

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 737 735**

51 Int. Cl.:

**C07C 319/28** (2006.01)

**C07C 323/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2016 PCT/FR2016/050883**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2016 WO16170252**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2016 E 16721196 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3286167**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de metionina**

30 Prioridad:

**21.04.2015 FR 1553547**

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

**15.01.2020**

73 Titular/es:

**ADISSEO FRANCE S.A.S. (100.0%)  
Immeuble Antony Parc II 10, place du Général de  
Gaulle  
92160 Antony, FR**

72 Inventor/es:

**CAPELLE, NICOLAS y  
REY, PATRICK**

74 Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

ES 2 737 735 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 de fabricación de metionina.

- 5 La invención se refiere a una mejora del procedimiento de fabricación de la metionina a partir de la hidantoína de la metionina.

10 La metionina es un aminoácido esencial en el ser humano, debe por lo tanto ser aportada por su alimentación. Pero su mercado principal es el de la nutrición animal para la cual se produce en centenares de miles de toneladas por año. Se fabrica esencialmente por síntesis química.

15 Uno de los procedimientos químicos conocidos para la obtención de la metionina, véase por ejemplo el documento US nº 2.557.920 A, comprende una etapa de conservación de la hidantoína de la metionina por hidrólisis alcalina, o saponificación, en sal de metioninato, y después neutralización de este último en metionina. La hidrólisis de la hidantoína de metionina se efectúa en presencia de sosa y/o de carbonato de sodio, en fase acuosa. Se manifiesta por una eliminación simultánea de dióxido de carbono y de amoníaco que conduce a la sal de metionina, el metioninato de sodio. El dióxido de carbono y el amoníaco son eliminados del medio de hidrólisis, y después el medio de reacción de hidrólisis que contiene la sal de metioninato es neutralizado por ácido sulfúrico para llevar a la metionina. Ésta se separa a continuación y se purifica por cristalización.

20 Las condiciones de reacción clásicas de las etapas antes citadas son las siguientes:

25 La hidrólisis alcalina se puede realizar en presencia de un exceso de hidróxido de sodio, de 1,3 a 3,5 eq., preferentemente de 1,7 a 2,5 eq., para unas temperaturas comprendidas entre 150 y 200°C.

30 Después de la eliminación del amoníaco y del dióxido de carbono del medio de saponificación, la neutralización se realiza generalmente por adición de ácido sulfúrico concentrado hasta la obtención de un pH comprendido entre 3 y 6 a unas temperaturas comprendidas entre 70 y 130°C. La metionina puede entonces ser purificada por cristalización, y a continuación por enfriamiento. La metionina se separa entonces del sulfato de sodio formado, por filtración a 30-50°C.

35 El inconveniente predominante de esta síntesis es la formación de importantes volúmenes de sulfato de sodio, al final de la neutralización, que no pueden ser reciclados en el procedimiento de fabricación de la metionina y que son difícilmente valorizables.

40 La técnica anterior aporta algunas respuestas a este problema, con unos procedimientos de producción de soluciones acuosas de metioninato de sodio que se utilizan en lugar de la metionina sólida. Según estos procedimientos, se realiza una saponificación de la hidantoína de metionina en presencia de sosa, y una parte del carbonato de sodio formado en la hidrólisis alcalina se separa y puede ser reciclada en la etapa de saponificación, que permite obtener una solución acuosa de metioninato menos concentrada en carbonato de sodio. Así, según el documento US nº 4.391.978 A, el carbonato de sodio se separa por precipitación en frío, a una temperatura que varía de -10°C a 5°C. Esto presenta la desventaja de utilizar unos fluidos frigoríficos y tener que enfriar una solución de saponificación que se encuentra a más de 100°C, lo cual provoca un coste energético significativamente elevado. El documento US nº 6.126.972 A aporta una mejora a esta separación concentrando las soluciones de saponificación para que el carbonato de sodio precipite en caliente (100-130°C) y separarlo por filtración en caliente (100-130°C). El objetivo de esta separación es obtener metioninato de sodio que puede ser granulado a continuación por medio de un lecho fluidizado.

