

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 602**

51 Int. Cl.:

C07C 319/20 (2006.01)

C07C 323/58 (2006.01)

C07C 227/24 (2006.01)

C07C 229/08 (2006.01)

C07C 229/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2003** **E 03013223 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016** **EP 1394148**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de alfa-aminoácidos por hidrólisis de hidantoínas a elevada presión y elevada temperatura**

30 Prioridad:

21.08.2002 DE 10238212

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

12.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KÖRFER, MARTIN;
BUSS, DIETER, DR.;
WEIGEL, HORST;
WECKBECKER, CHRISTOPH, DR.;
HASSELBACH, HANS-JOACHIM, DR. y
HUTHMACHER, KLAUS, DR.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 608 602 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 preparación de α -aminoácidos por hidrólisis de hidantoínas a elevada presión y elevada temperatura.

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de α -aminoácidos por hidrólisis de hidantoínas en presencia de agua y de al menos un óxido metálico en condiciones tales que todos los materiales de partida están completamente disueltos en el agua como resultado de alta presión y alta temperatura y sólo está presente una fase más en el reactor además de la fase sólida del óxido metálico.

Técnica anterior

- 10 Se conoce de la patente de EE.UU. A 2.557.920 que los α -aminoácidos se forman por saponificación de hidantoínas usando hidróxido de sodio. Sin embargo, dichos procedimientos requieren al menos 3 moles de hidróxido de sodio por mol de hidantoína. Lo mismo ocurre cuando se usa hidróxido de potasio.

- 15 La patente alemana DE-PS 19 06 405 describe la hidrólisis de la 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoína usando una disolución acuosa de carbonato alcalino y/o hidrogenocarbonato alcalino. Durante la hidrólisis, se retira constantemente amoníaco y dióxido de carbono. De los carbonatos alcalinos, se prefiere carbonato de potasio; se usa una relación molar de hidantoína a álcali de desde 1:1 a 1:5. La hidrólisis se lleva a cabo a una presión de desde 120 a 220°C. Se usa la disolución de metioninato alcalino para liberar D, L-metionina con dióxido de carbono; las aguas madres de la separación de la metionina que ha cristalizado se usan de nuevo en el circuito para la hidrólisis de la hidantoína, opcionalmente con la descarga de 1 a 2%.

- 20 Los procedimientos para la preparación de α -aminoácidos de hidantoínas sin la producción simultánea de sales se describen en la patente japonesa JP 03-95145A y en la patente japonesa JP 03-95146A. En esos procedimientos, las hidantoínas son saponificadas, con la adición de agua y catalizadores que consisten en óxidos metálicos (por ej., TiO_2 , ZrO_2), a temperaturas de 80 a 220°C con eliminación de amoníaco. Esto se lleva a cabo de manera discontinua durante un periodo de 10 minutos a 10 horas en un autoclave agitado en el que hay establecida una presión que corresponde a aproximadamente la presión de vapor de agua a la temperatura que se ha fijado. De acuerdo con esto, hay al menos dos fases en el autoclave: una fase líquida y una fase gaseosa.

- 25 Los procedimientos descritos en la patente japonesa JP 3-95145A y la patente japonesa JP 3-95146A, que se llevan a cabo de modo discontinuo o de manera continua, conducen, con los tiempos de permanencia descritos, a la formación de numerosos subproductos en concentraciones relativamente altas. Se mencionan rendimientos de máx. 69% para la preparación de metionina.

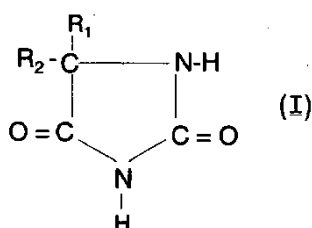
- 30 Otro método para la preparación continua de metionina sin la preparación de una sal como subproducto se describe en la patente francesa FR-A 27 85 609.

- 35 Partiendo del aminonitrilo de metionina, que se hidrata, con la adición de una cetona (acetona) como catalizador homogéneo, la amida de metionina a de 10 a 40°C, la amida de metionina así obtenida se hidroliza a metionina a de 100 a 180°C. Un método posible más para llevar a cabo esa hidrólisis consiste en una reacción heterogéneamente catalizada a aproximadamente 100°C y 0,1 MPa (1 bar), en la que se pueden usar los catalizadores seleccionados de TiO_2 , TiO_2/Al_2O_3 , Nb_2O_5 , $Nb_2O_5-Al_2O_3$, ZnO y ZrO_2 . El amoníaco formado durante la reacción se retira en ese procedimiento.

