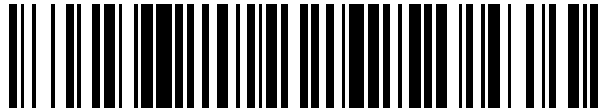


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 004**

51 Int. Cl.:

**C07D 223/10** (2006.01)

**C12P 7/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2011 PCT/US2011/039898**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2011 WO11159556**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2011 E 11726030 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2582679**

54 Título: **Procesos para la producción de caprolactama y derivados de la misma a partir de caldos de fermentación que contienen adipato de diamonio, adipato de monoamonio y/o ácido adípico**

30 Prioridad:

**16.06.2010 US 355189 P**

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

**01.12.2017**

73 Titular/es:

**BIOAMBER INC. (100.0%)  
3850 Annapolis Lane North  
Plymouth MN 55447, US**

72 Inventor/es:

**FRUCHEY, OLAN, S.;  
MANZER, LEO, E.;  
DUNUWILA, DILUM;  
KEEN, BRIAN, T.;  
ALBIN, BROOKE, A.;  
CLINTON, NYE, A. y  
DOMBEK, BERNARD, D.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 645 004 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

Procesos para la producción de caprolactama y derivados de la misma a partir de caldos de fermentación que contienen adipato de diamonio, adipato de monoamonio y/o ácido adípico

5

**Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a procesos para la producción de caprolactama (CL) a partir de caldos de fermentación que contienen adipato de diamonio (DAA), adipato de monoamonio (MAA) y/o ácido adípico (AA).

10

El documento EP 1 505 052 A1 desvela un método para la producción de un ácido orgánico que comprende una etapa de separación/purificación de un ácido orgánico, que es útil en un caso en el que un material biogénico, tal como glucosa, fructosa o celulosa, se produce por bioconversión.

15 **Antecedentes**

Ciertos productos carbonosos de la fermentación del azúcar se ven como sustitutos de materiales derivados del petróleo para su uso como materias primas para la fabricación de productos químicos que contienen carbono. Uno de dichos productos es MAA. Otro de dichos productos es AA. Dado un proceso de este tipo para la producción directa de MAA sustancialmente puro a partir de un caldo de fermentación que contiene DAA, MAA y/o AA y el posible uso de dicho MAA puro como material de partida para la producción de CL, podría ser útil proporcionar procesos para la producción de CL y derivados de la misma de una manera económica y ecológica.

20

**Sumario**

25

Los inventores proporcionan un proceso para la producción de CL a partir de un caldo de fermentación que contiene DAA aclarado, que incluye (a) destilar el caldo para formar un destilado de cabeza que comprende agua y amoníaco, y una parte final de la destilación líquida que comprende MAA, al menos algo de DAA y al menos aproximadamente un 20 % en peso de agua; (b) enfriar y/o evaporar la parte final de la destilación y opcionalmente añadir un antidisolvente a la parte final de la destilación, para alcanzar una temperatura y una composición suficientes para provocar que la parte final de la destilación se separe en una porción líquida que contiene DAA y una porción sólida que contiene MAA que está sustancialmente libre de DAA; (c) separar la porción sólida de la porción líquida; (d) recuperar la porción sólida; y (e) poner en contacto al menos una porción de la porción sólida con hidrógeno, opcionalmente en presencia de un disolvente, en presencia de un catalizador de hidrogenación y, opcionalmente, una fuente de amoníaco, a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 500 °C y una presión de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 40 MPa para la producción de la CL.

30

35

Los inventores también proporcionan un proceso para la producción de CL a partir de un caldo de fermentación que contiene DAA aclarado que incluye (a) destilar el caldo para formar un primer destilado de cabeza que incluye agua y amoníaco y una primera parte final de la destilación líquida que incluye MAA, al menos algo de DAA y al menos aproximadamente un 20 % en peso de agua; (b) enfriar y/o evaporar la parte final de la destilación y opcionalmente añadir un antidisolvente a la parte final de la destilación, para alcanzar una temperatura y una composición suficientes para provocar que la parte final de la destilación se separe en una porción líquida que contiene DAA y una porción sólida que contiene MAA que está sustancialmente libre de DAA; (c) separar la porción sólida de la porción líquida; (d) recuperar la porción sólida; (e) disolver la porción sólida en agua para la producción de una solución acuosa de MAA; (f) destilar la solución acuosa de MAA a una temperatura y presión suficientes para formar un segundo destilado de cabeza que incluye agua y amoníaco y una segunda parte final de la destilación, que incluye una porción mayor de AA, una porción menor de MAA y agua; (g) enfriar y/o evaporar la segunda parte final de la destilación para provocar que la segunda parte final de la destilación se separe en una segunda porción líquida en contacto con una segunda porción sólida que preferentemente consiste esencialmente en AA y está sustancialmente libre de MAA; (h) separar la segunda porción sólida de la segunda porción líquida; (i) recuperar la segunda porción sólida; y (j) poner en contacto al menos una porción de la porción sólida con hidrógeno, opcionalmente en presencia de un disolvente, en presencia de un catalizador de hidrogenación y una fuente de amoníaco, a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 500 °C y una presión de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 40 MPa para la producción de la CL.

40

45

50

55

Los inventores proporcionan adicionalmente un proceso para la producción de CL a partir de un caldo de fermentación que contiene MAA aclarado que incluye (a) añadir MAA, DAA, AA,  $\text{NH}_3$  y/o  $\text{NH}_4^+$  al caldo para mantener preferentemente el pH del caldo por debajo de 6; (b) destilar el caldo para formar un destilado de cabeza que incluye agua y opcionalmente amoníaco, y una parte final de la destilación líquida que incluye MAA, al menos algo de DAA y al menos aproximadamente un 20 % en peso de agua; (c) enfriar y/o evaporar la parte final de la destilación y opcionalmente añadir un antidisolvente a la parte final de la destilación, para alcanzar una temperatura y una composición suficientes para provocar que la parte final de la destilación se separe en una porción líquida que contiene DAA y una porción sólida que contiene MAA que está sustancialmente libre de DAA; (d) separar la porción sólida de la porción líquida; (e) recuperar la porción sólida; y (f) poner en contacto al menos una porción de la porción sólida con hidrógeno, opcionalmente en presencia de un disolvente, en presencia de un catalizador de

60

65

hidrogenación y, opcionalmente una fuente de amoníaco, a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 500 °C y una presión de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 40 MPa para la producción de la CL.

- 5 Los inventores proporcionan adicionalmente un proceso para la producción de CL a partir de un caldo de fermentación que contiene MAA aclarado que incluye (a) añadir MAA, DAA, AA, NH<sub>3</sub> y/o NH<sub>4</sub><sup>+</sup> al caldo para mantener preferentemente el pH del caldo por debajo de 6; (b) destilar el caldo para formar un destilado de cabeza que incluye agua y opcionalmente amoníaco, y una parte final de la destilación líquida que incluye MAA, al menos algo de DAA y al menos aproximadamente un 20 % en peso de agua; (c) enfriar y/o evaporar la parte final de la destilación y opcionalmente añadir un antidisolvente a la parte final de la destilación, para alcanzar una temperatura y una composición suficientes para provocar que la parte final de la destilación se separe en una porción líquida que contiene DAA y una porción sólida que contiene MAA que está sustancialmente libre de DAA; (d) separar la porción sólida de la porción líquida; (e) recuperar la porción sólida; (f) disolver la porción sólida en agua para la producción de una solución acuosa de MAA; (g) destilar la solución acuosa de MAA a una temperatura y presión suficientes para formar un segundo destilado de cabeza que incluye agua y amoníaco y una segunda parte final de la destilación, que incluye una porción mayor de AA, una porción menor de MAA y agua; (h) enfriar y/o evaporar la segunda parte final de la destilación para hacer que la segunda parte final de la destilación se separe en una segunda porción líquida en contacto con una segunda porción sólida que preferentemente consiste esencialmente en AA y está sustancialmente libre de MAA; (i) separar la segunda porción sólida de la segunda porción líquida; (j) recuperar la segunda porción sólida; y (k) poner en contacto al menos una porción de la porción sólida con hidrógeno, opcionalmente en presencia de un disolvente, en presencia de un catalizador de hidrogenación y, una fuente de amoníaco, a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 500 °C y una presión de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 40 MPa para la producción de la CL.

## 25 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama de bloques de un sistema de bioprocesamiento.

La Fig. 2 es un gráfico que muestra la solubilidad de MAA como una función de la temperatura tanto en agua como en una solución acuosa de DAA al 30 %.

- 30 La Fig. 3 es un diagrama de flujo para la producción de CL y al menos un derivado de CL.

## Descripción detallada

- 35 Se apreciará que al menos una parte de la siguiente descripción tiene por objeto hacer referencia a ejemplos representativos de procesos seleccionados para la ilustración en los dibujos y no tiene por objeto definir o limitar la divulgación, excepto en las reivindicaciones adjuntas.

Los procesos de los inventores pueden apreciarse por referencia a la Fig. 1, que muestra en forma de diagrama de bloques un ejemplo representativo 10 de los métodos de los inventores.

- 40 Puede usarse un recipiente de crecimiento 12, normalmente un fermentador esterilizable por vapor en el lugar, para hacer crecer un cultivo microbiano (que no se muestra) que posteriormente se utiliza para la producción del caldo de fermentación que contiene DAA, MAA y/o AA. Dichos recipientes de crecimiento son conocidos en la técnica y no se analizan adicionalmente.

- 45 El cultivo microbiano puede comprender microorganismos capaces de producir AA a partir de fuentes de carbono fermentables tales como azúcares de hidratos de carbono (por ejemplo, glucosa), ciclohexanol, alcanos (por ejemplo, *n*-alcanos) y aceites a base de plantas. Los ejemplos representativos de microorganismos incluyen *Escherichia coli* (*E. coli*), *Aspergillus niger*, *Corynebacterium glutamicum* (también denominado *Brevibacterium flavum*), *Enterococcus faecalis*, *Veillonella parvula*, *Actinobacillus succinogenes*, *Paecilomyces varioti*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida tropicalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ruminicola*, *Bacteroides amylophilus*, *Klebsiella pneumoniae*, mezclas de los mismos y similares.

- 50 Los microorganismos preferidos pueden incluir las *Candida tropicalis* (Castellani) Berkhout, cepa anamorfa OH23 que tiene el número de acceso ATCC 24887, la cepa de *E. coli* AB2834/pKD136/pKD8.243A/pKD8.292 que tiene el número de acceso ATCC 69875, los clones de cósmidos de *E. coli* designados 5B12, 5F5, 8F6 y 14D7 que comprenden un vector que expresa la ciclohexanona monoxigenasa que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 2 y se codifica por la SEQ ID NO: 1 de la cepa de *Acinetobacter* SE19 y la cepa de levadura disponible de Verdezyne, Inc. (Carslbad, CA, EE.UU.; en lo sucesivo en el presente documento "levadura Verdezyne") que produce AA a partir de alcanos y otras fuentes de carbono.