50 La invención se inscribe en el desarrollo de un procedimiento que permite la producción de metionina sólida, de alta pureza, que presenta la ventaja de ser mucho más eficaz para la nutrición animal, con peso igual que su sal, el metioninato de sodio, y en la actualidad, no se ha remediado todavía en la co-producción excesiva de sulfato de sodio cuando tiene lugar la neutralización del metioninato en metionina.

55 La invención aporta una solución con un procedimiento de fabricación de la metionina que comprende una etapa suplementaria que permite reducir considerablemente la cantidad de sulfato de sodio formado. Este procedimiento se puede realizar a escala industrial a través de un procedimiento continuo o discontinuo. Los rendimientos en metionina son casi cuantitativos y la calidad de la metionina no se ve afectada por la modificación aportada.

60 Así, el procedimiento de la invención comprende la hidrólisis alcalina de la hidantoína de metionina en fase acuosa, la eliminación de NH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub> del medio de hidrólisis, y la neutralización de la sal de metioninato, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de concentración del medio de reacción de hidrólisis, después de la eliminación de NH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>, permitiendo esta concentración precipitar Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, siendo dicho Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> separado y después reciclado en la etapa anterior de hidrólisis alcalina. La etapa de hidrólisis alcalina del procedimiento de la invención se realiza por lo tanto en presencia de NaOH y de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, lo cual permite, por un lado, reducir significativamente la cantidad de sosa necesaria, siendo esta reducción compensada por una aportación de carbonato de sodio que procede del propio procedimiento y, por otro lado, disminuir la cantidad de sulfato de sodio formado al final de la neutralización.

65

Se puede medir una disminución de 20 a 50% (m/m) de la cantidad de sulfato de sodio por kg de metionina producida.

5 El medio de hidrólisis comprende el metioninato de sodio y el carbonato de sodio que presentan unos perfiles de solubilidad diferentes, en función de la temperatura y de sus concentraciones respectivas. La dificultad reside en un compromiso reproducible entre una cristalización de una cantidad máxima de carbonato de sodio y la de una cantidad mínima del metioninato de sodio que permitirá determinar las condiciones de neutralización del metioninato en metionina. Los inventores han observado en primer lugar que una etapa de extracción de carbonato de sodio podría ser insertada en un procedimiento industrial de síntesis de la metionina con el fin de resolver el problema de coproducción de sulfato de sodio, y han definido además unas condiciones óptimas en las que se alcanzaba el compromiso anterior con el fin de no afectar al rendimiento de la etapa de neutralización para obtener la metionina. Están descritas a continuación y pueden ser consideradas solas o en combinación.

15 Ventajosamente, la concentración, o enriquecimiento, del medio en carbonato de sodio se realiza por eliminación del agua del medio hasta una concentración de la sal de metioninato que varía de 20 a 70%, ventajosamente de 30 a 50% expresado en masa de metioninato de sodio con respecto a la masa del medio. Se puede utilizar cualquier técnica bien conocida por el experto en la materia para concentrar el medio. Una eliminación del agua por evaporación a una temperatura que varía de 90 a 100°C, bajo presión atmosférica, es particularmente eficaz. Permite una cristalización de una cantidad máxima de carbonato de sodio manteniendo al mismo tiempo un contenido máximo de sal de metioninato en solución en el medio para la etapa siguiente de neutralización. Según otra variante, la eliminación del agua se efectúa por evaporación al vacío a una temperatura que varía de 30 a 90°C, preferentemente de 40 a 60°C.

25 El medio de hidrólisis alcalina de la hidantoína puede comprender la hidantoína de metionina pura, la hidantoína no purificada o parcialmente purificada desde su medio de síntesis. La hidantoína de la metionina puede ser obtenida a partir de 2-hidroxi-4-metiltio-butironitrilo (HMTBN). En este caso, preferentemente no está aislada del medio de reacción y este último está directamente sometido a las condiciones de saponificación. Es entonces preferible que la proporción de la hidantoína de la metionina en dicho medio de reacción sea de por lo menos 10%. Ventajosamente, se realiza una eliminación previa del amoníaco y del dióxido de carbono producidos cuando tiene lugar la síntesis de la hidantoína de metionina.

