



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0707299-6 A2



(22) Data de Depósito: 04/01/2007
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)

(51) Int.CI.:

C07C 319/14
C07C 323/58
C07C 323/59
C07C 303/24
C07C 305/06
C07D 307/32

(54) Título: MÉTODO PARA PRODUZIR METIONINA A PARTIR DE HOMOSSERINA

(30) Prioridade Unionista: 28/01/2006 DE 10 2006 004 063.5

(73) Titular(es): Evonik Degussa GmbH

(72) Inventor(es): Christoph Kobler, Christoph Weckbecker, Jürgen Bilz, Klaus Huthmacher, Martin Hateley, Thomas Häussner

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007050082 de 04/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/085514de 02/08/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA PRODUZIR METIONINA A PARTIR DE HOMOSSERINA. A presente invenção refere-se a um método para produzir D-metionina e/ou L-metionina através de D-homosserina e/ou L-homosserina, seguido pela conversão química para metionina.



PI0707299-6

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "MÉTODO PARA PRODUZIR METIONINA A PARTIR DE HOMOSSERINA".

A presente invenção refere-se à produção de metionina através da combinação de etapas biotecnológicas e químicas.

5 Em particular, a presente invenção refere-se à produção de L-homosserina por fermentação e conversão química subsequente para L-metionina em uma ou mais etapas.

O aminoácido metionina é atualmente produzido industrialmente em grandes quantidades no mundo inteiro e é de importância comercial
10 considerável.

A metionina é empregada em muitos campos tais como, por exemplo, produtos farmacêuticos, de saúde e de condicionamento físico. Em particular, entretanto, a metionina é usada como adubo alimentar em muitos alimentos para vários animais de fazenda, tanto na forma racêmica e também
15 na forma de metionina enantiometricamente pura capaz de ser usada.

Em uma escala industrial, a metionina é produzida quimicamente através da reação de Bucherer-Bergs, que é uma variante da síntese de Strecker. Nesse método as substâncias de partida metilmercaptopropionaldeído (produzido a partir de acroleína e metilmercaptana), ácido prússico, amônia e
20 dióxido de carbono são reagidos para formar 5-(2-metilmercaptoetil)hidantoina (metioninaidantoina), este é subsequentemente hidrolisado sob condições alcalinas para dar metioninato de metal de álcali e, depois, a metionina é liberada por neutralização com ácido, por exemplo, ácido sulfúrico ou ácido carbônico. Vários outros métodos podem também ser usados para produzir
25 metionina, tais como, por exemplo a reação de amidocarbonilação, as hidrólises de proteínas ou fermentação.

Uma vez que a metionina é produzida industrialmente em larga escala, é desejável ter disponível um processo econômico mas também ambientalmente conveniente.

30 Ambas, a síntese de Both Strecker e a reação de Bucherer-Bergs,

têm a desvantagem de que os precursores venenosos, acroleína e ácido prússico, serem usados como blocos de construção de C₁- e C₃-, respectivamente. O ácido prússico é produzido a partir de metano e amônia em temperaturas altas. A acroleína é produzida pela oxidação parcial de propeno que por sua vez é produzido de petróleo. O processo de metionina é descrito em mais detalhes, por exemplo, em EP 1256571. O processo para produzir acroleína está descrito com mais detalhes, por exemplo, em EP 417723. Ambos os processos estão associados à alta utilização do equipamento e ao alto requisito de energia.

Devido ao aumento do preço do petróleo nos últimos anos, a acroleína está também se tornando cada vez mais onerosa e, dessa maneira, como um bloco de construção se torna cada vez menos atrativo economicamente. Além do mais, não só o ácido prússico mas também a acroleína, devido à sua toxicidade e propriedades físicas com relação à segurança e proteção ambiental, dão origem à despesa correspondente no manuseio de grandes quantidades.

A metionina é produzida por síntese química como uma mistura racêmica de enantiômeros D e L. Esse racemato pode ser usado diretamente como aditivo de alimentação, uma vez que, sob condições *in vivo*, há um mecanismo de conversão que converte o enantiômero D não natural em enantiômero L natural. Entretanto, essa conversão está associada à perda de metionina e, dessa maneira, uma perda de bioeficiência comparada com a mesma quantidade de enantiômero L puro. Portanto, uma quantidade maior de metionina D,L- racêmica é necessária em comparação com L-metionina, para conseguir o mesmo efeito.

Tornou-se portanto desejável prover um processo para a produção de metionina que seja tanto quanto possível de maior interesse econômico e ambientalmente mais conveniente e seguro. Em particular, foi desejável prover um processo para a produção de L-metionina enantiomericamente enriquecida, muito particularmente preferível de L-metionina, tanto quanto possível enantiomericamente pura, que deverá ser capaz de ser executada em uma escala industrial.

Os processos anteriores que são baseados na produção de L-metionina usando microorganismos como descrito, por exemplo em WO04/024933, têm a desvantagem de que rendimentos comparativamente pequenos serem alcançados. Isso tem sua origem, em particular, nos 5 problemas com a rede reguladora rigorosamente organizada de biosíntese de L-metionina microbiana, com a excreção de metionina da célula no caldo de fermentação, e também com a etapa de oito elétrons de energia intensiva na redução de sulfato para sulfeto de hidrogênio. Em segundo lugar, a solubilidade limitada de metionina na água ou em caldos de fermentação 10 aquosa tem o efeito da metionina se precipitar para fora em desempenho de biosíntese alta na fermentação e, dessa maneira, torna a purificação difícil. A purificação complexa leva, como resultado, para o fato de que consideráveis fluxos de resíduos são produzidos, a remoção do qual é associada com custos altos.

15 Embora em WO05/059155 um método é descrito para o isolamento melhorado de L-metionina a partir de caldos de fermentação, o melhoramento é alcançado, entretanto, por uma seqüência de etapas comparativamente complicadas que compreende, calor e dissolução de L-metionina no caldo de fermentação, filtrado a partir da biomassa em uma 20 temperatura definida e pós-tratamento da biomassa contendo metionina que foi filtrada, concentrando o líquido mãe por evaporação, resfriamento, cristalizando, filtrando, lavando e secando a L-metionina a partir do líquido mãe e reciclando os líquidos mãe, e pelo fato de que dois fluxos de produtos diferentes são produzidos, a saber, uma concentração baixa e uma 25 concentração alta do produto de L-metionina. A produção forçada de dois graus de qualidade de metionina diferentes significa, entretanto, novamente aumento da despesa, e é além do mais indesejável do ponto de vista de marketing.

30 Os ditos problemas sobretudo levam a um rendimento total mais baixo para um método de L-metionina puramente fermentativo comparado com os métodos de produção fermentativa de, por exemplo, L-lisina, que já têm sido usados por muitos anos e / ou a uma despesa adicional

correspondente na produção de L-metionina por fermentação.

O objetivo contra os antecedentes das desvantagens da técnica anterior, foi, em particular, prover um método para a metionina que superasse as desvantagens acima, descritas em mais detalhes, do método 5 da técnica anterior. Esse método deveria, tanto quanto possível, continuar a partir de um precursor disponível e produzível pela fermentação, conduzido da maneira mais simples possível e sem o uso dos produtos químicos arriscados mencionados acima para L-, D- ou D,L- metionina, mas preferivelmente para a L-metionina e assim fazendo superar em particular as 10 desvantagens dos métodos químicos convencionais e também dos métodos de produção biotecnológica direta para metionina.

Foi um objetivo adicional prover um método de produção que pode ser executado pelo menos em parte a partir de matérias primas naturais ou renováveis.

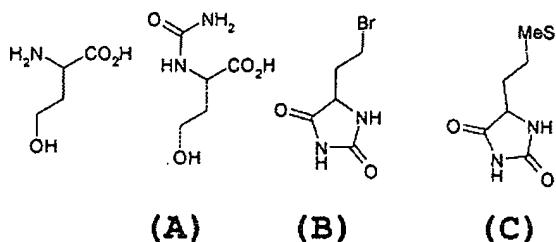
15 Um terceiro objetivo foi prover um método que pode ser executado tecnicamente sem problemas, que torna a L-metionina acessível em quantidades e purezas apropriadas.

Esse objetivo e também objetivos adicionais que não são explicitamente mencionados, mas que podem ser derivados ou concluídos a 20 partir do contexto discutido aqui a seguir sem problemas, são alcançados pelo fato de que outro aminoácido que está disponível e melhor produzido pela fermentação é usado como material de partida, que é depois convertido através de uma transformação química apropriada usando os produtos químicos perigosos mencionados acima para L-, D- ou D,L- metionina, mas 25 em particular para L-metionina. Por esse meio, não somente as desvantagens dos processos de produção química convencionais para metionina são superados, mas também aqueles dos processos de produção para L-metionina por fermentação direta. O aminoácido homoserina provou ser apropriado de acordo com a invenção, que, em contraste com a 30 metionina, tem uma alta solubilidade na água e que é também acessível através de métodos fermentativos.

A via descrita por Livak, Britton, VanderWeele e Murray

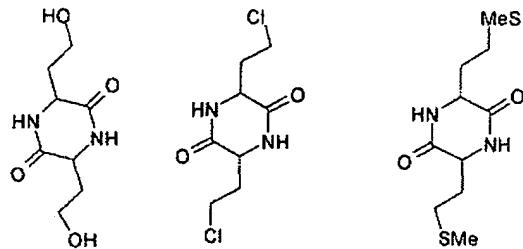
("Synthesis of dl-metionina", Journal of the American Chemical Society, (1945), 67, 2218-20) na qual a D,L-homosserina ocorre como um intermediário de síntese, prossegue primeiro a partir de D,L-2-amino-4-butirolactona que leva através de D,L-homosserina,

- 5 N-carbamoilhomosserina, 4-(2-bromometil)hidantoína e 4-(2-metiltioetil)-hidantoína, finalmente para D,L-metionina:



Os derivados de homosserina deuterada HO-CHD-CH₂-CH(HNCOOtBu)COOtBu ou H₃CC₆H₄SO₂O-CHD-CH₂-CH-10 (HNCOOtBu)COOtBu (tBu = terc-butila) foram usados de acordo com Son e Woodard ("Stereochemical mechanism of iodoacetic acid mediated decomposition of L-metionine to L-homosserina lactone", Journal of the American Chemical Society (1989), 111(4), 1363-7) como precursores de L-homosserina correspondentemente deuterada na posição 4. Os 15 compostos de não deuterados correspondentes de HO-CH₂-CH₂-CH(HNCOOtBu)COOtBu ou H₃CC₆H₄SO₂O-CH₂-CH₂-CH(HNCOOtBu)COOtBu não foram descritos na via para homosserina.

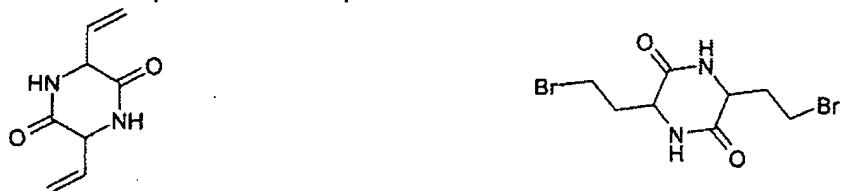
Os compostos subsequentemente esquematizados 20 3,6-di(2-hidroxietil)-2,5-dicetopiperazina, 3,6-di(2-cloroetil)-2,5-dicetopiperazina ou 3,6-di(2-metiltioetil)-2,5-dicetopiperazina são intermediários químicos através dos quais a via para a D,L-metionina passa de acordo com US 2.397.628, entretanto, começando não a partir da homosserina, mas começando de 2-acetil-4-butirolactona:



Além desse existem outros métodos de produção para D,L-metionina que de maneira similar não começam a partir de homosserina, mas começam, por exemplo, a partir de 2-acetil-4-butirolactona via 2-amino-4-butirolactona ou 2-amino-4-butirolactona apropriadamente protegida, de acordo com Snyder, Andreen, John, Cannon e Peters ("Convenient synthesis of dl-metionina", Journal of the American Chemical Society (1942), 64, 2082-4).

