruro, bromuro, yoduro, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato, para-toluenosulfonato, perclorato y bis(trifluorometil-sulfonimida). Los electrolitos de soporte particularmente adecuados son tetrafluoroborato o hexafluorofosfato de tetraalquil(C₁ a C₄)amonio.

10 El diagrama de fórmulas muestra los productos formados durante la electrolisis de MMP en presencia de CO₂:



9 = 3-metilmercaptopropanol (MMPol)

10 = 1,6-bis(metilmercapto)-3,4-hexanodiol (derivado de pinacol, PD).

Las siguientes reacciones tienen lugar durante la carboxilación electroquímica de MMP:

15 en el ánodo: $2 M \rightarrow 2 M^{n\oplus} + 2 n e^{-}$,

en la que M significa el metal anódico, y n la valencia;

en el cátodo: $n RCHO + n CO_2 + 2 n e^{-} \rightarrow n R-CH(O^{-})-CO_2^{-}$ en la disolución: $2 M^{n\oplus} + n R-CH(O^{-})-CO_2^{-} \rightarrow M_2(R-CH(O)-CO_2)_n$

en la que R representa CH₃-S-CH₂-CH₂-.

20 La formación de la sal compleja evita la formación de subproductos en un grado bastante grande. En particular, cuando se usa magnesio como el material anódico, se suprime la formación indeseable de pinacol, de manera que la selectividad de la carboxilación electroquímica de MMP es muy elevada. Al mismo tiempo, cuando se usa un ánodo de magnesio, son obtenibles rendimientos de producto en el intervalo de alrededor de/aproximadamente 80%, incluso sin optimizar el procedimiento.

25 Para llevar a cabo el procedimiento según la invención, se disuelve MMP en el disolvente que contiene un electrolito de soporte y después se aplica un voltaje eficaz al ánodo y cátodo. Un voltaje en el intervalo de alrededor de 3 a 30 V, particularmente alrededor de 10 a 30 V, ha demostrado ser favorable; sin embargo, no se descarta un voltaje mayor o menor. Aunque es posible una operación potenciostática, se prefiere una operación galvanostática debido a que es mejor para la implementación en una escala industrial. La electrolisis se lleva a cabo por lo tanto de forma preferible galvanostáticamente con una densidad de corriente en el intervalo de 0,1 a 10 A/dm², particularmente 0,2 a 2 A/dm².

35 La carboxilación se lleva a cabo de forma útil a una temperatura en el intervalo de 10°C a 50°C, particularmente 10°C a 30°C. El dióxido de carbono se puede introducir en la celda electrolítica con una presión parcial menor que 1 bar en una mezcla con otro gas, que puede servir, al mismo tiempo, para mejorar el mezclamiento a conciencia, o como alternativa se hace pasar dióxido de carbono a través de la celda electrolítica a presión normal. Según otra alternativa, se mantiene una presión de CO₂ en el intervalo de 100 a 500 kN/m² (1 a 5 bares) dentro de la vasija electrolítica.

40 Para obtener MHA a partir de la sal de MHA disuelta en el electrolito, ésta se precipita de forma útil añadiendo un disolvente que tiene baja polaridad, y se separa por filtración. La sal se trata entonces con ácido mineral acuoso mediante un método que es conocido per se, y el MHA se extrae de la fase acuosa por medio de un disolvente orgánico, que tiene generalmente baja polaridad. La fase que contiene el disolvente aprótico y el electrolito de soporte se recicla a la etapa de electrolisis después de separar el disolvente usado para precipitar la sal de MHA.

45 El procedimiento según la invención se puede llevar a cabo por lotes o de forma continua; cuando se hace funcionar de forma continua, se usa una celda electrolítica de flujo continuo. Las ventajas del procedimiento según la invención residen en el hecho de que es posible, usando MMP pero evitando el uso de cianuro de hidrógeno, obtener MHA con un rendimiento elevado y con buena selectividad. En la mejor realización actual que usa un ánodo de magnesio

y un cátodo de magnesio o de carbono, tetrafluoroborato de tetra-n-butilamonio como el electrolito de soporte y dimetilformamida como el disolvente, el análogo hidroxílico de la metionina (MHA) es obtenible con un rendimiento de 80% a 85% con una eficiencia de corriente de 45% a 60%.