- 60 Pueden producirse caldos de fermentación que contienen AA a partir de la *Candida tropicalis* (Castellani) Berkhout, cepa anamorfa OH23 que tiene el número de acceso ATCC 24887 por cultivo a 32 °C en un medio líquido que contiene 300 mg de NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 200 mg de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 100 mg de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 50 mg de MgSO<sub>4</sub>•7H<sub>2</sub>O, 1 µg de biotina, extracto de levadura al 0,1 % (p/v) y *n*-hexadecano aproximadamente al 1 % (v/v) en 100 ml de agua destilada. También pueden usarse otros medios de cultivo tales como el caldo YM que contiene *n*-hexadecano. El

procedimiento para la producción de caldos de fermentación que contienen AA a partir de medios que contienen *n*-hexadecano mediante el cultivo de *Candida tropicalis* (Castellani) Berkhout, cepa anamorfa OH23 que tiene el número de acceso ATCC 24887 también se describe en Okuhura et al., 35 *Agr. Biol. Chem.* 1376 (1971).

5 También pueden producirse caldos de fermentación que contienen AA a partir de *E. coli* cepa AB2834/pKD136/pKD8.243A/pKD8.292 que tiene el número de acceso ATCC 69875. Esto puede realizarse como se indica a continuación. Un litro de medio LB (en un matraz de agitación Erlenmeyer de 4 l) que contiene IPTG (0,2 mM), ampicilina (0,05 g), cloranfenicol (0,02 g) y espectinomina (0,05 g) puede inocularse con 10 ml de un cultivo durante una noche de células de *E. coli* cepa AB2834/pKD136/pKD8.243A/pKD8.292 cultivadas a 250 rpm  
10 durante 10 h a 37 °C. Las células pueden recogerse, resuspenderse en 1 l de medio mínimo M9 que contiene D-glucosa 56 mM, ácido shikímico (0,04 g), IPTG (0,2 mM), ampicilina (0,05 g), cloranfenicol (0,02 g) y espectinomina (0,05 g). Después, los cultivos pueden devolverse a la incubación a 37 °C. Después de la resuspensión en medio mínimo el pH del cultivo puede controlarse estrechamente, en particular durante las 12 h iniciales. Cuando el cultivo alcanza un pH de 6,5, puede añadirse NaOH 5 N o una cantidad apropiada de otra base tal como hidróxido de amonio para ajustar el pH de nuevo a aproximadamente 6,8. Durante el periodo de acumulación de 48 h, no debe permitirse que el cultivo caiga por debajo de pH 6,3. Después de 24 h en el medio pueden detectarse *cis*, *cis*-muconato 12 mM y protocatecuato 1 mM en el sobrenadante de cultivo junto con D-glucosa 23 mM. Después de 48 h en el medio las células de *E. coli* cepa AB2834/pKD136/pKD8.243A/pKD8.292 pueden reemplazar esencialmente la D-glucosa 56 mM en el medio con *cis*, *cis*-muconato 17 mM.

20 La reducción de *cis*, *cis*-muconato AA sintetizado microbiológicamente para la producción de un caldo de fermentación que contiene AA puede transcurrir después como se indica a continuación. Pueden añadirse cincuenta miligramos de platino sobre carbono (10 %) a 6 ml de un sobrenadante de cultivo sin células de la fermentación que contiene *cis*, *cis*-muconato aproximadamente 17,2 mM. Después esta muestra puede hidrogenarse a una presión de hidrógeno de 50 psi (344,74 kPa) durante 3 h a temperatura ambiente para la producción de un caldo de fermentación que contiene AA. El caldo de fermentación producido puede contener, por ejemplo, AA aproximadamente 15,1 mM. El procedimiento para la producción de caldos de fermentación que contienen AA mediante el cultivo de células de *E. coli* cepa AB2834/pKD136/pKD8.243A/pKD8.292 mediante cultivo en un medio de crecimiento que comprende D-glucosa también se describe en Draths y Frost, 116 *J. Am. Chem. Soc.* 399 (1994);  
25 Draths y Frost, 18 *Biotechnol. Prog.* 201 (2002); el documento US 5.487.987 y el documento US 5.616.496.

También pueden producirse caldos de fermentación que contienen AA a partir de los clones de cósmidos de *E. coli* designados 5B12, 5F5, 8F6 y 14D7 que comprenden un vector que expresa la ciclohexanona monooxigenasa SEQ ID NO: 2 codificada por la SEQ ID NO: 1 de *Acinetobacter* cepa SE19 mediante el cultivo de estos clones en medio mínimo M9 complementado con glucosa al 0,4 % como la fuente de carbono. Las células pueden cultivarse a 30 °C con agitación durante 2 h y la adición de 330 ppm de ciclohexanol al medio. Esto puede ir seguido de incubación adicional a 30 °C durante un periodo adicional de tiempo tal como, por ejemplo, 2 h, 4 h o 20 h u otros intervalos de tiempo. El procedimiento para la producción de caldos de fermentación que contienen AA mediante el cultivo de los clones de cósmidos de *E. coli* designados 5B12, 5F5, 8F6 y 14D7 que comprenden un vector que expresa la ciclohexanona monooxigenasa codificada por la SEQ ID NO: 1 de *Acinetobacter* cepa SE19 en un medio de crecimiento que comprende D-glucosa y ciclohexanol también se describe en el documento US 6.794.165.

45 También pueden producirse caldos de fermentación que contienen AA con la cepa de levadura Verdezyne disponible de Verdezyne, Inc. (Carlsbad, CA, EE.UU.), que se notificó el 8 de febrero de 2010, para la producción de AA cuando se cultivan en un medio (por ejemplo, medio SD) que comprende alcanos u otras fuentes de carbono tales como azúcares y aceites de origen vegetal.

También pueden producirse caldos de fermentación que contienen AA a partir de *E. coli* u otros microorganismos transformadas con ácidos nucleicos que codifican succinil-CoA:acetil-CoA acil transferasa; 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa; 3-hidroxi-adipil-CoA deshidratasa; 5-carboxi-2-pentenoil-CoA reductasa; adipil-CoA sintetasa, fosfotransadipilasa/adipato cinasa, adipil-CoA transferasa o adipil-CoA hidrolasa. También pueden producirse caldos de fermentación que contienen AA a partir de *E. coli* u otros microorganismos transformados con ácidos nucleicos que codifican succinil-CoA:acetil-CoA acil transferasa; 3-oxoadipil-CoA transferasa; 3-oxoadipato reductasa; 3-hidroxiadipato deshidratasa; y 2-enoato reductasa. Pueden producirse adicionalmente caldos de fermentación que contienen AA a partir de *E. coli* u otros microorganismos transformadas con ácidos nucleicos que codifican alfa-cetoadipil-CoA sintetasa, fosfotranscetoadipilasa/alfa-cetoadipato cinasa o alfa-cetoadipil-CoA:acetil-CoA transferasa; 2-hidroxiadipil-CoA deshidrogenasa; 2-hidroxiadipil-CoA deshidratasa; 5-carboxi-2-pentenoil-CoA reductasa; y adipil-CoA sintetasa, fosfotransadipilasa/adipato cinasa, adipil-CoA:acetil-CoA transferasa o adipil-CoA hidrolasa. Además pueden producirse adicionalmente caldos de fermentación que contienen AA a partir de *E. coli* u otros microorganismos transformadas con ácidos nucleicos que codifican 2-hidroxiadipato deshidrogenasa; 2-hidroxiadipil-CoA sintetasa, fosfotranshidroxiadipilasa/2-hidroxiadipato cinasa o 2-hidroxiadipil-CoA:acetil-CoA transferasa; 2-hidroxiadipil-CoA deshidratasa; 5-carboxi-2-pentenoil-CoA reductasa; y adipil-CoA sintetasa, fosfotransadipilasa/adipato cinasa, adipil-CoA:acetil-CoA transferasa o adipil-CoA hidrolasa.

65 Pueden realizarse fermentaciones con *E. coli* u otros microorganismos transformadas con ácidos nucleicos que codifican estas enzimas usando una diversidad de diferentes fuentes de carbono en condiciones convencionales en

medios de cultivo convencionales (por ejemplo, medio mínimo M9) y complementos antibióticos o nutricionales apropiados para mantener el fenotipo transformado. El procedimiento para la producción de caldos de fermentación que contienen AA mediante el cultivo de *E. coli* u otros microorganismos transformados con ácidos nucleicos que codifican estas enzimas, medios de crecimiento apropiados y fuentes de carbono también se describen en el documento US 2009/0305364.

También se describen procedimientos para la producción de caldos de fermentación que contienen ácidos dicarboxílicos tales como AA mediante el cultivo de cepas de *Saccharomyces cerevisiae* y otras cepas de microorganismos, medios de crecimiento apropiados y fuentes de carbono en el documento WO 2010/003728.

Una fuente de carbono fermentable (por ejemplo, hidratos de carbono y azúcares), opcionalmente una fuente de nitrógeno y nutrientes complejos (por ejemplo, licor de maíz fermentado), componentes de medios adicionales tales como vitaminas, sales y otros materiales que pueden mejorar el crecimiento celular y/o la formación de producto y agua, pueden alimentarse al recipiente de crecimiento 12 para el crecimiento y el sustento del cultivo microbiano. Normalmente, el cultivo microbiano se hace crecer en condiciones aeróbicas proporcionadas por burbujeo de un gas rico en oxígeno (por ejemplo, aire o similar). Normalmente, se proporcionan un ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico o similar) e hidróxido de amonio para el control del pH durante el crecimiento del cultivo microbiano.

En un ejemplo (que no se muestra), las condiciones aeróbicas en el recipiente de crecimiento 12 (proporcionadas por burbujeo de un gas rico en oxígeno) se cambian a condiciones anaeróbicas cambiando el gas rico en oxígeno por un gas pobre en oxígeno (por ejemplo, CO<sub>2</sub> o similar). El ambiente anaeróbico puede desencadenar la bioconversión de la fuente de carbono fermentable en AA *in situ* en el recipiente de crecimiento 12. Puede proporcionarse hidróxido de amonio para el control del pH durante la bioconversión de la fuente de carbono fermentable en AA. El AA producido se neutraliza al menos parcialmente a DAA debido a la presencia del hidróxido de amonio, lo que conduce a la producción de un caldo que comprende DAA. El CO<sub>2</sub> puede proporcionar una fuente adicional de carbono para la producción de AA.

En otro ejemplo, el contenido del recipiente de crecimiento 12 puede transferirse a través de la corriente 14 a un recipiente de bioconversión separado 16 para la bioconversión de una fuente de hidratos de carbono en AA. Un gas deficiente en oxígeno (por ejemplo, CO<sub>2</sub> o similar) puede burbujearse en el recipiente de bioconversión 16 para proporcionar condiciones anaeróbicas que desencadenen la producción de AA. Se proporciona hidróxido de amonio para el control del pH durante la bioconversión de la fuente de hidratos de carbono en AA. Debido a la presencia del hidróxido de amonio, el AA producido se neutraliza al menos parcialmente a DAA, lo que conduce a la producción de un caldo que comprende DAA. El CO<sub>2</sub> puede proporcionar una fuente adicional de carbono para la producción de AA.