A síntese, de acordo com Plieninger, começa a partir de 2-amino-4-butirolactona ("Die Aufspaltung des γ -Butyrolactons und α -Amino- γ -butyrolactons mit Natriummethylmercaptid bzw. -selenid. Eine Synthese des Methionins" [The Cleavage of γ -Butyrolactone and α -Amino- γ -butyrolactone using Sodium Methyl Mercaptide or Selenide. A Synthesis of Metionina], Chemische Berichte (1950), 83, 265-8).

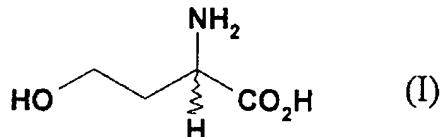
Os compostos subsequentemente esquematizados, 3,6-di(2-vinil)-2,5-dicetopiperazina e 3,6-di(2-bromoetil)-2,5-dicetopiperazina são de forma similar precursores químicos



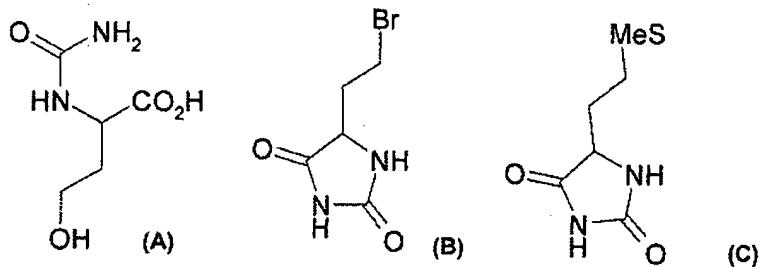
através dos quais, de acordo com Snyder e Chiddix ("Non-Markovnikov addition in reactions of 3,6-divinyl-2,5-diketopiperazine", Journal of the American Chemical Society (1944), 66, 1002-4), a via para D,L-metionina passa. Entretanto, aqui também a homosserina não é usada.

Em particular, os objetivos mencionados acima são realizados por um método de acordo com a Reivindicação 1. Formas e modificações convenientes do método inventivo são mantidas sob proteção nas sub-reivindicações reencaminhadas para a Reivindicação 1.

Pelos meios que um método é usado para a produção de L-metionina, D-metionina ou quaisquer misturas desejadas de L- e D-metionina, que começam a partir de homoserina e em que L-homoserina, D-homoserina ou misturas correspondentes de L- e 5 D-homoserina da fórmula I abaixo



são convertidas em metionina por transformação química, sem passar por qualquer dos intermediários N-carbamoilhomosserina, 4-(2-bromoetil)hidantoína e 4-(2-metiltioetil)hidantoína (fórmulas A-C),



as desvantagens dos ditos métodos puramente químicos ou biotecnológicos diretos são superados com sucesso.

Essas desvantagens são superadas, em particular, quando a L-homosserina usada foi produzida através de fermentação. Já é sabido que a L-homosserina pode ser produzida pela fermentação de microorganismos, em particular bactérias da família Enterobacteriaceae ou bactéria, com fontes de carbono tais como, por exemplo, sacarose, glicose, frutose e glicerol ou misturas dos mesmos, e as fontes de nitrogênio costumeiras tais como, por exemplo, amônia sendo usadas.

Exemplos da produção microbiana de L-homoserina na qual as Enterobacteriaceae, em particular Escherichia coli, são usadas, podem ser encontrados em US 6.303.348, US 6.887.691 ou US 6.960.455 ou EP 1217076 A1.

Exemplos da produção microbiana de L-homoserina na qual as bactérias corineformes, em particular *Corynebacterium glutamicum*, são

usadas, podem ser encontrados em US 3.189.526 ou US 3.598.701.

Usando a L-homosserina obtida pela fermentação, as ditas matérias primas relativamente perigosas, acroleína e ácido prússico, são evitadas com sucesso.

- 5 Entretanto, pode também ser vantajoso misturar a L-homosserina obtida pela fermentação com D,L-homosserina racêmica produzida classicamente pela via química e para usar uma mistura resultante de D- e L-homosserina para a transformação química, a partir da qual no fim resultam as misturas então correspondentes de D- e L-metionina.
- 10 Isto pode ser vantajoso, especialmente quando D/L-homosserina deve ser utilizada como resíduo de processos de produção química de produção de D/L-homosserina. A D-homosserina pura pode também ser usada. Isso pode ser vantajoso, em particular, quando a D-homosserina tem que ser utilizada como resíduo de separação de racemato de D/L-homosserina. O
- 15 uso de D-homosserina pura, entretanto, geralmente só é vantajoso quando a D-metionina tem de ser produzida especificamente.

Através do uso de L-homosserina obtida pela fermentação, é possível, por contraste, chegar diretamente à L-metionina e, de fato, com o uso de acordo com a invenção das etapas do método químico que não 20 deteriora a configuração de L. No caso de uso exclusivo de L-homosserina, sobretudo uma L-metionina pura é produzida que pode ser utilizada diretamente para usos alimentares e farmacêuticos, e é distinguida na nutrição animal pela bioeficiência mais elevada com a D,L-metionina convencional. Esse aspecto do método da invenção é geralmente de maior 25 benefício.

Em um método preferido, é feito uso de um produto sólido contendo L-homosserina que foi produzida de um caldo de fermentação contendo L-homosserina pela remoção de água. Isso tem a vantagem que os subprodutos de fermentação podem primeiro ser separados da etapa de 30 L-metionina na última etapa de purificação, e dessa maneira a despesa de purificação pode ser economizada. Se apropriado, subprodutos e / ou substâncias de acompanhamento de fermentação podem também

permanecer no produto final, se não interferirem na reação subsequente ou são mesmo desejados no produto final. Esse é o caso, em particular, se eles próprios têm propriedades nutritivas e a L-metionina é usada para produção de alimentos. Tais compostos nutritivamente ativos podem ser, por exemplo,

5 outros aminoácidos ou proteínas.

Conseqüentemente, a invenção também refere-se a um produto misto de L-metionina e subprodutos e/ou substâncias que acompanham a produção de L-homosserina por fermentação.

A fermentação de caldo contendo L-homosserina é produzida de
10 maneira eficaz pela cultura de microorganismo que excretam L-homosserina em um meio nutriente adequado.

Como microorganismo, é feito uso preferencialmente de bactérias, em particular bactérias do tipo *Corynebacterium* ou *Escherichia*.

Além disso, a concentração da L-homosserina na fermentação
15 de caldo provou ser vantajosa quando é pelo menos 1 g/l.

De forma surpreendente, foi descoberto que a transformação química de L- e/ou D-homosserina pode ser realizada diretamente usando metilmercaptano (MeSH) se apropriado na presença de um catalisador ácido. Isso tem a grande vantagem de que uma única etapa química leva
20 diretamente ao produto final L-metionina. Metilmercaptano pode ser usado aqui em grandes quantidades, e metilmercaptano não consumido pode ser, subseqüentemente, prontamente separado e reciclado, desde que, em contraste com o aminoácido, seja um composto gasoso à temperatura ambiente.

25 Aqui, provou-se ser vantajoso usar de 1 a 100 mols equivalentes, preferencialmente de 1 a 50 mols equivalentes, de MeSH.

Para acelerar a reação e aumentar o rendimento, também provou ser vantajoso quando é feito o uso de um catalisador ácido selecionado no grupo consistindo em ácidos de Brönstedt tendo um pK_a de
30 ≤ 3 .

Tais ácidos são, por exemplo, HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , metal alcalino HSO_4 , H_3PO_4 , metal alcalino H_2PO_4 , onde metal alcalino é lítio,

sódio, potássio, rubídio, ácido polifosfórico, ácido C₁-C₁₂-alquilsulfônico, ácido C₆-C₁₀-arilsulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido trifluoroacético, ou um copolímero de tetrafluoroetileno e ácido perfluoro-3,6-dioxo-4-metil-7-octenossulfônico (Nafion). Nafion como um catalisador 5 sólido tem a vantagem, em particular, de poder ser prontamente separado da mistura de reação após a reação e ser reciclado.

Da mesma forma, pode ser vantajoso quando é feito o uso de um catalisador ácido de Lewis. Aqui, podem-se mencionar, em particular, catalisadores ácidos de Lewis tendo, pelo menos, um ácido de Lewis de 10 baixo peso molecular selecionado do grupo AlCl₃, ZnCl₂, BF₃·OEt₂, SnCl₂, FeCl₃.

Também, resinas de troca de íons fortemente ácidas, que podem da mesma forma ser particularmente prontamente recuperadas, provaram ser vantajosas aqui, em particular uma resina de ácido 15 poliestirenossulfônico reticulada opcionalmente substituída, por exemplo, por divinilbenzeno,.

Entretanto, catalisadores de ácido heterogêneo do grupo zeólito, montmorilonita e óxido de alumínio contendo (WO₃ e Cs₂O) também podem ser usados de acordo com a invenção. Dentre os ditos óxidos de alumínio, é 20 dada preferência àqueles tendo conteúdo de 5 a 15% de WO₃ e 5 a 15% de Cs₂O.

De maneira eficaz, a reação é realizada em uma solução e/ou em uma suspensão na presença de água e/ou um solvente orgânico. Se a reação é realizada na presença de água, pode ser conveniente proceder 25 diretamente de uma solução de fermentação aquosa contendo L-homoserina, que é opcionalmente liberada das frações sólidas, desde que nesta maneira vantajosa, etapas adicionais de testes adicionais possam ser omitidas. Entretanto, uma L-homoserina bruta aquosa também pode ser igualmente vantajosamente usada.

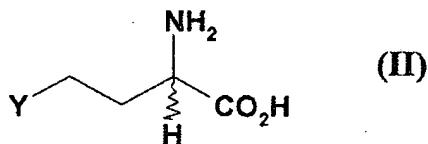
Por exemplo, de acordo com a invenção, pode ser feito uso de 30 água e/ou pelo menos um solvente orgânico de baixo peso molecular selecionado do grupo consistindo em C₃ a C₆ cetonas, preferencialmente

metil isobutil cetona (MIBK) ou acetona, C₁ a C₄ álcoois de cadeia linear ou ramificada, C₄ a C₁₀ ésteres carboxílicos, preferencialmente acetato de etila ou butila, C₃ a C₆ carboxamidas, preferencialmente DMF ou dimetilacetamida, C₆ a C₁₀ aromáticos, preferencialmente tolueno, e C₃ a C₇

5 carbonatos cíclicos, preferencialmente carbonato de etileno, carbonato de propileno, carbonato de butileno. Entretanto, metilmercaptano, usado em excessos correspondentes, também podem agir como solvente ou pelo menos como co-solvente.

De acordo com outra modalidade preferida, um método para a

10 transformação química de L- e/ou D-homoserina em metionina também podem ser aplicado de tal maneira que, em uma primeira etapa, pela introdução de um grupo de saída Y no átomo C₄ de homoserina, um composto da fórmula II



é produzido, onde Y é halogênio (= cloro, bromo ou iodo), sulfonilóxi (= p-toluenossulfônóxi [pTsO], C₆H₅SO₃, H₃CSO₃, H₅C₂SO₃ ou CF₃SO₂), sulfato (OSO₃H) ou fosfato (OPO₃H), e composto II é então reagido em uma segunda etapa com MeSH para dar L-metionina, D-metionina ou uma mistura correspondente de L- e D-metionina.