- 40 La adición necesaria de una cetona para la saponificación del aminonitrilo de metionina a amida de metionina requiere más etapas de tratamiento final caras.

El objeto de la invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de α -aminoácidos en el que las hidantoínas se saponifican sin la formación de sales de desecho y se obtienen los α -aminoácidos con un alto rendimiento.

- 45 La invención proporciona un procedimiento para la preparación de α -aminoácidos por hidrólisis de hidantoínas de la fórmula general:



en la que:

R₁, R₂: que pueden ser iguales o diferentes,

5 representan hidrógeno, un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente radicales metilo, etilo, propilo, de cadena lineal o ramificados o alquilenos con 1 a 6 átomos de carbono que se cierran para formar un anillo cuando R₁ y R₂ representan alquilenos o cuando R₁ o R₂ representa alquilenos, se unen a grupos metiltio, mercapto, hidroxilo, metoxi, amino o átomos de halógeno, especialmente flúor o cloro,

R₁ o R₂: representa un grupo fenilo que se sustituye opcionalmente por grupos metilo, hidroxilo o halógenos, especialmente flúor o cloro,

10 en presencia de agua, amoníaco y al menos un óxido metálico como catalizador, seleccionado del grupo TiO₂ y TiO₂/Al₂O₃, en un reactor de saponificación en condiciones en las que todos los materiales de partida se disuelven completamente en el agua y sólo está presente una fase más en el reactor además de la fase sólida del óxido metálico.

Alquilenos o radicales alquilenos corresponden a un radical hidrocarbonado saturado divalente.

R₁ y R₂ representan preferiblemente:

15 R₁ hidrógeno,

R₂ isopropilo, 2-metilpropilo, fenilo o hidrógeno,

de manera que se forman valina, leucina, fenilalanina o glicina de las hidantoínas por saponificación.

Se da preferencia particular a la hidantoína en la que R₁ o R₂ representa hidrógeno y R₂ o R₁ representa el radical 2-metiltioetilo, de manera que se prepara metionina como el producto.

20 La reacción (hidrólisis, saponificación) se lleva a cabo en presencia de dióxido de carbono a una temperatura de desde 120 a 250°C, preferiblemente de 150 a 210°C, y una presión de desde 8 a 30 MPa (80 a 300 bar), especialmente de 11 a 20 MPa (110 a 200 bar). En esas condiciones, la mezcla de reacción (mezcla de hidrólisis) está en un estado en el que la interfase entre la fase líquida y la fase gaseosa desaparece.

25 Las resistencias de transporte que retardan la reacción en los límites de fase distintos de las superficies de los óxidos sólidos ya no están presentes de acuerdo con esto.

Esto se expresa en un tiempo de reacción breve, que en general está en un intervalo de desde 10 a 120 segundos, especialmente de 20 a 80 segundos.

La hidrólisis se lleva a cabo en general en presencia de desde 5 a 40 moles de NH₃, especialmente de 25 a 35 moles, basado en moles de hidantoína.

30 En una realización preferida, la disolución que contiene hidantoína alimentada al reactor ya contiene dióxido de carbono en una cantidad de desde > 0 a 10% en peso, en particular de 0,2 a 7% en peso, especialmente de 0,4 a 5% en peso, basado en la cantidad total de disolución.

35 Se alimenta en general amoníaco o una mezcla gaseosa de amoníaco/agua al reactor de saponificación a una temperatura de desde 180 a 500°C, preferiblemente de 210 a 360°C y una presión de desde 8 a 30 MPa (80 a 300 bar), especialmente de 11 a 20 MPa (110 a 200 bar), como la disolución que contiene hidantoína ya mencionada, que opcionalmente contiene CO₂.

La mezcla de amoníaco/agua consiste en general en de 5 a 50% en peso, especialmente de 2,5 a 40% en peso, amoníaco, consistiendo el resto en agua.

