



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

(21) **PI 1102061-0 A2**

(22) Data de Depósito: 02/05/2011  
(43) Data da Publicação: 02/10/2012  
(RPI 2178)



(51) *Int.Cl.:*  
C07C 51/44  
C07C 55/14

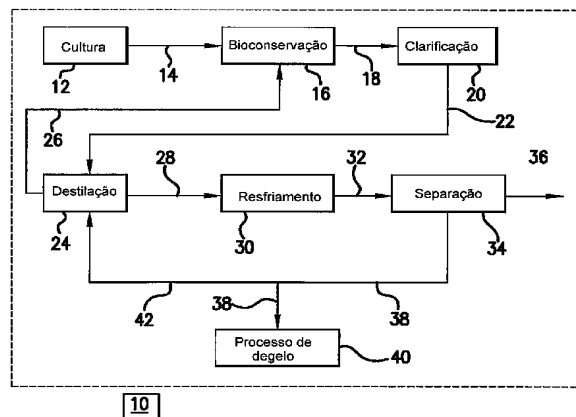
(54) **Título:** PROCESSOS PARA PRODUZIR ADIPATO DE MONOAMÔNIO A PARTIR DE CALDOS DE FERMENTAÇÃO CONTENDO ADIPATO DE DIAMÔNIO, ADIPATO DE MONOAMÔNIO E/OU ÁCIDO ADÍPICO, E CONVERSÃO DE ADIPATO DE MONOAMÔNIO EM ÁCIDO ADÍPICO

(30) **Prioridade Unionista:** 14/04/2011 US 13/086,801,  
30/04/2010 US 61/329,768

(73) **Titular(es):** Bioamber S.A.S.

(72) **Inventor(es):** Bernard D. Dombek, Brian T. Keen, Brooke A. Albin, Dilum Dunuwila, Leo E. Manzer, Nye A. Clinton, Olan S. Fruchey

(57) **Resumo:** PROCESSOS PARA PRODUZIR ADIPATO DE MONOAMÔNIO A PARTIR DE CALDOS DE FERMENTAÇÃO CONTENDO ADIPATO DE DIAMÔNIO, ADIPATO DE MONOAMÔNIO E/OU ÁCIDO ADÍPICO, E CONVERSÃO DE ADIPATO DE MONOAMÔNIO EM ÁCIDO ADÍPICO. Um processo para preparar MAA a partir de um caldo de fermentação contendo DAA clarificado inclui (a) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que inclui água e amônia, e um resíduo líquido que inclui MAA, pelo menos algum DAA, e pelo menos cerca de 20% em peso água, (b) resfriar o resíduo a uma temperatura suficiente para fazer com que os resíduos se separem em uma porção líquida contendo DAA em contato com uma porção sólida contendo MAA, que é substancialmente livre de DAA, (c) separar a porção sólida da porção líquida, e (d) recuperar a porção sólida.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PROCESSOS PARA PRODUZIR ADIPATO DE MONOAMÔNIO A PARTIR DE CALDOS DE FERMENTAÇÃO CONTENDO ADIPATO DE DIAMÔNIO, ADIPATO DE MONOAMÔNIO E/OU ÁCIDO ADÍPICO, E CONVERSÃO DE ADIPATO DE MONOAMÔNIO EM ÁCIDO ADÍPICO".

5 Pedidos Relacionados

Este pedido reivindica em benefício do Pedido Provisório norte-americano nº 61/329.768, depositado em 30 de abril de 2010, cuja matéria é incorporada pelo presente por referência.

10 Campo Técnico

Esta invenção refere-se a processos para a produção direta de adipato de monoamônio (MAA) a partir de caldos de fermentação contendo adipato de diamônio (DAA), MAA e/ou ácido adípico (AA). Ela também se refere à conversão do MAA assim obtido em AA.

15 Antecedentes

Certos produtos carbonados de fermentação de açúcar são vistos como substitutos de materiais derivados do petróleo para utilização como matéria-prima para a fabricação de produtos químicos que contêm carbono. Um desses produtos é MAA. O outro desses produtos é o AA.

20 Por conseguinte, é desejável que haja um processo para a produção direta de MAA substancialmente puro a partir de um caldo de fermentação contendo DAA, MAA, e/ou AA.