En otro ejemplo, la bioconversión puede realizarse a pH relativamente bajo (por ejemplo, de 3 a 6). Puede proporcionarse una base (hidróxido de amonio o amoníaco) para el control del pH durante la bioconversión de la fuente de hidratos de carbono en AA. Dependiendo del pH deseado, debido a la presencia o la falta del hidróxido de amonio, o bien AA se produce o bien el AA producido se neutraliza al menos parcialmente a MAA, DAA o una mezcla que comprende AA, MAA y/o DAA. Por tanto, el AA producido durante la bioconversión puede neutralizarse posteriormente, opcionalmente en una etapa adicional, proporcionando amoníaco o hidróxido de amonio lo que conduce a un caldo que comprende DAA. Como consecuencia, un "caldo de fermentación que contiene DAA" generalmente significa que el caldo de fermentación comprende DAA y posiblemente cualquier número de otros componentes tales como MAA y/o AA, ya sea añadidos y/o producidos mediante bioconversión o de otra manera. De forma similar, un "caldo de fermentación que contiene MAA" generalmente significa que el caldo de fermentación comprende MAA y posiblemente cualquier número de otros componentes tales como DAA y/o AA, ya sea añadidos y/o producidos mediante bioconversión o de otra manera.

El caldo resultante de la bioconversión de la fuente de carbono fermentable (ya sea en el recipiente de crecimiento 12 o el recipiente de bioconversión 16, dependiendo de donde se produce la bioconversión), normalmente contiene sólidos insolubles, tales como biomasa celular y otros materiales suspendidos, que se transfieren a través de la corriente 18 al aparato de aclarado 20 antes de la destilación. La retirada de sólidos insolubles aclara el caldo. Esto reduce o evita el ensuciamiento de los equipos de destilación posteriores. Los sólidos insolubles pueden retirarse mediante una cualquiera de varias técnicas de separación sólido-líquido, solas o en combinación, incluyendo pero no limitadas a centrifugación y filtración (incluyendo, pero no limitada a ultra-filtración, micro-filtración o filtración en profundidad). La elección de la técnica de filtración puede hacerse usando técnicas conocidas en la técnica. Pueden retirarse compuestos inorgánicos solubles mediante cualquier número de métodos conocidos tales como, pero no limitados a, intercambio iónico y adsorción física.

Un ejemplo de centrifugación es una centrífuga de apilamiento de discos continua. Puede ser útil añadir una etapa de filtración de pulido después de la centrifugación tal como filtración sin salida o de flujo cruzado, que pueden incluir el uso de un auxiliar de filtro tal como tierra de diatomeas o similares, o más preferentemente ultra-filtración o micro-filtración. La membrana de ultra-filtración o micro-filtración puede ser cerámica o polimérica, por ejemplo. Un ejemplo de una membrana polimérica es SelRO MPS-U20P (membrana de ultra-filtración estable al pH) fabricada por Koch Membrane Systems (850 Main Street, Wilmington, MA, EE.UU.). Esta es una membrana de polietersulfona

disponible en el mercado con un peso molecular de corte de 25.000 Dalton que normalmente funciona a presiones de 0,35 a 1,38 MPa (presión máxima de 1,55 MPa) y a temperaturas de hasta 50 °C. Como alternativa, puede emplearse una etapa de filtración, tal como ultra-filtración o micro-filtración sola.

- 5 El caldo de que contiene DAA aclarado resultante, sustancialmente libre del cultivo microbiano y otros sólidos, se transfiere a través de la corriente 22 a un aparato de destilación 24.

10 El caldo de destilación aclarado debe contener DAA y/o MAA en una cantidad que tenga al menos una mayoría de, preferentemente al menos aproximadamente el 70 % en peso, más preferentemente el 80 % en peso y mucho más preferentemente al menos aproximadamente el 90 % en peso de todas las sales de dicarboxilato de diamonio en el caldo. La concentración de DAA y/o MAA como porcentaje en peso (% en peso) de las sales de ácidos dicarboxílicos totales en el caldo de fermentación puede determinarse fácilmente mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) u otros medios conocidos.

15 Se eliminan el agua y el amoníaco del aparato de destilación 24 como un destilado de cabeza y al menos una porción se recicla opcionalmente a través de la corriente 26 al recipiente de bioconversión 16 (o recipiente de crecimiento 12, funcionando en el modo anaeróbico). La temperatura y la presión de destilación específicas pueden no ser críticas a condición de que la destilación se realice de una manera que asegure que el destilado de cabeza de la destilación contenga agua y amoníaco, y la parte final de la destilación comprenda al menos algo de DAA y al menos aproximadamente el 20 % en peso de agua. Una cantidad más preferida de agua es al menos aproximadamente el 30 % en peso y una cantidad aún más preferida es al menos aproximadamente el 40 % en peso. La velocidad de retirada del amoníaco a partir de la etapa de destilación aumenta al aumentar la temperatura y también puede aumentarse mediante la inyección de vapor (que no se muestra) durante la destilación. La velocidad de retirada de amoníaco durante la destilación también puede aumentarse realizando destilación al vacío o rociando el aparato de destilación con un gas no reactivo tal como aire, nitrógeno o similares.

30 La retirada de agua durante la etapa de destilación puede potenciarse mediante el uso de un agente de separación azeotrópica orgánico tal como tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, metil ciclohexano, metil isobutil cetona, heptano o similares, a condición de que la parte final de la destilación contenga al menos aproximadamente el 20 % en peso de agua. Si la destilación se realiza en presencia de un agente orgánico capaz de formar un azeótropo que consiste en agua y el agente, la destilación produce una parte final de la destilación bifásica que comprende una fase acuosa y una fase orgánica, en cuyo caso la fase acuosa puede separarse de la fase orgánica y la fase acuosa puede usarse como la parte final de la destilación. Los subproductos tales como adipamida y adipimida se evitan sustancialmente a condición de que el nivel de agua en la parte final de la destilación se mantenga a un nivel de al menos aproximadamente el 30 % en peso.

40 Una temperatura preferida para la etapa de destilación está en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 °C, dependiendo de la presión. Un intervalo de temperatura más preferido es de aproximadamente 90 a aproximadamente 150 °C. Se prefiere una temperatura de destilación de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 140 °C. "Temperatura de destilación" se refiere a la temperatura de la parte final de la destilación (para destilaciones discontinuas ésta puede ser la temperatura en el momento en el que se toma la última cantidad deseada de destilado de cabeza).

45 La adición de un disolvente orgánico miscible en agua o un disolvente de separación de amoníaco facilita desamoniación por encima de una diversidad de temperaturas y presiones de destilación como se han analizado anteriormente. Dichos disolventes incluyen disolventes apróticos, bipolares, que contienen oxígeno, que pueden ser capaces de formar enlaces de hidrógeno pasivos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, diglima, triglima, tetraglima, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), amidas tales como dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida, sulfonas tales como dimetilsulfona, sulfolano, polietilenglicol (PEG), butoxitriglicol, N-metilpirrolidona (NMP), éteres tales como dioxano, metil etil cetona (MEK) y similares. Dichos disolventes ayudan en la retirada de amoníaco del DAA o MAA en el caldo aclarado. Independientemente de la técnica de destilación, es importante que la destilación se realice de una manera que asegure que al menos algo de DAA y al menos aproximadamente el 20 % en peso de agua permanezcan en la parte final de la destilación y aún más ventajosamente al menos aproximadamente el 30 % en peso.

55 La destilación puede realizarse a presiones atmosféricas, subatmosféricas o superatmosféricas. La destilación puede ser una destilación ultrarrápida de una sola etapa, de etapas múltiples (es decir, una columna de destilación de múltiples etapas) o similares. La ultrarrápida de una sola etapa puede realizarse en cualquier tipo de centelleador (por ejemplo, un evaporador de película enjuagada, evaporador de película delgada, centelleador termosifón, centelleador de circulación forzada y similares). Las etapas múltiples de la columna de destilación pueden lograrse mediante el uso de bandejas, empaquetado o similares. El empaquetado puede ser empaquetado al azar (por ejemplo, anillos Raschig, anillos Pall, sillas de montar Berl y similares) o empaquetado estructurado (por ejemplo, empaquetado Koch-Sulzer, empaquetado Intalox, Mellapak y similares). Las bandejas pueden ser de cualquier diseño (por ejemplo, platos perforados, platos de válvula, platos de campanas burbujeadoras y similares). La destilación puede realizarse con cualquier número de etapas teóricas.