Introdução do grupo de saída Y procede vantajosamente quando

20 Y = halogênio, na primeira etapa correspondente pela reação da homoserina com PCl₅, PCl₃, BBr₃, PJ₃, POCl₃, SOCl₂ ou SOBr₂.

Quando Y = sulfonilóxi, a introdução do grupo de saída Y na primeira etapa procede de forma correspondente e vantajosa pela reação com cloreto de p-toluenossulfônila (p-TsCl), C₆H₅SO₂Cl, H₃CSO₂Cl,

25 H₅C₂SO₂Cl ou CF₃SO₂Cl.

Quando, em contraste, Y = sulfato, para introdução do grupo de saída Y, o uso tipicamente na primeira etapa é feito de forma correspondente de SO₃, H₂SO₄ ou óleo, e quando Y = fosfato, preferencialmente é feito uso de ácido polifosfórico para introduzir Y.

Após ativação da homosserina pela introdução do grupo de saída Y correspondente na posição 4 , na sexta etapa, o grupo Me-S pode ser particularmente prontamente introduzido pela substituição de Y.

Esta substituição é realizada vantajosamente pela reação do 5 composto da fórmula II com MeSH na presença de um catalisador ácido ou básico.

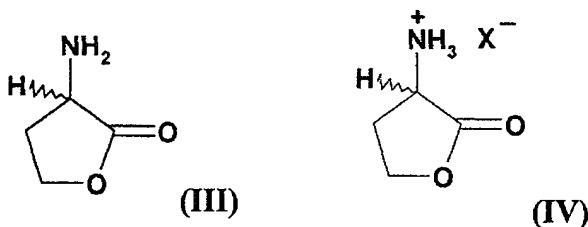
Catalisadores básicos adequados são, em particular, NaOH, KOH, piridina, trimetilamina, trietilamina ou um acetato, carbonato ou hidrogencarbonato de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, metal 10 alcalino sendo lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio e metal alcalino-terroso sendo magnésio, cálcio ou bário.

Catalisadores ácidos adequados são, em particular, HCl, HBr, HI, H₂SO₄, metal alcalino HSO₄, H₃PO₄, metal alcalino H₂PO₄, onde metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio, ácido polifosfórico, ácido 15 C₁-C₁₂-alquilsulfônico, ácido C₆-C₁₀-arilsulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido trifluoroacético, ou um copolímero de tetrafluoroetileno e ácido perfluoro-3,6-dioxo-4-metil-7-octenossulfônico (Nafion) é usado.

A reação é preferencialmente realizada na presença de um solvente orgânico e/ou água.

Como solvente orgânico, é preferencialmente feito o uso de um solvente orgânico de baixo peso molecular selecionado do grupo consistindo em C₃ to C₆ cetonas, preferencialmente metil isobutil cetona (MIBK) ou acetona, C₁ a C₄ álcoois de cadeia linear ou ramificada, C₄ a C₁₀ ésteres carboxílicos, preferencialmente acetato de etila ou butila, C₃ a C₆ carbox-20 amidas, preferencialmente DMF ou dimetilacetamida, C₆ a C₁₀ aromáticos, preferencialmente tolueno, e C₃ a C₇ carbonatos cíclicos, preferencialmente 25 carbonato de etileno, carbonato de propileno ou carbonato de butileno.

De acordo com uma outra modalidade preferida da invenção, um método para a transformação química de L- e/ou D-homosserina em 30 metionina também pode ser aplicado de tal maneira que, em uma primeira etapa, pela ciclização catalisada por ácido, a 2-amino-4-butirolactona correspondente da fórmula III ou sal da mesma (fórmula IV)



é produzida, onde X é Cl, Br, I, HSO₄, (SO₄)_{1/2}, H₂PO₄, (HPO₄)_{1/2}, (PO₄)_{1/3} ou R'-SO₃ (onde R' = metila, etila, fenila, tosila), que é então reagida em uma segunda etapa com MeSH para dar L-metionina, D-metionina ou uma mistura correspondente de L- e D-metionina. Em particular, o sal é um intermediário estável que pode ser temporariamente armazenado ou mesmo transportado, o qual não é uma vantagem desconsiderável.

Catalisadores ácidos adequados são ácidos selecionados do grupo consistindo em ácidos de Brönstedt tendo um pK_a de < 3.

Preferencialmente, como catalisador ácido, aqui é feito o uso de HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , metal alcalino HSO_4 , H_3PO_4 , metal alcalino H_2PO_4 , onde metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio, ácido polifosfórico, ácido C₁-C₁₂-alquilsulfônico, ácido C₆-C₁₀-arilsulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido trifluoroacético ou um copolímero de tetrafluoroetileno e ácido perfluoro-3,6-dioxo-4-metil-7-octenossulfônico (Nafion).

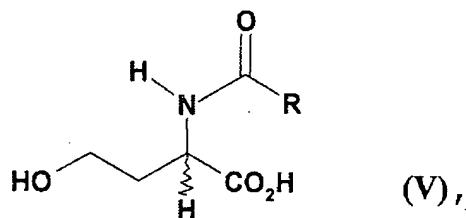
Da mesma forma, resinas de troca de íons fortemente ácidas são adequadas como catalisador ácido e neste caso em particular, resinas de ácido poliestirenossulfônico reticuladas opcionalmente substituídas, preferencialmente por divinilbenzeno..

20 Também pode ser feito uso de catalisadores ácidos heterogêneos do grupo óxido de alumínio contendo (WO_3 e Cs_2O), zeólito e montmorrilonita de acordo com a invenção. Dentre os ditos óxidos de alumínio, preferência é dada àqueles tendo conteúdo de 5 a 15% de WO_3 e conteúdo de 5 a 15% de Cs_2O .

25 Da mesma forma, pode ser feito o uso de catalisadores ácidos de Lewis e, em particular, ácidos de Lewis de baixo peso molecular selecionados do grupo AlCl_3 , ZnCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, SnCl_2 , FeCl_3 , que estão disponíveis e acessíveis.

De acordo com outra modalidade preferida, um método para a transformação química de homosserina em metionina também pode ser definido de tal maneira que as seguintes etapas são realizadas:

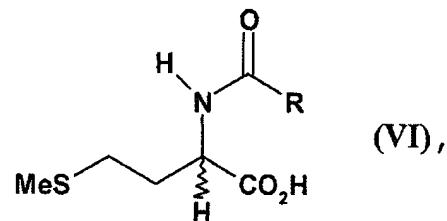
- a) **N-acilação** de L- e/ou D-homosserina usando um agente de acilação para dar N-acil-L- e/ou D-homosserina da fórmula V,



onde R = hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, fenila, mono-, di- ou trihaloalquila, onde halogênio = F ou Cl, preferencialmente CF_3 ou CCl_3 , benziloxicarbonila ou C_1 - a C_4 -alquilocarbonila, preferencialmente terc-butiloxicarbonila, ou

10 metiloxicarbonila,

- b) reação da N-acilhomosserina V obtida na etapa a) com MeSH na presença de um catalisador ácido ou básico para dar N-acilmetionina da fórmula VI



- c) **hidrólise** da N-acil-L- e/ou D-metionina obtida na etapa b) para 15 dar a metionina correspondente.

Dependendo da escolha exata das condições de reação na etapa a) a O-acilhomosserina correspondente é primeiramente formada, a qual é subsequentemente rearranjada para formar a N-acilhomosserina V, ou V é formada diretamente no estágio um.

- 20 Para a acilação na etapa a), preferencialmente é feito o uso de um agente de acilação da fórmula geral $\text{R}-\text{CO}-\text{X}^1$, onde X^1 pode ser $\text{R}'\text{COO}$, OR^2 (R^2 = metila ou etila), Cl, Br, e R e R' podem ser iguais ou diferentes e

são hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, fenila, mono-, di- ou trihaloalquila, onde halogênio = F ou Cl, preferencialmente CF_3 ou CCl_3 , benziloxicarbonila, ou C_1 - a C_4 -alquilocarbonila, preferencialmente terc-butiloxicarbonila, ou

5 metiloxicarbonila.

Como catalisador básico na etapa b), pode ser feito uso de NaOH, KOH, piridina, trimetilamina, trietilamina, ou um acetato, carbonato ou hidrogenocarbonato dos metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, onde metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio, e metal alcalino-terroso é magnésio, cálcio ou bário.

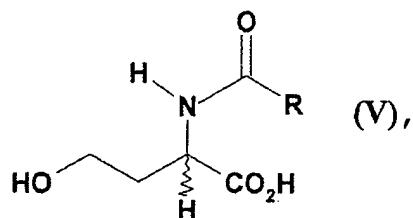
Catalisadores ácidos adequados para etapa b) são, em particular, HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , metal alcalino HSO_4 , H_3PO_4 , metal alcalino H_2PO_4 , onde metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio, ácido polifosfórico, ácido $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -alquilsulfônico, ácido $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -arilsulfônico, ácido

15 trifluorometanossulfônico, ácido trifluoroacético, ou um copolímero de tetrafluoroetileno e ácido perfluoro-3,6-dioxo-4-metil-7-octenossulfônico (Nafion).

De acordo com uma outra modalidade preferida da invenção, um método para a transformação química de homoserina em metionina

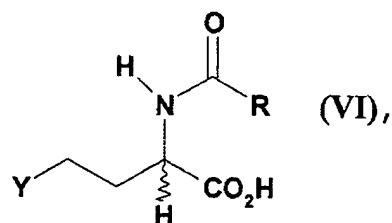
20 também pode ser definida de tal maneira que as etapas seguintes são realizadas:

a) **N-acilação** da L- e/ou D-homoserina usando um agente de acilação para dar a N-acil-L- e/ou D-homoserina da fórmula V



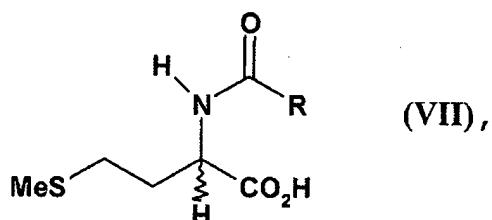
onde R é hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, fenila, mono-, di- ou trihaloalquila, onde halogênio = F ou Cl, preferencialmente CF_3 ou CCl_3 , benziloxicarbonila ou C_1 - to C_4 -alquilocarbonila, preferencialmente terc-butiloxicarbonila, ou metiloxicarbonila,

b) conversão do composto V obtido na etapa a) pela introdução de um grupo de saída Y no átomo C4 em um composto da fórmula VI



onde Y é halogênio (= cloro, bromo ou iodo), sulfonilóxi (= 5 pTsO, C₆H₅SO₃, H₃CSO₃ ou H₅C₂SO₃), sulfato (OSO₃H) ou fosfato (OP₃H),

c) reação do composto VI obtido na etapa b) com MeSH na presença de um catalisador ácido ou básico para dar N-acil-L-metionina, N-acil-D-metionina ou uma mistura correspondente de N-acil-L- e/ou D-metionina da fórmula VII



10 d) hidrólise da N-acil-L- e/ou D-metionina VII obtida na etapa c) para dar L- e/ou D-metionina.

O composto V é formado, dependendo da escolha exata das condições de reação, pela reorganização da O-acilhomosserina primeiramente formada para dar N-acilhomosserina, ou por uma combinação 15 de **lactonização *in situ*** e acilação com abertura de anel subsequente.

