



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 849**

51 Int. Cl.:
C07C 319/20 (2006.01)
C07C 319/28 (2006.01)
C07C 323/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04003353 .2**
96 Fecha de presentación : **14.02.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1564208**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

54 Título: **Procedimiento para producir metionina.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2011

73 Titular/es: **EVONIK DEGUSSA GmbH**
Rellinghauser Strasse 1-11
45128 Essen, DE

72 Inventor/es: **Buss, Dieter;**
Stockfleth, Ron;
Körfer, Martin;
Stock, Jürgen;
Goedecke, Ralf;
Hasselbach, Hans-Joachim y
Hornung, Gundolf

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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 producir metionina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para hidrolizar rápidamente el dipéptido metionil-metionina. La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo en relación con un procedimiento para producir metionina para aumentar el rendimiento final del producto final metionina deseado.

10

Antecedentes de la invención

Procedimientos para producir metionina son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en el documento US 4.069.251. Durante procedimientos para producir metionina, uno de los productos secundarios más destacados es el dipéptido metionil-metionina. Para optimizar el rendimiento de la reacción formadora de metionina, se puede uno beneficiar de la hidrólisis de este dipéptido. Es decir, debido a la escisión de metionil-metionina, que resulta en dos molécula de metionina, se puede obtener un mayor rendimiento del producto final.

20

La hidrólisis o la reacción de escisión del dipéptido está, sin embargo, sometida a diversos imponderables. Se ha de tener en cuenta que durante la hidrólisis se pueden formar subproductos. Los subproductos pueden interferir negativamente con la reacción de carbonización que tiene lugar durante la etapa final de la formación de metionina mediante cristalización a valores de pH bajos.

25

La técnica anterior EP 839 804 sugiere hidrolizar dímeros de metionina a temperaturas dentro del intervalo de 150 a 200°C, preferiblemente a 170°C hasta 190°C. Se establece que a temperaturas superiores a 200°C, la metionina resultante pudiera sufrir una degradación térmica y, aún además, que materiales del equipo de reacción se corroen a temperaturas superiores a 200°C.

30

De acuerdo con el documento EP 1 312 611, las proteínas se degradan en péptidos y/o aminoácidos en agua supercrítica (es decir, por encima de 355°C con una presión de al menos 22 MPa) o agua caliente a alta presión próxima al punto crítico. Sin embargo, a temperaturas elevadas de este tipo, se haría necesario un equipo muy resistente a la corrosión y, por lo tanto, extremadamente costoso. Además, se espera que se produzcan reacciones secundarias y subproductos resultantes indeseados a temperaturas elevadas de este tipo. Todavía adicionalmente, el producto final metionina será objeto de una degradación térmica.

35

Típicamente, la escisión del dipéptido, es decir, la hidrólisis de metionil-metionina, se produce lentamente a temperaturas por debajo de 200°C, por lo que intervalos de temperaturas de este tipo parecerían inadecuados para procedimientos aplicables en la industria, dado que la hidrólisis se prolonga demasiado desde un punto de vista económico. Por otra parte, el agua supercrítica presenta los inconvenientes antes mencionados debido a reacciones secundarias incrementadas y al riesgo de una degradación térmica del producto final metionina deseado.

40

Así, existe una fuerte necesidad de proporcionar un procedimiento económicamente viable para hidrolizar metionil-metionina a tasas razonables, al tiempo que se evitan reacciones secundarias indeseadas y la degradación del producto final. Simultáneamente, deberían mantenerse pequeñas las instalaciones consistentes en materiales muy resistentes a la corrosión y, así, costosos.

45

Sumario de la invención

50

Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que la hidrólisis de metionil-metionina se puede llevar a cabo con rendimientos espacio-tiempo significativamente mayores (es decir, a bajos volúmenes de reacción) mediante un procedimiento según se recoge en las reivindicaciones.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir metionina, que comprende las etapas de:

55

a) añadir al menos un compuesto seleccionado de carbonato de potasio, bicarbonato de potasio e hidróxido de potasio a una disolución que contiene 5- (β-metilmercaptoetil)hidantoina para hidrolizar 5-(β-

metilmercaptoetil)hidantoina para obtener una disolución que contiene metionina,

- b) saturar la disolución que contiene metionina con dióxido de carbono para precipitar la metionina, y separar la metionina precipitada al tiempo que se deja un primer filtrado,
- c) dividir el primer filtrado en una primera parte y en una segunda parte, devolviendo la primera parte a la etapa (a), y transferir la segunda parte a la etapa (d), en donde la primera parte del primer filtrado puede estar ausente,
- d) calentar la segunda parte del primer filtrado hasta una temperatura de 210°C a 280°C durante un tiempo de permanencia entre 20 y 200 segundos y a una presión por encima de la presión de vapor del agua a la temperatura empleada, y saturar el filtrado térmicamente tratado con dióxido de carbono para precipitar la metionina y bicarbonato de potasio, y separar la metionina y el bicarbonato de potasio precipitados al tiempo que se deja un segundo filtrado, y
- e) descargar el segundo filtrado o devolverlo a la etapa (a).