40 Las hidantoínas están presentes en general en la mezcla de hidrólisis en una concentración de desde 150 a 600 g/l, especialmente de 200 a 450 g/l.

Se mezcla preferiblemente amoníaco o una mezcla de amoníaco/agua con la disolución que contiene hidantoína - y dióxido de carbono - y se alimenta después la mezcla al reactor, estableciéndose las presiones y temperaturas deseadas, como se mencionó anteriormente (mezcla de hidrólisis).

45 En general, para preparar esa mezcla, la disolución que contiene hidantoína a una temperatura de desde 20 a 80°C y de 8 a 30 MPa (80 a 300 bar), especialmente de 11 a 20 MPa (110 a 200 bar), se mezcla con una mezcla de amoníaco/agua que está a, desde 180°C a 500°C y desde 11 a 20 MPa (110 a 200 bar), especialmente de 13 a 20 MPa (130 a 200 bar), para que se establezca la temperatura de reacción deseada y la presión deseada cuando se alimenta la mezcla al reactor.

La disolución que contiene hidantoína preferiblemente se origina de las mezclas de reacción obtenidas después de la síntesis y ya contiene dióxido de carbono.

El catalizador oxidico se usa en varias formas, en forma de polvo, conformado en la manera convencional o en la forma de un lecho fijo.

5 Se ha encontrado que TiO_2 en la forma cristalina anatasa es particularmente adecuado.

En general, el catalizador elegido se usa en una cantidad de desde > 0 a $0,1$ kg, preferiblemente de $0,001$ a $0,05$ kg, basado en 1 kg de la hidantoína usada.

10 Después de la saponificación de la hidantoína, que se lleva a cabo de modo continuo o de manera discontinua, se separan amoníaco y dióxido de carbono de la fase líquida en un aparato adecuado con una porción del agua en forma de vapor.

La porción de la mezcla de agua/amoníaco/dióxido de carbono formada en la reacción de saponificación se devuelve preferiblemente a la síntesis de hidantoína o se alimenta al procedimiento de saponificación de nuevo en la cantidad deseada.

15 La mezcla acuosa obtenida después de la separación contiene en general de 10 a 40% en peso, basado en la cantidad total, del α -aminoácido deseado.

El α -aminoácido se cristaliza por medios conocidos y se separa de las aguas madres.

20 La disolución madre que contiene hidantoínas aún no reaccionadas se devuelve al procedimiento de hidrólisis y se mezcla con disolución que contiene hidantoína fresca aguas arriba del reactor. La disolución madre justifica en general más de aproximadamente el 30% en volumen de la mezcla de reacción, que contiene una cantidad correspondiente de disolución que contiene hidantoína fresca. Para evitar la concentración de cualquier subproducto que pueda estar presente, se descarga en general de 1 a 2% en volumen de las aguas madres.

En el procedimiento según la invención es posible, especialmente también cuando se prepara metionina, usar mezclas que contienen hasta 10% en peso de subproductos de la síntesis de hidantoína, sin ninguna pérdida de rendimiento.

25 Ejemplos

Ejemplo 1

30 Se mezcla de manera continua una disolución calentada a $60^\circ C$ y que contiene 20% en peso de 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoína y 3% en peso de CO_2 en agua, disolución que contiene una cantidad considerable de impurezas en la forma de ácido 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoico y amida del ácido 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoico, amida de metionina, nitrilo de metionina y metilmercaptopropionaldehído cianhidrina, iminonitrilo y polímeros, en una relación de $4:7$, a una presión de 15 MPa (150 bar), con una disolución calentada a $250^\circ C$ y que consiste en 25% en peso de amoníaco y 75% en peso de agua. Esta mezcla tiene después una temperatura de aproximadamente $180^\circ C$ y se introduce en un reactor que ha sido ajustado a una temperatura de $180^\circ C$ y se carga con catalizador. El catalizador consiste en TiO_2 en la forma cristalina anatasa. El tiempo de permanencia de la mezcla de reacción en el interior del reactor se fija a 70 segundos. La mezcla de producto líquida así obtenida contiene, aguas abajo del reactor, aproximadamente $4,1\%$ en peso de metionina, $4,9\%$ en peso de amida de metionina y $1,9\%$ en peso de 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoína no reaccionada. El rendimiento molar de metionina, basado en las cantidades de 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoína que entran al reactor, es mayor que 63% . Aguas abajo del reactor, la presión de la disolución se lleva a presión atmosférica y se separan parcialmente agua, CO_2 y amoníaco. La metionina se cristaliza de las aguas madres resultantes y se separa por filtración. La pureza de la metionina separada y secada es mayor que 95% .