- Si el aparato de destilación es una columna, la configuración no es particularmente crítica y la columna puede diseñarse usando criterios bien conocidos. La columna puede hacerse funcionar ya sea en el modo de extracción, el modo de rectificación o el modo de fraccionamiento. La destilación puede realizarse ya sea en modo discontinuo o continuo. En el modo continuo, el caldo se alimenta continuamente en el aparato de destilación y el destilado de cabeza y la parte final de la destilación se retiran continuamente del aparato a medida que se forman. El destilado de la destilación es una solución de amoníaco/agua y la parte final de la destilación es un líquido, solución acuosa de MAA y DAA, que también puede contener otras sales subproductos de la fermentación (es decir, acetato de amonio, formiato de amonio, lactato de amonio y similares) y cuerpos de color.
- La parte final de la destilación puede transferirse a través de la corriente 28 a un aparato de enfriamiento 30 y se enfría mediante técnicas convencionales. La técnica de enfriamiento no es crítica. Puede usarse un intercambiador de calor (con recuperación de calor). Puede usarse un enfriador por vaporización instantánea para enfriar la parte final de la destilación por debajo de aproximadamente 15 °C. El enfriamiento por debajo de 15 °C implica normalmente un refrigerante refrigerado tal como, por ejemplo, solución de glicol o, menos preferentemente, salmuera. Puede incluirse una etapa de concentración antes de enfriar para ayudar a aumentar el rendimiento del producto. Adicionalmente, tanto la concentración como el enfriamiento pueden combinarse usando métodos conocidos tales como evaporación al vacío y la retirada de calor usando camisas de refrigeración integradas y/o intercambiadores de calor externos.
- Los inventores han descubierto que la presencia de algo de DAA en la parte final de la destilación líquida facilita la separación inducida por enfriamiento de la parte final de la destilación en una porción líquida en contacto con una porción sólida que al menos "consiste esencialmente" en MAA (lo que significa que la porción sólida es al menos MAA cristalino sustancialmente puro) mediante la reducción de la solubilidad de MAA en la parte final de la destilación líquida, acuosa, que contiene DAA. La Fig. 2 ilustra la solubilidad reducida de MAA en una solución acuosa de DAA al 30 % en peso a diversas temperaturas que varían de 0 °C a 60 °C. La curva superior muestra que incluso a 0 °C el MAA sigue siendo significativamente hidrosoluble (es decir, aproximadamente el 20 % en peso en solución acuosa). La curva inferior muestra que a 0 °C el MAA es esencialmente insoluble en una solución acuosa de DAA al 30 % en peso. Los inventores han descubierto, por tanto, que el MAA puede cristalizarse más completamente en una solución acuosa si algo de DAA también está presente en dicha solución. Una concentración preferida de DAA en una solución de este tipo es de aproximadamente el 30 % en peso. Una concentración más preferida de DAA en una solución de este tipo se encuentra en el intervalo de ppm a aproximadamente el 3 % en peso. Esto permite la cristalización de MAA (es decir, la formación de la porción sólida de la parte final de la destilación) a temperaturas mayores que las que serían necesarias en ausencia de DAA.
- Cuando se retira aproximadamente el 50 % del amoníaco del DAA contenido en un medio acuoso las especies de adipato establecen una distribución molar de equilibrio que es de aproximadamente 0,2:0,6:0,2 en DAA:MAA:AA dentro de un intervalo de pH de 4,9 a 5,1, dependiendo de la temperatura y la presión de funcionamiento. Cuando esta composición se concentra y se enfría, el MAA supera su límite de solubilidad en agua y se cristaliza. Cuando el MAA sufre un cambio de fase a la fase sólida, el equilibrio de fases líquidas se restablece produciendo de este modo más MAA (el DAA dona un ión amonio al AA). Esto provoca que más MAA cristalice en la solución y continúa hasta que se agotan cantidades apreciables de AA y el pH tiende a subir. A medida que el pH aumenta, la distribución de fases líquidas favorece el DAA. Sin embargo, puesto el DAA es altamente hidrosoluble, el MAA continúa cristalizando ya que su solubilidad es menor que la de DAA. En efecto, el equilibrio de fases líquidas y los equilibrios líquido-sólido de especies de adipato actúan como una "bomba" para la cristalización de MAA, permitiendo de este modo la cristalización de MAA con alto rendimiento.
- Además de la refrigeración, la evaporación o el enfriamiento por evaporación descritos anteriormente, la cristalización de MAA puede activarse y/o facilitarse mediante la adición de un antisolvente. En este contexto, los antisolventes pueden ser disolventes normalmente miscibles con agua, pero provocar la cristalización de una sal hidrosoluble tal como MAA debido a la menor solubilidad de la sal en el disolvente. Los disolventes con un efecto anti-disolvente en MAA pueden ser alcoholes tales como etanol y propanol, cetonas tales como metil etil cetona, éteres tales como tetrahidrofurano y similares. El uso de antisolventes es conocido y puede utilizarse en combinación con el enfriamiento y la evaporación o por separado.
- La parte final de la destilación, después de que se enfriara en la unidad 30, se alimenta a través de la corriente 32 al separador 34 para la separación de la porción sólida de la porción líquida. La separación puede lograrse a través de filtración a presión (por ejemplo, usando filtros de presión de tipo Nutsche o Rosenmond), centrifugación y similares. El producto sólido resultante puede recuperarse como producto 36 y se seca, si se desea, por métodos convencionales.
- Después de la separación, puede ser deseable tratar la parte sólida para asegurar que ninguna porción líquida permanece en la superficie o superficies de la porción sólida. Una forma de minimizar la cantidad de la porción líquida que queda en la superficie de la porción sólida es lavar la porción sólida separada con agua y secar la porción sólida lavada resultante (que no se muestra). Una manera conveniente de lavar la porción sólida es usar una denominada "centrífuga de cesto" (que no se muestra). Existen centrifugas de cesto adecuadas disponibles de The Western States Machine Company (Hamilton, OH, EE.UU.).

- La porción líquida del separador 34 (es decir, el licor madre) puede contener MAA disuelto restante, cualquier DAA sin convertir, cualquier subproducto de fermentación tal como acetato, lactato o formiato de amonio y otras impurezas menores. Esta porción líquida puede alimentarse a través de la corriente 38 a un aparato corriente abajo 40. En un caso, el aparato 40 puede ser un medio para la fabricación de un descongelador tratando la mezcla con una cantidad apropiada de hidróxido de potasio, por ejemplo, para convertir las sales de amonio en sales de potasio. El amoníaco generado en esta reacción puede recuperarse para su reutilización en el recipiente de bioconversión 16 (o recipiente de crecimiento 12 funcionando en el modo anaeróbico). La mezcla resultante de sales de potasio es valiosa como descongelador y anticongelante.
- Las aguas madres de la etapa de separación de sólidos 34, pueden reciclarse (o reciclarse parcialmente) en el aparato de destilación 24 a través de la corriente 42 para potenciar adicionalmente la recuperación de MAA, así como convertir adicionalmente DAA en MAA.
- La porción sólida de la cristalización inducida por enfriamiento es MAA sustancialmente puro y, por tanto, es útil para las utilidades conocidas de MAA.
- Puede usarse HPLC para detectar la presencia de impurezas que contienen nitrógeno tales como adipamida y adipimida. La pureza de MAA puede determinarse por carbono elemental y análisis de nitrógeno. Puede usarse un electrodo de amoníaco para determinar una aproximación en bruto de la pureza de MAA.
- Dependiendo de las circunstancias y diversas entradas de funcionamiento, hay casos en los que el caldo de fermentación puede ser un caldo de fermentación que contiene MAA aclarado o un caldo de fermentación que contiene AA aclarado. En esas circunstancias, puede ser ventajoso añadir MAA, DAA y/o AA a los caldos de fermentación para facilitar la producción de MAA sustancialmente puro. Por ejemplo, el pH de funcionamiento del caldo de fermentación puede estar orientado de manera que el caldo sea un caldo que contenga MAA o un caldo que contenga AA. Pueden añadirse opcionalmente MAA, DAA, AA, amoníaco y/o hidróxido de amonio a los caldos para alcanzar un pH de caldo preferentemente inferior a 6, opcionalmente junto con el cambio del equilibrio de amonio para facilitar la producción del MAA sustancialmente puro mencionado anteriormente. Además, es posible que puedan añadirse MAA, DAA y/o AA de otras fuentes como se desee. En una forma particular, es especialmente ventajoso reciclar el MAA, el DAA y el agua de la parte final de la destilación líquida que es resultado de la etapa de destilación 24 y/o la porción líquida procedente del separador 34 en el caldo de fermentación. Con referencia al caldo que contiene MAA, dicho caldo generalmente significa que el caldo de fermentación comprende MAA y posiblemente cualquier número de otros componentes tales como DAA y/o AA, ya sea añadidos y/o producidos mediante bioconversión o de otra manera.
- La porción sólida puede convertirse en AA mediante la retirada de amoníaco. Esto puede realizarse como se indica a continuación. La porción sólida (que consiste esencialmente en MAA) obtenida a partir de cualquiera de los procesos de conversión descritos anteriormente puede disolverse en agua para la producción de una solución acuosa de MAA. Esta solución después puede destilarse a una temperatura y presión suficientes para formar un destilado de cabeza que comprende agua y amoníaco y una parte final de la destilación que comprende una porción mayor de AA, una porción menor de MAA y agua. La parte final de la destilación puede enfriarse para provocar que se separe en una porción líquida en contacto con una porción sólida que consiste esencialmente en AA y está sustancialmente libre de MAA. La porción sólida puede separarse de la segunda porción líquida y se puede recuperarse como AA sustancialmente puro como se determina por HPLC.
- Pueden ponerse en contacto corrientes que comprenden MAA y corrientes que comprenden AA como se presentan en la Fig. 3 con reactivo o reactivos y catalizador o catalizadores diversos a temperaturas y presiones seleccionadas para la producción de CL. El AA y el MAA pueden disolverse o suspenderse en agua o en un disolvente tal como dioxano para su uso en reacciones posteriores tales como la conversión en CL. Es posible convertir este tipo de soluciones o suspensiones de AA y MAA en DAA mediante la adición de una fuente de amoníaco (por ejemplo,  $\text{NH}_3$  o  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Por tanto, las soluciones o suspensiones de AA pueden deshidratarse para formar una amida de AA seguido de la hidrogenación de la amida para formar CL.
- Puede producirse CL mediante diversos métodos tales como los métodos desvelados en el documento GB 778.253, por ejemplo. El documento GB 778.253 desvela que pueden convertirse AA, diamida de ácido adípico o derivados formadores de diamida de AA en CL en una sola etapa. Pueden tratarse AA, su diamida o un derivado formador de diamida del mismo, como un líquido con hidrógeno a temperatura elevada, preferentemente no superior a 220 °C y a presión en presencia de amoníaco y un catalizador de hidrogenación. El proceso no produce hexametileno diamina (HMD) como era de esperar, sino CL con amoníaco retirado. Pueden usarse diamida de ácido adípico o su sal de diamonio como material de partida o AA o un derivado formador de diamida de AA que, como el cloruro de di-ácido o un di-éster, se convierte mediante la adición de amoníaco a diamida de ácido adípico y después a CL.
- Aunque es posible producir CL solo como se ha mencionado anteriormente, también es posible coproducir CL con otros materiales útiles, tales como, por ejemplo, HMD. Puede encontrarse un ejemplo en el documento JP 49/019250. Pueden producirse CL y HMD de forma simultánea mediante el tratamiento de ya sea AA, adipamida, DAA o un adipato de alquilo con  $\text{NH}_3$  y  $\text{H}_2$  en presencia de catalizador de metal Ru. Un ejemplo en el documento JP

49019250 desvela que 36,5 g de AA, 4,5 g de H<sub>2</sub>O, 255 g de NH<sub>3</sub> liq. y 20 g de Ru al 5 % que contiene C activo se trataron durante 4 horas en atmósfera de H<sub>2</sub> a 60 kg/cm<sup>2</sup> de calibre a 240 °C. Esto dio como resultado 9,2 g de CL y 7,7 g de HMD. Los residuos de destilación que contienen AA y sus derivados, por ejemplo, ácido aminocaproico, se reciclaron para proporcionar de 4,4 g de CL y 3,7 g de HMD adicionales.

5 Adicionalmente, es posible producir CL a partir de una adipamida tal como diamida o la monoamida de AA como también se desvela en el documento GB 778.253. Por ejemplo, el documento G9B 778.253 trató una suspensión de 180 g de diamida adípica en aproximadamente 3 litros de dioxano con 45 g de níquel Raney en un autoclave con agitación de 5 litros a 220 °C a presión de hidrógeno de 250 atm (25,33 MPa). La presión se incrementó hasta 10 aproximadamente 380 atm (38,50 MPa). El calentamiento se interrumpió después de 15 horas. El autoclave se enfrió y el producto se separó del catalizador. Después de separar por destilación la dioxina se fraccionó un aceite ligero en un vacío. La CL se separó por destilación en un intervalo de ebullición de 120 a 130 °C/6 mm y se cristalizó con un punto de fusión de 69 °C. Después, la CL podía polimerizarse por métodos conocidos en una poliamida que tenía un punto de fusión de aproximadamente 220 °C.

