



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>C07C 319/20, 323/52</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/02852</b></p> <p>(43) Date de publication internationale: 20 janvier 2000 (20.01.00)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01637</p> <p>(22) Date de dépôt international: 7 juillet 1999 (07.07.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/08872 10 juillet 1998 (10.07.98) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC ANIMAL NUTRITION S.A. [FR/FR]; 42, avenue Aristide Briand, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GARRAIT, Michel [FR/FR]; 1448, route de Coutois, F-69390 Millery (FR). GROS, Georges [FR/FR]; 25, rue du Jubilé, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(74) Mandataire: LE PENNEC, Magali; Rhone-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: METHOD FOR PREPARING HYDROXYMETHYLTHIOBUTYRIC ACID</p> <p>(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE L'ACIDE HYDROXYMETHYLTHIOBUTYRIQUE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a novel method for preparing hydroxymethylthiobutyric acid by sulphuric hydrolysis of hydroxymethylthiobutyronitrile.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne un nouveau procédé de préparation de l'acide hydroxyméthylthiobutyrique par hydrolyse sulfurique de l'hydroxyméthylthiobutyronitrile.</p>		

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	B Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROCEDE DE PREPARATION DE L'ACIDE  
HYDROXYMETHYLTHIOBUTYRIQUE

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation  
5 de l'acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique. Il concerne plus particulièrement  
un procédé d'hydrolyse du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile.

L'acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique est connu comme étant  
utilisé comme analogue de la méthionine pour nourrir les animaux d'élevage  
et principalement parmi ces animaux les volailles. Ce produit est  
10 commercialisé sous les marques Rhodimet AT 88™ ou Alimet™.

Il est connu de préparer l'acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique par  
différents procédés d'hydrolyse du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile.  
L'hydrolyse est réalisée par un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou  
sulfurique ou peut encore être réalisée par hydrolyse enzymatique.

15 Il est connu selon le brevet GB No915 193 d'hydrolyser le 2-hydroxy  
4-méthylthiobutyronitrile en acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique en  
présence d'un acide minéral. Ce brevet décrit l'hydrolyse continue avec un  
acide sulfurique dilué du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile et l'acide  
organique obtenu est récupéré par extraction avec un éther. Du au fait que  
20 l'hydrolyse est effectuée en continu dans un réacteur agité le procédé décrit  
dans ce brevet donne une hydrolyse incomplète du nitrile de départ et en  
conséquence la présence de dérivés indésirables qui ne peuvent être donnés  
aux animaux sans risque.

Il est aussi connu d'après le brevet US No4 524 077 d'hydrolyser le  
25 même nitrile de départ qui est le 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile avec de  
l'acide sulfurique en deux étapes suivi d'une extraction du milieu d'hydrolyse  
par un solvant non miscible à l'eau. Le procédé en deux étapes consiste dans  
une première étape à utiliser un acide sulfurique ayant une concentration  
entre 50 et 70% en poids et à une température comprise entre 25 et 65°C.  
30 L'introduction du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile est effectuée pendant

une durée de 30 à 60 minutes et l'hydrolyse du nitrile en amide correspondant est effectuée pendant une période de 30 à 90 minutes. Le 2-hydroxy 4-méthylthiobutyramide est ensuite converti en acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique par une étape ultérieure d'hydrolyse à une température  
5 située dans une fourchette allant de 70 à 120 °C. L'étape finale d'hydrolyse est effectuée avec un acide ayant une teneur comprise entre 30 et 50% en poids. En pratique cette teneur est obtenue par addition d'eau. Dans ces conditions le 2-hydroxy 4-méthylthiobutyramide est transformé en acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique en 60 à 180 minutes. Pour transformer le nitrile  
10 en acide le rapport molaire de l'acide sulfurique par rapport au nitrile est compris entre 1 et 1.1.

Le brevet US No 4 912 257 décrit un procédé où le même nitrile c'est à dire le 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile est hydrolysé avec de l'acide sulfurique de telle façon que le rapport molaire de l'acide sulfurique avec le 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile soit compris entre 0.5 et 2 pour former un  
15 mélange réactionnel contenant 20-50% en poids d'acide sulfurique. Le mélange est maintenu à une température maximale de 50°C dans un réacteur agité pendant 30-60 minutes. La deuxième étape réactionnelle est réalisée dans un second réacteur chauffé à une température comprise entre 60 et  
20 140°C pendant environ 5 à 6 heures.

