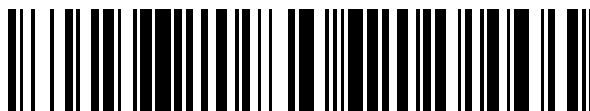


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 622**

51 Int. Cl.:

C07C 319/20 (2006.01)

C07C 323/52 (2006.01)

C07C 319/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2005** **E 05780428 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016** **EP 1790633**

54 Título: **Método para la producción de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutanoico**

30 Prioridad:

18.08.2004 JP 2004238002

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

14.04.2016

73 Titular/es:

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)
27-1 Shinkawa 2-chome Chuo-ku
104-8260 Tokyo , JP

72 Inventor/es:

HAGA, TORU y
SHIOZAKI, TETSUYA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 566 622 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

Método para la producción de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutanoico

5 Antecedentes de la invención

1. Campo técnico

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico utilizable para un aditivo en piensos para animales.

2. Descripción de la técnica relacionada

15 Convencionalmente, como procedimiento para producir ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico se conocen procedimientos de reacción de hidratación e hidrólisis de 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo en presencia de ácido sulfúrico (p. ej., remitirse a los documentos EP-A-0142488, EP-A-0143100, USP 4912257, USP 5976609, WO 96/40630, USP 6815560, USP 6743946, WO 00/46190, WO 02/08181, EP-A-0863135, EP-A-1266885, JP-A-2002-255927y JP-A-2002-293770). En estos procedimientos, generalmente después de llevar a cabo la separación de aceite-agua de las mezclas de reacción de hidratación e hidrólisis, la capa oleosa se concentra para obtener ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico como producto.

25 El documento EP 0 884 300 se refiere a un procedimiento para la preparación de α -hidroxiácidos calentando las sales de amonio de los α -hidroxiácidos, eliminando el amoniaco y el agua formados, añadiendo agua al residuo y calentando la mezcla obtenida.

Compendio de la invención

30 Sin embargo, en los procedimientos convencionales mencionados anteriormente, cuando se concentra la capa oleosa, el ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico se somete a deshidratación-condensación con el sulfato contenido en una ligera cantidad en la capa oleosa para formar un éster sulfato (sulfato de 1-carboxi-3-metiltiopropilo) aparte y esto a veces se convierte en un problema en términos de producto.

35 La presente invención tiene como objetivo proporcionar un procedimiento para producir ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico que tiene una alta calidad suprimiendo una cantidad del éster sulfato producido aparte.

Es decir, la presente invención proporciona un procedimiento para producir ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico que comprende las siguientes etapas (1) a (5);

- 40 (1): hidrolizar 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo en presencia de ácido sulfúrico,
- (2): separar la mezcla de reacción obtenida en la etapa (1) en una capa oleosa que contiene ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico y una capa acuosa,
- (3): concentrar la capa oleosa obtenida en la etapa (2), y
- (4): mezclar el producto concentrado obtenido en la etapa (3) con agua para ajustar el contenido de agua para que sea de 5 al 15% en peso, y
- 45 (5): calentar el producto concentrado obtenido en la etapa (4).

De acuerdo con la presente invención, se hace posible producir ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico de alta calidad suprimiendo una cantidad de éster de ácido sulfúrico producido aparte.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

50 En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle. En la presente invención, se obtiene una mezcla de reacción que contiene ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico mediante hidrólisis de 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo utilizado como materia prima en presencia de ácido sulfúrico [etapa (1)]. En esta reacción, ya que se producen sulfato de amonio y bisulfato de amonio, estas sales de amonio de ácido sulfúrico están también contenidas en la mezcla de reacción. La tasa de producción de sulfato de amonio y bisulfato de amonio difiere de acuerdo con la cantidad de uso de ácido sulfúrico y la velocidad de reacción.

60 La materia prima, el 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo, se puede preparar, por ejemplo, mediante la reacción de acroleína y metilmercaptano para obtener 3-metiltiopropionaldehído, que se hace reaccionar sucesivamente con cianuro de hidrógeno.

La reacción de hidrólisis de 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo comprende una reacción de hidratación de 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo a 2-hidroxi-4-metiltiobutilamida y una reacción de hidrólisis de 2-hidroxi-4-metiltiobutilamida a ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico. Ambas reacciones se pueden llevar a cabo combinadas a través de una sola

operación, llamada operación de una sola etapa, sin embargo puesto que las reacciones se diferencian en las condiciones óptimas, es preferible llevar a cabo la reacción por separado en dos fases; es decir, una primera etapa de reacción para llevar a cabo principalmente la hidratación de 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo a 2-hidroxi-4-metiltiobutilamida y una segunda etapa de reacción para llevar a cabo principalmente la hidrólisis de 2-hidroxi-4-metiltiobutilamida a ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico.