15 Pueden promoverse catalizadores de hidrogenación para la conversión de MAA y AA en CL para aumentar la actividad o selectividad del catalizador. El promotor puede incorporarse en el catalizador durante cualquier etapa en el procesamiento químico del componente catalizador. El promotor químico generalmente potencia la función física o química del agente catalizador, pero también puede añadirse para retardar las reacciones secundarias indeseables. 20 Los promotores adecuados incluyen, por ejemplo, metales seleccionados entre estaño, cinc, cobre, renio, oro, plata y combinaciones de los mismos. Otros promotores que pueden utilizarse son elementos seleccionados entre el Grupo I y el Grupo II de la Tabla Periódica.

El catalizador puede estar soportado o no soportado. Un catalizador soportado es uno en el que el agente catalizador activo se deposita sobre un material de soporte mediante una serie de métodos tales como la pulverización, el remojo o la mezcla física, seguidos de secado, calcinación y, de ser necesario, activación a través de métodos tales como la reducción o la oxidación. Los materiales utilizados con frecuencia como soporte son sólidos porosos con altas áreas superficiales totales (externas e internas) que pueden proporcionar concentraciones 25 altas de sitios activos por unidad de peso de catalizador. El soporte del catalizador puede potenciar la función del agente catalizador. Un catalizador de metal soportado es un catalizador soportado en el que el agente catalizador es un metal.

Un catalizador que no está soportado sobre un material de soporte de catalizador es un catalizador no soportado. Un catalizador no soportado puede ser negro de platino o un catalizador Raney® (WR Grace & Co., Columbia, MD), por ejemplo. Los catalizadores Raney® tienen un área superficial alta debido a la lixiviación selectivamente de una aleación que contiene el metal o metales activos y un metal lixiviable (por lo general de aluminio). Los catalizadores Raney® tienen alta actividad debido a la zona específica más alta y permiten el uso de temperaturas más bajas en las reacciones de hidrogenación. Los metales activos de los catalizadores Raney® incluyen níquel, cobre, cobalto, 40 hierro, rodio, rutenio, renio, osmio, iridio, platino, paladio, compuestos de los mismos y combinaciones de los mismos.

También pueden añadirse metales promotores a la base de metales Raney® para afectar a la selectividad y/o la actividad del catalizador Raney®. Pueden seleccionarse metales promotores para catalizadores Raney® entre metales de transición de los Grupos IIIA a VIIIA, IB y IIB de la Tabla Periódica de los Elementos. Los ejemplos de metales promotores incluyen cromo, molibdeno, platino, rodio, rutenio, osmio y paladio, normalmente a 45 aproximadamente el 2 % en peso del metal total.

El soporte de catalizador puede ser cualquier sustancia sólida, inerte incluyendo, pero no limitada a, óxidos tales como sílice, alúmina y titanía; sulfato de bario; carbonato de calcio; y carbonos. El soporte de catalizador puede estar en forma de polvo, gránulos, microgránulos o similares. 50

Puede seleccionarse un material de soporte preferido entre el grupo que consiste en carbono, alúmina, sílice, sílice-alúmina, sílice-titanía, titanía, titanía-alúmina, sulfato de bario, carbonato de calcio, carbonato de estroncio, compuestos de los mismos y combinaciones de los mismos. Los catalizadores de metal soportados también pueden tener materiales de soporte hechos de uno o más compuestos. Son soportes más preferidos carbono, titanía y alúmina. Son otros soportes preferidos carbonos con un área superficial superior a aproximadamente 100 m<sup>2</sup>/g. Un soporte preferido adicional es carbono con un área superficial superior a aproximadamente 200 m<sup>2</sup>/g. Preferentemente, el carbono tiene un contenido en cenizas que es inferior a aproximadamente el 5 % en peso del soporte de catalizador. El contenido de cenizas es el residuo inorgánico (expresado como un porcentaje del peso original del carbono) que permanece después de la incineración del carbono. 55 60

Un contenido preferido del catalizador de metal en el catalizador soportado puede ser de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % del catalizador soportado basado en el peso del catalizador de metal más el peso del soporte. Un intervalo de contenido de catalizador metálico más preferido es de aproximadamente el 1 % a 65 aproximadamente el 10 % del catalizador soportado.

Las combinaciones de catalizador de metal y sistema de soporte pueden incluir uno cualquiera de los metales a los que se hace referencia en el presente documento con cualquiera de los soportes a los que se hace referencia en el presente documento. Las combinaciones preferidas de catalizador de metal y soporte incluyen paladio sobre carbono, paladio sobre alúmina, paladio sobre titania, platino sobre carbono, platino sobre alúmina, platino sobre sílice, iridio sobre sílice, iridio sobre carbono, iridio sobre alúmina, rodio sobre carbono, rodio sobre sílice, rodio sobre alúmina, níquel sobre carbono, níquel sobre alúmina, níquel sobre sílice, renio sobre carbono, renio sobre sílice, renio sobre alúmina, rutenio sobre carbono, rutenio sobre alúmina y rutenio sobre sílice.

Las combinaciones preferidas de catalizador de metal y soporte adicionales incluyen rutenio sobre carbono, rutenio sobre alúmina, paladio sobre carbono, paladio sobre alúmina, paladio sobre titania, platino sobre carbono, platino sobre alúmina, rodio sobre carbono y rodio sobre alúmina.

Normalmente, las reacciones de hidrogenación se realizan a temperaturas de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 500 °C en reactores mantenidos a presiones de aproximadamente 6 a aproximadamente 20 MPa.

El método de uso del catalizador para hidrogenar una alimentación que contiene AA o MAA puede realizarse mediante diversos modos de funcionamiento conocidos generalmente en la técnica. Por tanto, el proceso general de hidrogenación puede realizarse con un reactor de lecho fijo, diversos tipos de reactores de suspensión agitados, ya sea agitados por gas o mecánicamente o similares. El proceso de hidrogenación puede funcionar ya sea en un modo discontinuo o continuo, en el que una fase líquida acuosa que contiene el precursor para hidrogenar está en contacto con una fase gaseosa que contiene hidrógeno a presión elevada y el catalizador sólido en forma de partículas.

La temperatura, el disolvente, el catalizador, la configuración del reactor, la presión y la velocidad de mezcla son todos parámetros que afectan a la conversión y selectividad. Las relaciones entre estos parámetros pueden ajustarse para afectar a la conversión deseada, la velocidad de reacción y la selectividad en la reacción del proceso.

Una temperatura preferida puede ser de aproximadamente 25 °C a 500 °C, más preferentemente de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 400 °C y mucho más preferida de aproximadamente 150 °C a 400 °C. La presión puede ser preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 40 MPa.

Los procesos y/o la conversión pueden realizarse en modo por lotes, por lotes secuenciales (es decir, una serie de reactores de lote) o continuo en cualquiera de los equipos empleados habitualmente para procesos continuos. El agua condensada formada como producto de la reacción se retira por métodos de separación empleados habitualmente para dichas separaciones.

Es posible convertir CL en poliamidas tales como Nylon 6, como se muestra en la Fig. 3. Un proceso para una conversión de este tipo se desvela en el documento JP 2008/144075. El proceso comprende la polimerización de una composición de materia prima que contiene al menos CL y agua. La composición de materia prima contiene entonces, como agente de protección terminal, uno cualquiera seleccionado entre las tres combinaciones que consisten en (a) al menos un tipo de compuesto de ácido monocarboxílico y al menos un tipo de compuesto monoamina primaria o secundaria, (b) al menos un tipo de compuesto de ácido monocarboxílico y al menos un tipo de compuesto de diamina primaria o compuesto de diamina secundaria y (c) al menos un tipo de compuesto de ácido dicarboxílico y al menos un tipo de compuesto de monoamina primaria o compuesto de diamina secundaria. Se puede aplicar calor a la composición de materia prima a una temperatura de al menos aproximadamente 240 °C para iniciar la polimerización.

### Ejemplos

Se ilustran partes seleccionadas de los procesos de los inventores mediante los siguientes ejemplos representativos no limitantes. En todos los ejemplos, se usó una solución acuosa de DAA sintético en lugar de un caldo de fermentación que contiene DAA aclarado real.

Se cree que el uso de una solución de DAA sintético es un buen modelo para el comportamiento de un caldo real en los procesos de los inventores, debido a la solubilidad de los subproductos de fermentación típicos que se encuentran en caldo real. Normalmente, los subproductos principales producidos durante la fermentación son sales de ácidos monocarboxílicos tales como acetato de amonio, lactato de amonio y formiato de amonio. Si estas impurezas están presentes durante la etapa de destilación, no se esperaría que pierdan amoniaco y formen ácidos libres en cantidades significativas hasta que toda el DAA se haya convertido en MAA. Esto es porque el ácido acético, el ácido láctico y el ácido fórmico son ácidos más fuertes que el segundo grupo ácido de AA ( $pK_a = 5,41$ ). En otras palabras, el acetato, el lactato, el formiato e incluso el monohidrógeno adipato son bases más débiles que el adipato de dianión. Además, el acetato de amonio, el lactato de amonio y el formiato de amonio son significativamente más hidrosolubles que el MAA y cada uno está normalmente presente en el caldo a menos del 10 % de la concentración de DAA. Además, incluso si se formaran los ácidos (acético, fórmico y láctico) durante la etapa de destilación, son miscibles con agua y no cristalizarán en agua. Esto significa que el MAA alcanza la saturación y cristaliza en solución (es decir, formación de la porción sólida), dejando las impurezas de ácidos

disueltos en el licor madre (es decir, la porción líquida).

Ejemplo 1

- 5 Este ejemplo demuestra la conversión de una porción de DAA en MAA a través de la destilación y la recuperación de sólidos de MAA de la parte final de la destilación de líquidos a través de cristalización inducida por enfriamiento.

10 Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con 800 g de una solución al 4,5 % de adipato de diamonio (DAA) sintético. El matraz se equipó con una sección de cinco bandejas de 1" Oldershaw que se tapó con una cabeza de destilación. El destilado se recogió en un receptor enfriado con hielo. El contenido del matraz se calentó con una manta calefactora y se agitó con un agitador magnético. Comenzó la destilación y se recogieron 719,7 g de destilado. La titulación del destilado reveló que era una solución al 0,29 % de amoníaco (es decir, una conversión de aproximadamente el 61 % de DAA en MAA). El residuo caliente (76 g) se descargó del matraz y se colocó en un matraz Erlenmeyer y se enfrió lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante el fin de semana. El contenido se enfrió después a 15 °C durante 60 minutos y después se enfrió a 10 °C durante 60 minutos y finalmente a 5 °C durante 60 minutos mientras se agitaba. Los sólidos se filtraron y se secaron en un horno de vacío durante 2 horas a 75 °C obteniéndose 16,2 g. El análisis de los sólidos para determinar el contenido de amoníaco con un electrodo de amoníaco indicó que había aproximadamente una relación molar 1:1 de amoníaco y AA.