La demande de brevet publiée sous le numéro WO 96/40630 décrit la même réaction d'hydrolyse en deux étapes. Le rapport préféré entre l'acide sulfurique et le 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile est toujours compris au départ de la mise en route de la réaction entre 1.15 et 1.25 puis lorsque la  
25 réaction est en état stationnaire entre 0.9 et 1.2 et plus préférentiellement entre 0.95 et 1.05. De nombreux exemples ont été réalisés pour faire varier ce rapport. Tous les exemples où le rapport est inférieur à 0.88 montrent un taux de conversion du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile inférieur à 95% ce qui est largement insuffisant pour une exploitation industrielle. Dans cette

demande de brevet la conclusion est qu'il faut utiliser un rapport de l'acide sulfurique au nitrile compris entre 1.0 et 1.2.

L'inconvénient d'utiliser ces quantités d'acide sulfurique, comprises entre 1.0 et 1.2 mole par mole de 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile est le fait qu'en fin de réaction on retrouve des quantités de sulfates d'ammonium proportionnelles aux quantités d'acide sulfurique introduites. Ces quantités élevées de sulfate provoquent un problème majeur de rejets industriels qu'il est de plus en plus difficile de résoudre. Par ailleurs le milieu étant fortement acide se trouve très corrosif à chaud et nécessite l'utilisation de matériaux exotiques. D'un point de vue réactionnel un rapport de 0.5 semblerait suffisant mais il se révèle chimiquement dans les conditions utilisées jusqu'à maintenant inopérant. Il semblait donc impossible de descendre en ce qui concerne le rapport molaire de l'acide sulfurique par rapport au nitrile en dessous de 0.88 qui est l'extrême limite qui semble être opérable dans la demande de brevet ci-dessus évoquée.

Il est apparu de façon tout à fait étonnante qu'il était possible de réaliser l'hydrolyse du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile en acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique avec d'excellents rendements avec un rapport molaire d'acide sulfurique par rapport au 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile compris entre 0.6 et 0.88. On préfère utiliser un rapport molaire compris entre 0.7 et 0.85.

De préférence la première étape qui est une réaction d'hydratation du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile en 2-hydroxy 4-méthylthiobutyroamide est réalisée en milieu acide sulfurique très concentré et en présence d'une quantité d'eau suffisante pour réaliser cette réaction. La vitesse de cette réaction est inversement proportionnelle à la quantité d'eau. Ainsi une quantité d'eau au moins égale à une mole d'eau par mole de 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile est nécessaire et une quantité molaire d'eau comprise entre 1 et 3.0 est préférée. On utilise encore plus préférentiellement un

rapport molaire entre l'eau et le 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile compris entre 1 et 2.5.

Cette faible concentration en eau limite très fortement lors de la première étape l'hydrolyse successive du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyroamide  
5 en acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique. On préfère ainsi lors de cette première étape ne pas produire plus de 5%, de préférence moins de 2% en poids d'acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique. On préfère également lors de cette première étape obtenir une concentration en 2-hydroxy 4-méthylthiobutyroamide supérieure à 95% en poids et de préférence  
10 supérieure à 98% en poids. Les conditions opératoire utilisées lors de cette première étape sont choisies dans des limites ne conduisant pas à la production d'acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique, on préfère ainsi travailler à une température inférieure à 60°C et notamment comprise entre 0°C et 50°C. La réaction est de préférence réalisée dans un système de réacteurs  
15 continu et en série avec un temps de séjour compris entre 15 minutes et 2 heures. La pression réactionnelle est de préférence choisie entre 0.01 et 3 bars.

La seconde étape de la réaction est une hydrolyse du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyroamide en acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique, elle est  
20 réalisée en présence de la quantité subsistante d'acide sulfurique non consommée dans la première étape et en présence d'une quantité d'eau supplémentaire évitant la séparation de phases dans le milieu réactionnel. Cette étape est de préférence réalisée en présence d'au moins 28% en poids d'eau. En ce qui concerne les conditions réactionnelles, on préfère travailler à  
25 une température comprise entre 90 et 130°C. De préférence on opère sous une pression comprise entre 0,5 bar et une pression de 5 bars. Une pression inférieure à la pression atmosphérique permet d'éliminer des traces de gaz légers malodorant par exemple du type diméthylsulfure, diméthyldisulfure et méthylmercaptan. Le faible excès d'acide et la présence de sulfate acide

d'ammonium limitent fortement le pouvoir corrosif du milieu à cette température.