La primera etapa de reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de 40 a 70°C. La cantidad de uso de ácido sulfúrico es generalmente de 0,5 a 1 mol por mol de 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo y la cantidad de uso de agua es generalmente de 20 a 70 partes en peso por 100 partes en peso de 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo. Además, es preferible ajustar el ácido sulfúrico y el agua de manera que la cantidad de uso de ácido sulfúrico sea de 100 a 250 partes en peso por 100 partes en peso de agua.

La segunda etapa de reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de 90 a 130°C mezclando agua adicionalmente y si fuera necesario ácido sulfúrico con la mezcla de reacción obtenida en la primera etapa de reacción. La cantidad de adición de agua se ajusta generalmente para que sea de 50 a 200 partes en peso en la suma con la cantidad de uso de agua en la primera etapa de reacción y la cantidad de esta etapa con respecto a 100 partes en peso de 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo de materia prima. También es preferible ajustar la cantidad de adición de agua y ácido sulfúrico de manera que la suma de la cantidad de uso de ácido sulfúrico en la primera etapa de reacción y la cantidad de adición de ácido sulfúrico sea de 40 a 100 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la suma de la cantidad de uso de agua en la primera etapa de reacción y la cantidad de adición de agua.

La mezcla de reacción que contiene ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico obtenido mediante la reacción de hidrólisis se separa en una capa oleosa que contiene ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico y una capa acuosa [etapa (2)]. En el caso en el que se obtiene la mezcla de reacción en forma de una solución uniforme pero no una mezcla de dos capas de aceite y agua mediante la reacción de hidrólisis, la mezcla de reacción se puede convertir en una mezcla de dos capas de aceite y agua, por ejemplo concentrando la mezcla, añadiendo un disolvente orgánico separable de agua, o añadiendo una base y, puede llevarse a cabo sucesivamente la separación de aceite-agua. Por otra parte, si se obtiene la mezcla de reacción en forma de una mezcla de dos capas de aceite y agua, se puede someter a separación de aceite-agua tal cual o de la misma manera que se ha descrito, se puede llevar a cabo la separación de aceite-agua, por ejemplo, después de la concentración, la adición de un disolvente orgánico separable del agua, o la adición de una base para mejorar la separabilidad de aceite-agua. En ambos casos, particularmente si se lleva a cabo el tratamiento de la mezcla de la base, la separabilidad de aceite-agua o la razón de distribución de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico a la capa oleosa se incrementan debido al efecto de desplazamiento salino y por lo tanto, es preferible.

Los ejemplos utilizables para la base anteriormente mencionada son hidróxidos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; y amoníaco. La cantidad de uso de la base es generalmente de 0,5 a 1,2 moles por 1 mol de bisulfato amónico contenido en la mezcla de reacción de hidrólisis.

En el momento de la separación de aceite-agua, un éster de sulfato puede precipitar a veces en la capa acuosa, y en tal caso, se puede llevar a cabo la separación de aceite-agua con la mezcla tal cual, o la mezcla se calienta para disolver el sulfato y a continuación se puede llevar a cabo la separación de aceite-agua, o el sulfato se elimina mediante filtración o decantación y a continuación se puede llevar a cabo la separación de aceite-agua. La temperatura de la separación de aceite-agua es generalmente de 30 a 120°C.

La capa oleosa que contiene el ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico obtenida por la separación de aceite-agua es sucesivamente concentrada [etapa (3)]. Por lo tanto, el agua contenida en la capa oleosa y, en caso de utilizar el disolvente orgánico, el componente volátil tal como el disolvente orgánico se retira para aumentar la concentración de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico. Esta concentración se lleva a cabo generalmente a una temperatura de 50-120°C a una presión reducida de 1 a 20 kPa.

En la concentración antes mencionada de la capa oleosa, el ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico es deshidratado-condensado con el sulfato contenido en una pequeña cantidad en la capa de aceite para producir un éster de sulfato (sulfato de 1-carboxi-3-metiltiopropilo) aparte y puede causar un problema en la calidad del producto. Por lo tanto, para suprimir el éster de sulfato que se va a producir aparte, se lleva a cabo el tratamiento de calentamiento [etapa (5)] después de concentrar la capa oleosa y mezclar el producto concentrado obtenido en la etapa (3) con agua para ajustar el contenido de agua para que sea de 5 a 15% en peso [etapa (4)].

El éster de sulfato se hidroliza con el agua contenida en el producto concentrado y se convierte en ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico y ácido sulfúrico y se supone que la disminución de la cantidad de éster sulfato que se va a producir aparte mediante tal tratamiento de calentamiento se debe a la promoción de la hidrólisis mediante el tratamiento de calentamiento.

La temperatura del tratamiento de calentamiento es generalmente de 70°C o superior, preferiblemente 75°C o superior, y, en general 110°C o inferior, preferiblemente 90°C o inferior. El tiempo de tratamiento de calentamiento es generalmente de 3 a 48 horas y la duración del tratamiento de calentamiento es más larga, el subproducto, un éster sulfato, tiende a disminuir más y puesto que la temperatura para el tratamiento de calentamiento es más alta, la duración del tratamiento de calentamiento tiende a ser más corta. Adicionalmente, el tratamiento de calentamiento puede llevarse a cabo a una presión normal, a presión reducida, o a una presión más alta.