5 Sorprendentemente, debido a que es contrario a la enseñanza de la técnica anterior evaluada al comienzo, se ha encontrado que, además de MMP, se pueden carboxilar electroquímicamente otros aldehídos, incluyendo en particular aldehídos alifáticos tales como por ejemplo fenilpropionaldehído, de la misma manera como en el procedimiento reivindicado para la producción de MHA, con, en algunos casos selectividad elevada, si se usa magnesio como el ánodo. En este caso, se prefiere particularmente una combinación de ánodo/cátodo de Mg/C. Además de las sales de amonio cuaternario, también son particularmente adecuados KCl y KBr como el electrolito de soporte. La influencia de diferentes electrolitos de soporte con el emparejamiento de electrodos de Mg/C en la carboxilación electroquímica de fenilpropionaldehído a ácido 4-fenil-2-hidroxi-butírico (PHBS) se puede obtener a partir de la tabla 1; el subproducto de pinacol es 1,6-difenil-3,4-dihidroxi-hexano. El emparejamiento de electrodos seleccionados y el electrolito de soporte también pueden tener una marcada influencia sobre el rendimiento en la carboxilación de MMP.

15 Tabla 1

Electrolito de soporte	Rendimiento Faraday (F/mol)	Conversión (%)	Rendimiento	
			PHBS (%)	Pinacol (%)
nBU ₄ N ⁺ BF ₄ ⁻	5,4	100	50	50
nBu ₄ N ⁺ Br ⁻	8,5	75	45	50
KBr	5	34	50	45
KCl	10	55	70	20

Los siguientes ejemplos elucidan la invención y muestran la influencia de diversos parámetros sobre el rendimiento, selectividad y eficiencia de la corriente.

20 Se produjo ácido 2-hidroxi-4-metilmercaptobutírico (MHA) mediante carboxilación electroquímica a partir de 3-metilmercaptopropionaldehído (MMP).

Memoria descriptiva general

25 El electrolito se prepara mediante disoluciones del electrolito de soporte (0,025 a 0,1 moles/l) en el electrolito (N,N-dimetilformamida). Se mide metilmercaptopropionaldehído recientemente destilado hasta que se alcanza la concentración deseada. La electrolisis galvanostática se lleva a cabo en una celda electrolítica sin dividir según la figura, con un ánodo con forma de varilla y un cátodo con forma de lámina, a temperatura ambiente. Después de que se ha consumido una cantidad específica de carga, se apaga la corriente y se trata la disolución. Para la determinación analítica de los productos, se lleva a cabo la esterificación con metanol/H₂SO₄ en la disolución del electrolito, y se alimenta una muestra en el análisis de GC. Otro método consiste en liberar el ácido 2-hidroxi-4-metilmercaptobutírico de su sal añadiendo ácido, y determinando entonces analíticamente mediante HPLC.

30 Ejemplo 1

Se añaden 200 µl de metilpropionaldehído recientemente destilado (= 2 mmoles de MMP) a una disolución de 50 ml de DMF (N,N-dimetilformamida) recientemente destilada y 50 mg de (C₄H₉)₄N(BF₄) (tetrafluoroborato de tetrabutilamonio), es decir, 0,15 mmoles, como electrolito de soporte. La electrolisis se lleva a cabo en una celda sin dividir con un ánodo sacrificial de Mg (varilla de Mg) A = 20 cm² y cátodo de Mg a una presión de CO₂ de ~1 bar (presión atmosférica) a temperatura ambiente. La corriente aplicada es 120 mA, es decir, 0,6 A/dm². El voltaje de la celda varía entre 3 y 20 V. Después de que ha circulado una cantidad de carga de 960 C, es decir, 5 F/mol, se apaga la corriente y se lleva a cabo el tratamiento de la disolución. Para la determinación analítica de los productos, se lleva a cabo la esterificación con MeOH/H₂SO₄ en la disolución del electrolito y se alimenta en el análisis de GC.