Para a acilação na etapa a), é preferencialmente feito uso de um agente de acilação da fórmula geral R-CO-X¹, onde X¹ = R¹COO, OR² (R² = metila ou etila), Cl ou Br e R e R¹ podem ser iguais ou diferentes e são hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, 20 fenila, mono-, di- ou trihaloalquila, onde halogênio = F ou Cl, preferencialmente CF₃ ou CCl₃, benziloxicarbonila ou C₁- a C₄-alquiloxicarbonila, preferencialmente terc-butiloxicarbonila, ou

metiloxicarbonila.

A introdução do grupo de saída Y procede de forma vantajosa, quando Y = halogênio, na primeira etapa de forma correspondente pela reação da homosserina com PCl_3 , BBr_3 , PI_3 , SOCl_2 ou SOBr_2 .

5 Quando Y = sulfonilóxi, a introdução do grupo de saída Y na primeira etapa procede de forma correspondente e vantajosa pela reação com cloreto de p-toluenossulfonila (p-TsCl), $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{Cl}$, $\text{H}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$, $\text{H}_5\text{C}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ ou $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$. Quando, em contraste, Y = sulfato, para a introdução do grupo de saída Y, o uso tipicamente na primeira etapa é feito de forma correspondente de SO_3 , H_2SO_4 ou óleo. Quando Y = fosfato (OPO_3H), para a introdução do grupo de saída Y, é feito uso tipicamente na 10 primeira etapa de ácido polifosfórico.

10 Quando Y = sulfonilóxi, a introdução do grupo de saída Y na primeira etapa procede de forma correspondente e vantajosa pela reação com cloreto de p-toluenossulfonila (p-TsCl), $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{Cl}$, $\text{H}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$, $\text{H}_5\text{C}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ ou $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$. Quando, em contraste, Y = sulfato, para a introdução do grupo de saída Y, o uso tipicamente na primeira etapa é feito de forma correspondente de SO_3 , H_2SO_4 ou óleo. Quando Y = fosfato (OPO_3H), para a introdução do grupo de saída Y, é feito uso tipicamente na 15 primeira etapa de ácido polifosfórico.

15 Quando Y = sulfonilóxi, a introdução do grupo de saída Y na primeira etapa procede de forma correspondente e vantajosa pela reação com cloreto de p-toluenossulfonila (p-TsCl), $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{Cl}$, $\text{H}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$, $\text{H}_5\text{C}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ ou $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$. Quando, em contraste, Y = sulfato, para a introdução do grupo de saída Y, o uso tipicamente na primeira etapa é feito de forma correspondente de SO_3 , H_2SO_4 ou óleo. Quando Y = fosfato (OPO_3H), para a introdução do grupo de saída Y, é feito uso tipicamente na 20 primeira etapa de ácido polifosfórico.

Após ativação da N-acilhomosserina pela introdução do grupo de saída correspondente Y na posição 4, é possível introduzir o grupo Me-S particularmente prontamente na próxima etapa através da substituição de Y.

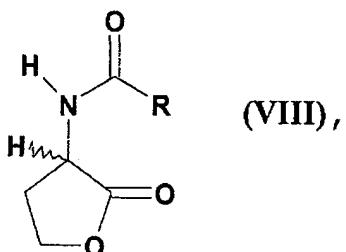
Catalisadores básicos adequados na etapa c) são, em particular, NaOH, KOH, piridina, trimetilamina, trietilamina, ou um acetato, carbonato ou hidrogenocarbonato dos metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, onde metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio e metal alcalino-terroso é magnésio, cálcio ou bário.

Catalisadores ácidos adequados na etapa c) são, em particular, HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , metal alcalino HSO_4 , H_3PO_4 , metal alcalino H_2PO_4 , onde metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio, ácido polifosfórico, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alquilsulfônico}$, ácido $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-arilsulfônico}$, ácido 25 trifluorometanossulfônico, ácido trifluoroacético, ou um copolímero de tetrafluoroetileno e ácido perfluoro-3,6-dioxo-4-metil-7-octenossulfônico (Nafion).

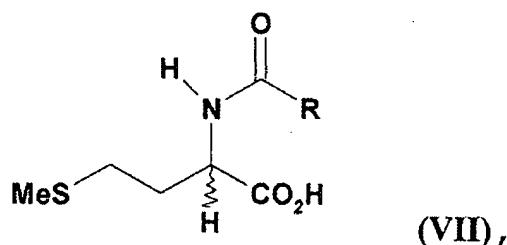
De acordo com uma outra modalidade preferida da invenção, um método para a transformação química de L- e/ou D-homosserina em 30 metionina também pode ser definido de tal maneira que as seguintes etapas são realizadas:

a) **N-acilação e ciclização** da L- e/ou D-homosserina usando um

agente de acilação para dar a lactona de N-acil-L- e/ou D-homosserina da fórmula VIII



- onde R é hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, fenila, mono-, di- ou trihaloalquila, onde halogênio = F ou Cl, preferencialmente CF_3 ou CCl_3 , benziloxicarbonila ou C_1 - to C_4 -alquilocarbonila, preferencialmente terc-butiloxicarbonila, ou metiloxicarbonila,
- 5 b) reação de lactona de N-acilhomosserina obtida na etapa a) com MeSH na presença de um catalisador ácido ou básico para dar a N-acil-
- 10 metionina correspondente da fórmula VII



- c) hidrólise da N-acil-L- e/ou D-metionina obtida na etapa b) para dar a metionina correspondente à temperatura de > 95°C.

Para a acilação na etapa a), preferencialmente é feito uso de um agente de acilação da fórmula geral $\text{R}-\text{CO}-\text{X}^1$, onde $\text{X}^1 = \text{R}'\text{COO}$, OR^2 ($\text{R}^2 =$ hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, fenila, mono-, di- ou trihaloalquila, onde halogênio = F ou Cl, preferencialmente CF_3 ou CCl_3 , benziloxicarbonila ou C_1 - a C_4 -alquilocarbonila, preferencialmente terc-butiloxicarbonila ou metiloxicarbonila). A N-acetilação na etapa a) procede pela reorganização de O-acilhomosserina primeiramente formada para dar a N-acilhomosserina com abertura de anel subsequente, ou por uma combinação de lactonização

in situ e N-acilação direta.

Além disso, na acilação na etapa a), como solvente, preferencialmente é feito uso de um ácido carboxílico RCOOH ou R¹COOH, onde R ou R¹ tem o significado dado acima, se apropriado na presença de 5 um co-solvente adicional do grupo consistindo em C₃ to C₆ cetonas, preferencialmente MIBK ou acetona, C₄ a C₁₀ ésteres carboxílicos, preferencialmente acetato de etila ou acetato de butila, C₃ a C₆ carboxamidas, preferencialmente DMF ou dimetilacetamida, C₆ to C₁₀ aromáticos, preferencialmente tolueno, o C₃ a C₇ carbonatos cíclicos, 10 preferencialmente carbonato de etileno, carbonato de propileno ou carbonato de butileno.

Como catalisadores básicos na etapa a), é preferencialmente feito uso de derivados de piridina, preferencialmente dimetilaminopiridina (DMAP), ou carbonildiimidazol.

15 Etapa a) é realizada preferencialmente em temperaturas de 20 to 100°C, em particular de 50 a 90°C.

Como catalisador básico na etapa b), preferencialmente é feito uso de um catalisador que é selecionado do grupo consistindo em hidróxidos de tetraalquilamônio tendo um máximo de 48 átomos de carbono, hidróxidos, 20 carbonatos, hidrogenocarbonatos, acetatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, onde metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou céssio e metal alcalino-terroso é magnésio, cálcio ou bário, aminas terciárias tendo um máximo de 36 átomos de carbono e 1 a 4 átomos de nitrogênio, tetra(C₁-C₄-alquil)guanidina, aminas bicíclicas, preferencialmente DBU (1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno) e TBD (1,5,7-triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno), 25 piridina e resinas de troca de íons fortemente alcalinas.

Outros catalisadores básicos preferencialmente usados na etapa b) são trialquilaminas da fórmula geral NR³R⁴R⁵, onde R³, R⁴ e R⁵ podem ser iguais ou diferentes e são um radical de C₁- a C₁₂-alquila linear ou 30 ramificado, preferencialmente metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila ou sec-butila.

Catalisadores básicos muito particularmente preferidos são

N(metila)₃, N(metil)₂(etila), N(metil)(etila)₂, N(etila)₃, N(n-propila)₃, N(etil)(isopropila)₂ ou N(n-butila)₃, mas também diazabiciclooctano (DABCO), DBU, TBD, hexametilenotetramina, tetrametiletilenodiamina ou tetrametilguanidina.

5 Da mesma forma, particularmente preferencialmente, como catalisadores básicos, é feito uso de R³R⁴R⁵R⁶N-hidróxido, Li-, Na-, K-, Rb-, Cs-hidróxido, Mg-, Ca-, Ba-hidróxido, onde R³, R⁴, R⁵ e R⁶ podem ser iguais ou diferentes e são um radical de C₁- a C₁₂-alquila linear ou ramificado, preferencialmente metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila ou sec-butila.

10 Como catalisadores básicos particularmente preferidos, também é feito uso de resinas de poliestireno reticuladas substituídas por R⁷R⁸NR⁹, onde R⁷, R⁸ e R⁹ podem ser iguais ou diferentes e são um radical de C₁- a C₄- alquila linear ou opcionalmente ramificada, preferencialmente metila, etila, n-propila, n-butila.

15 Para alcançar uma seqüência rápida e a mais completa possível da reação na etapa b), uso é feito de 1 a 20 mols equivalentes de base, calculado como hidróxido ou N equivalente, preferencialmente 1 a 10 mols equivalentes de base.

Se na etapa b), entretanto, um catalisador ácido é usado, então
20 é vantajoso fazer uso de um catalisador ácido selecionado do grupo consistindo em ácidos de Brönstedt tendo um pK_a de < 3, ou ácidos de Lewis.

25 Preferencialmente, como catalisadores ácidos, é feito uso de HCl, HBr, HI, H₂SO₄, metal alcalino HSO₄, H₃PO₄, metal alcalino H₂PO₄, onde metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio, ácido polifosfórico, ácido C₁-C₁₂-alquilsulfônico, ácido C₆-C₁₀-arilsulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido trifluoroacético ou um copolímero de tetrafluoroetileno e ácido perfluoro-3,6-dioxo-4-metil-7-octenossulfônico (Nafion).

Entretanto, como catalisadores ácidos, também pode ser feito
30 uso de resinas de troca de íons fortemente ácidas que podem prontamente ser separadas após finalização da reação.

Neste caso, é preferencialmente feito uso de resinas de ácido

poliestirenossulfônico reticuladas optionalmente substituídas, preferencialmente por divinilbenzeno.

Também pode ser feito uso de catalisadores ácidos heterogêneos do grupo óxido de alumínio contendo (WO_3 e Cs_2O), zeólito e 5 montmorilonita. Dentre os ditos óxidos de alumínio, aqueles tendo conteúdo de 5 a 15% de WO_3 e 5 a 15% de Cs_2O são preferidos.

Também, é vantajosamente feito uso de catalisadores ácidos de Lewis.

Como ácido de Lewis, é preferencialmente feito uso de um ácido 10 de Lewis de baixo peso molecular selecionado do grupo AlCl_3 , ZnCl_2 , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, SnCl_2 , FeCl_3 .

Também é vantajoso se a reação na etapa b) é realizada na solução e/ou na suspensão em um solvente orgânico.