Sumário

25 É provido um tal processo economicamente produzindo MMA de alta pureza a partir de um caldo de fermentação contendo DAA clarificado. É apresentado um processo para preparar MAA a partir de um caldo de fermentação contendo DAA clarificado em que o DAA, preferivelmente constitui pelo menos 90% em peso dos sais de dicarboxilato de diamônio total contidos no caldo, incluindo (a) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que  
30 compreende água e amônia, e um resíduo líquido que compreende MAA, pelo menos algum DAA, e pelo menos cerca de 20% em peso de água, (b) resfriar e/ou evaporar os resíduos, e opcionalmente adicionar um antissol-

vente aos resíduos, para alcançar uma temperatura e composição suficiente para fazer com que os resíduos se separem em uma porção líquida contendo DAA e uma porção sólida contendo MAA, que é substancialmente livre de DAA, (c) separar a porção sólida da porção líquida e (d) a recuperação a  
5 porção sólida.

É também provido um processo de preparar AA a partir de um caldo de fermentação contendo DAA, incluindo (a) destilar o caldo para formar uma primeira sobrecarga que inclui água e amônia, e um primeiro resíduo líquido que inclui MAA, pelo menos algum DAA, e pelo menos cerca de  
10 20% em peso de água; (b) resfriar e/ou evaporar os resíduos, e opcionalmente adicionar um antissolvente aos resíduos, para alcançar uma temperatura e composição suficiente para fazer com que os resíduos se separem em uma porção líquida contendo DAA e uma porção sólida contendo MAA, que é substancialmente livre de DAA; (c) separar a porção sólida da porção líquida; (d) recuperar a porção sólida; (e) dissolver a porção sólida em água  
15 para produzir uma solução aquosa de MAA; (f) destilar a solução aquosa de MAA a uma temperatura e pressão suficientes para formar uma segunda sobrecarga, que inclui água e amônia, e um segundo resíduo que inclui uma maior porção de AA, uma porção menor de MAA, e água; (g) resfriar e/ou  
20 evaporar o segundo resíduo para fazer com que o segundo resíduo se separe em uma segunda porção líquida em contato com uma segunda porção sólida que preferivelmente consiste essencialmente em AA e é substancialmente livre de MAA; (h) separar a segunda porção sólida da segunda porção líquida; e (i) recuperar a segunda porção sólida.

É também provido um processo para preparar MAA a partir de um caldo contendo MAA clarificado, incluindo (a) opcionalmente, adicionar MAA, DAA, AA,  $\text{NH}_3$ , e/ou  $\text{NH}_4^+$  ao caldo para preferivelmente manter o pH do caldo abaixo de 6; (b) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que inclui água e opcionalmente amônia, e um resíduo líquido que inclui MAA,  
30 pelo menos algum DAA, e pelo menos cerca de 20% em peso de água; (c) resfriar e/ou evaporar os resíduos, e opcionalmente adicionar um antissolvente aos resíduos, para alcançar uma temperatura e composição suficiente

para fazer com que o resíduo se separe em uma porção líquida contendo DAA e uma porção sólida contendo MAA, que é substancialmente livre de DAA; (d) separar a porção sólida da porção líquida; e (e) recuperar a porção sólida.

- 5                   É adicionalmente provido um processo para preparar AA a partir de um caldo de fermentação contendo MAA clarificado incluindo (a) opcionalmente, adicionar MAA, DAA, AA,  $\text{NH}_3$ , e/ou  $\text{NH}_4^+$  ao caldo para preferivelmente manter o pH do caldo inferior a 6; (b) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que inclui água e opcionalmente amônia, e um resíduo líquido que inclui MAA, pelo menos algum DAA, e pelo menos cerca de 20% em peso de água; (c) resfriar e/ou evaporar os resíduos, e opcionalmente adicionar um antissolvente aos resíduos, para alcançar uma temperatura e composição suficiente para fazer com que os resíduos se separem em uma porção líquida contendo DAA e uma porção sólida contendo MAA, que é substancialmente livre de DAA; (d) separar a porção sólida da porção líquida; (e) recuperar a porção sólida; (f) dissolver a porção sólida em água para produzir uma solução aquosa de MAA; (g) destilar a solução aquosa de MAA a uma temperatura e pressão suficiente para formar uma segunda sobrecarga que inclui água e amônia, e um segundo resíduo que inclui uma maior porção de AA, uma porção menor de MAA, e água; (h) resfriar e/ou evaporar o segundo resíduo para fazer com que o segundo resíduo se separe em uma segunda porção líquida em contato com uma segunda porção sólida que preferivelmente consiste essencialmente em AA e é substancialmente livre de MAA; (i) separar a segunda porção sólida da segunda porção líquida; e (j) recuperar a segunda porção sólida.