40 Resultado: Después de la conversión del 90%, se obtiene MHA con una selectividad del 75%, y con 25% el pinacol correspondiente (PD). No se observa aquí una reducción de MMP a metilmercaptopropanol (MMPol). Para llevar a cabo el tratamiento de la mezcla de reacción, tras acidificar con HCl acuoso, la mezcla se extrae con éter y, tras separar por evaporación este último, se obtiene el MHA libre.

Ejemplos 2 a 11

45 La reacción se varió con respecto a diversos parámetros. La Tabla 2 muestra los parámetros y los resultados logrados.

Los ejemplos muestran que, con un ánodo de Mg, se puede lograr habitualmente un rendimiento de la carboxilación mayor que con un ánodo de Al.

Tabla 2

Ejemplo nº	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Anodo (superficie en cm ²)	Al 38	Mg 10	Mg 5	Mg 10	Mg 10	Al 10	Al 10	Mg 10	Mg 10	Mg 10
Cátodo (superficie en cm ²)	Ni 90	C 25	Mg 5	C 25	C 25	Mg 25	Mg 25	Mg 25	Mg 25	Mg 25
Electrolito de soporte (concentration in mol/l)	nBu ₄ NI 0,1	nBuNBF ₄ 0,025	nBuNBF ₄ 0,025	nBuNBF ₄ 0,025	nBuNBF ₄ 0,025	nBuNBF ₄ 0,025	nBuNBF ₄ 0,025	nBuNBF ₄ 0,025	nBuNBF ₄ 0,025	nBuNBF ₄ 0,025
Disolvente	ACN	ACN	DMF	DMF	DMF	DMF	DMF	DMF	DMF	DMF
MMP (concentración en mol/l)	0,2	0,05	0,15	*) 0,5 mmol/h	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Presión de CO ₂ (bares)	1,07	1	4	1	1	1	1	1	1	4
Densidad de corriente (A/dm ²)	0,6	0,3	1,2	0,24	0,3	0,3	0,3	0,3	0,6	0,3
Rendimiento de MHA (%)	19	30	85	80	50	30	50	65	75	85
Rendimiento de PD		70				70		35	25	
Rendimiento de MMPol					50		50			
Eficiencia de la corriente (%)	41	30	52	45	20	20	43	40	40	60
Conversión (%)	80	90			100	85	83	80	90	92

*) Adición continua de MMP (0,5 mmoles/h)
ACN = acetonitrilo; DMF = dimetilformamida
PD = derivado de pinacol
MMPol = metilmercaptopropanol

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la producción de ácido 2-hidroxi-4-metilmercaptobutírico (MHA), en el que se carboxila electroquímicamente 3-metilmercaptopropionaldehído (MMP) con dióxido de carbono en una celda electrolítica sin dividir que contiene un ánodo sacrificial en un disolvente aprótico en presencia de un electrolito de soporte a un voltaje de la celda eficaz, y se obtiene MHA a partir de la sal de MHA formada, que se disuelve y/o suspende en el electrolito y cuyo catión procede del ánodo, en el que los materiales anódicos son los metales aluminio, magnesio, cinc o cobre, o aleaciones que contienen uno o más de estos metales.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la carboxilación electroquímica de MMP se lleva a cabo en una celda electrolítica con una combinación de ánodo/cátodo de la serie Mg/Mg y Mg/carbono.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la carboxilación electroquímica de MMP se lleva a cabo en dimetilformamida como el disolvente en presencia de un electrolito de soporte de la serie bromuro, tetrafluoroborato o hexafluorofosfato de tetraalquilamonio, en la que los grupos alquilo en el catión de tetraalquilamonio pueden ser iguales o diferentes y contienen en particular 1 a 4 átomos de carbono.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la carboxilación se lleva a cabo a una densidad de corriente en el intervalo de $0,1 \text{ A/dm}^2$ a 10 A/dm^2 .
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la carboxilación se lleva a cabo a una presión de CO_2 en el intervalo de 100 a 500 kN/m^2 (1 a 5 bares).
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la carboxilación se lleva a cabo continuamente usando una celda electrolítica de flujo continuo.
- 20 7. Uso de los metales aluminio, magnesio, cinc o cobre, o de aleaciones que contienen uno o más de estos metales, como un ánodo sacrificial en la carboxilación electroquímica de 3-metilmercaptopropionaldehído (MMP) con dióxido de carbono.