Como solvente, pode ser feito uso de água e/ou pelo menos um 15 solvente orgânico de baixo peso molecular selecionado do grupo consistindo em C_3 a C_6 cetonas, preferencialmente MIBK ou acetona, C_1 a C_4 álcoois de cadeia linear ou ramificada, C_4 a C_{10} ésteres carboxílicos, preferencialmente acetato de etila ou acetato de butila, C_3 a C_6 carboxamidas, preferencialmente DMF ou dimetilacetamida, C_6 a C_{10} aromáticos, 20 preferencialmente tolueno, e C_3 a C_7 carbonatos cíclicos, preferencialmente carbonato de etileno, carbonato de propileno ou carbonato de butileno.

A hidrólise **na etapa c)** pode ser realizada em solução e/ou suspensão aquosa.

Além disso, entretanto, também pode ser vantajoso se for feito o 25 uso adicional de pelo menos um solvente orgânico de baixo peso molecular que é selecionado do grupo consistindo em C_3 a C_6 cetonas, preferencialmente MIBK ou acetona, C_1 to C_4 álcoois de cadeia linear ou ramificada, C_4 a C_{10} ésteres carboxílicos, preferencialmente acetato de etila ou butila, C_3 a C_6 carboxamidas, preferencialmente DMF ou 30 dimetilacetamida, C_6 a C_{10} aromáticos, preferencialmente tolueno, e C_3 a C_7 carbonatos cíclicos, preferencialmente carbonato de etileno, carbonato de propileno ou carbonato de butileno.

A reação na etapa c) é geralmente realizada a uma temperatura de 90 a 180°C, preferencialmente de 100 a 160°C, em particular de 120 a 150°C, muito particularmente preferencialmente de 130 a 140°C.

Para acelerar a reação de hidrólise na etapa c), o procedimento 5 pode ser aplicado em adição na presença de um catalisador ácido, básico ou ácido de Lewis, ou uma combinação de catalisador ácido ou ácido de Lewis.

Um processo de metionina que compreende uma combinação inventiva de etapas biotecnológicas e químicas tem no total mais vantagens comparado com um processo convencional, em particular com relação ao 10 requerimento mencionado para um processo mais econômico, mais seguro que além disso deveria suprir L-metionina.

Primeiramente, o uso de açúcar em vez de propeno (ou acroleína) torna possível definir a produção de metionina mais economicamente, primeiramente do ponto de vista de custos de matéria- 15 prima atual, e segundo devido à independência nos custos continuamente em crescimento para óleo bruto alcançado.

Segundo, o açúcar usado é uma matéria-prima renovável, de modo que aqui é alcançada uma contribuição valiosa para conservar os recursos. Além disso, o açúcar é muito menos perigoso do que acroleína e 20 ácido prússico intermediários industriais, de modo que a substituição do açúcar para estas matérias primas como material de partida significativamente reduz o risco potencial de um processo de produção e assim aumenta a segurança.

Terceiro, a combinação de uma etapa de fermentação que torna 25 possível a produção enantioespecífica de L-homoserina, torna-se possível, usando etapas adequadas de método químico comparativamente moderado, a conversão de L-homoserina em L-metionina sem racemização e nesta maneira leva à L-metionina enantiometricamente pura. Como mencionado, L-metionina tem uma biodisponibilidade superior comparada com D,L- 30 metionina atualmente produzida.

Quarto, a produção de L-metionina enantiometricamente pura usando um processo de produção combinado do tipo descrito acima permite

os problemas mencionados no início para superar elegantemente, os quais são associados com a produção de L-metionina em uma maneira puramente biotecnológica.

- Os exemplos inventivos seguintes servem para uma explicação
5 mais detalhada sem restringir a invenção em qualquer maneira.

Reação direta de L-homosserina para dar L-metionina

Exemplo 1

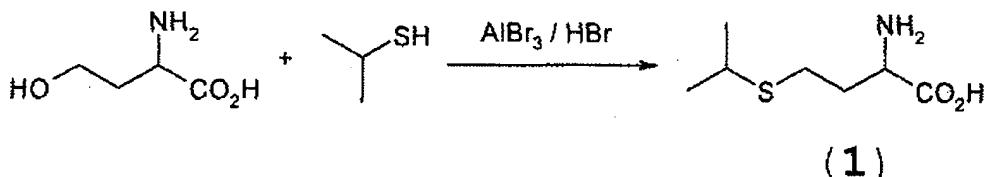
Reação com um catalisador heterogêneo (7 a 10% de WO_3 / 7 a 10% de Cs_2O em Al_2O_3 suporte - fabricante - Degussa).



- 10 L-Homosserina (biotecnologicamente produzida) e o catalisador heterogêneo finamente moído foram carregados em uma autoclave, e MeSH foi adicionado como líquido. A autoclave foi subseqüentemente aquecida a 140°C durante 2,5 h. Após expansão e remoção de MeSH, o sistema foi ruborizado com um solução de NaOH aquosa a 20%. A filtração
15 subseqüente e análise de HPLC deram um rendimento de 3% da teoria de L-metionina.

Em comparação: uma tentativa similar usando um suporte puro de Al_2O_3 deu apenas traços de metionina.

- 20 **Exemplo 2 – Reação com isopropiltiol (iPrSH) e ácido/ácido de Lewis (não vem sob as reivindicações)**

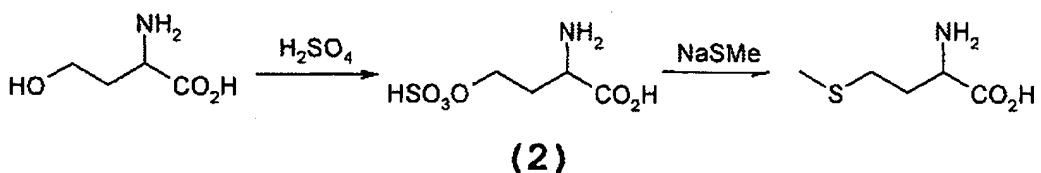


iPrSH (20 ml) foi tratado lentamente com HBr gasoso. Subseqüentemente, L-homosserina (10 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada por 10 minutos. A seguir, AlCl_3 (40 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente. A mistura de

reação foi extinta usando H_2O/HCl e depois feita básica com $NaOH$. Após filtração $Al(OH)_3$ por sucção, a solução do filtrado foi concentrada à secura e analisada por HPLC. Rendimento de (1) = 8,2%.

Ativação de L-homosserina do átomo C-4 e reação para dar L-metionina

- 5 **Exemplo 3 – Ativação por sulfato com substituição nucleofílica subsequente por NaSMe:**



L-Homoserina (19,4 mmols) foi misturada com H_2SO_4 concentrado (10 ml) com resfriamento. A mistura de reação resultante foi agitada no curso de 30 minutos até a homoserina ser dissolvida.

- 10 Conseqüentemente, a solução foi deixada em espera por 3 horas à temperatura ambiente. Em seguida, a solução de reação foi adicionada em 800 ml de dietílico resfriada a $-78^{\circ}C$, bem agitada, e a solução sobrenadante foi decantada. O sólido foi lavado 3 vezes, cada vez com 200 ml de dietílico a $-78^{\circ}C$. Após filtração do sólido amarelo esbranquiçado por sucção, foi secado por 2 horas em um vácuo de bomba de óleo. Rendeu o éster de sulfato (2): 88,0%.

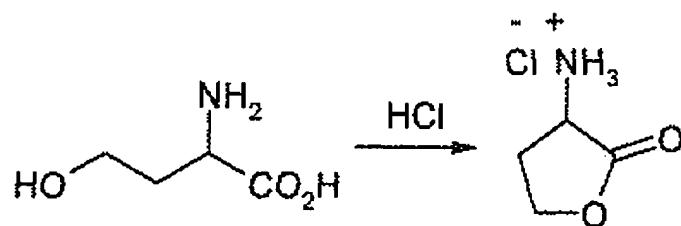
O éster de sulfato (19 mmols) foi dissolvido em DMSO (20 ml) e misturado com NaSMe (50 mmols). Esta solução de reação foi agitada a $80^{\circ}C$ e analisada após 90 minutos por HPLC – rendimento de L-metionina: 20 19,6%. Repetição do experimento em N-metilpirrolidona (NMP) como solvente deu 33,6% de L-metionina após 10 minutos.

Ciclização de L-homoserina e reação adicional para dar L-metionina

Exemplo 4 – Produção de sal de cloridrato de 2-amino-4-butirolactona

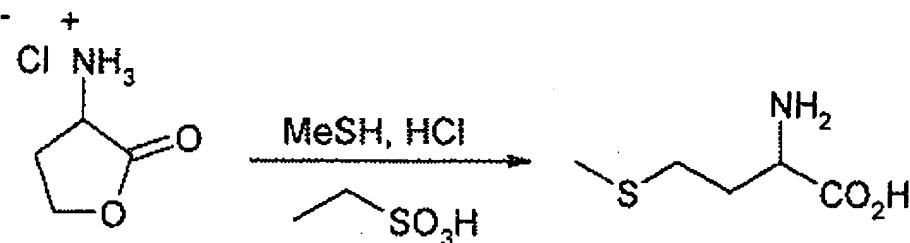
Ativação por formação de lactona com substituição nucleofílica

- 25 **subsequente por MeSH**



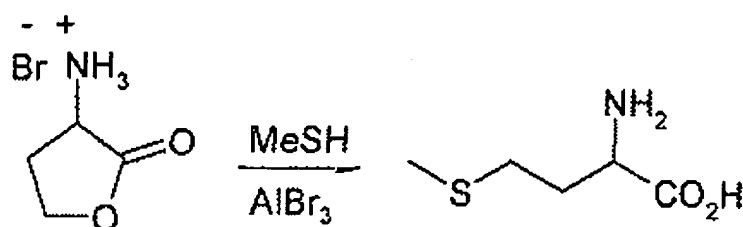
L-Homoserina (0,84 mol) foi misturada com 600 ml de HCl concentrado (6,1 mols). A solução foi agitada por cerca de 15 minutos até que tudo tivesse dissolvido, e subseqüentemente a água foi removida sob vácuo durante o curso de 1,5 hora. O resíduo foi secado. Rendimento: 99%
5 de sal de cloridrato de 2-amino-4-butirolactona.

Exemplo 5 – Reação de sal de cloridrato de 2-amino-4-butirolactona para dar L-metionina



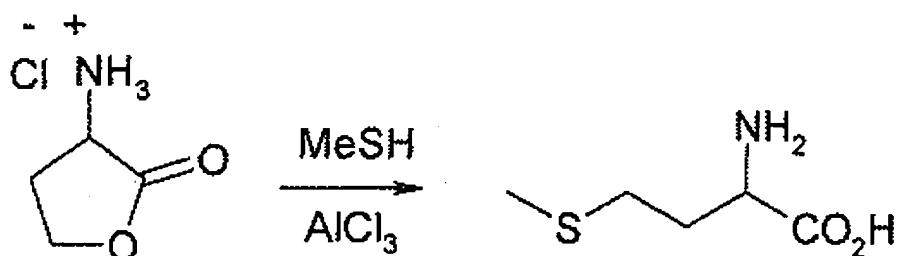
O sal de cloridrato de 2-amino-4-butirolactona (22 mmols) foi carregado dentro da autoclave em ácido etanossulfônico de HCl saturado (0,2 mol), e MeSH (0,83 mol) foi adicionado a esta mistura em forma líquida. Conseguientemente, a autoclave foi selada e aquecida por 5 horas a 70°C. Após expansão e resfriamento, a solução de reação foi analisada por HPLC. O rendimento da L-metionina foi de 21%.