Selon une meilleure manière de mise en oeuvre du procédé selon l'invention on introduit lors de la première étape une solution de 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile concentrée ou on évapore une solution aqueuse de 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile. Lorsque l'on procède comme décrit ci-avant c'est à dire lorsque l'on évapore l'eau contenue dans la solution aqueuse de 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile, l'eau évaporée à la première étape est avantagusement recyclée à la deuxième étape

10 Selon un meilleur moyen industriel de mise en oeuvre de l'invention on procède selon l'enchaînement des étapes suivant au départ d'une solution de 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile concentrée ou diluée :

Selon un premier procédé de mise en oeuvre industrielle on met en oeuvre une solution de 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile concentré et d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré, contenant moins de 20% en poids d'eau.

Le 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile concentré à environ 80 % en poids et l'acide sulfurique concentré à environ 90 % en poids sont alimentés dans un appareil dans lequel le 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile est hydraté. On obtient ainsi une solution contenant du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyramide. On ajoute de l'eau à cette solution pour éviter la précipitation du sulfate acide d'ammonium pendant l'hydrolyse du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyramide. La solution obtenue après hydrolyse contient de l'acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique. L'acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique est récupéré à partir de cette solution.

25 On peut, par exemple, réaliser ce procédé en continu, semi continu ou discontinu. Lorsque le procédé est mis en oeuvre en continu, l'appareillage utilisé pour l'hydratation du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile

peut comprendre un premier réacteur agité avec boucle de recirculation externe qui notamment sert à éliminer les calories dégagées par la réaction. L'hydratation du 2-hydroxy 4-methylthiobutyronitrile pourra être terminée dans un ou plusieurs réacteurs, agités ou piston, de préférence, en série avec le  
5 premier réacteur. On obtient ainsi une solution contenant du 2-hydroxy 4-methylthiobutyramide.

On ajoute de l'eau à cette solution, pour éviter la précipitation du sulfate acide d'ammonium lors de l'hydrolyse du 2-hydroxy 4-methylthiobutyramide. L'appareillage utilisé pour l'hydrolyse du 2-hydroxy 4-  
10 methylthiobutyramide peut notamment comprendre un premier réacteur agité. L'hydrolyse du 2-hydroxy 4-methylthiobutyramide peut être terminée selon un schéma de mise en oeuvre industrielle dans un ou plusieurs réacteurs, agités ou piston, en série avec le premier réacteur d'hydrolyse.

Selon un deuxième procédé de mise en oeuvre à partir du 2-hydroxy  
15 4-methylthiobutyronitrile dilué (par exemple 50 %) et d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, on procède selon les étapes suivantes :

Le 2-hydroxy 4-methylthiobutyronitrile concentré à environ 50 % en poids et l'acide sulfurique sont alimentés dans un appareil dans lequel on élimine une partie de l'eau apportée par les réactifs pour se ramener dans les  
20 conditions décrites au premier procédé de mise en oeuvre et on hydrate le 2-hydroxy 4-methylthiobutyronitrile. On obtient ainsi une solution contenant du 2-hydroxy 4-methylthiobutyramide. On ajoute de l'eau, notamment l'eau éliminée précédemment, à cette solution avant d'hydrolyser le 2-hydroxy 4-methylthiobutyramide. La solution obtenue après hydrolyse contient de l'acide  
25 2-hydroxy 4-methylthiobutyrique. L'acide 2-hydroxy 4-methylthiobutyrique est récupéré à partir de cette solution.

On peut, par exemple, réaliser ce procédé en continu, semi continu ou discontinu. Quand le procédé est réalisé en continu, l'appareillage utilisé pour l'hydratation du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile peut comprendre un premier réacteur agité fonctionnant sous faible pression. Les calories  
5 dégagées par la réaction servent à vaporiser l'eau excédentaire par rapport aux conditions du premier procédé de mise en oeuvre de l'invention à partir d'une solution concentrée de 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile. On pourra terminer le procédé comme indiqué précédemment.