São adicionalmente providos processos para preparar MXA a partir de caldo de fermentação contendo DAA clarificado. Sais de ácido adípico no caldo de fermentação contendo DAA são convertidos para MXA para derivar MXA a partir do caldo de fermentação, em que MXA é adipato de monossódio (MNAA), quando uma base de sódio (Na) é utilizada, adipato de monopotássio (MKA) quando uma base de potássio (K) é utilizada, ou MAA quando uma base de amônia ( $\text{NH}_4^+$  e  $\text{NH}_3$ ) é usada. O processo assim, in-

clui, (a) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que compreende água e amônia, e um resíduo líquido que compreende MXA, em que X é pelo menos um de  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , pelo menos algum DYA, em que DYA inclui DAA e pelo menos um de adipato dissódico (DNaA) e adipato dipotássico (CAD),  
5 e pelo menos cerca de 20% em peso de água, (b) resfriar e/ou evaporar os resíduos, e opcionalmente adicionar um antissolvente aos resíduos, para alcançar uma temperatura e composição suficiente para fazer com que os resíduos se separem em uma porção líquida contendo DYA e uma porção sólida contendo MXA, que é substancialmente livre de DYA, (c) separar a  
10 porção sólida da porção líquida e (d) recuperar a porção sólida.

É adicionalmente provido um processo para preparar MXA a partir de um caldo contendo MXA clarificado, em que X é pelo menos um de  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , incluindo (a) opcionalmente, adicionar pelo menos um de AA,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  ao caldo para preferivelmente manter o pH do caldo  
15 abaixo de 6, (b) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que inclui água e opcionalmente amônia, e um resíduo líquido que inclui MXA, pelo menos algum DYA, em que DYA inclui pelo menos um de DAA, DNaA e DKA, e pelo menos cerca de 20% em peso de água, (c) resfriar e/ou evaporar os resíduos, e opcionalmente adicionar um antissolvente aos resíduos, para alcan-  
20 çar uma temperatura e composição suficiente para fazer com que os resíduos se separem em uma porção líquida contendo DYA e uma porção sólida contendo MXA, que é substancialmente livre de DYA, (d) separar a porção sólida da porção líquida e (e) recuperar a porção sólida.

É adicionalmente provido um processo para preparar adipato de magnésio (MgA) a partir de um caldo de fermentação contendo DAA clarificado, incluindo (a) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que inclui  
25 água e amônia, e um resíduo líquido que inclui MGA, pelo menos algum DAS e MGA, e pelo menos cerca de 20% em peso de água, (b) resfriar e/ou evaporar os resíduos, e opcionalmente adicionar um antissolvente aos resíduos, para alcançar uma temperatura e composição suficiente para fazer  
30 com que os resíduos se separem em uma porção líquida contendo DAA e MGA e uma porção sólida contendo MgA, que é substancialmente livre de

DAA, (c) separar a porção sólida da porção líquida e (d) recuperar a porção sólida.

É adicionalmente provido um processo para preparar MgA a partir de um caldo de fermentação contendo MAA clarificado incluindo (a) opcionalmente adicionar pelo menos um de AA,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4^+$  e  $\text{Mg}^{+2}$  ao caldo, dependendo do pH do caldo, (b) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que compreende água e opcionalmente amônia e um resíduo líquido que compreende MgA, pelo menos algum MAA, e pelo menos cerca de 20% em peso de água, (c) resfriar e/ou evaporar os resíduos, e opcionalmente adicionar um antissolvente aos resíduos, para alcançar uma temperatura e composição suficiente para fazer com que os resíduos se separem em uma porção líquida contendo MAA e uma porção sólida contendo MgA, que é substancialmente livre de MAA, (d) separar a porção sólida da porção líquida e (e) recuperar a porção sólida.

