



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 01075**

(22) Data de depozit: **08/11/2010**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/12/2017** BOPI nr. **12/2017**

(41) Data publicării cererii:  
**28/10/2011** BOPI nr. **10/2011**

(73) Titular:  
• **ORZA ANAMARIA IOANA**,  
*BD. 21 DECEMBRIE 1989 NR.51, AP.2,  
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;*  
• **MITRE VIOREL**, *BD. MUNCII F.N.,  
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;*  
• **MITRE IOANA**, *BD. MUNCII F.N.,  
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO*

(72) Inventatori:  
• **ORZA ANAMARIA IOANA**,  
*BD. 21 DECEMBRIE 1989 NR.51, AP.2,  
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;*  
• **MITRE VIOREL**, *BD. MUNCII F.N.,  
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;*  
• **MITRE IOANA**, *BD. MUNCII F.N.,  
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO*

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**WO 96/09277; DE 2029502; WO 97/47587**

(54) **PROCEDEU DE SINTEZĂ ȘI PURIFICARE A ACIDULUI  
ASPARTIC RACEMIC UTILIZAT ÎN SCOPURI BIOMEDICALE  
ȘI TEHNICE**



# RO 126760 B1

1 Prezenta invenție se referă la un nou procedeu de preparare și purificare a acidului  
aspartic racemic de sinteză, utilizat în scopuri biomedicale și tehnice, folosind anhidrida maleică  
3 și amoniacul în calitate de materii prime.

5 Acidul aspartic face parte din categoria aminoacizilor neesențiali, dar care are un rol  
important în ciclul acidului citric, întrucât participă la biosinteza unor aminoacizi esențiali și alte  
7 substanțe, cum ar fi asparagina, lizina, metionina, treonina, izo-leucina, arginina, care joacă un  
rol determinant în metabolism, atât în regnul animal, cât și vegetal, fiind totodată un nutrient  
eficace pentru plante.

9 De asemenea, acidul aspartic joacă un rol foarte important în activitatea ARN și AND-  
ului întrucât prin intermediul lui sunt transportate mineralele necesare pentru funcționarea  
11 acestora. Un alt rol pe care îl îndeplinește acidul aspartic este de întărire a sistemului imunitar,  
deoarece, prin prezența lui în cantități suficiente, este intensificată sinteza de imunoglobuline  
13 și anticorpi (proteine ale sistemului imunitar). Acidul aspartic mai are și rolul de a transporta  
NADH din interiorul celulei la mitocondrie, unde participă la formarea ATP-ului, sursa de energie  
15 pentru toate activitățile celulare; în modul acesta el devine un factor determinant în combaterea  
oboselii, motiv pentru care este administrat sportivilor, sub formă de supliment de aminoacizi.

17 Prin intermediul acidului aspartic crește concentrația de NADH din creier, deoarece  
stimulează producția de neurotransmițători și alți compuși necesari pentru funcționarea mentală  
19 normal. De asemenea, el elimină toxinele aflate în exces în celule, în special amoniacul, care  
este foarte dăunător atât la nivelul creierului, cât și la nivel hepatic.

21 Acidul aspartic racemic (D,L-aspartat), cât și poliaspartații care se obțin prin policon-  
densare au multiple utilizări tehnice la tratarea apei, inhibitori de coroziune, agenți de hidratare  
23 în produsele cosmetice, nutrient pentru plante în agricultură, și aplicații în zootehnie, pentru  
acidificarea apei.

25 Dacă în procesele biochimice participă doar izomerul L-aspartic, în tehnică pot fi utilizați  
cu același efect ambii izomeri sau amestecul acestora.

27 Regnul animal utilizează doar acidul L-aspartic deoarece nu prezintă toxicitate pentru  
organismele vii, în timp ce izomerul D-aspartic, nefiind asimilat, este eliminat. Acesta este  
29 motivul pentru care acidul aspartic racemic continuă să fie utilizat în scopuri biomedicale.