Selon un troisième procédé de mise en oeuvre de l'invention on  
10 réalise la fin de la deuxième étape sous pression. L'hydrolyse du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyramide accélère lorsque la température augmente. Pour dépasser la température d'ébullition du milieu on peut réaliser cette étape sous pression.

Le mélange obtenu est ensuite traité comme décrit dans les brevets  
15 US No4 524 077 ou US No 4 912 257. Ainsi le brevet US No 4 912 257 décrit à la suite de l'étape d'hydrolyse, une étape de neutralisation suivie par une étape de séparation biphasique et de séchage de chacune des deux phases suivie pour l'une des phases par une étape de filtration et pour l'autre par une étape de cristallisation. La mise au titre final se fait par addition d'eau.

20 Le brevet US No 4 524 077 consiste à réaliser une extraction directe du milieu d'hydrolyse par un solvant non miscible à l'eau suivie d'une évaporation dudit solvant en présence d'une quantité d'eau de façon à réduire l'apparition d'une coloration brune du produit obtenu. Le solvant est choisi notamment parmi la méthyléthylcétone, la méthylisobutylcétone, le  
25 méthyltertiobutyléther, le diisopropyléther, le diéthylcarbonate.

Le procédé décrit dans le brevet US No 4 912 257 consiste à réaliser une séparation biphasique. On additionne au milieu issu de l'étape d'hydrolyse un agent de neutralisation du type ammoniacal. Le milieu se

sépare en une phase organique (1) contenant l'acide recherché et des sels subsistants. La phase aqueuse (2) constituant l'autre phase contient essentiellement des sels minéraux, surtout du sulfate d'ammonium et des traces d'acide organique. Les deux phases peuvent être évaporées de façon à éliminer l'eau pour obtenir une solution organique d'acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique contenant de faibles quantités de sulfate d'ammonium qui cristallise, ce dernier est séparé par filtration et l'acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique est adaptée au titre commercial recherché (88% en poids) par addition d'eau. Une autre solution consiste à se débarrasser des sels minéraux présents dans la solution d'acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique par addition d'un solvant organique peu miscible à l'eau tel que notamment la méthyléthyl cétone, la méthylisobutyl cétone, le diéthylcarbonate. On observe alors le relargage d'une phase aqueuse saline la phase organique est débarrassée du solvant par évaporation et la solution finale d'acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique est adaptée au titre commercial par addition d'eau.

La phase aqueuse (2) est évaporée de façon à précipiter les sels minéraux, essentiellement le sulfate d'ammonium qui peut être commercialisé tel quel mais qui contient des traces de dérivés organiques malodorants. Cette phase aqueuse peut aussi être traitée de façon à l'épuiser en acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique. Cet épuisement est réalisé par addition d'un solvant peu miscible à l'eau choisi parmi la méthyléthyl cétone, la méthylisobutyl cétone et le diéthylcarbonate. La phase aqueuse débarrassée de ses dérivés organiques est séchée de façon à isoler les sels minéraux inodores et commercialisables directement. La phase organique d'épuisement est recyclée par exemple avec la phase acide 2-hydro 4-méthylthiobutyrique afin de récupérer les quantités d'acide extraites de la phase aqueuse saline.

La présente invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

EXEMPLE COMPARATIF1 Essai en réacteur fermé, à ratio  $H_2SO_4$ /Cyanhydrine =1.2

Dans un réacteur en verre de 250 ml muni :

- 5 - d'une double enveloppe dont la température est régulée par circulation d'huile,
- d'un agitateur,
- d'un condenseur,
- d'un thermocouple,

10 on charge un pied de 89 g de cyanhydrine à 78 % poids dans l'eau et 45 g d'eau. On obtient ainsi de la cyanhydrine à 52 % pds dans l'eau.

On ajoute progressivement 65.5 g d'acide sulfurique 95 % (le ratio molaire acide sulfurique/cyanhydrine est donc égal à 1.2, le ratio molaire eau/cyanhydrine est égal à 7.11) en maintenant la température du mélange réactionnel en dessous de 60 °C.