#### 15 Breve Descrição dos Desenhos

A figura 1 é um diagrama de blocos de um exemplo de um processo para preparar MAA a partir de um caldo contendo DAA.

A figura 2 é um gráfico que mostra a solubilidade de MAA como uma função da temperatura na água e em 30% de solução aquosa de DAA.

20 A figura 3 é um diagrama que mostra os aspectos seleccionados do processo.

#### Descrição Detalhada

25 Será apreciado o fato de que pelo menos uma parte da descrição que se segue destina-se a se referir a exemplos representativos dos processos seleccionados para ilustração nos desenhos e não se destina a definir ou limitar a descrição, exceto nas reivindicações anexas.

Os processos podem ser apreciados com referência à figura 1, que mostra em forma de diagrama de blocos um exemplo representativo dos métodos.

30 Um frasco de cultura 12, tipicamente um fermentador esterilizável a vapor, pode ser usado para cultivar uma cultura microbológica (não mostrada), que é posteriormente utilizada para a produção de caldo de fer-

mentação contendo DAA, MAA, e/ou AA. Esses frascos de cultura são conhecidos na técnica e não são discutidos.

A cultura microbiológica pode compreender micro-organismos capazes de produzir AA a partir de fontes de carbono fermentáveis tais como os açúcares de carboidrato (por exemplo, glicose), ciclo-hexanol, alcanos (por exemplo, n-alcanos) e óleos à base de plantas. Exemplos representativos de micro-organismos incluem *Escherichia coli* (*E. coli*), *Aspergillus niger*, *Corynebacterium glutamicum* (também chamado de *Brevibacterium flavum*), *Enterococcus faecalis*, *Veillonella parvula*, *Actinobacillus succinogenes*, *Panecium varioti*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida tropicalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ruminicola*, *Bacteroides amylophilus*, *Klebsiella pneumoniae*, misturas e semelhantes.

Micro-organismos preferidos podem incluir a *Candida tropicalis* (Castellani) Berkhout, cepa anamorfa OH23 tendo número de acesso ATCC 24887, Cepa *E. coli* AB2834/pKD136/pKD8.243A/pKD8.292 tendo número de acesso ATCC 69875, os clones cosmídeos de *E. coli* designados 5B12, 5F5, 8F6 e 14D7 compreendendo um vetor que expressa o ciclo-hexanona monoxigenase tendo a sequência de aminoácido mostrada em SEQ ID NO: 2 e codificada por SEQ ID NO: 1 a partir da cepa de *Acinetobacter* SE19, e a cepa de levedura disponível de Verdezyne, Inc. (Carlsbad, CA, EUA; doravante "Levedura Verdezyne") que produz AA a partir de alcanos e outras fontes de carbono.

Caldos de fermentação contendo AA podem ser produzidos a partir de *Candida tropicalis* (Castellani) Berkhout, Cepa anamorfa OH23 tendo número de acesso ATCC 24887 pela cultura a 32°C em meio líquido contendo 300 mg de  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ , 200 mg de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 100 mg de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 50 mg de  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 1 mg de biotina, 0,1% (p/v) de extrato de levedura e cerca de 1% (v/v) de n-hexadecano em 100 ml de água destilada. Outros meios de cultura, tais como caldo YM contendo n-hexadecano também podem ser usados. O procedimento para a produção de caldos de fermentação contendo AA a partir do meio contendo n-hexadecano por cultura de *Candida tropicalis* (Castellani) Berkhout, Cepa anamorfa OH23 tendo número de acesso ATCC

24887 também é descrito em Okuhura et al., 35 Agr. Biol. Chem. 1376 (1971), a matéria sujeita do qual está incorporado no presente por referência.