31 Există mai multe procedee de fabricare a acidului aspartic: prin biosinteză, utilizând  
acidul fumaric și amoniac, în prezența unei aspartaze provenite din microorganisme  
[US 32314345] care produc enzimele necesare pentru biosinteză. Timpul relativ mare  
33 (8 h...3 zile), necesar producerii enzimelor, mediile de cultură scumpe și mai ales metodele  
complicate de separare și purificare a enzimelor fac ca acest procedeu să fie puțin aplicat.

35 Mult mai răspândite sunt metodele chimice de sinteză, care utilizează amoniac și acid  
maleic, succinic sau fumaric, drept materii prime [MeMaster L. and Magill A. C, J. Am. Chem.  
37 **Sot., 38, 1785 (1916)**] în mediu apos sau soluție alcoolică la  $t = 140...150^{\circ}\text{C}$  și presiune de  
5...6 atm, însă randamentele nu au depășit 30...35%.

39 O altă cale de sinteză se bazează pe reacția cu amoniacul și cu derivații halogenați ai  
acidului maleic, fumaric sau succinic [Fischer E. and Raske K., Ber. them. Ges., 40, 1051  
41 (1907)] în mediu apos; randamentele nu au depășit însă nici de această dată 16...20%.

43 Stadnikoff [Stadnikoff G., Ber. them. Ges., 44, 44 (1911)] a propus o metodă de  
sinteză care utilizează esteri ai acidului aspartic: dietilaspartat, dietilinosuccinic, acid fumaric  
și amoniac gazos în exces, când se formează un număr mare de produși secundari neidenti-  
45 ficați, care creează mari probleme de purificare.

47 Sunt cunoscute procedeele de sinteză a acidului aspartic racemic prin reacția acidului  
maleic cu amoniacul, în prezența unei mari cantități de clorură de amoniu drept catalizator la  
49  $t = 120...140^{\circ}\text{C}$  și  $p = 3...8$  atm. Conform acestei metode, după sinteză, masa de reacție este  
răcită până la temperatura de  $t = -5^{\circ}\text{C}$  și neutralizată cu acid clorhidric până la  $\text{pH} = 4,5...3,$

# RO 126760 B1

când precipită acidul aspartic racemic, care este apoi purificat prin spălări succesive, și urmată de purificarea avansată, prin trecere peste coloane cromatografice cu schimbători de ioni. Deși se obțin randamente de 60...65%, acest procedeu de fabricare prezintă dezavantajul că la sfârșitul procesului rezultă o cantitate mare de deșeuri  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4...8 moli pentru un mol de acid aspartic), alături de compuși organici neidentificați.

Problemele tehnice pe care le rezolvă invenția se referă la îmbunătățirea randamentelor de fabricație de la 60...65% la 80...85%, prin optimizarea raportului dintre reactanți și catalizator ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), micșorându-se totodată cantitatea de produși reziduali rezultați, evitându-se astfel problemele de mediu, prin poluarea determinată de produșii secundari ce rezultă în urma reacțiilor chimice.

Procedeu conform invenției înlătură dezavantajele menționate, din stadiul tehnicii, prin aceea că utilizează drept materii prime anhidrida maleică și amoniacul la rapoarte 1:1,8...2,5, și reciclarea masei de reacție rezultată după separarea acidului aspartic format. Se asigură astfel randamente ridicate în raport cu anhidrida maleică, reactantul mai valoros.

Procedeu conform invenției constă în aceea că aducerea masei de reactive la  $\text{pH} = 2,5...3$  (punctul izoelectric al acidului aspartic) se realizează în două trepte. În prima treaptă, după ce masa de reacție a fost răcită la temperatura de 15...20°C, se adaugă anhidrida maleică până ce  $\text{pH}$ -ul masei de reacție scade la valoarea 3...3,5, după care corecția finală se face cu acid clorhidric 33...35%, până la atingerea punctului izoelectric, când acidul aspartic cristalizează și se separă sub forma unui precipitat care se separă prin filtrare. Filtratului rezultat i se adaugă apoi anhidrida maleică și soluție de 25% amoniac, pentru ca raportul anhidridă maleică: $\text{NH}_3$  să devină 1:1,8...2,3, de preferință 1:1,9.