20 Ejemplo 2

Este ejemplo demuestra la conversión de una porción de DAA en MAA a través de destilación.

25 Los cuellos exteriores de un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 l se equiparon con un termómetro y un tapón. El cuello central se equipó con una sección de cinco bandejas 1" Oldershaw. La sección Oldershaw se tapó con una cabeza de destilación. Un matraz de fondo redondo de 500 ml enfriado con hielo se usó como el receptor para la cabeza de destilación. El matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con agua destilada, AA y solución de hidróxido de amonio concentrada. El contenido se agitó con un agitador magnético para disolver todos los sólidos. Después de que los sólidos se disolvieran, el contenido se calentó con la manta calefactora para destilar 350 g de destilado. El destilado se recogió en el matraz de fondo redondo de 500 ml enfriado con hielo. Se registró la temperatura del recipiente en cuanto se recogió la última gota de destilado. El contenido del recipiente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se registraron el peso del residuo y el peso del destilado. Después se determinó el contenido de amoníaco del destilado a través de titulación. Los resultados se registraron en la Tabla 1.

35

Tabla 1

Número de ejecución	1
Nombre del ácido	Adípico
Peso del ácido cargado (g)	14,62
Moles del ácido cargado	0,1
Peso de solución de NH <sub>3</sub> al 28 % cargada (g)	12,14
Moles del NH <sub>3</sub> cargado	0,2
Peso del agua cargada (g)	800,75
Peso del destilado (g)	350,46
Peso del residuo (g)	466,65
% de rendimiento de masa	98,8
% en peso de NH <sub>3</sub> en el destilado (titulación)	0,15
Moles de NH <sub>3</sub> en destilado	0,031
% total de NH <sub>3</sub> retirado en el destilado	15,5
% del primer NH <sub>3</sub> retirado en el destilado	31
DiNH <sub>4</sub> / MonoNH <sub>4</sub>	69/31
Temperatura final del recipiente (°C)	100
Micromoles de NH <sub>3</sub> /g de destilado	89
% inicial de sal de amonio	2,2
pKa <sub>1</sub>	4,43
pKa <sub>2</sub>	5,41

Número de ejecución  
pKa<sub>3</sub>

1  
NA

### Ejemplo 3

5 Este ejemplo demuestra la conversión de una porción de DAA en MAA en presencia de un disolvente que libera amoníaco a través de destilación y recuperación de sólidos de MAA de la parte final de la destilación líquida a través de cristalización inducida por enfriamiento.

10 Un vaso de precipitados se cargó con 36,8 g de agua destilada y 19,7 g de hidróxido de amonio concentrado. Después se añadieron lentamente 23,5 g de ácido adípico. La mezcla se agitó formando una solución transparente que después se colocó en un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía una barra de agitación. Después se añadió triglima (80 g). Después, el matraz se equipó con una sección de columna de 5 bandejas 1" Oldershaw que se tapó con una cabeza de destilación. La cabeza de destilación se equipó con un receptor enfriado con baño de hielo. El matraz de destilación también se equipó con un embudo de adición que contenía 150 g de agua destilada. Después, el contenido se agitó y se calentó con una manta calefactora. Cuando el destilado comenzó ponerse encima del agua en el embudo de adición se añadió gota a gota al matraz a la misma velocidad que sale el destilado. La destilación se detuvo cuando la totalidad del agua en el embudo de adición se había añadido. Se recogieron un total de 158 g de destilado. La titulación del destilado reveló un contenido de amoníaco del 1,6 %. Esto es equivalente a 46 % del amoníaco cargado. En otras palabras el residuo es una mezcla 91/9 de adipato de monoamonio/adipato de diamonio. Después de enfriar a temperatura ambiente, el residuo se puso en un matraz Erlenmeyer de 250 ml y se enfrió lentamente a 5 °C mientras se agitaba. La suspensión se filtró y después los cristales húmedos se secaron en un horno de vacío durante 2 horas produciendo 5,5 g de sólidos. El análisis de los sólidos indicó esencialmente una relación de uno a uno de ion amonio a ion adipato (es decir adipato de monoamonio).

### 25 Ejemplo 4

Este ejemplo demuestra la producción de AA a partir de MAA.

30 Un autoclave Parr de 300 ml se cargó con 80 g de adipato de monoamonio sintético y 124 g de agua. El autoclave se cerró herméticamente y el contenido se agitó y se calentó a aproximadamente 200 °C (la presión autógena era de aproximadamente 203 psig (1,39 MPa)). Una vez que el contenido alcanzó la temperatura, después se alimentó agua al autoclave a una velocidad de aproximadamente 2 g/min y el vapor se retiró del autoclave a una velocidad de aproximadamente 2 g/min con un regulador de contrapresión. El vapor que salía del autoclave se condensó y se recogió en un receptor. El autoclave se ejecutó en esas condiciones hasta que se hubo alimentado un total de 1210 g de agua y se hubo recogido un total de 1185 g de destilado. El contenido del autoclave (209 g) se enfrió parcialmente y se descargó del reactor. La suspensión se dejó en reposo con agitación a temperatura ambiente durante la noche en un matraz Erlenmeyer. La suspensión se filtró y los sólidos se aclararon con 25 g de agua. Los sólidos húmedos se secaron en un horno de vacío a 75 °C durante 1 hora obteniéndose 59 g de producto de ácido adípico. El análisis por medio de un electrodo de ion amonio reveló 0,015 mmol de ion amonio/g de sólido. El punto de fusión del sólido recuperado fue de 151 °C a 154 °C.

### Ejemplo 5

45 Este ejemplo demuestra la conversión de una porción de MAA en AA en presencia de un disolvente que libera amoníaco a través de destilación y recuperación de sólidos de AA a partir de la parte final de la destilación líquida a través de cristalización inducida por enfriamiento.

50 Un vaso de precipitados se cargó con 46,7 g de agua destilada y 9,9 g de hidróxido de amonio concentrado. Después se añadieron lentamente 23,5 g de ácido adípico. La mezcla se agitó formando una solución transparente que después se colocó en un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía una barra de agitación. Después se añadió triglima (80 g) al matraz. Después, el matraz se equipó con una sección de columna de 5 bandejas 1" Oldershaw que se tapó con una cabeza de destilación. La cabeza de destilación se equipó con un receptor enfriado con baño de hielo. El matraz de destilación también se equipó con un embudo de adición que contenía 1800 g de agua destilada. El contenido se agitó y se calentó con una manta calefactora. Cuando el destilado comenzó ponerse encima del agua en el embudo de adición se añadió gota a gota al matraz a la misma velocidad que sale el destilado. La destilación se detuvo cuando la totalidad del agua en el embudo de adición se había añadido. Se recogió un total de 1806,2 g de destilado. La titulación del destilado reveló un contenido de amoníaco del 0,11 %. Esto es equivalente al 72 % del amoníaco cargado. En otras palabras el residuo es una mezcla 72/28 de ácido adípico/adipato de monoamonio. Después, el residuo se puso en un matraz Erlenmeyer y se enfrió a 0 °C mientras se agitaba y se dejó reposar durante 1 h. La suspensión se filtró obteniéndose 18,8 g de una torta húmeda y 114,3 g del licor madre. Después, los sólidos se secaron al vacío a 80 °C durante 2 horas produciendo 13,5 g de sólidos. Los sólidos se disolvieron en 114 g de agua caliente y después se enfriaron a 5 °C y se mantuvo la agitación durante 45 minutos. La suspensión se filtró produciendo 13,5 g de sólidos húmedos y 109,2 g de licor madre. Los sólidos se

secaron al vacío a 80 °C durante 2 horas produciendo 11,7 g de sólidos secos. El análisis de los sólidos reveló un contenido de ion de amonio de 0,0117 mmol/g (es decir, ácido adípico esencialmente puro).

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> BIOAMBER S.A.S.
- 10 <120> PROCESOS PARA LA PRODUCCIÓN DE CAPROLACTAMA Y DERIVADOS DE LA MISMA A PARTIR DE CALDOS DE FERMENTACIÓN QUE CONTIENEN ADIPATO DE DIAMONIO, ADIPATO DE MONOAMONIO Y/O ÁCIDO ADÍPICO
- <130> DNP-10-1059WO
- 15 <140>  
<141>
- <150> 61/355.189  
<151> 16-06-2010
- 20 <160> 2
- <170> PatentIn versión 3.5
- 25 <210> 1  
<211> 1644  
<212> ADN  
<213> *Acinetobacter sp.*
- 30 <400> 1

ES 2 645 004 T3

atggagatta tcatgtcaca aaaaatggat tttgatgcta tcgtgattgg tggtggtttt	60
ggcggacttt atgcagtcaa aaaattaaga gacgagctcg aacttaaggt tcaggctttt	120
gataaagcca cggatgtcgc aggtacttgg tactggaacc gttaccagg tgcatgtcgc	180
gatacagaaa cccacctcta ctgctattct tgggataaag aattactaca atcgctagaa	240
atcaagaaaa aatatgtgca aggccctgat gtacgcaagt atttacagca agtggctgaa	300
aagcatgatt taaagaagag ctatcaattc aataccgcg tccaatcggc tcattacaac	360
gaagcagatg ccttgtggga agtcaccact gaatatggtg ataagtacac ggcgcgtttc	420
ctcatcactg ctttaggctt attgtctgcg cctaacttgc caaacatcaa aggcattaat	480
cagtttaag gtgagctgca tcataccagc cgctggccag atgacgtaag ttttgaaggt	540
aaacgtgtcg gcgtgattgg tacgggttcc accggtgttc aggttattac ggctgtggca	600
cctctggcta aacacctcac tgtcttccag cgttctgcac aatacagcgt tccaattggc	660
aatgatccac tgtctgaaga agatgttaaa aagatcaaag acaattatga caaaatttgg	720
gatggtgtat ggaattcagc ccttgccttt ggctgaatg aaagcacagt gccagcaatg	780
agcgtatcag ctgaagaacg caaggcagtt tttgaaaagg catggcaaac aggtggcgggt	840
ttccgtttca tgtttgaaac tttcgggtgat attgccacca atatggaagc caatatcgaa	900
gcgcaaaatt tcattaaggg taaaattgct gaaatcgta aagatccagc cattgcacag	960
aagcttatgc cacaggattt gtatgcaaaa cgtccgttgt gtgacagtgg ttactacaac	1020
acctttaacc gtgacaatgt ccgtttagaa gatgtgaaag ccaatccgat tgttgaaatt	1080
accgaaaacg gtgtgaaact cgaaaatggc gatttcgttg aattagacat gctgatatgt	1140
gccacagggt ttgatgccgt cgatggcaac tatgtgcgca tggacattca aggtaaaaac	1200
ggcttggcca tgaagacta ctggaaagaa ggtccgtcga gctatatggg tgtcaccgta	1260
aataactatc caaacatggt catggtgctt ggaccgaatg gcccgtttac caacctgccg	1320
ccatcaattg aatcacagggt ggaatggatc agtgatacca ttcaatacac ggttgaaaac	1380
aatgttgaat ccattgaagc gacaaaagaa gcggaagaac aatggactca aacttgcgcc	1440
aatattgcgg aatgacctt attccctaaa gcgcaatcct ggatttttgg tgcgaatatc	1500
ccgggcaaga aaaacacgggt ttacttctat ctcggtgggt taaaagaata tcgcagtgcg	1560
ctagccaact gcaaaaacca tgcctatgaa ggttttgata ttcaattaca acgttcagat	1620
atcaagcaac ctgccaatgc ctaa	1644

<210> 2  
 <211> 547  
 <212> PRT  
 <213> *Acinetobacter* sp.