A este respecto, el tratamiento de calentamiento de la etapa (5) y la concentración de la etapa (3) se discriminan en términos de la constitución y en consecuencia, el tratamiento de calentamiento se lleva a cabo sin destilar el componente volátil tal como agua del producto concentrado. Por ejemplo, en el caso en el que el tratamiento de calentamiento se lleva a cabo en condiciones de temperatura y presión en las que el agua se va a evaporar del producto concentrado, se requiere llevar a cabo el tratamiento de calentamiento en condiciones de reflujo mediante la instalación de un aparato de refrigeración para condensar el agua evaporada y devolver el agua condensada de nuevo al líquido concentrado.

Al producto concentrado que se va a someter al tratamiento de calentamiento mencionado anteriormente se le debe añadir agua para ajustar el contenido de agua para que sea de 5% a 15% en peso ya que el subproducto de éster sulfato puede ser disminuido eficazmente, sin embargo, si el agua es demasiada, el producto que se va a obtener después del tratamiento de calentamiento puede posiblemente tener un contenido de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico bajo y por lo tanto, se ha de ajustar el contenido de agua para que sea de 15% en peso o inferior. Adicionalmente, en el caso en el que hay una materia insoluble tal como una sal sulfato en el producto concentrado, es mejor llevar a cabo el tratamiento de calentamiento después de eliminar la materia insoluble mediante filtración.

La alta calidad del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico obtenido de tal manera es preferentemente utilizable para un aditivo en piensos para animales, o similares.

[Ejemplos]

En lo sucesivo, la presente invención se ilustrará con Ejemplos, sin embargo, no se pretende que la presente invención esté limitada a los ejemplos ilustrados. En la explicación de los Ejemplos, el % que expresa el contenido significa % en peso a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplo

Un matraz de 2 litros de cuatro bocas se cargó simultáneamente con 694,35 g (5 moles) de 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo al 94,5% y 544,01 g de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 63% a 55°C durante 30 minutos y la mezcla se mezcló y adicionalmente se mantuvo a 50°C durante 1 hora. Adicionalmente, se añadieron 3 g de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 63% y 574,75 g de agua a la mezcla, y después se calentó el contenido y se calentó a reflujo (a una temperatura interna de 109°C) durante 4 horas, se eliminaron 36,32 g de componentes de bajo punto de ebullición mediante destilación para obtener 1.779,79 g de una solución de reacción que contenía ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico.

Después de añadir 24,93 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 48% a 380 g de la solución de reacción a 100-110°C, la mezcla se mantuvo a la misma temperatura durante 1,5 horas y sucesivamente, se llevó a cabo la separación de aceite-agua a la misma temperatura para obtener 252,44 g de una capa oleosa y 148,65 g de una capa acuosa. La capa oleosa se concentró a 100°C a presión reducida de 30 mmHg (3,9 kPa) durante 1 hora para obtener 182,4 g de un líquido concentrado que contenía la materia sólida (una sal de sulfato). El líquido concentrado se filtró para separar la materia sólida y se añadieron 13,7 g de agua a 122,8 g del producto filtrado obtenido. El líquido obtenido se analizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para encontrar que el contenido de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico era de 68,13%: que el contenido de los compuestos (dos clases de diastereoisómeros) obtenidos mediante deshidratación-condensación de dos moléculas de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico era de 20,07% (10,79% y 9,28%), y que la razón de un subproducto de éster de sulfato (sulfato 1-carboxi-3-metiltiopropilo) con respecto a ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico era de $3,626 \times 10^{-3}$ mediante la razón del área de pico en el cromatograma. Adicionalmente, el líquido obtenido se analizó mediante la técnica de Karl Fischer para encontrar que el contenido de agua era de 10,84%. Después de eso, luego de calentar el líquido a 80°C durante 24 horas, la razón de área del pico antes mencionada se disminuyó a $1,927 \times 10^{-3}$, $1,153 \times 10^{-3}$, $0,616 \times 10^{-3}$, y a $0,149 \times 10^{-3}$, después de 3 horas, 6 horas, 10 horas, y 24 horas, respectivamente.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para la producción de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico de alta calidad con supresión de la producción de éster sulfato aparte.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir
- 5 ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico que comprende las etapas siguientes (1) a (5):
- (1): hidrolizar 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo en presencia de ácido sulfúrico,
(2): separar la mezcla de reacción obtenida en la etapa (1) en una capa oleosa que contiene ácido 2-
10 hidroxi-4-metiltiobutírico y una capa acuosa,
(3): concentrar la capa oleosa obtenida en la etapa (2),
(4): mezclar el producto concentrado obtenido en la etapa (3) con agua para ajustar el contenido de agua
para que sea de 5 al 15% en peso, y
(5): calentar el producto concentrado obtenido en la etapa (4).
- 15 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la temperatura de calentamiento en la etapa (5) es de 70°C o superior.