Ejemplo 2

45 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, pero la temperatura de la mezcla amoníaco/agua se fijó a $200^\circ C$ y la temperatura en el reactor se fijó a $145^\circ C$. La mezcla de producto líquida así obtenida contiene, aguas abajo del reactor, aproximadamente $2,3\%$ en peso de metionina, $2,2\%$ en peso de amida de metionina y $5,2\%$ en peso de 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoína no reaccionada. El rendimiento molar de metionina, basado en las cantidades de 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoína que entran al reactor, es mayor que 35% .

Ejemplo 3

50 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, pero la temperatura de la mezcla amoníaco/agua se fijó a $300^\circ C$ y la temperatura en el reactor se fijó a $210^\circ C$. La mezcla de producto líquida así obtenida contiene, aguas abajo del reactor, aproximadamente $2,9\%$ en peso de metionina, $0,5\%$ en peso de amida de metionina y $0,1\%$ en peso de 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoína no reaccionada. El rendimiento molar de metionina, basado en las cantidades de 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoína que entran al reactor, es mayor que 45% .

Ejemplo 4

Se mezcla de manera continua una disolución (material de partida) calentada a 60°C y que contiene 19,5% en peso de 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoína y 2,8% en peso de CO₂ en agua, disolución que contiene una cantidad considerable de impurezas en la forma de ácido 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoico y amida del ácido 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoico, amida de metionina, nitrilo de metionina y metilmercaptopropionaldehído cianhidrina, iminonitrilo y polímeros, en una relación de 1:1, a una presión de 15 MPa (150 bar), con una disolución calentada a 305°C y que consiste en 29% en peso de amoníaco y 71% en peso de agua. Esta mezcla tiene después una temperatura de 180°C y se introduce en un reactor que ha sido ajustado a una temperatura de 180°C y se carga con catalizador. El catalizador consiste en TiO₂ en la forma cristalina anatasa. El tiempo de permanencia de la mezcla de reacción en el interior del reactor se fija a 80 segundos. La mezcla de producto líquida así obtenida contiene, aguas abajo del reactor, aproximadamente 3,4% en peso de metionina, 4,8% en peso de amida de metionina y 6,0% en peso de 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoína no reaccionada. El rendimiento molar de metionina, basado en las cantidades de 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoína que entran al reactor, es mayor que 40%. Aguas abajo del reactor, la presión de la disolución se lleva a presión atmosférica y se separan parcialmente agua, CO₂ y amoníaco. La metionina se cristaliza de las aguas madres resultantes y se separa por filtración. La pureza de la metionina separada y secada es mayor que 85,5%.

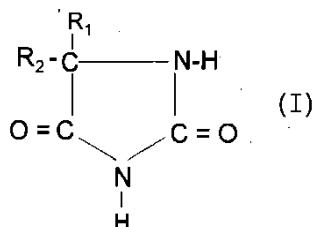
El líquido filtrado que queda se mezcla con material de partida fresco en una relación de 10:3. Una porción de la mezcla amoníaco /CO₂/agua separada previamente se comprime a 15 MPa (150 bar) de nuevo y se calienta a 320°C y se alimenta a la mezcla de líquido filtrado y material de partida a 15 MPa (150 bar).

Esa mezcla se introduce de nuevo al reactor ajustado a una temperatura de 180°C y se carga con catalizador, correspondiendo la temperatura y el tiempo de permanencia a los del primer paso. La mezcla de producto líquida así obtenida contiene, aguas abajo del reactor, aproximadamente 3,7% en peso de metionina, 4,3% en peso de amida de metionina y 3,8% en peso de 5-(2-metilmercaptoetil)-hidantoína no reaccionada. El rendimiento molar de metionina, basado en las cantidades de 5-(2-metil-mercaptoetil)-hidantoína que entran al reactor, es mayor que 73%.