35 Preferentemente, para la hidrólisis alcalina de la hidantoína de la metionina, la relación molar entre la suma de las bases y la suma de los productos azufrados (Na/S) es de por lo menos 2, comprendida preferentemente entre 2,5 y 4. Una relación de este tipo permite alcanzar unos rendimientos de saponificación superiores al 98%. Permite en particular limitar la formación de los dipéptidos de metionina. La cantidad de azufre es, por supuesto, mayoritariamente aportada por la hidantoína de la metionina del medio de reacción en el que se forma a partir del HMTBN; procede también, en cantidades menores, del HMTBN no consumido y de la hidantoína de la metionina presente en el estado de impurezas en el carbonato de sodio reciclado e introducido en el medio de saponificación. El sodio es aportado por la sosa añadida como reactivo de saponificación y por el carbonato de sodio recuperado al final de la concentración del medio de hidrólisis y reciclado. Preferentemente, la relación molar NaOH/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en el medio de hidrólisis varía de 0,5 a 3, preferentemente 1 a 2.

45 El carbonato de sodio cristalizado en el medio de hidrólisis se separa mediante cualquier técnica bien conocida por el experto en la materia, por ejemplo por filtración. Según una variante ventajosa del procedimiento de la invención, el carbonato de sodio se filtra a una temperatura que varía de 70 a 130°C, preferentemente de 90 a 110°C. Esta filtración en caliente se efectúa después de una concentración suficiente del flujo de saponificación para que precipite la cantidad deseada de carbonato de sodio.

50 En una forma de realización preferida del procedimiento de la invención, después de la separación, el Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> recuperado se disuelve previamente en el agua eliminada cuando tiene lugar la concentración del medio de hidrólisis en carbonato de sodio, y después se recicla en la etapa de hidrólisis de la hidantoína de metionina.

55 El flujo de metioninato de sodio puede ser neutralizado después, por ácido sulfúrico como en el procedimiento clásico de fabricación de la metionina, pero también por dióxido de carbono, en forma de gas a presión, que permite neutralizar el medio en forma de bicarbonato de sodio y de metionina, que precipita del medio y puede ser separada por filtración. La neutralización se efectúa ventajosamente a una temperatura que varía de 10 a 60°C.

El procedimiento de la invención se ilustra en los ejemplos siguientes, con el apoyo de la figura única siguiente.

60 La figura muestra el esquema de bloques de síntesis de la metionina que integra una etapa de concentración del medio de hidrólisis en carbonato de sodio, según la invención. La metionina se fabrica a partir de 2-hidroxi-4-metiltio-butironitrilo (HMTBN) que se convierte en hidantoína de metionina mediante cualquier método conocido, tal como una hidrólisis amoniacal, en presencia de bicarbonato de amonio. La hidantoína de metionina se saponifica a continuación mediante sosa, y después se neutraliza el zumo de saponificación. De acuerdo con la invención, se añade así una etapa de concentración de los zumos de saponificación, permite que el carbonato de sodio precipite, que se separa del metioninato de sodio por filtración, puesto de nuevo en suspensión acuosa y

después reciclado en la etapa de saponificación. Con respecto al procedimiento clásico, la co-producción de sulfato de sodio está muy reducida.

**Ejemplo 1: Etapa de saponificación**

5

En una autoclave, se cargan 92 g de sosa al 50% (m/m), 52 g de carbonato de sodio y 520 g de flujo de síntesis de la hidantoína de metionina, que contiene 139 g de hidantoína y de derivados (ácido hidantoico, metioninamida, ureido-butiramida). El medio se calienta a 180°C durante 30 minutos, la presión autógena se eleva a 10 bar. Después del enfriamiento, la dosificación del medio de reacción por cromatografía en fase líquida permite calcular un rendimiento en metionina superior al 98%. Antes de ser introducido en la etapa de concentración con fines de cristalización del carbonato de sodio, el flujo de saponificación se pre-concentra por "stripping" con nitrógeno.