15 L'analyse du milieu montre que seulement 55 % de la cyanhydrine est convertie. Les sélectivités en HMTBM et en HMTBA sont, respectivement, de 91 % et 9 %.

On porte le mélange à ébullition, à 112 °C, pour terminer les réactions.

20 Après 90 minutes dans ces conditions, l'analyse du milieu montre que :

- toute la cyanhydrine est convertie.
- les sélectivités en HMTBM et en HMTBA sont, respectivement, de 0.4 % et 99.6 %. Le ratio pondéral du sulfate d'ammonium produit par rapport à l'HMTBA est de 1.05.

25 EXEMPLE COMPARATIF 2 Essai comparatif en réacteur fermé, à ratio  $H_2SO_4$ /Cyanhydrine=0.81

Dans un réacteur en verre muni :

- d'une double enveloppe dont la température est régulée par circulation d'huile,
  - d'un agitateur,
  - d'un condenseur,
- 5 - d'un thermocouple,
- on charge un pied de 60 g de cyanhydrine à 78 % poids dans l'eau et 60 g d'eau.
- On ajoute progressivement 30 g d'acide sulfurique 95 % (le ratio molaire acide sulfurique / cyanhydrine est donc égal à 0.81 et le ratio molaire
- 10 eau/cyanhydrine est égal à 44.27) en maintenant la température du mélange réactionnel en dessous de 60 °C.
- Le milieu réactionnel étant hétérogène on ajoute 210 g d'eau pour obtenir un mélange homogène.
- On maintient 30 minutes à 60 °C.
- 15 L'analyse du milieu montre que :
- 15 % de la cyanhydrine est convertie.
  - les sélectivités en HMTBM et en HMTBA sont, respectivement, de 64 % et 36 %.
- On porte le mélange à ébullition, à 104 °C.
- 20 Après 160 minutes dans ces conditions, l'analyse du milieu montre que :
- seulement 29 % de la cyanhydrine est convertie.
  - les sélectivités en HMTBM et en HMTBA sont, respectivement, de 2 % et 98 %. Le ratio pondéral du sulfate d'ammonium produit par rapport à l'HMTBA est de 0.72.
- 25 **EXEMPLE 1** Essai en réacteur fermé, à ratio  $H_2SO_4$ /Cyanhydrine=0.8 (JPZ 262)

Dans un réacteur en verre de 250 ml muni :

- d'une double enveloppe dont la température est régulée par circulation d'huile,

- d'un agitateur,
- d'un condenseur,
- d'un thermocouple,

on charge un pied de 60 g de cyanhydrine à 78 % poids.

- 5 On ajoute progressivement 30 g d'acide sulfurique 95 % (le ratio molaire acide sulfurique/cyanhydrine est donc égal à 0.8, le ratio molaire eau/cyanhydrine est donc égal à 2.29) en maintenant la température du mélange réactionnel en dessous de 40 °C.

On maintient 30 minutes à 35 °C.

- 10 L'analyse du milieu montre que :

- toute de la cyanhydrine est convertie.
- les sélectivités en HMTBM et en HMTBA sont, respectivement, de 99 et 1 %.

On ajoute 40 g d'eau et on porte le mélange à ébullition, à 110 °C.

- 15 Après 120 minutes dans ces conditions, l'analyse du milieu montre que :

- toute la cyanhydrine est convertie.
- les sélectivités en HMTBM et en HMTBA sont, respectivement, de 0.3 % et 99.7 %. Le ratio pondéral du sulfate d'ammonium produit par rapport à l'HMTBA est de 0.72.

- 20 **EXEMPLE 2** Essai en réacteur fermé, à ratio  $H_2SO_4/Cyanhydrine=0.7$

Dans un réacteur en verre de 150 ml muni :

- d'une double enveloppe dont la température est régulée par circulation d'huile,
- d'un agitateur,
- 25 - d'un condenseur,
- d'un thermocouple,

on charge un pied de 75.5 g de cyanhydrine à 78 % poids dans l'eau.

On ajoute progressivement 32.2 g d'acide sulfurique 95 % en maintenant la température du mélange réactionnel en dessous de 40 °C (le ratio molaire

acide sulfurique/cyanhydrine est donc égal à 0.69, le ratio molaire eau/cyanhydrine est égal à 2.25).