Caldos de fermentação contendo AA também podem ser produzidos a partir de Cepa *E. coli* AB2834/pKD136/pKD8.243A/pKD8.292 tendo número de acesso ATCC 69875. Isto pode ser feito da seguinte forma. Um litro do meio LB (em 4 L de frasco de agitação Erlenmeyer) contendo IPTG (0,2 mM), ampicilina (0,05 g), cloranfenicol (0,02 g) e espectinomicina (0,05 g) pode ser inoculado durante a noite com 10 mL de células cultivadas de uma cultura de cepa *E. coli* AB2834/pKD136/pKD8.243A/pKD8.292 a 250 rpm por 10 horas a 37°C. As células podem ser colhidas, ressuspensas em 1 L de meio mínimo M9, contendo 56 mM de D-glicose, ácido chiquímico (0,04 g), IPTG (0,2 mM), ampicilina (0,05 g), cloranfenicol (0,02 g) e espectinomicina (0,05 g). As culturas podem ser devolvidas a 37°C de incubação. Após ressuspensão em meio mínimo o pH da cultura pode ser cuidadosamente monitorizado, especialmente durante as 12 h iniciais. Quando a cultura alcança um pH de 6,5, NaOH a 5N ou uma quantidade adequada de uma outra base como o hidróxido de amônio pode ser adicionado para ajustar o pH de volta para aproximadamente 6,8. Durante o período de acumulação de 48 h, a cultura não deve ser deixada cair abaixo de pH 6.3. Após 24 h, no meio 12 mM de cis, cis-muconato e 1 mM de protocatecuato podem ser detectados no sobrenadante da cultura, juntamente com 23 mM de D-glicose. Após 48 h, no meio de cepa *E. coli* AB2834/pKD136/pKD8.243A/pKD8.292 células podem essencialmente substituir 56 mM de D-glicose no meio com 17 mM de cis, cis-muconato.

A redução de cis microbialmente sintetizada, AA cis-muconato para produzir um caldo de fermentação contendo AA pode então proceder como se segue. Cinquenta miligramas de platina sobre carbono (10%) pode ser adicionado a 6 mL de sobrenadante de cultura livre de células a partir da fermentação contendo cerca de 17,2 mM de cis, cis-muconato. Esta amostra pode ser hidrogenada a 50 psi de pressão de hidrogênio por 3 h em temperatura ambiente para produzir um caldo de fermentação contendo AA. O cal-

do de fermentação produzido pode conter, por exemplo, cerca de 15,1 mM de AA. O procedimento para a produção de caldos de fermentação contendo AA através da cultura de células de cepa *E. coli* AB2834/pKD136/pKD8.243A/pKD8.292 pela cultura em um meio de crescimento compreendendo D-glicose também é descrito em Draths & Frost, 116 J. Am. Chem. Soc. 399 (1994); Draths e Frost, 18 Biotechnol. Prog. 201 (2002); US 5.487.987 e US 5.616.496, o assunto do qual está incorporado no presente por referência.

Caldos de fermentação contendo AA também podem ser produzido a partir de clones de cosmídeos de *E. coli* designados 5B12, 5F5, 8F6 e 14D7 compreendendo um vetor de expressão de ciclo-hexanona monooxigenase SEQ ID NO: 2 codificado por SEQ ID NO: 1 a partir da cepa *Acinetobacter* SE19 por cultura destes clones em meio M9 mínimo acrescido de 0,4% de glicose como fonte de carbono. As células podem ser cultivadas a 30°C, com agitação por 2 h, e a adição de 330 ppm de ciclo-hexanol ao meio. Isto pode ser seguido de incubação por mais 30°C por um período adicional de tempo, tal como, por exemplo, 2 h, 4 h ou 20 h ou outras faixas de tempo. O procedimento para a produção de caldos de fermentação contendo AA através da cultura de clones de cosmídeos de *E. coli* designados 5B12, 5F5, 8F6 e 14D7 compreendendo um vetor de expressão de ciclo-hexanona monooxigenase codificado por SEQ ID NO: 1 a partir da cepa *Acinetobacter* SE19 em um meio de cultura compreendendo D-glicose e ciclo-hexanol também é descrito em US 6.794.165, o assunto do qual é incorporado no presente por referência.

Caldos de fermentação contendo AA também podem ser produzidos com a cepa de Levedura *Verdezyne* disponível de *Verdezyne, Inc.* (Carlsbad, CA, EUA) que foi relatada em 08 de fevereiro de 2010 para a produção de AA quando cultivado em um meio (por exemplo, meio SD), compreendendo alcanos ou outras fontes de carbono tais como os açúcares e óleos vegetais.