De acuerdo con el procedimiento mejorado de la presente invención, se pueden conseguir rendimientos espacio-tiempo significativamente mayores, con lo que se puede garantizar la eficacia económica del procedimiento.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se ha de aplicar a un procedimiento para producir metionina, que comprende hidrolizar 5-(β -metilmercaptoetil)hidantoina utilizando al menos un miembro seleccionado de carbonato de potasio, bicarbonato de potasio e hidróxido de potasio, precipitar luego metionina del líquido de reacción bajo presión aplicada de dióxido de carbono, separar y recoger la metionina para dejar un filtrado y reciclar, para su reutilización, el filtrado a la etapa de la hidrólisis del compuesto hidantoina.

En la presente invención, las condiciones para las etapas (a) y (b) antes mencionadas no están particularmente limitadas. En cuanto a las condiciones para las etapas (a) y (b), se pueden utilizar métodos conocidos, por ejemplo según se describen en la patente de EE.UU. nº 4.069.251 y la patente de EE.UU. nº 4.303.621. En un método de este tipo, 5-(β -metilmercaptoetil)hidantoina se hidroliza utilizando carbonato de potasio y/o bicarbonato de potasio, oscilando posiblemente la relación entre la hidantoina y el álcali (carbonato de potasio y/o bicarbonato de potasio) entre 1:1 y 1:5, a una temperatura aproximada de 120°C a 220°C, luego se alimenta dióxido de carbono al sistema de reacción para saturar la disolución con contenido en metionina y, con ello, precipitar metionina, y la metionina, así precipitada, se separa por métodos convencionales de separación sólidos-líquidos.

En la presente invención parte del primer filtrado que queda en la etapa (b) se puede devolver al sistema circulante tal cual o después de haber sido concentrado, y se puede reciclar a y reutilizar en la etapa (a). El reciclaje y la reutilización de la totalidad del filtrado de este modo a lo largo de un período prolongado, acumularía de forma indeseable impurezas y productos de descomposición en el sistema que reducirían la pureza de la metionina producida. Por lo tanto, con el fin de evitar el potencial riesgo de acumulación de impurezas y componentes de color en el sistema, se ha recomendado separar del sistema (la denominada purga parcial) el filtrado de acuerdo con las necesidades, por ejemplo en una proporción definida.

En la presente invención, el segundo filtrado que queda en la etapa (d) se puede devolver a la etapa (a), a pesar de que se puede descargar de un modo económico y no contaminante para el medio ambiente.

En la presente invención, la cantidad del filtrado a purgar parcialmente (segunda parte del primer filtrado en la etapa (c)) no está particularmente limitada y puede variar en función de las cantidades de impurezas y sustancias de color contenidas en el primer filtrado, pero preferiblemente es de aproximadamente 3-20%, más preferiblemente de 3-10% de la cantidad total de la primera parte del primer filtrado, si está presente, y del segundo filtrado, si éste se recicla y reutiliza. La segunda parte del primer filtrado puede ser tratada térmicamente tal cual o después de haber sido concentrada. El filtrado a tratar térmicamente contiene habitualmente aproximadamente 90-160 g/l de potasio, aproximadamente 30-100 g/l de metionina y aproximadamente 5-60 g/l de metionil-metionina. La concentración de potasio a la que se alude en la presente invención se puede determinar mediante titulación.

La temperatura del tratamiento térmico (etapa (d)) de la segunda parte del primer filtrado es particularmente crítica y cae dentro de un intervalo de 210°C-280°C, preferiblemente dentro de un intervalo de 220°C-280°C, más preferiblemente de 220°C-260°C. El dímero se puede hidrolizar rápidamente a una temperatura superior a 200°C, durante un período de tiempo lo suficientemente corto como para evitar la degradación térmica de metionina.