Aguas abajo del reactor, se separan parcialmente agua, CO₂ y amoníaco de nuevo y se lleva la presión de la disolución a presión atmosférica. La metionina se cristaliza de las aguas madres resultantes y se separa por filtración. La pureza de la metionina separada y secada es mayor que 85,1%.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de α -aminoácidos por hidrólisis de hidantoínas de la fórmula general:



5

en la que:

R_1, R_2 : que pueden ser iguales o diferentes,

10 R_1 y R_2 representan hidrógeno, un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, radicales de cadena lineal o ramificada o alquileo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono que se cierran para formar un anillo cuando R_1 y R_2 representan alquileo o, cuando R_1 o R_2 representa alquileo, se unen a grupos metiltilio, mercapto, hidroxilo, metoxi, amino o átomos de halógeno,

R_1 o R_2 : representa un grupo de fenilo que está opcionalmente sustituido por grupos metilo, hidroxilo o halógenos,

15 en presencia de agua, amoníaco y al menos un óxido metálico como catalizador, seleccionado del grupo TiO_2 y $\text{TiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$, en un reactor de saponificación a una temperatura de desde 120-250°C y una presión de desde 8 a 30 MPa (80 a 300 bar) en presencia de dióxido de carbono en condiciones en las que todos los materiales de partida están completamente disueltos en el agua y sólo está presente una fase más en el reactor además de la fase sólida del óxido metálico.

20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción (hidrólisis, saponificación) se lleva a cabo a una temperatura de desde 150 a 210°C y una presión de desde 11 a 20 MPa (110 a 200 bar) en presencia de dióxido de carbono.

25 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el amoníaco, opcionalmente en la forma de una mezcla agua/amoníaco, se mezcla en una cantidad de desde 5 a 40 moles de NH_3 , basado en moles de hidantoína, con la disolución que contiene hidantoína y se alimenta al reactor de saponificación, estableciéndose las temperaturas y presiones deseadas.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que la mezcla agua/amoníaco o la disolución que contiene hidantoína que contiene opcionalmente amoníaco y que contiene opcionalmente dióxido de carbono se alimenta al reactor a presión a una temperatura de desde 180 a 500°C.

30 5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R_1 corresponde a hidrógeno y R_2 corresponde al radical isopropilo, 2-metilpropilo o fenilo o hidrógeno.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R_1 corresponde a hidrógeno y R_2 corresponde al radical metiltioetilo.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que las hidantoínas están presentes en la mezcla de hidrólisis en una concentración de desde 150 a 600 g/l.

35 8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se usa TiO_2 en la forma cristalina anatasa.

9. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el óxido o los óxidos de metal se usan en la forma de un lecho fijo.

10. Procedimiento según la reivindicación 1 a 9, en el que se usa el catalizador en una cantidad de desde > 0 a 0,1 kg, basado en 1 kg de hidantoína.

40 11. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el procedimiento se lleva a cabo de manera continua, de manera semicontinua o de manera discontinua.

12. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que

- 12.1 después de la saponificación y la disminución de la presión, durante la descarga del reactor de saponificación de la mezcla obtenida después de la hidrólisis, se separan amoníaco y dióxido de carbono, junto con vapor de agua, de la fase líquida,
- 5 12.2 la porción correspondiente a las cantidades de amoníaco y dióxido de carbono formadas en la reacción de hidrólisis, se devuelve opcionalmente a la síntesis de hidantoína,
- 12.3 el resto del amoníaco y dióxido de carbono se alimenta al reactor de saponificación (reactor de hidrólisis) a una temperatura de desde 180 a 500°C y una presión de desde 8 a 30 MPa (80 a 300 bar),
- 12.4 el α -aminoácido deseado se aísla de la fase acuosa separada,
- 10 12.5 la porción restante que contiene hidantoína no reaccionada (disolución madre) se mezcla con disolución que contiene hidantoína fresca aguas arriba del reactor de saponificación (reactor de hidrólisis) y
- 12.6 se alimenta al reactor de saponificación.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que en la etapa 12.3 se aplica una temperatura de desde 210 a 360°C y una presión de desde 11 a 20 MPa (110 a 200 bar).