On maintient la température à 40 °C pendant 15 minutes.

L'analyse du milieu montre que toute la cyanhydrine a été convertie. Les  
5 sélectivités en HMTBM et HMTBA sont de 98 % et 2 %.

On ajoute 55.5 g d'eau et on porte le mélange à ébullition, soit 107 °C, pour hydrolyser l'HMTBM en HMTBA.

Après deux heures dans ces conditions, l'analyse du milieu montre que les  
10 sélectivités en HMTBM et en HMTBA sont de 2 % et 98 %. Le ratio pondéral du sulfate d'ammonium produit par rapport à l'HMTBA est de 0.61.

EXEMPLE 3 Essai en réacteur fermé, à ratio  $H_2SO_4$ /Cyanhydrine=0.8  
(fin de réaction sous pression)

Dans un réacteur en verre de 250 ml muni :

- 15 - d'une double enveloppe dont la température est régulée par circulation d'huile,
- d'un agitateur,
- d'un condenseur,
- d'un thermocouple,

on charge un pied de 102.3 g de cyanhydrine à 78 % poids dans l'eau.

20 On ajoute progressivement 50 g d'acide sulfurique 95 % en maintenant la température du mélange réactionnel en dessous de 40 °C (le ratio molaire acide sulfurique/cyanhydrine est donc égal à 0.8, le ratio molaire eau/cyanhydrine est égal à 2.28). On maintient la température à 40 °C pendant 15 minutes. L'analyse du milieu montre que toute la cyanhydrine a  
25 été convertie. On obtient essentiellement de l'HMTBM.

On ajoute 50.2 g d'eau et on porte le mélange à 90 °C. Après 30 min dans ces conditions on observe l'apparition d'un précipité. Ce précipité est redissous par addition de 10.9 g d'eau.

Après une heure à 90 °C, l'analyse du milieu montre que les sélectivités en HMTBM et HMTBA sont de 6 % et 94 %.

Le réacteur est chauffé jusqu'à 125 °C sous une pression de 2.5 bar.

Une analyse réalisée après 30 minutes à 125 °C montre que les sélectivités en HMTBM et HMTBA sont de 0.3 % 99.7 %. Le ratio pondéral du sulfate d'ammonium produit par rapport à l'HMTBA est de 0.70.

EXEMPLE 4 Essai en réacteur fermé, à ratio  $H_2SO_4$ /Cyanhydrine=0.8 (conversion totale HMTBN et HMTBM)

Dans un réacteur en verre de 5 l muni :

- 10 - d'une double enveloppe dont la température est régulée par circulation d'huile,
- d'un agitateur,
- d'un condenseur,
- d'un thermocouple,

15 on charge un pied de 768 g de cyanhydrine à 77 % poids dans l'eau.

On ajoute progressivement 380 g d'acide sulfurique 95 % en maintenant la température du mélange réactionnel en dessous de 20 °C (le ratio molaire acide sulfurique/cyanhydrine est donc égal à 0.8, le ratio molaire eau/cyanhydrine est égal à 2.41). On chauffe à 40 °C et on maintient cette

20 température 20 minutes. L'analyse du milieu montre que toute la cyanhydrine a été convertie.

On ajoute 501 g d'eau et on porte le mélange à ébullition, à 110 °C, pendant une heure.

L'analyse du milieu montre que les sélectivités en HMTBM et en HMTBA sont

25 de 0.4 % et à 99.6 %. Le ratio pondéral du sulfate d'ammonium produit par rapport à l'HMTBA est de 0.70.

EXEMPLE 5 Essai en réacteur continu sous vide (12 torr), à ratio  $H_2SO_4$ /Cyanhydrine=0.78

On alimente d'une part un mélange constitué par 163 g/h de cyanhydrine à 80 % et 62 g/h d'eau (ce qui correspond à 225 g/h d'HMTBN à 58 % poids) et  
5 d'autre part 80 g/h d'acide sulfurique à 95 %.

Le ratio molaire acide sulfurique/cyanhydrine est donc égal à 0.78

La température du réacteur est maintenue à 50 °C. On fixe la pression à 12 torr.

10 Dans ces conditions on observe qu'en régime stationnaire :

- on évapore 65 g/h d'eau, le ratio molaire eau/cyanhydrine est égal à 1.88.
- la conversion de la cyanhydrine est de 90 %. Les sélectivités en HMTBM et HMTBA sont de 98 % et 2%.