<400> 2

5

10

ES 2 645 004 T3

Met Glu Ile Ile Met Ser Gln Lys Met Asp Phe Asp Ala Ile Val Ile  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Phe Gly Gly Leu Tyr Ala Val Lys Lys Leu Arg Asp Glu  
20 25 30

Leu Glu Leu Lys Val Gln Ala Phe Asp Lys Ala Thr Asp Val Ala Gly  
35 40 45

Thr Trp Tyr Trp Asn Arg Tyr Pro Gly Ala Leu Ser Asp Thr Glu Thr  
50 55 60

His Leu Tyr Cys Tyr Ser Trp Asp Lys Glu Leu Leu Gln Ser Leu Glu  
65 70 75 80

Ile Lys Lys Lys Tyr Val Gln Gly Pro Asp Val Arg Lys Tyr Leu Gln  
85 90 95

Gln Val Ala Glu Lys His Asp Leu Lys Lys Ser Tyr Gln Phe Asn Thr  
100 105 110

Ala Val Gln Ser Ala His Tyr Asn Glu Ala Asp Ala Leu Trp Glu Val  
115 120 125

Thr Thr Glu Tyr Gly Asp Lys Tyr Thr Ala Arg Phe Leu Ile Thr Ala  
130 135 140

Leu Gly Leu Leu Ser Ala Pro Asn Leu Pro Asn Ile Lys Gly Ile Asn  
145 150 155 160

Gln Phe Lys Gly Glu Leu His His Thr Ser Arg Trp Pro Asp Asp Val  
165 170 175

Ser Phe Glu Gly Lys Arg Val Gly Val Ile Gly Thr Gly Ser Thr Gly  
180 185 190

ES 2 645 004 T3

Val Gln Val Ile Thr Ala Val Ala Pro Leu Ala Lys His Leu Thr Val  
 195 200 205  
 Phe Gln Arg Ser Ala Gln Tyr Ser Val Pro Ile Gly Asn Asp Pro Leu  
 210 215 220  
 Ser Glu Glu Asp Val Lys Lys Ile Lys Asp Asn Tyr Asp Lys Ile Trp  
 225 230 235 240  
 Asp Gly Val Trp Asn Ser Ala Leu Ala Phe Gly Leu Asn Glu Ser Thr  
 245 250 255  
 Val Pro Ala Met Ser Val Ser Ala Glu Glu Arg Lys Ala Val Phe Glu  
 260 265 270  
 Lys Ala Trp Gln Thr Gly Gly Gly Phe Arg Phe Met Phe Glu Thr Phe  
 275 280 285  
 Gly Asp Ile Ala Thr Asn Met Glu Ala Asn Ile Glu Ala Gln Asn Phe  
 290 295 300  
 Ile Lys Gly Lys Ile Ala Glu Ile Val Lys Asp Pro Ala Ile Ala Gln  
 305 310 315 320  
 Lys Leu Met Pro Gln Asp Leu Tyr Ala Lys Arg Pro Leu Cys Asp Ser  
 325 330 335  
 Gly Tyr Tyr Asn Thr Phe Asn Arg Asp Asn Val Arg Leu Glu Asp Val  
 340 345 350  
 Lys Ala Asn Pro Ile Val Glu Ile Thr Glu Asn Gly Val Lys Leu Glu  
 355 360 365  
 Asn Gly Asp Phe Val Glu Leu Asp Met Leu Ile Cys Ala Thr Gly Phe  
 370 375 380  
 Asp Ala Val Asp Gly Asn Tyr Val Arg Met Asp Ile Gln Gly Lys Asn  
 385 390 395 400  
 Gly Leu Ala Met Lys Asp Tyr Trp Lys Glu Gly Pro Ser Ser Tyr Met  
 405 410 415  
 Gly Val Thr Val Asn Asn Tyr Pro Asn Met Phe Met Val Leu Gly Pro  
 420 425 430  
 Asn Gly Pro Phe Thr Asn Leu Pro Pro Ser Ile Glu Ser Gln Val Glu  
 435 440 445  
 Trp Ile Ser Asp Thr Ile Gln Tyr Thr Val Glu Asn Asn Val Glu Ser  
 450 455 460

ES 2 645 004 T3

Ile Glu Ala Thr Lys Glu Ala Glu Glu Gln Trp Thr Gln Thr Cys Ala  
465 470 475 480

Asn Ile Ala Glu Met Thr Leu Phe Pro Lys Ala Gln Ser Trp Ile Phe  
485 490 495

Gly Ala Asn Ile Pro Gly Lys Lys Asn Thr Val Tyr Phe Tyr Leu Gly  
500 505 510

Gly Leu Lys Glu Tyr Arg Ser Ala Leu Ala Asn Cys Lys Asn His Ala  
515 520 525

Tyr Glu Gly Phe Asp Ile Gln Leu Gln Arg Ser Asp Ile Lys Gln Pro  
530 535 540

Ala Asn Ala  
545

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de caprolactama a partir de un caldo de fermentación que contiene adipato de diamonio aclarado, que comprende:

- 5
- (a) destilar el caldo para formar un destilado de cabeza que comprende agua y amoníaco, y una parte final de la destilación líquida que comprende adipato de monoamonio, al menos algo de adipato de diamonio y al menos aproximadamente un 20 % en peso de agua;
  - 10 (b) enfriar y/o evaporar la parte final de la destilación para alcanzar una temperatura y una composición suficientes para provocar que la parte final de la destilación se separe en una porción líquida que contiene adipato de diamonio y una porción sólida que contiene adipato de monoamonio que está sustancialmente libre de adipato de diamonio;
  - (c) separar la porción sólida de la porción líquida;
  - (d) recuperar la porción sólida; y
  - 15 (e) poner en contacto al menos una porción de la porción sólida con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 500 °C y una presión de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 40 MPa para producir la caprolactama.

2. Un proceso para la producción de caprolactama a partir de un caldo de fermentación que contiene adipato de diamonio aclarado, que comprende:

- 20
- (a) destilar el caldo para formar un primer destilado de cabeza que incluye agua y amoníaco, y una primera parte final de la destilación líquida que incluye adipato de monoamonio, al menos algo de adipato de diamonio y al menos aproximadamente un 20 % en peso de agua;
  - 25 (b) enfriar y/o evaporar la parte final de la destilación para alcanzar una temperatura y una composición suficientes para provocar que la parte final de la destilación se separe en una porción líquida que contiene adipato de diamonio y una porción sólida que contiene adipato de monoamonio que está sustancialmente libre de adipato de diamonio;
  - (c) separar la porción sólida de la porción líquida;
  - 30 (d) recuperar la porción sólida;
  - (e) disolver la porción sólida en agua para producir una solución acuosa de adipato de monoamonio;
  - (f) destilar la solución acuosa de adipato de monoamonio a una temperatura y presión suficientes para formar un segundo destilado de cabeza que incluye agua y amoníaco, y una segunda parte final de la destilación que incluye una porción mayor de ácido adípico, una porción menor de adipato de monoamonio y agua;
  - 35 (g) enfriar y/o evaporar la segunda parte final de la destilación para provocar que la segunda parte final de la destilación se separe en una segunda porción líquida en contacto con una segunda porción sólida;
  - (h) separar la segunda porción sólida de la segunda porción líquida;
  - (i) recuperar la segunda porción sólida; y
  - 40 (j) poner en contacto al menos una porción de la porción sólida con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación y una fuente de amoníaco, a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 500 °C y una presión de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 40 MPa para producir la caprolactama.

3. Un proceso para la producción de caprolactama a partir de un caldo de fermentación que contiene adipato de monoamonio aclarado que comprende:

- 45
- (a) añadir adipato de monoamonio, adipato de diamonio, ácido adípico,  $\text{NH}_3$  y/o  $\text{NH}_4^+$  al caldo para mantener el pH del caldo por debajo de 6;
  - (b) destilar el caldo para formar un destilado de cabeza que incluye agua, y una parte final de la destilación líquida que incluye adipato de monoamonio, al menos algo de adipato de diamonio y al menos aproximadamente un 20 % en peso de agua;
  - 50 (c) enfriar y/o evaporar la parte final de la destilación para alcanzar una temperatura y una composición suficientes para provocar que la parte final de la destilación se separe en una porción líquida que contiene adipato de diamonio y una porción sólida que contiene adipato de monoamonio que está sustancialmente libre de adipato de diamonio;
  - (d) separar la porción sólida de la porción líquida;
  - 55 (e) recuperar la porción sólida; y
  - (f) poner en contacto al menos una porción de la porción sólida con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 500 °C y una presión de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 40 MPa para producir la caprolactama.
  - 60

4. Un proceso para la producción de caprolactama a partir de un caldo de fermentación que contiene adipato de monoamonio aclarado que comprende:

- 65
- (a) añadir adipato de monoamonio, adipato de diamonio, ácido adípico,  $\text{NH}_3$  y/o  $\text{NH}_4^+$  al caldo para mantener el pH del caldo por debajo de 6;
  - (b) destilar el caldo para formar un destilado de cabeza que incluye agua, y una parte final de la destilación