10

**Ejemplo 2: Etapa de separación del carbonato de sodio**

15

Se concentra a 90-110°C por evaporación 1100 g de un flujo de saponificación procedente de la concentración previa anterior y que contiene 150 g de metioninato de sodio y 100 g de carbonato de sodio. Se eliminan así 600 g de agua que contiene carbonato de amonio. El medio obtenido, en el que ha precipitado una parte del carbonato de sodio, se filtra a 90°C bajo presión de nitrógeno (150 mbar). Se separan 165 g de un sólido, que contiene carbonato de sodio y metioninato de sodio, que puede ser reciclado en la etapa de saponificación. Se recuperan 340 g de zumo madre que contiene 125 g de metioninato de sodio para la etapa siguiente de neutralización.

20

**Ejemplo 3: Etapa de neutralización/cristalización de la metionina**

25

En un reactor, se cargan 740 g de zumos madre de filtración del carbonato de sodio obtenido en el ejemplo 2, que contienen 190 g de metioninato de sodio y 50 g de carbonato de sodio que no ha cristalizado en la etapa anterior. El medio obtenido se neutraliza a 90-100°C hasta un pH~4,5 por la adición de 135 g de ácido sulfúrico al 92,5%. La metionina se cristaliza en el flujo por enfriamiento a 40°C. Se separa por filtración a presión de nitrógeno y después del lavado con 100 g de agua, se obtienen 200 g de zumo que contiene 2,2% de metionina. Después del secado a 100°C, se obtienen 170 g de torta seca de metionina al 95% de pureza y que contiene 4% de sulfato de sodio residual.

30

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento continuo de fabricación de la metionina por hidrólisis alcalina de la hidantoína de metionina en fase acuosa, eliminación de  $\text{NH}_3$  y  $\text{CO}_2$  del medio de hidrólisis, y neutralización de la sal de metioninato obtenido, caracterizado por que, después de la eliminación de  $\text{NH}_3$  y  $\text{CO}_2$ , el medio de reacción de hidrólisis se concentra para precipitar  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , siendo dicho  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  separado y después reciclado para la hidrólisis alcalina, siendo ésta realizada en presencia de  $\text{NaOH}$  y de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el medio de reacción de hidrólisis contiene sal de metioninato, y por que la concentración se realiza por eliminación del agua del medio hasta una concentración de la sal de metioninato que varía de 20 a 70%, en masa de metioninato de sodio con respecto a la masa del medio, preferentemente de 30 a 50%.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que la eliminación del agua se efectúa por evaporación a una temperatura que varía de 90 a 110°C, a presión atmosférica.
- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que la eliminación del agua se efectúa por evaporación al vacío a una temperatura que varía de 30 a 90°C, preferentemente 40 a 60°C.
- 25 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  se separa por filtración a una temperatura que varía de 70 a 130°C.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que después de la separación, el  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  se disuelve en el agua evaporada y después se recicla en la hidrólisis de la hidantoína de la metionina.
- 30 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que la relación molar Na/S para la hidrólisis alcalina de la hidantoína de la metionina es de por lo menos 2,0, comprendida preferentemente entre 2,5 y 4.
- 35 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que la relación molar de  $\text{NaOH}/\text{Na}_2\text{CO}_3$  varía de 1 a 3.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el medio de hidrólisis es neutralizado por ácido sulfúrico.
- 40 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el medio de hidrólisis es neutralizado por dióxido de carbono.
11. Procedimiento según la reivindicación 9 o 10, caracterizado por que el medio de hidrólisis se neutraliza a una temperatura que varía de 10 a 60°C.
- 45 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que la hidantoína de la metionina se obtiene a partir de 2-hidroxi-4-metiltio-butironitrilo (HMTBN) y no está aislada del medio de reacción.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que la proporción de la hidantoína de la metionina en dicho medio de reacción es de por lo menos 10%.

**FIGURA**

Esquema de bloques del procedimiento de la invención que comprende una etapa de separación y de reciclado del carbonato de sodio