Exemplo 6 – Reação de sal de bromidrato de 2-amino-4-butirolactona para dar L-metionina



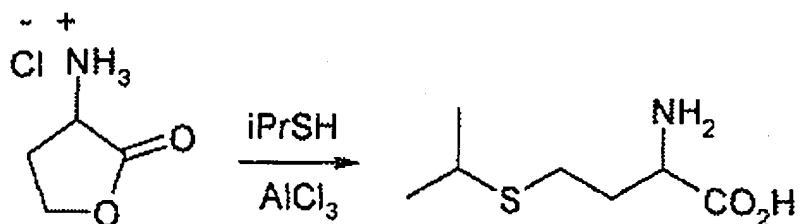
Em uma autoclave de alta pressão, brometo de alumínio (75 mmols) foi adicionado cuidadosamente em MeSH (50 ml). Conseqüentemente, o sal de bromidrato da aminolactona (obtida de Aldrich) (25 mmols) foi adicionado. A autoclave foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente e em seguida por 2 horas a 40°C. A autoclave foi resfriada e expandida. Após remoção do MeSH, o resíduo foi extinto com água e o pH feito básico usando NaOH. O precipitado resultante foi removido por filtração. O rendimento de metionina foi de 33%.

Exemplo 7 – Reação de sal de cloridrato de 2-amino-4-butirólactona para dar ácido 2-amino-4-metiltiobutírico



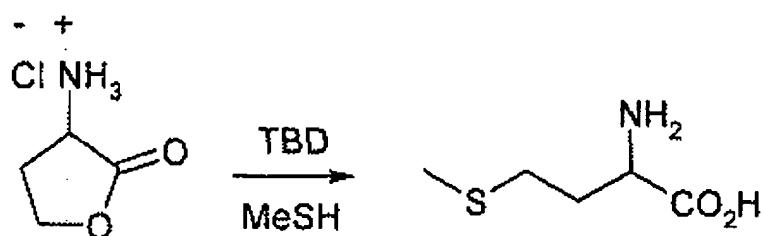
O cloridrato de sal da aminolactona (10 mmols) e também AlCl_3 (30 mmols) foram carregados dentro de uma autoclave e lentamente misturados com MeSH (30 ml) e agitados. Conseqüentemente, a mistura foi agitada por 71 horas à temperatura ambiente. Após extinção da mistura de reação com água, o rendimento de ácido 2-amino-4-metiltiobutírico foi determinado por HPLC como 27%.

Exemplo 8 - Reação do cloridrato de sal de 2-amino-4-butirolactona para produzir o ácido 2-amino-4-isopropiltiobutírico (não aparece nas reivindicações da patente)



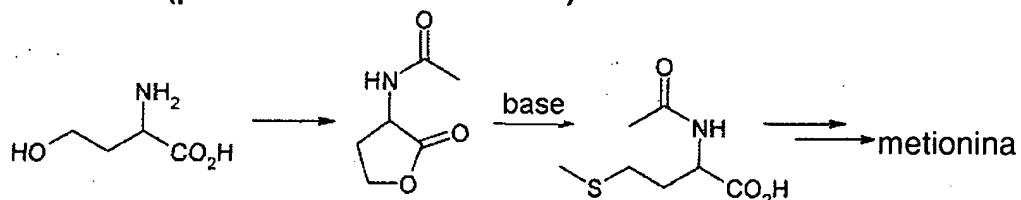
O i-Propiltiol (iPrSH, 20 ml) foi admisturado com AlCl₃ (30 mmols) e agitado. Subseqüentemente, o cloridrato de sal da aminolactona (10 mmols) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. Após interromper a mistura da reação com 5 água, o rendimento do ácido 2-amino-4-isopropiltiobutírico foi determinado em 77% por HPLC.

Exemplo 9 - Reação do cloridrato de sal de 2-amino-4-butirolactona para produzir L-metionina



O cloridrato de sal de 2-amino-4-butirolactona (70 mmols) e TBD (1,5,7-10 triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno) (140 mmols) foram carregados na autoclave e foi adicionado MeSH líquido. A autoclave vedada foi aquecida a 70°C durante 2,5 horas. Subseqüentemente, a autoclave foi suavemente resfriada e expandida. O MeSH foi removido e o resíduo foi analisado por HPLC. O rendimento da L-metionina foi de 21%.

15 **Exemplo 10 - Ciclização da L-homosserina e N-acilação para produzir N-acil-2-amino-4-butirolactona e reação adicional para produzir a N-acil-L-metionina (precursor da L-metionina)**



A L-Homosserina (2 mols) foi suspensa em 900 ml de anidrido acético e admisturada com a ponta de uma espátula cheia de 20 dimetilaminopiridina (DMAP). Foi lentamente aquecida a 60°C. Depois de aproximadamente 1 hora, a temperatura aumentou rapidamente para 100°C. Subseqüentemente, a mistura da reação foi agitada a 80°C durante 90

minutos e concentrada até secagem sob vácuo. O óleo amarelo resultante foi absorvido em isopropanol (600 ml) e deixado para repousar durante a noite a 0°C. Os cristais resultantes foram filtrados, lavados com isopropanol frio e secados sob vácuo. O rendimento foi de 60% de N-acetil-2-amino-4-

5 butirolactona isolada, a pureza de 99% (de acordo com a HPLC).

Subseqüentemente, a N-acetil-2-aminobutirolactona (1 eq) foi reagida com várias bases em MeSH para produzir a N-acetilmctionina. A mistura de N-acetilaminolactona, base e MeSH (14 eq) foi aquecida em uma autoclave vedada. Após resfriamento, expansão e remoção de MeSH, o óleo

10 remanescente foi analisado por HPLC. Os detalhes adicionais e o rendimento da N-acetil-L-metionina obtido estão listados na tabela abaixo:

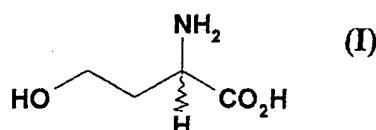
Base/ Caso a) até e)	Equivalente relação ao material de partida	Temperatu- ra (°C)	Tempo (h)	Rendimento de N-acetil- L-met (%)
a) NMe ₃	14	140	2,5	24,5%
b) NEt ₃	14	140	7	19%
c) TMG*	1	70	2,5	30,8%
d) TMG*	10	70	2,5	57,8%
e) TBD**	1	70	2,5	88,0%

* Tetrametilguanidina,

** 1,5,7-Triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a produção de L-metionina, D-metionina ou de quaisquer misturas desejadas de L- e D-metionina começando a partir da homosserina, caracterizado pelo fato de que L-homosserina, a D-homosserina ou 5 misturas correspondentes de L- e D-homosserina da fórmula I



são convertidas em metionina por transformação química, sem passar através de qualquer um dos intermediários de N-carbamoilhomosserina, 4-(2-bromoetil)hidantoína e 4-(2-metiltioetil)hidantoína.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de 10 que a transformação química da L- e/ou D-homosserina é efetuada utilizando MeSH , se apropriado, na presença de um catalisador de ácido.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é feito o uso de 1 a 100 mols equivalentes de MeSH, preferivelmente 1 a 50 mols equivalentes.

- 15 4. Método de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que é feito o uso um **catalisador de ácido** selecionado a partir do grupo consistindo em ácidos de Brönstedt tendo um pK_a de ≤ 3 .

5. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que, como catalisador de ácido, é feito o uso de HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , metal 20 alcalino HSO_4 , H_3PO_4 , metal alcalino H_2PO_4 , onde o metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio, ácido polifosfórico, ácido C₁-C₁₂-alquilsulfônico, ácido C₆-C₁₀-arilsulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido trifluoroacético, ou um copolímero de tetrafluoroetileno e ácido perfluoro-3,6-dioxo-4-metil-7-octenossulfônico (Nafion).

- 25 6. Método de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que é feito o uso de um catalisador de ácido de Lewis.

7. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que, como catalisador de ácido de Lewis, é feito o uso de pelo menos um ácido de Lewis de baixo peso molecular selecionado a partir do grupo AlCl₃, ZnCl₂, BF₃·OEt₂, SnCl₂, FeCl₃.

5 8. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que, como catalisador de ácido, é feito o uso de uma resina de troca de íons fortemente ácida.

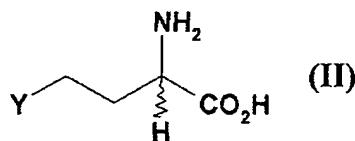
10 9. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que, como catalisador de ácido, é feito o uso um opcionalmente substituído, por exemplo, por divinilbenzeno, resina de ácido de polistirenossulfônico de ligação cruzada.

15 10. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que é feito o uso de um catalisador de ácido heterogêneo a partir do grupo de óxido de alumínio contendo (WO₃⁻ e Cs₂O), zeólita e montmorillonita.

11. Método de acordo com uma ou mais das Reivindicações 2 a 10, caracterizado pelo fato de que a reação é efetuada em solução e/ou em suspensão na presença de água e/ou de um solvente orgânico.

20 12. Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que é feito o uso de água e/ou de pelo menos um solvente orgânico de baixo peso molecular selecionado a partir do grupo consistindo em C₃ a C₆ cetonas, preferivelmente MIBK ou acetona, álcoois C₁ a C₄ de cadeia reta ou ramificada, ésteres carboxílicos C₄ a C₁₀, preferivelmente acetato de etila ou de butila, C₃ a C₆ carboxamidas, preferivelmente DMF ou 25 dimetilacetamida, C₆ a C₁₀ aromáticos, preferivelmente tolueno, e carbonatos cíclicos C₃ a C₇, preferivelmente carbonato de etileno, carbonato de propileno, carbonato de butileno.

30 13. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a transformação química da L- e/ou D-homosserina é efetuada de tal maneira que, em uma primeira etapa, pela introdução de um grupo Y de saída no átomo C₄ da homosserina, um composto da fórmula II



é produzido , onde Y é halogênio (= cloro, bromo ou iodo), sulfonilóxi (= pTsO, C₆H₅SO₃, H₃CSO₃, H₅C₂SO₃ ou CF₃SO₂), sulfato (OSO₃H) ou fosfato (OPO₃H), que, a seguir, reage em uma segunda etapa com MeSH para produzir L-metionina, D-metionina ou uma mistura 5 correspondente de L- e D-metionina.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que, para a introdução do grupo Y de saída, quando Y = halogênio, na primeira etapa é feito correspondentemente o uso de PCl₅, PCl₃, BBr₃, PI₃, POCl₃, SOCl₂ ou SOBr₂,

10 15. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que, para a introdução do grupo Y de saída, quando Y = sulfonilóxi, na primeira etapa é feito correspondentemente o uso de p-TsCl, C₆H₅SO₂Cl, H₃CSO₂Cl, H₅C₂SO₂Cl ou CF₃SO₂Cl.

15 16. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que, para a introdução do grupo Y de saída, quando Y = sulfato, na primeira etapa é feito correspondentemente o uso de SO₃, H₂SO₄ ou óleo.

17. Método de acordo com uma ou mais da Reivindicações 13 a 16, caracterizado pelo fato de que a reação do composto da fórmula II com 20 MeSH é efetuada na presença de um catalisador básico ou de ácido.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que, como catalisador básico, é feito o uso de NaOH, KOH, piridina, trimetilamina, trietilamina ou de um acetato, carbonato ou hidrogencarbonato dos metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, sendo o 25 metal alcalino lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio e sendo o metal alcalino-terroso magnésio, cálcio ou bário.