El período de tiempo para el tratamiento térmico también es particularmente crítico y puede variar en función de la concentración del dímero de metionina en la segunda parte del primer filtrado. Se encuentra dentro de un intervalo de 20 s a 200 s, preferiblemente dentro de un intervalo de 20 s a 150 s, más preferiblemente dentro de un intervalo de 20 s a 100 s y, lo más preferiblemente, dentro de un intervalo de 20s a 60 s. Con períodos de tiempo de tratamiento térmico mayores, la metionina sufriría una degradación térmica.

Debe señalarse, además, que la etapa (d) debería llevarse a cabo a una presión por encima de la presión de vapor del agua a la temperatura empleada.

La presión del gas dióxido de carbono a aplicar en términos de presión manométrica (la cantidad a la que la presión absoluta total excede de la presión atmosférica ambiente) no es crítica, pero habitualmente oscila entre aproximadamente 1,5-20 bar, de preferencia entre aproximadamente 2-6 bar. Cuando la presión del gas dióxido de carbono es menor que aproximadamente 1,5 bar, las recuperaciones de metionina y bicarbonato de potasio tienden a ser insuficientes; por otra parte, incluso cuando la presión aumenta por encima de aproximadamente 20 bar, a veces no se observa una mejora adicional en estas recuperaciones.

La precipitación se lleva a cabo preferiblemente a bajas temperaturas. La temperatura de precipitación, particularmente en el momento de completarse la precipitación, cae preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente -10°C a aproximadamente +40°C, más preferiblemente de aproximadamente 0°C a preferiblemente +20°C, todavía más preferiblemente en la proximidad de aproximadamente 0°C a aproximadamente +5°C.

En la presente invención, se puede llevar a cabo en cualquier etapa una operación de concentración, y preferiblemente se realiza antes y/o después del tratamiento térmico de la segunda parte del primer filtrado. Las condiciones de la operación de concentración no están particularmente limitadas, en tanto que no provoquen una degradación térmica sustancial de metionina, por lo tanto se pueden adoptar, en principio, diversas condiciones. Sin embargo, teniendo en consideración la eficacia energética y la corrosión de los materiales del equipo de reacción, la temperatura de la operación de concentración cae preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 160°C, más preferiblemente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 140°C, y la presión de la operación de concentración cae preferiblemente dentro del intervalo de 0 a aproximadamente 2 bar en términos de presión absoluta o a una presión inferior, más preferiblemente de 0 a aproximadamente 1,5 bar en términos de presión absoluta.

En la presente invención, la operación de concentración se puede llevar a cabo simultáneamente en combinación con la operación de tratamiento térmico en la etapa (d). En este caso, la operación de concentración se realizaría de forma natural bajo las condiciones de operación de tratamiento térmico reivindicadas, es decir por encima de 200°C durante un período de tiempo menor que 200 s. Sin embargo, no sería preferible, desde el punto de vista de la eficacia energética ni de otros factores, adoptar las condiciones de operación relativamente rigurosas en el tratamiento térmico para los fines de la operación de concentración. Por lo tanto, la operación de concentración y la operación de tratamiento térmico se realizan preferiblemente de forma independiente una de otra.

De acuerdo con la presente invención, el tratar la segunda parte del primer filtrado de la manera descrita anteriormente permite separar las impurezas y los componentes de color presentes en el sistema circulante expulsándoles al exterior del sistema, al tiempo que se recupera eficazmente metionina y bicarbonato de potasio contenidos en el filtrado.

La etapa (d) de la segunda parte de tratamiento del primer filtrado en la presente invención se puede realizar por tandas o de forma continua.

Según se describe anteriormente, de acuerdo con la presente invención, meramente al utilizar un método que

comprende tratar térmicamente la segunda parte del primer filtrado tomado del procedimiento convencional para producir metionina, y separar por precipitación metionina del filtrado tratado térmicamente bajo presión aplicada de gas dióxido de carbono, el dímero de metionina presente en el sistema se puede utilizar de manera eficaz y, como resultado, se mejora el rendimiento de metionina, se evita la acumulación de impurezas y de sustancias de color en el sistema de reacción y se pueden recuperar fácilmente y con una buena eficacia metionina y bicarbonato de potasio. Así, la presente invención es un gran valor industrial.

El procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado para aumentar el rendimiento del producto final metionina durante un procedimiento para producir metionina. Debido a los tiempos de reacción significativamente más cortos (tiempos de permanencia de 20 s a 200 s), las instalaciones que consisten en materiales especiales se pueden construir de un menor tamaño, haciendo al procedimiento más económico.