Caldos de fermentação contendo AA também podem ser produzidos a partir de *E. coli* ou outros microrganismos transformados com ácidos

nucleicos que codificam succinil-CoA: acetil-CoA acil transferase, 3-hidróxi-CoA desidrogenase; 3-hidroxiadipil-CoA desidratase; 5-carbóxi-2-pentenoil-CoA redutase; adipil-CoA sintetase, fosfotransadipilase/adipato quinase, adipil-CoA transferase ou adipil-CoA hidrolase. Caldos de fermentação contendo AA também podem ser produzidos a partir de *E. coli* ou outros microrganismos transformada com codificação de ácidos nucleicos succinil-CoA: acetil-CoA acil transferase; 3-oxoadipil-CoA transferase; 3-oxoadipato redutase; 3-hidroxiadipato desidratase, e 2-enoato redutase. Caldos de fermentação contendo AA podem adicionalmente ser produzidos a partir de *E. coli* ou outros micro-organismos transformados com codificação de ácidos nucleicos alfa-cetoadipil-CoA sintetase fosfotranscetoadipilase/alfa-cetoadipato quinase ou alfa-cetoadipil-CoA: acetil-CoA transferase; 2-hidroxiadipil-CoA desidrogenase; 2 hidroxiadipil-CoA desidratase; 5-carbóxi-2-penteoil-CoA reductase e adipil-CoA sintetase, fosfotransadipilase/adipato quinase, adipil-CoA: acetil-CoA transferase ou adipil-CoA hidrolase. Caldos de fermentação contendo AA podem adicionalmente ser produzidos a partir de *E. coli* ou outros microrganismos transformados com codificação de ácidos nucleicos 2-hidroxiadipato desidrogenase; 2-hidroxiadipil-CoA sintetase, fosfotranshidroxiadipilase/2-hidroxiadipato quinase ou 2-hidroxiadipil-CoA: acetil-CoA transferase; 2 hidroxiadipil-CoA desidratase; 5-carbóxi-2-pentenoil-CoA reductase e adipil-CoA sintetase, fosfotransadipilase/adipato quinase, adipil-CoA: acetil-CoA transferase ou adipil-CoA hidrolase.

Fermentações com *E. coli* ou outros micro-organismos transformados com codificação de ácidos nucleicos destas enzimas podem ser realizadas utilizando uma variedade de diferentes fontes de carbono em condições normais nos meios de cultura padrão (por exemplo, meio mínimo M9) e suplementos adequados nutricionais ou antibióticos para manter o fenótipo transformado. O procedimento para a produção de caldos de fermentação contendo AA através da cultura de *E. coli* ou outros micro-organismos transformados com a codificação de ácidos nucleicos destas enzimas, meios de cultura adequados e fontes de carbono também são descritos em US 2009/0305364, o assunto do qual está incorporado no presente por referên-

cia.

Procedimentos para a produção de caldos de fermentação contendo ácidos dicarboxílicos tais como AA através da cultura de cepas de *Saccharomyces cerevisiae*, e outras cepas de micro-organismos, meios de cultura adequados e fontes de carbono também são descritos em WO 5 2010/003728, cuja matéria está incorporada no presente por referência.

Uma fonte de carbono fermentável (por exemplo, carboidratos e açúcares) opcionalmente uma fonte de nitrogênio e nutrientes complexos (por exemplo, licor de milho de encosta), componentes de meios adicionais, 10 tais como vitaminas, sais e outros materiais que podem melhorar o crescimento celular e/ou a formação do produto, e a água podem ser alimentados frascos de cultura 12 para o crescimento e sustentação da cultura microbiana. Normalmente, a cultura microbiana é cultivada em condições aeróbias fornecidas por lavagem de um gás rico em oxigênio (por exemplo, ar ou semelhante). Normalmente, um ácido (por exemplo, ácido sulfúrico ou similar) 15 e hidróxido de amônio são providos para controle do pH durante o crescimento da cultura microbiana.