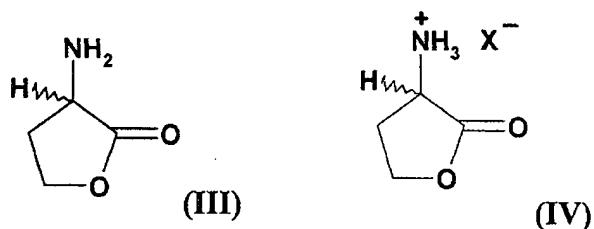
19. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que, como catalisador de ácido, é feito o uso de HCl, HBr, HI, H₂SO₄, metal alcalino HSO₄, H₃PO₄, metal alcalino H₂PO₄, onde o metal

alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio, ácido polifosfórico, ácido C₁-C₁₂-alquilsulfônico, ácido C₆-C₁₀-arilsulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido trifluoroacético, ou um copolímero de tetrafluoroetileno e ácido perfluoro-3,6-dioxo-4-metil-7-octenossulfônico (Nafion).

20. Método de acordo com uma ou mais das Reivindicações 17 a 19, caracterizado pelo fato de que a reação é efetuada na presença de um solvente orgânico e/ou água.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que é feito o uso de água e/ou de pelo menos um solvente orgânico de baixo peso molecular selecionado a partir do grupo consistindo em cetonas C₃ a C₆, preferivelmente MIBK ou acetona, álcoois C₁ a C₄ de cadeia reta ou ramificada, ésteres carboxílicos C₄ a C₁₀, preferivelmente acetato de etila ou de butila, carboxamidas C₃ a C₆, preferivelmente DMF ou dimetilacetamida, aromáticos C₆ a C₁₀, preferivelmente tolueno, e carbonatos cíclicos C₃ a C₇, preferivelmente carbonato de etileno, carbonato de propileno ou carbonato de butileno.

22. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a transformação química da L- e/ou D-homoserina é efetuada de tal maneira que, em uma primeira etapa, por ciclização catalisada por ácido, a 2-amino-4-butirolactona correspondente da fórmula III ou sal da mesma (fórmula IV)



são produzidos, onde X é Cl, Br, I, HSO₄, (SO₄)_{1/2}, H₂PO₄, (HPO₄)_{1/2}, (PO₄)_{1/3} ou R'-SO₃ (onde R' = metila, etila, fenila, tosila), que, a seguir, reage em uma segunda etapa com MeSH para produzir L-metionina, D-metionina ou uma mistura correspondente de L- e D-metionina.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado

pelo fato de que é feito o uso um catalisador de ácido selecionado a partir do grupo consistindo em ácidos de Brönstedt tendo um pK_a de ≤ 3 .

24. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que, como catalisador de ácido, é feito o uso de HCl, HBr, HI, 5 H₂SO₄, metal alcalino HSO₄, H₃PO₄, metal alcalino H₂PO₄, onde o metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio, ácido polifosfórico, ácido C₁-C₁₂-alquilsulfônico, ácido C₆-C₁₀-arilsulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido trifluoroacético ou um copolímero de tetrafluoroetileno e ácido perfluoro-3,6-dioxo-4-metil-7-octenossulfônico (Nafion).
10

25. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que, como catalisador de ácido, é feito o uso a uma resina de troca de íons fortemente ácida.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que, como catalisador de ácido, é feito o uso um opcionalmente 15 substituído, preferivelmente por divinilbenzeno, resina de ácido polistirenossulfônico de ligação cruzada.

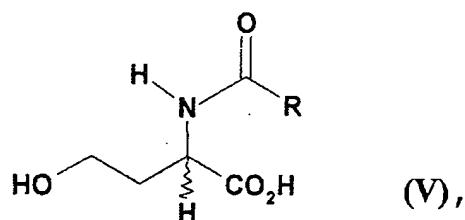
27. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que é feito o uso de um catalisador de ácido heterogêneo a partir do grupo de óxido de alumínio contendo (WO₃- e Cs₂O), zeólita e 20 montmorillonita.

28. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que um catalisador de ácido de Lewis é utilizado.

29. Método de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que, como catalisador de ácido de Lewis, é feito o uso de pelo 25 menos um ácido de Lewis de baixo peso molecular selecionado a partir do grupo AlCl₃, ZnCl₂, BF₃·OEt₂, SnCl₂, FeCl₃.

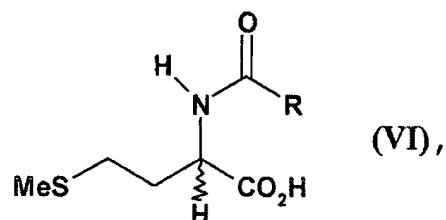
30. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a transformação química da L- e/ou D-homosserina é efetuada de tal maneira que as seguintes etapas são efetuadas:

30 a) N-acilação utilizando um agente acilante para produzir N-acil-L- e/ou D-homosserina da fórmula V,



onde R = hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, fenila, mono-, di- ou trihaloalquila, onde halogênio = F ou Cl, preferivelmente CF₃ ou CCl₃, benziloxicarbonila ou C₁- a C₄-alquilogcarbonila, preferivelmente terc-butiloxicarbonila, ou metiloxicarbonila,

- 5 b) reação da N-acilhomosserina V obtida na etapa a) com MeSH na presença de um catalisador de ácido ou básico para produzir N-acilmetyionina da fórmula VI



c) hidrólise da N-acil-L- e/ou D-metionina obtida na etapa b) para produzir a metionina correspondente.

- 10 31. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que, na etapa a), é feito o uso de um agente acilante da fórmula geral R-CO-X¹, onde X¹ pode ser R¹COO, OR² (R² = metila ou etila), Cl, Br, e R e R¹ podem ser idênticos ou diferentes e são hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, fenila, mono-, di- ou trihaloalquila, 15 onde halogênio = F ou Cl, preferivelmente CF₃ ou CCl₃, benziloxicarbonila, ou C₁- a C₄-alquilogcarbonila, preferivelmente terc-butiloxicarbonila, ou metiloxicarbonila.

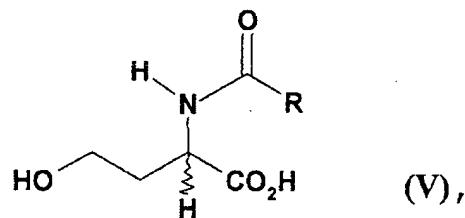
32. Método de acordo com a reivindicação 30 ou 31, caracterizado pelo fato de que, na etapa b), como catalisador básico , é feito 20 o uso de NaOH, KOH, piridina, trimetilamina, trietilamina, ou um acetato, carbonato ou hidrogenocarbonato dos metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, onde o metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio, e o

metal alcalino-terroso é magnésio, cálcio ou bário.

33. Método de acordo com uma das Reivindicações 30 a 31, caracterizado pelo fato de que, na etapa b), como catalisador de ácido, é feito o uso de HCl, HBr, HI, H₂SO₄, metal alcalino HSO₄, H₃PO₄, metal alcalino H₂PO₄, onde o metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio, ácido polifosfórico, ácido C₁-C₁₂-alquilsulfônico, ácido C₆-C₁₀-arilsulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido trifluoroacético, ou um copolímero de tetrafluoroetileno e ácido perfluoro-3,6-dioxo-4-metil-7-octenossulfônico (Nafion).

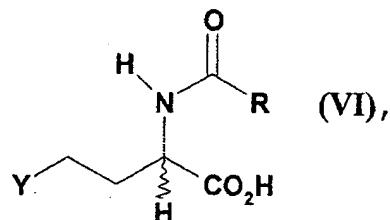
10 34. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a transformação química da L- e/ou D-homosserina é efetuada de tal maneira que as seguintes etapas são efetuadas:

a) N-acilação utilizando um agente acilante para produzir a N-acil-L- e/ou D-homosserina da fórmula V



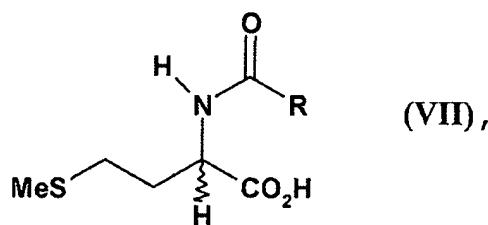
15 onde R é hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, fenila, mono-, di- ou trihaloalquila, onde halogênio = F ou Cl, preferivelmente CF₃ ou CCl₃, benziloxicarbonila ou C₁- a C₄-alquilogoxi-carbonila, preferivelmente terc-butiloxicarbonila, ou metiloxicarbonila,

20 b) conversão do composto V obtido na etapa a) pela introdução de um grupo Y de saída no átomo C4 em um composto da fórmula VI



onde Y é halogênio (= cloro, bromo ou iodo), sulfonilóxi (= pTsO, C₆H₅SO₃, H₃CSO₃ ou H₅C₂SO₃), sulfato (OSO₃H), fosfato (OPO₃H),

c) reação do composto VI obtido na etapa b) com MeSH na presença de um catalisador básico ou de ácido para produzir N-acil-L-metionina, N-acil-D-metionina ou uma mistura correspondente de N-acil-L-e/ou D-metionina da fórmula VII



5 d) hidrólise de N-acil-L- e/ou D-metionina VII obtida na etapa c) para produzir L- e/ou D-metionina.

35. Método de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que, na etapa a), é feito o uso de um agente acilante da fórmula geral R-CO-X¹, onde X¹ = R¹COO, OR² (R² = metila ou etila), Cl ou Br e R e 10 R¹ podem ser idênticos ou diferentes e são hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, fenila, mono-, di- ou trihaloalquila, onde halogênio = F ou Cl, preferivelmente CF₃ ou CCl₃, benziloxicarbonila ou C₁- a C₄-alquiloxicarbonila, preferivelmente terc-butiloxicarbonila, ou metiloxicarbonila.

15 36. Método de acordo com a reivindicação 34 ou 35, caracterizado pelo fato de que, para introduzir o grupo Y de saída = halogênio, é feito correspondentemente o uso na primeira etapa de PCl₃, BBr₃, PI₃, SOCl₂ ou SOBr₂,

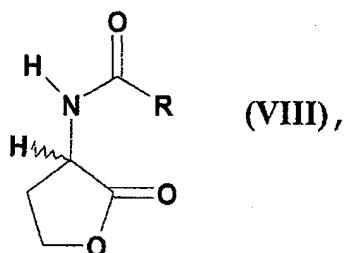
20 37. Método de acordo com a reivindicação 34 ou 35, caracterizado pelo fato de que, para introduzir o grupo Y de saída na primeira etapa, quando Y = sulfonilóxi, é feito correspondentemente o uso de p-TsCl, C₆H₅SO₂Cl, H₃CSO₂Cl, H₅C₂SO₂Cl ou CF₃SO₂Cl, quando Y = sulfato (OSO₃H), é feito correspondentemente o uso de SO₃, H₂SO₄ ou óleo, e quando Y = fosfato (OPO₃H), é feito correspondentemente o uso de ácido polifosfórico.

25 38. Método de acordo com uma das reivindicações 34 a 37, caracterizado pelo fato de que, na etapa c), como catalisador básico, é feito

o uso de NaOH, KOH, piridina, trimetilamina, trietilamina, ou de um acetato, carbonato ou hidrogenocarbonato dos metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, onde o metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio e o metal alcalino-terroso é magnésio, cálcio ou bário.