Debe señalarse que la hidrólisis (etapa (d)) de la presente invención se puede llevar a cabo sin adición alguna de un disolvente. Además, la hidrólisis de la presente invención se puede llevar a cabo directamente con las aguas madre de metionina como material de partida. La reacción es catalizada por un ácido o una base. Una catálisis adecuada se puede conseguir añadiendo KOH para ajustar el pH a valores de aproximadamente 14. Dentro de los intervalos de temperatura y presión reivindicados no deben aparecer productos secundarios incómodos durante la reacción de hidrólisis a la vista de la reacción de carbonización final.

Breve descripción de la Figura

La Figura 1 muestra un diagrama de flujo de la instalación de laboratorio para la realización mostrada en el Ejemplo 1 que figura a continuación.

La presente invención se describe en detalle a continuación con referencia a Ejemplos.

Ejemplo 1

En cuanto a la descripción del Ejemplo 1, se remite también a la Figura 1. En la Figura 1, los números utilizados tienen los siguientes significados:

- 101: recipiente de vidrio
- 102: bomba de HPLC
- 103: reactor con tubos en espiral
- 104: criostato
- 105: botella de lavado

La disolución de reaccionantes se succiona del recipiente de vidrio 101 mediante la bomba de HPLC 102. El caudal se regula mediante el número de revoluciones de la bomba de HPLC (FIC 102.1). La presión en el lado de la presión de la bomba se regula mediante la válvula de control de presión (PIC S+ 102.2). Un dispositivo de enclavamiento (S+) detiene la bomba, si la presión excede de 40 MPa.

En el lado de presión de la bomba, la mezcla de partida fluye en un capilar de 3x1 mm en el reactor con tubos en espiral 103. El reactor con tubos en espiral consiste en un capilar de 6 m de 3x1 mm, envuelto en un tubo con un diámetro externo de 168 mm relleno de material de aislamiento. El capilar envuelto en este tubo se incorpora en un manguito calefactor con una potencia nominal de 2 kW. En la sección caliente entre el capilar envuelto y el manguito calefactor existen dos termopares (TI 103.1 y 103.2), de los cuales uno sirve como un dispositivo de seguridad de sobrecalentamiento (TI S+ 103.2).

Aguas abajo del reactor se puede encontrar una pieza en T en la que está atornillado un termopar (TIC 103.3). Con la misma se mide la temperatura de la disolución en la salida del reactor 103. Este valor medido es el valor real del control de la temperatura. Para el control, se puede encontrar un termopar adicional (TI 103.4) en la salida del reactor, que está fijado fuera del capilar. Subsiguientemente, el capilar atraviesa un criostato, con lo que la disolución de producto se enfría hasta aproximadamente 50°C.

La presión de toda la instalación se muestra por el manómetro dispuesto aguas abajo del criostato (PI 104.1). La disolución de reaccionantes se libera por parte de la válvula del control de la presión y se recoge por la botella de

lavado 105 vacía.

Con la instalación de laboratorio mostrada en la Figura 1, unas aguas madre con la composición de 4,25% en masa de metionina, 3,36% en masa de metionil- metionina y 17,8% en masa de potasio alcanzó las tasas de conversión de metionil- metionina listadas en la Tabla 1. La tasa de conversión que figura en la misma se define como:

$$\text{Conversión: } = \frac{[\text{met} - \text{met}]_{\text{entrada}} - [\text{met} - \text{met}]_{\text{salida}}}{[\text{met} - \text{met}]_{\text{entrada}}}$$

en que $[\text{met} - \text{met}]$ es la concentración de metionil-metionina en la entrada y salida de la instalación de laboratorio, respectivamente.

Tabla 1

Tasas de conversión logradas con el Ejemplo 1

Temperatura	Tiempo de permanencia	Conversión
[°C]	[s]	[%]
223	24	21
223	24	29
223	32	34
223	39	38
239	18	38
239	24	40
239	31	47
239	38	58
239	60	63
239	107	77
239	157	83
254	18	48
254	23	62
254	30	64
254	37	75