- líquida que incluye adipato de monoamonio, al menos algo de adipato de diamonio y al menos aproximadamente un 20 % en peso de agua;
- (c) enfriar y/o evaporar la parte final de la destilación para alcanzar una temperatura y una composición suficientes para provocar que la parte final de la destilación se separe en una porción líquida que contiene adipato de diamonio y una porción sólida que contiene adipato de monoamonio que está sustancialmente libre de adipato de diamonio;
- (d) separar la porción sólida de la porción líquida;
- (e) recuperar la porción sólida;
- (f) disolver la porción sólida en agua para producir una solución acuosa de adipato de monoamonio;
- (g) destilar la solución acuosa de adipato de monoamonio a una temperatura y presión suficientes para formar un segundo destilado de cabeza que incluye agua y amoniaco, y una segunda parte final de la destilación que incluye una porción mayor de ácido adípico, una porción menor de adipato de monoamonio y agua;
- (h) enfriar y/o evaporar la segunda parte final de la destilación para hacer que la segunda parte final de la destilación se separe en una segunda porción líquida en contacto con una segunda porción sólida;
- (i) separar la segunda porción sólida de la segunda porción líquida;
- (j) recuperar la segunda porción sólida; y
- (k) poner en contacto al menos una porción de la porción sólida con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación y, una fuente de amoniaco, a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 500 °C y una presión de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 40 MPa para producir la caprolactama.
5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa (b) de la reivindicación 1 o 2 o la etapa (c) de la reivindicación 3 o 4 comprende adicionalmente la adición de un antidisolvente a la parte final de la destilación.
6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa de poner en contacto al menos una porción de la porción sólida con hidrógeno se realiza en presencia de un disolvente.
7. El proceso de la reivindicación 1 o 3, en el que la etapa de poner en contacto al menos una porción de la porción sólida con hidrógeno se realiza en presencia de una fuente de amoniaco.
8. El proceso de la reivindicación 2 o 4, en el que la segunda porción sólida de la etapa (g) de la reivindicación 2 y la etapa (h) de la reivindicación 4 consiste esencialmente en ácido adípico y está sustancialmente libre de adipato de monoamonio.
9. El proceso de la reivindicación 3 o 4, en el que el destilado de cabeza de la etapa (b) comprende adicionalmente amoniaco.
10. El proceso de las reivindicaciones 1 o 3, en el que la producción de caprolactama comprende la deshidratación de la porción sólida para formar una amida de ácido adípico seguida de la hidrogenación de la amida para formar caprolactama.
11. El proceso de las reivindicaciones 2 o 4, en el que la producción de la caprolactama comprende la deshidratación de la segunda porción sólida en presencia de una fuente de amoniaco para producir una amida de ácido adípico seguida de la hidrogenación de la amida para formar caprolactama.
12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende adicionalmente la conversión de la caprolactama en NYLON 6.
13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el caldo de fermentación se obtiene mediante la fermentación de una fuente de carbono en presencia de un microorganismo seleccionado entre el grupo que consiste en *Candida tropicalis* (Castellani) Berkhout, cepa anamorfa OH23 que tiene el número de acceso ATCC 24887; *E. coli* cepa AB2834/pKD136/pKD8.243A/pKD8.292 que tiene el número de acceso ATCC 69875; clon de cósmido de *E. coli* 5B12 que comprende un vector que expresa la ciclohexanona monoxigenasa codificada por la SEQ ID NO: 1, clon de cósmido de *E. coli* 5F5 que comprende un vector que expresa la ciclohexanona monoxigenasa codificada por la SEQ ID NO: 1; clon de cósmido de *E. coli* 8F6 que comprende un vector que expresa la ciclohexanona monoxigenasa codificada por la SEQ ID NO: 1; y clon de cósmido de *E. coli* 14D7 que comprende un vector que expresa la ciclohexanona monoxigenasa codificada por la SEQ ID NO: 1.
14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la destilación se realiza en presencia de un disolvente de separación de amoniaco que es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en diglima, triglima, tetraglima, sulfóxidos, amidas, sulfonas, polietilenglicol (PEG), butoxitriglicol, N-metilpirrolidona (NMP), éteres y metil etil cetona (MEK) o en presencia de un disolvente de separación azeotrópica de agua que es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en tolueno, xileno, metilciclohexano, metil isobutil cetona, hexano, ciclohexano y heptano.

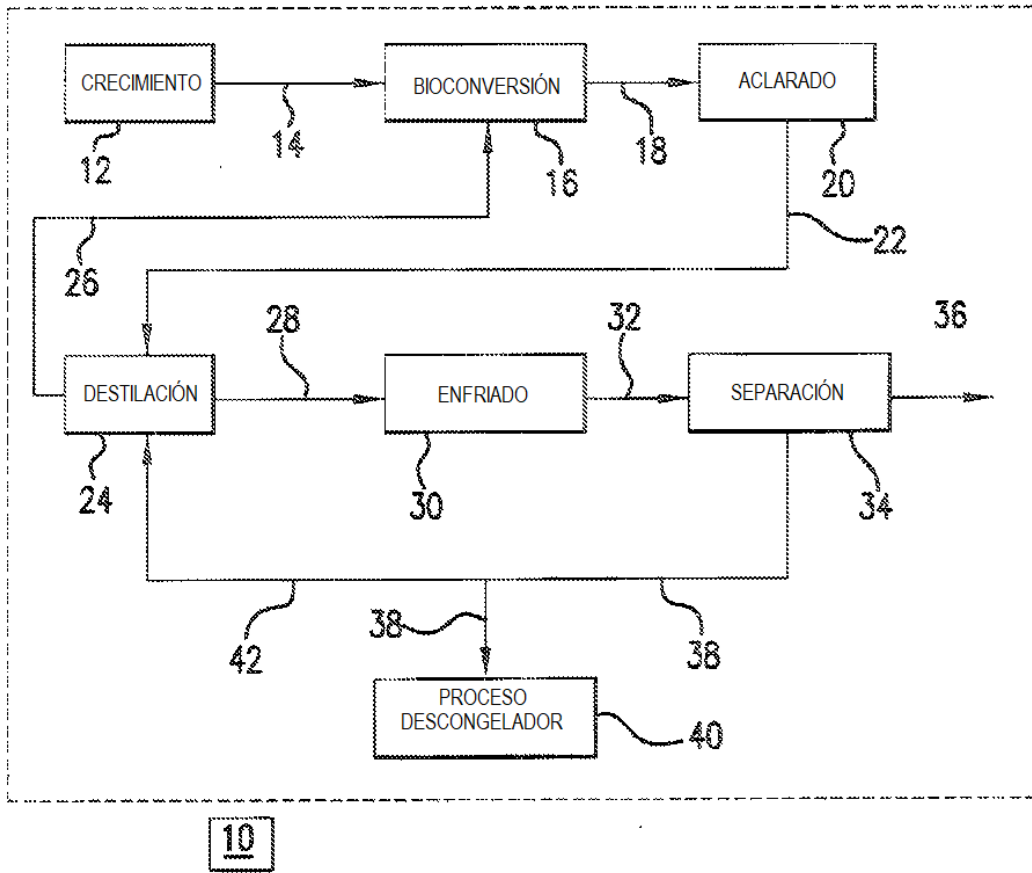
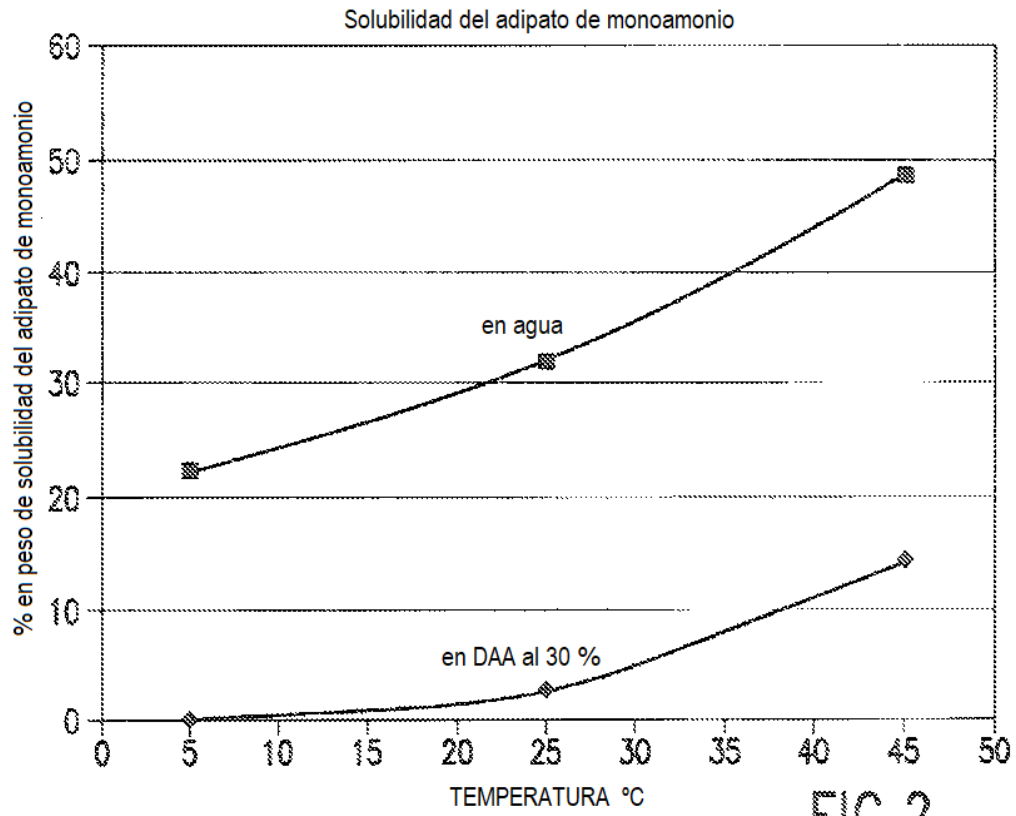


FIG.1



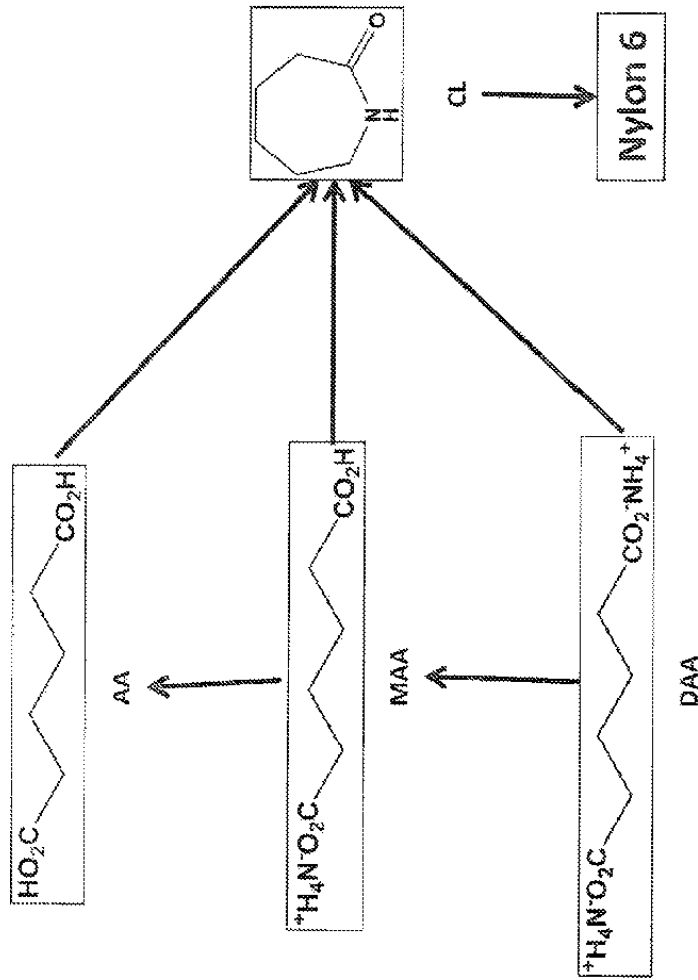


FIG. 3