De asemenea, se verifică raportul anhidridă maleică:clorură de amoniu, care trebuie să fie cuprins în limitele 1:1,5...2, de preferință 1:1,6...1,7. Masa de reacție astfel preparată este încălzită sub agitare la  $t = 125...130^\circ\text{C}$  și  $p = 2,8...3,5$  atm, timp de 6...8 h, obținându-se un randament de 80...85% față de anhidrida maleică.

Precipitatul de acid aspartic, rezultat după filtrare, este supus unei etape de purificare. În prima etapă se spală cu apa deionizată la  $t = 15...20^\circ\text{C}$  în raport acid aspartic: $\text{H}_2\text{O}$  de 1:0,25. Filtratul rezultat după prima spălare este concentrat prin evaporare la vid, și recirculat la faza de sinteză, iar precipitatul de acid aspartic rămas după prima spălare este prelucrat la gradul dorit de puritate, prin recristalizări succesive din soluții apoase. Randamentul după recircularea filtratului este cuprins în limitele 85...90%.

O caracteristică a procedeuului conform invenției este modul de separare a acidului aspartic din masa de reacție, când  $\text{pH}$ -ul acesteia este modificat în două trepte: prima treaptă cu anhidrida maleică până la valoarea de 3...3,5, și treapta a doua cu soluție de  $\text{HCl}$  33...35% până la valoare finală de  $\text{pH} = 2,5...3$ . Se evită astfel formarea clorurii de amoniu ce rezultă ca produs secundar în urma reacției de acidulare la punctul izoelectric al acidului aspartic. În funcție de gradul de puritate dorit, se obțin două sorturi de acid aspartic:

- unul cu aplicații biomedicale, caracterizat prin punct de topire 270°C, aciditate  $\text{Pka}$  3,9 și densitate 1,19  $\text{g/cm}^3$ , și lipsa metalelor grele;

- sortul tehnic cu punct de topire 134,  $\text{Pka}$  3,8...3,9 și metale grele fier, nichel, mangan, ppm.

Conform invenției, apele reziduale rezultate la purificare sunt supuse prelucrării în vederea recuperării acidului aspartic. În acest scop, acestea sunt tratate cu o soluție ce conține o soluție de sulfatați ai ionilor de  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  și  $\text{Co}^{2+}$  în raport masic de 8:6:4:3:1. Rezultă un precipitat format din sărurile corespunzătoare ale acidului aspartic care, după separare, poate fi utilizat în calitate de sursă pentru microelemente ale fertilizanților cu mare eficiență în agricultură.

# RO 126760 B1

- 1           Aplicarea invenției aduce următoarele avantaje:  
- evită formarea unor mari cantități de deșeuri ( $\text{NH}_4\text{Cl}$  și produși organici neidentificați),  
3 și poluarea mediului cu aceștia;  
- randament final ridicat în acid aspartic 90...95%;  
5           - prin prelucrarea apelor reziduale de la purificarea acidului aspartic, este posibilă  
recuperarea în proporție de 90...95% a produșilor secundari formați, ce pot fi utilizați ca  
7 stimulatori de creștere a plantelor.

În continuare se dă un exemplu de realizare a invenției.