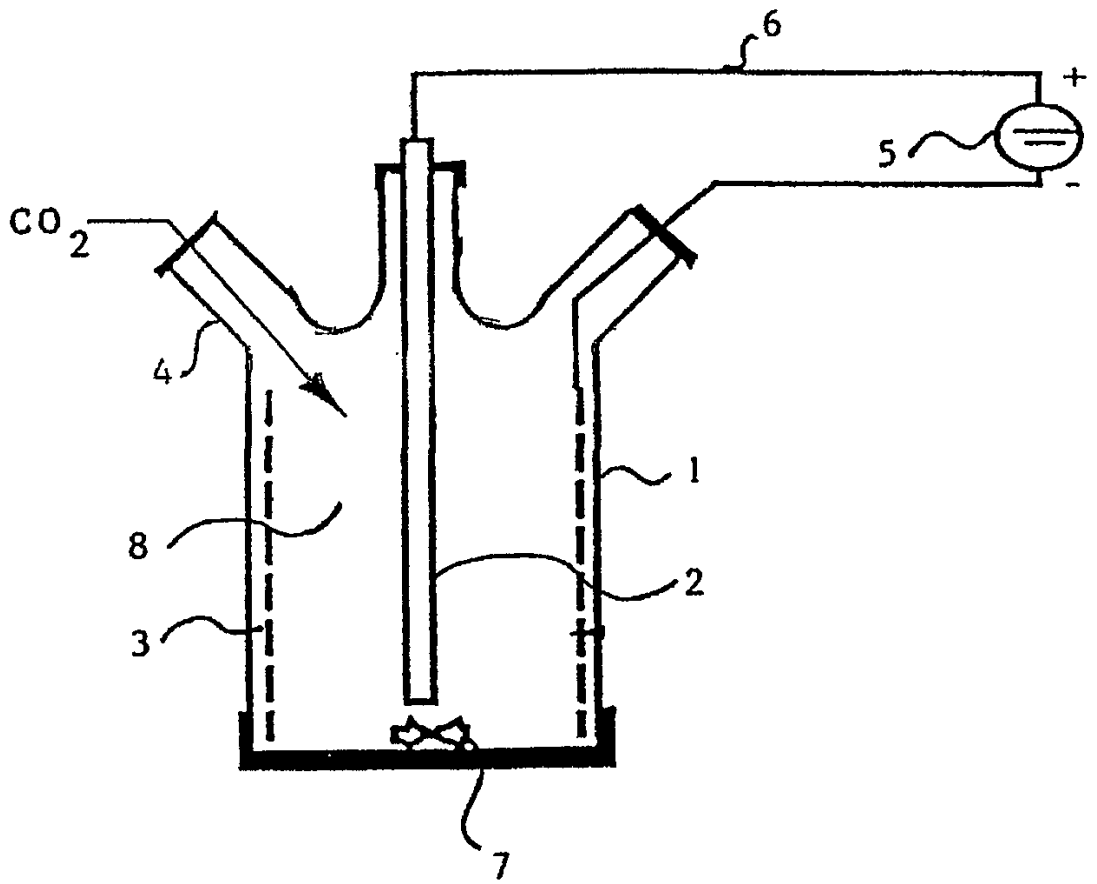


Figura 1