15 On coupe alors l'alimentation des réactifs, on coupe le vide, on maintient la régulation de température à 50 °C et on laisse évoluer le milieu réactionnel.

On suit la conversion de la cyanhydrine :

- 2 minutes après l'arrêt la conversion de la cyanhydrine est de 99 %.
- 13 minutes après l'arrêt la conversion de la cyanhydrine est de 100 %. Les  
20 sélectivités en HMTBM et HMTBA sont de 95 et 5%. Le ratio pondéral du sulfate d'ammonium produit par rapport à l'HMTBA est de 0.69.

On ajoute alors les 65g d'eau évaporée pendant la première partie de l'essai plus 39g d'eau supplémentaires et on porte le mélange à ébullition, à 110°C,  
25 pendant une heure. L'analyse du milieu montre que les sélectivités en HMTBM et HMTBA sont de 0.4% et 99.6%

EXEMPLE 6 Essai en réacteur continu sous vide (12 torr), à ratio  $H_2SO_4$ /Cyanhydrine=0.6

On alimente d'une part un mélange constitué de 165 g/h de cyanhydrine à 80 % et 57 g/h d'eau et d'autre part 62 g/h d'acide sulfurique à 95 %.

Le ratio molaire acide sulfurique/cyanhydrine est donc égal à 0.6

La température du réacteur est maintenue à 50 °C. On fixe la pression à 12  
5 torr.

Dans ces conditions on observe qu'en régime stationnaire :

- on évapore 62 g/h d'eau, le ratio molaire eau/cyanhydrine est égal à 1.71.
- la conversion de la cyanhydrine est de 80 %. Les sélectivités en HMTBM et  
10 HMTBA sont de 98 % et 2%.

On coupe alors l'alimentation des réactifs, on coupe le vide, on maintient la régulation de température à 50 °C et on laisse évoluer le milieu réactionnel.

On suit la conversion de la cyanhydrine :

- 15 - 5 minutes après l'arrêt la conversion de la cyanhydrine est de 98 %.
- 20 minutes après l'arrêt la conversion de la cyanhydrine est de 99.5 %. Les sélectivités en HMTBM et HMTBA sont de 95 et 5 %. Le ratio pondéral du sulfate d'ammonium produit par rapport à l'HMTBA est de 0.52.

- 20 On peut alors, comme dans les exemples précédents, ajouter de l'eau (par exemple l'eau évaporée dans cette étape) et porter le mélange à ébullition pour réaliser l'hydrolyse de l'HMTBM ainsi formé en HMTBA.

## REVENDEICATIONS

- 1 - Procédé d'hydrolyse du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile par l'acide sulfurique caractérisé en ce que on utilise une quantité molaire d'acide sulfurique comprise entre 0.6 et 0.88 par rapport au 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile où dans une première étape on procède à l'hydratation du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile en 2-hydroxy 4-méthylthiobutyroamide par de l'acide sulfurique concentré en présence d'un rapport molaire eau par rapport au 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile compris entre 1 et 3 et à une température inférieure ou égale à 60°C, dans une deuxième étape on procède à l'hydrolyse du 2-hydroxy 4-méthylthiobutyramide en acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique en présence d'une quantité supplémentaire d'eau.

- 2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le rapport molaire entre l'acide sulfurique et le 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile est compris entre 0.7 et 0.85.

- 3 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le milieu issu de la première étape contient moins de 5% en poids d'acide 2-hydroxy 4-méthylthiobutyrique et de préférence moins de 2% en poids.

- 4 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le milieu issu de la première étape contient plus de 95% en poids de 2-hydroxy 4-méthylthiobutyramide et de préférence plus de 98% en poids.

- 5 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que lors de la première étape la quantité molaire d'eau par rapport au 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile est comprise entre 1 et 2.5 mole.

- 6 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la première étape est réalisée à une température comprise entre 0 et 50°C.

- 7 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la première étape est réalisée sous une pression comprise 0.01 bar et 3 bars.

- 8 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que lors de la deuxième étape on ajoute une quantité d'eau suffisante pour maintenir le milieu sous une forme homogène.