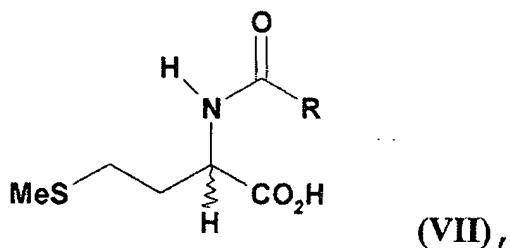
- 5 39. Método de acordo com uma das reivindicações 34 a 37, caracterizado pelo fato de que, na etapa c), como catalisador de ácido, é feito o uso de HCl, HBr, HI, H₂SO₄, metal alcalino HSO₄, H₃PO₄, metal alcalino H₂PO₄, onde o metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio, ácido polifosfórico, ácido C₁-C₁₂-alquilsulfônico, ácido C₆-C₁₀-arilsulfônico, ácido trifluorometanossulfônico , ácido trifluoroacético, ou um copolímero de tetrafluoroetileno e ácido perfluoro-3,6-dioxo-4-metil-7-octenossulfônico (Nafion).
- 10 40. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a transformação química da L- e/ou D-homosserina é efetuada de tal maneira que as seguintes etapas são efetuadas:

- 15 a) N-acilação e ciclização utilizando um agente acilante para produzir a N-acil-L- e/ou D-homosserina lactona da fórmula VIII



onde R é hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, fenila, mono-, di- or trihaloalquila, onde halogênio = F ou Cl, preferivelmente CF₃ ou CCl₃, benziloxicarbonila ou C₁- a C₄-alquilogoxi-carbonila, preferivelmente terc-butiloxicarbonila, ou metiloxicarbonila,

- 20 b) reação da N-acilhomosserina lactona obtida na etapa a) com MeSH na presença de um catalisador de ácido ou básico para produzir N-acilmctionina da fórmula VII



c) hidrólise da N-acilmetionina obtida na etapa b) para produzir metionina a temperaturas de > 95°C.

41. Método de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que, na etapa a), é feito o uso de um agente acilante da fórmula geral R-CO-X¹, onde X¹ = R¹COO, OR² (R² = metila ou etila), Cl ou Br, e R e R¹ podem ser idênticos ou diferentes e são hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, fenila, mono-, di- ou trihaloalquila, onde halogênio = F ou Cl, preferivelmente CF₃ ou CCl₃, benziloxicarbonila ou C₁- a C₄-alquiloxicarbonila, preferivelmente terc-butiloxicarbonila ou 10 metiloxicarbonila.

42. Método de acordo com a reivindicação 40 ou 41, caracterizado pelo fato de que, na etapa a), como solvente, é feito o uso de um ácido carboxílico RCOOH ou R¹COOH, onde R ou R¹ possuem o seguinte dado acima, se apropriado, na presença de um co-solvente 15 adicional a partir do grupo consistindo em C₃ a C₆ cetonas, preferivelmente MIBK ou acetona, ésteres carboxílicos C₄ a C₁₀, preferivelmente acetato de etila ou de butila, carboxamidas C₃ a C₆, de preferência DMF ou dimetilacetamida, C₆ a C₁₀ aromáticos, preferivelmente tolueno, e carbonatos cíclicos C₃ a C₇, preferivelmente carbonato de etileno, carbonato de 20 propileno ou carbonato de butileno.

43. Método de acordo com uma ou mais das Reivindicações 40 a 42, caracterizado pelo fato de que, na etapa a), é feito o uso de um derivado de piridina, preferivelmente dimetilaminopiridina (DMAP), ou carbonildiimidazol, como catalisador.

25 44. Método de acordo com uma ou mais das Reivindicações 40 a 43, caracterizado pelo fato de que a etapa a) é efetuada a temperaturas de 20 a 100°C, preferivelmente de 50 a 90°C.

45. Método de acordo com uma ou mais das Reivindicações 40 a 44, caracterizado pelo fato de que, na etapa b), é feito o uso um catalisador básico selecionado a partir do grupo consistindo em hidróxidos de tetraalquilamônio tendo um máximo de 48 átomos de carbono, 5 hidróxidos, carbonatos, hydrogenocarbonatos, acetatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, onde o metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio e o metal alcalino-terroso é magnésio, cálcio ou bário, aminas terciárias tendo um máximo de 36 átomos de carbono e 1 a 4 átomos de nitrogênio, tetra(C₁-C₄-alquil)guanidina, aminas bicíclicas, 10 preferivelmente DBU (1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno) e TBD (1,5,7-triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno), e resinas de troca de íons fortemente alcalinas e também piridina.

46. Método de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que, como catalisador básico, é feito o uso de uma trialquilamina 15 da fórmula geral NR³R⁴R⁵, onde R³, R⁴ e R⁵ podem ser idênticos ou diferentes e são um radical C₁- a C₁₂-alquila linear ou ramificado , preferivelmente metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila ou sec-butila.

47. Método de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que, como catalisador básico , é feito o uso de N(metila)₃, 20 N(metila)₂(etila), N(metila)(etila)₂, N(etila)₃, N(n-propila)₃, N(etila)(isopropila)₂ ou N(n-butila)₃.

48. Método de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que, como catalisador básico, é feito o uso de DABCO, DBU, TBD, hexametilenotetramina, tetrametiletilenodiamina ou tetrametilguanidina.

25 49. Método de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que, como catalisador básico, é feito o uso de R³R⁴R⁵R⁶N-hidróxido, Li-, Na-, K-, Rb-, Cs-hidróxido, Mg-, Ca-, Ba-hidróxido, onde R³, R⁴, R⁵ e R⁶ podem ser idênticos ou diferentes e são um radical C₁- a C₁₂-alquila linear ou ramificado, preferivelmente metila, etila, n-propila, 30 isopropila, n-butila ou sec-butila.

50. Método de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que, como trocador de íon alcalino, é feito o uso de uma resina

de polistireno de ligação cruzada $R^7R^8NR^9$ -substituída, onde R^7 , R^8 e R^9 podem ser idênticos ou diferentes e são um radical C₁- a C₄- alquila linear ou opcionalmente ramificado , de preferência metila, etila, n-propila, n-butila.

5 51. Método de acordo com uma ou mais das reivindicações 40 a 50, caracterizado pelo fato de que, na etapa b), é feito o uso 1 a 20 mols equivalentes de base, calculados como hidróxido ou N equivalente, preferivelmente 1 a 10.

10 52. Método de acordo com uma ou mais das reivindicações 40 a 50, caracterizado pelo fato de que, na etapa b), é feito o uso um catalisador de ácido selecionado a partir do grupo consistindo em ácidos de Brönstedt tendo um pK_a de < 3, ou ácidos de Lewis.

15 53. Método de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que, como catalisador de ácido, é feito o uso de HCl, HBr, HI, H₂SO₄, metal alcalino HSO₄, H₃PO₄, metal alcalino H₂PO₄, onde o metal alcalino é lítio, sódio, potássio, rubídio ou césio, ácido polifosfórico, ácido C₁-C₁₂-alquilsulfônico, ácido C₆-C₁₀-arilsulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido trifluoroacético ou um copolímero de tetrafluoroetileno e ácido perfluoro-3,6-dioxo-4-metil-7-octenossulfônico (Nafion).

20 54. Método de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que, como catalisador de ácido, é feito o uso uma resina de troca de íons fortemente ácida.

25 55. Método de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que, como catalisador de ácido, é feito o uso de um opcionalmente substituído, preferivelmente por divinilbenzeno, resina de ácido polistirenossulfônico.

30 56. Método de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que é feito o uso de um catalisador de ácido heterogêneo a partir do grupo de óxido de alumínio contendo (WO₃- e Cs₂O), zeólita e montmorillonita.

57. Método de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que um catalisador de ácido de Lewis é utilizado.

58. Método de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que, como catalisador de ácido de Lewis, é feito o uso de pelo menos um ácido de Lewis de baixo peso molecular selecionado a partir do grupo compreendendo AlCl_3 , ZnCl_2 , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, SnCl_2 e FeCl_3 .

5 59. Método de acordo com uma ou mais das Reivindicações 40 a 58, caracterizado pelo fato de que a reação na etapa b) é efetuada em solução e/ou em suspensão em um solvente orgânico.

10 60. Método de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de que é feito o uso de água e/ou de pelo menos um solvente orgânico de baixo peso molecular selecionado a partir do grupo consistindo em C_3 a C_6 cetonas, preferivelmente MIBK ou acetona, álcoois C_1 a C_4 de cadeia reta ou ramificados, ésteres carboxílicos C_4 a C_{10} , preferivelmente acetato de etila ou de butila, carboxamidas C_3 a C_6 , preferivelmente DMF ou dimetilacetamida, aromáticos C_6 a C_{10} , preferivelmente tolueno, e carbonatos 15 cíclicos C_3 a C_7 , preferivelmente carbonato de etileno, carbonato de propileno ou carbonato de butileno.

61. Método de acordo com uma ou mais das Reivindicações 41 a 60, caracterizado pelo fato de que a hidrólise na etapa c) é efetuada em solução aquosa e/ou suspensão.

20 62. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que é feito adicionalmente o uso de pelo menos um solvente orgânico de baixo peso molecular selecionado a partir do grupo consistindo em cetonas C_3 a C_6 , preferivelmente MIBK ou acetona, álcoois C_1 a C_4 de cadeia reta ou ramificados, ésteres carboxílicos C_4 a C_{10} , preferivelmente acetato de etila ou de butila, carboxamidas C_3 a C_6 , preferivelmente DMF ou dimetilacetamida, aromáticos C_6 a C_{10} , preferivelmente tolueno, e carbonatos 25 cíclicos C_3 a C_7 , preferivelmente carbonato de etileno, carbonato de propileno ou carbonato de butileno.

30 63. Método de acordo com uma ou mais das reivindicações 41 a 62, caracterizado pelo fato de que a reação na etapa c) é efetuada a uma temperatura de 90 a 180°C, preferivelmente a 100 a 160°C, em particular a 120 a 150°C, muito particularmente de preferência a 130 a 140°C.

64. Método de acordo com uma ou mais das reivindicações 41 a 63, caracterizado pelo fato de que a reação na etapa c) é efetuada além disso na presença de um catalisador de ácido, básico ou de ácido de Lewis, ou de uma combinação de catalisador de ácido e de ácido de Lewis.

5 65. Método de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 64, caracterizado pelo fato de que a L-homosserina utilizada foi produzida através de fermentação.

10 66. Método de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 64, caracterizado pelo fato de que é feito apenas o uso da homosserina tendo a configuração L.

67. Método de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que a L-homosserina utilizada foi produzida por fermentação.

15 68. Método de acordo com uma ou mais das reivindicações 65 a 67, caracterizado pelo fato de que é feito o uso um produto sólido contendo L-homosserina que foi produzido a partir de um caldo de fermentação contendo L-homosserina por remoção da água.

20 69. Método de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que o caldo de fermentação contendo a L-homosserina foi produzido através de cultura de um microorganismo excretor de L-homosserina em um meio nutritivo apropriado.

70. Método de acordo com a reivindicação 69, caracterizado pelo fato de que o microorganismo é uma bactéria.

71. Método de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de que é uma bactéria do gênero *Corynebacterium* ou *Escherichia*.

25 72. Método de acordo com uma ou mais das reivindicações 68 a 71, caracterizado pelo fato de que a concentração da L-homosserina no caldo de fermentação é de pelo menos 1 g/l.

PT0707299-6

RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODO PARA PRODUZIR METIONINA A PARTIR DE HOMOSSERINA".

A presente invenção refere-se a um método para produzir D-metionina e/ou L-metionina através de D-homosserina e/ou L-homosserina, seguido pela conversão química para metionina.