REIVINDICACIONES

- 1.- Un procedimiento para producir metionina, que comprende las etapas de:
 - a) añadir al menos un compuesto seleccionado de carbonato de potasio, bicarbonato de potasio e hidróxido de potasio a una disolución que contiene 5- (β-metilmercaptoetil)hidantoina para hidrolizar 5-(β-metilmercaptoetil)hidantoina para obtener una disolución que contiene metionina,
 - b) saturar la disolución que contiene metionina con dióxido de carbono para precipitar la metionina, y separar la metionina precipitada al tiempo que se deja un primer filtrado,
 - c) dividir el primer filtrado en una primera parte y en una segunda parte, devolviendo la primera parte a la etapa (a), y transferir la segunda parte a la etapa (d), en donde la primera parte del primer filtrado puede estar ausente,
 - d) calentar la segunda parte del primer filtrado hasta una temperatura de 210°C a 280°C durante un tiempo de permanencia entre 20 y 200 segundos y a una presión por encima de la presión de vapor del agua a la temperatura empleada, y saturar el filtrado térmicamente tratado con dióxido de carbono para precipitar la metionina y bicarbonato de potasio, y separar la metionina y el bicarbonato de potasio precipitados al tiempo que se deja un segundo filtrado, y
 - e) descargar el segundo filtrado o devolverlo a la etapa (a).
- 2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la temperatura es de 220°C a 280°C.
- 3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicaciones 1 a 2, en el que la temperatura es de 220°C a 260°C.
- 4.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los tiempos de permanencia oscilan entre 20 y 100 s.
- 5.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el material de partida utilizado en la etapa d) son las aguas madre de metionina.
- 6.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa d) se lleva a cabo en ausencia de un disolvente.

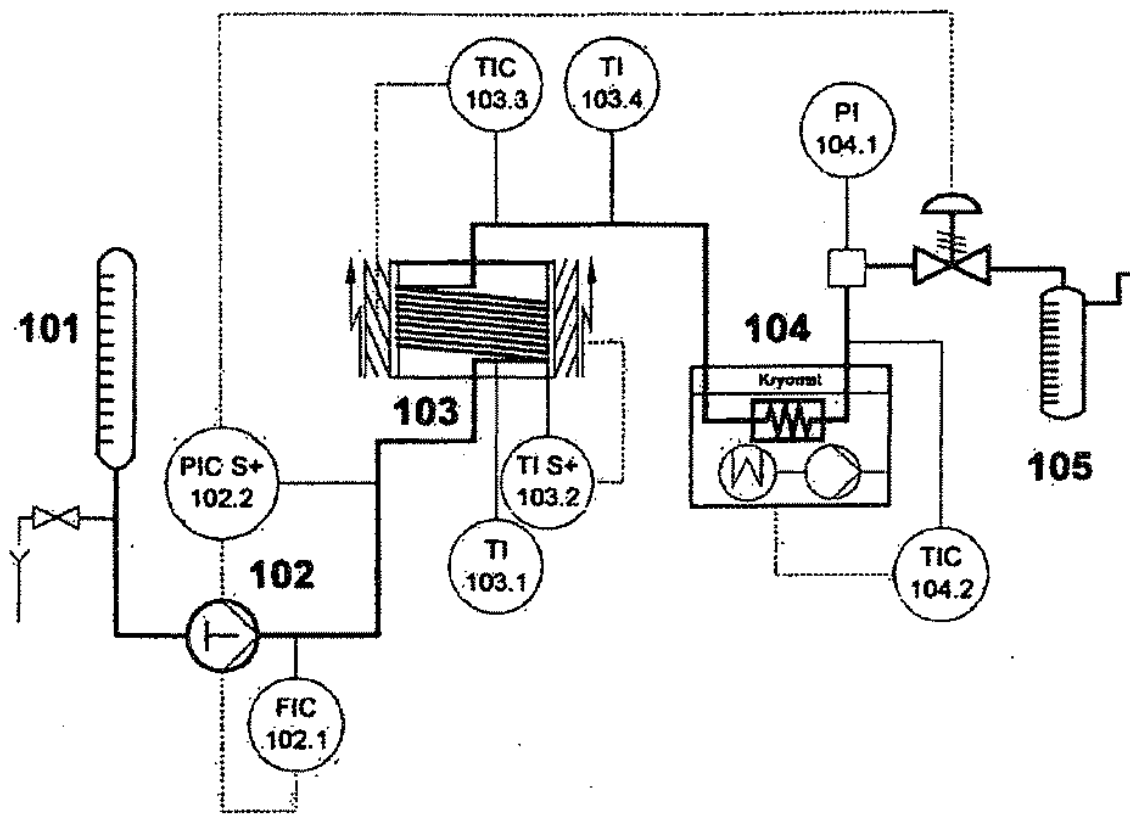


Figura 1