## 9           **Exemplu**

Într-un balon cu trei găuri, prevăzut cu agitator și termometru, se introduc 0,25 l soluție  
11 rezultată după separarea acidului aspartic cu 5,5...6% anhidridă maleică, dintr-o sinteză  
anterioară, peste care se adaugă soluție de 25%  $\text{NH}_3$ , astfel încât să se realizeze următoarele  
13 rapoarte molare: anhidridă maleică: $\text{NH}_3$ : 1:1,85; anhidridă maleică: $\text{NH}_4\text{Cl}$ : 1:0,62; anhidridă  
maleică: $\text{H}_2\text{O}$ : 1:3,5. Temperatura în timpul adăugării  $\text{NH}_3$  în soluție trebuie să nu depășească  
15...20°C. Soluția astfel preparată se introduce într-o autoclavă de 1 l, prevăzută cu agitator,  
17 termometru și manometru. Se ridică temperatura la 125...130°C, nivel la care se menține 6 h,  
după care masa de reacție este răcită la 15...25°C. Peste masa de reacție astfel obținută se  
adaugă treptat, sub agitare intensă și răcire pe gheață la  $t = 15...20^\circ\text{C}$ , 0,85 moli anhidridă  
19 maleică și apoi soluție de 33...35%  $\text{HCl}$  până la  $\text{pH} = 2,5...3$  (punctul izoelectric al acidului  
aspartic). Are loc cristalizarea acidului aspartic, obținându-se un precipitat care este spălat cu  
21 apă deionizată în raport acid aspartic: $\text{H}_2\text{O}$ : 1:0,2...0,25. Filtratul rezultat după prima spălare a  
precipitatului se concentrează prin evaporare în vid până la concentrația de 20...25%, și este  
23 recirculat la faza de sinteză.

Precipitatul de acid aspartic este purificat după procedee cunoscute, recristalizare din  
25 soluții apoase prin adăugarea de cărbune activ 0,25% față de acidul aspartic la temperatura de  
40...80°C. Acidul aspartic utilizat în scopuri medicale este supus unei recristalizări suplimentare.  
27 După recristalizare, masa de acid aspartic este spălată cu alcool etilic în raport acid  
aspartic:alcool etilic: 1:0,25, și apoi uscat la temperatura de 60°C. Rezultă acid aspartic cu  
29 utilizări biomedicale, cu randament de 85% în raport cu anhidrida maleică. Produsul este  
caracterizat prin punctul de topire de 270°C și aciditatea  $\text{Pka}$  de 3,9; soluțiile rezultate din  
31 procesul de purificare sunt tratate în raport stoichiometric cu o soluție ce conține ioni de  $\text{Mn}^{2+}$ ,  
 $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  și  $\text{Co}^{2+}$ . Rezultă un precipitat format din sărurile corespunzătoare ale acidului,  
33 care, după filtrare, conduce la un material ce poate fi utilizat drept sursă de microelemente ale  
fertilizanților foliari.

1. Procedeu de preparare și purificare a acidului aspartic racemic, **caracterizat prin aceea că** utilizează ca materii prime anhidrida maleică, amoniac și clorura de amoniu în rapoarte masice de: anhidridă maleică:amoniac: 1:1,8-2,5, anhidridă maleică:clorură de amoniu: 1:0,5-2 și anhidridă maleică:apă: 1:3,5, la temperatura de 120-130°C și presiunea de 2-3,5 atm, separarea produsului realizându-se sub formă de precipitat în urma acidulării masei de reacție până la punctul izoelectric ce se realizează în două trepte: treapta I-a până la pH 3,2-3,8 cu anhidridă maleică, și treapta a II-a la pH = 2,5-3 cu HCl 33-35%, filtratul rezultat fiind recirculat după ce în prealabil i s-a corectat pH-ul în limitele 7,5-8,5; apele mume, rezultate după prima spălare a turtei de precipitat, sunt concentrate prin evaporare și reintroduse în procedeu. 11

2. Procedeu de preparare și purificare a acidului aspartic, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** apele reziduale rezultate din procesul de purificare sunt tratate cu o soluție de sulfat a ionilor de  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  și  $Co^{2+}$ , cu formarea unui precipitat ce conține sărurile insolubile  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  și  $Co^{2+}$  ale acidului aspartic, care, după separare și uscare, pot fi utilizate ca sursă de microelemente ale fertilizanților foliari. 15