- 9 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que la quantité minimale d'eau lors de la deuxième étape est de 28% en poids par rapport à l'ensemble du milieu réactionnel.

- 10 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la deuxième étape est réalisée à une température comprise entre 90 et 130°C.

- 11 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la deuxième étape est réalisée sous une pression comprise entre 0.5 bar et 5 bars.

- 12 - Procédé selon les revendications 1 ou 5 caractérisé en ce que à la première étape on utilise une solution concentrée de 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile.

- 13 - Procédé selon les revendications 1 ou 5 caractérisé en ce que à la première étape on utilise une solution aqueuse de 2-hydroxy 4-méthylthiobutyronitrile qui est concentrée au cours de la première étape par évaporation d'eau.

- 14 - Procédé selon la revendication 13 caractérisé en ce que l'eau évaporée est recyclée à la deuxième étape.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/TR 99/01637

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07C319/20 C07C323/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2 938 053 A (E.S. BLAKE, ET AL.) 24 May 1960 (1960-05-24) example VI.A ---	1
A	US 4 524 077 A (D.A. RUEST, ET AL.) 18 June 1985 (1985-06-18) cited in the application column 2, line 45 -column 3, line 13; claim 1; examples 1-5 ---	1
A	US 4 912 257 A (J.A. HERNANDEZ, ET AL.) 27 March 1990 (1990-03-27) cited in the application claim 1; example 1 -----	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 1999

Date of mailing of the international search report

22/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/TR 99/01637

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2938053 A	24-05-1960	NONE	
US 4524077 A	18-06-1985	AT 29131 T AU 562078 B AU 3535984 A CA 1263668 A EP 0142488 A GB 2149791 A, B JP 2060241 C JP 5211846 A JP 7097970 B JP 1792890 C JP 5001787 B JP 60156396 A LT 2074 R MD 54 B SU 1428193 A	15-09-1987 28-05-1987 23-05-1985 05-12-1989 22-05-1985 19-06-1985 10-06-1996 24-08-1993 25-10-1995 14-10-1993 11-01-1993 16-08-1985 15-06-1993 31-08-1994 30-09-1988
US 4912257 A	27-03-1990	ES 2005784 A AT 80871 T CA 1308419 A DK 78889 A EP 0330527 A ES 2045478 T GR 3005881 T HK 17793 A IE 63393 B PT 89776 A, B SG 125692 G	16-03-1989 15-10-1992 06-10-1992 22-08-1989 30-08-1989 16-01-1994 07-06-1993 12-03-1993 19-04-1995 04-10-1989 19-02-1993

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 99/01637

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 C07C319/20 C07C323/52

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 2 938 053 A (E.S. BLAKE, ET AL.) 24 mai 1960 (1960-05-24) exemple VI.A ---	1
A	US 4 524 077 A (D.A. RUEST, ET AL.) 18 juin 1985 (1985-06-18) cité dans la demande colonne 2, ligne 45 -colonne 3, ligne 13; revendication 1; exemples 1-5 ---	1
A	US 4 912 257 A (J.A. HERNANDEZ, ET AL.) 27 mars 1990 (1990-03-27) cité dans la demande revendication 1; exemple 1 -----	1

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 octobre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/10/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

English, R

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FF 9/01637

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2938053	A	24-05-1960	AUCUN	
US 4524077	A	18-06-1985	AT 29131 T AU 562078 B AU 3535984 A CA 1263668 A EP 0142488 A GB 2149791 A, B JP 2060241 C JP 5211846 A JP 7097970 B JP 1792890 C JP 5001787 B JP 60156396 A LT 2074 R MD 54 B SU 1428193 A	15-09-1987 28-05-1987 23-05-1985 05-12-1989 22-05-1985 19-06-1985 10-06-1996 24-08-1993 25-10-1995 14-10-1993 11-01-1993 16-08-1985 15-06-1993 31-08-1994 30-09-1988
US 4912257	A	27-03-1990	ES 2005784 A AT 80871 T CA 1308419 A DK 78889 A EP 0330527 A ES 2045478 T GR 3005881 T HK 17793 A IE 63393 B PT 89776 A, B SG 125692 G	16-03-1989 15-10-1992 06-10-1992 22-08-1989 30-08-1989 16-01-1994 07-06-1993 12-03-1993 19-04-1995 04-10-1989 19-02-1993