Em um exemplo (não mostrado), as condições aeróbias no frasco de cultura 12 (provido pela lavagem de um gás rico em oxigênio) são ligadas a condições anaeróbias, alterando o gás rico em oxigênio com um 20 gás deficiente de oxigênio (por exemplo, CO<sub>2</sub> ou similar). O ambiente anaeróbio pode desencadear bioconversão da fonte de carbono fermentável para AA *in situ* no frasco de cultura 12. Hidróxido de amônia pode ser provido para controle do pH durante a bioconversão da fonte de carbono fermentável para AA. O AA é produzido pelo menos parcialmente neutralizado a DAA, 25 devido à presença do hidróxido de amônio, levando à produção de um caldo compreendendo DAA. O CO<sub>2</sub> pode prover uma fonte adicional de carbono para a produção de AA.

Em outro exemplo, o conteúdo do frasco de cultura 12 pode ser 30 transferido através de um fluxo 14 para um frasco de bioconversão separado 16 para bioconversão de uma fonte de carboidrato para AA. Um gás deficiente em oxigênio (por exemplo, CO<sub>2</sub> ou similar) pode ser injetado no frasco

de bioconversão 16 para prover condições anaeróbias que desencadeiam a produção de AA. Hidróxido de amônio é provido para controle de pH durante a bioconversão da fonte de carboidrato para AA. Devido à presença do hidróxido de amônio, o AA é produzido pelo menos parcialmente neutralizado a DAA, levando à produção de um caldo que compreende DAA. O CO<sub>2</sub> pode 5 prover uma fonte adicional de carbono para a produção de AA.

Em outro exemplo, a bioconversão pode ser realizada em pH relativamente baixo (por exemplo, 3 a 6). Uma base (hidróxido de amônio ou amônia) pode ser provida para controle do pH durante a bioconversão da 10 fonte de carboidrato para AA. Dependendo do pH desejado, devido à presença ou ausência do hidróxido de amônio, ou AA é produzido ou AA é produzido pelo menos parcialmente neutralizado para MAA, DAA, ou uma mistura de AA, MAA e/ou DAA. Assim, o AA produzido durante bioconversão pode ser subsequentemente neutralizado, opcionalmente em uma etapa adi- 15 cional, provendo amônia ou hidróxido de amônio levando a um caldo compreendendo DAA. Como consequência, um "caldo de fermentação contendo DAA" geralmente significa que o caldo de fermentação compreende DAA e, possivelmente, qualquer número de outros componentes, tais como MAA e/ou AA, se adicionados e/ou produzidos por bioconversão ou de outra for- 20 ma. Da mesma forma, um "caldo de fermentação contendo MAA" geralmente significa que o caldo de fermentação compreende MAA e, eventualmente, qualquer número de outros componentes, tais como DAA e/ou AA, se adicionados e/ou produzidos por bioconversão ou de outra forma.

O caldo resultante da bioconversão da fonte de carbono fermentável (em qualquer frasco de cultura 12 ou frasco de bioconversão 16, de- 25 pendendo de onde a bioconversão acontece), geralmente contém sólidos insolúveis, tais como biomassa celular e outro material em suspensão, que são transferidos através do fluxo 18 para o aparelho de clarificação 20 antes da destilação. A remoção de sólidos insolúveis clarifica o caldo. Isto reduz ou 30 impede a incrustação dos equipamentos de destilação subsequente. Os sólidos insolúveis podem ser removidos por qualquer uma das várias técnicas de separação sólido-líquido, isoladamente ou em combinação, incluindo,

mas não limitado a centrifugação e filtração (incluindo, mas não limitado a ultrafiltração, microfiltração e filtração de profundidade). A escolha da técnica de filtração pode ser feita usando técnicas conhecidas na área. Compostos inorgânicos solúveis podem ser removidos por vários métodos conhecidos, tais como, mas não limitados a, troca iônica e adsorção física.

Um exemplo de centrifugação é uma centrífuga de pilha de disco contínua. Pode ser útil adicionar uma etapa de filtração de polimento depois da centrifugação, como uma última filtração ou filtração de fluxo cruzado, que pode incluir o uso de um auxiliador de filtro, tal como terra diatomácea ou similar, ou mais preferivelmente ultrafiltração e filtração de microfiltração. A membrana de ultrafiltração ou microfiltração pode ser de cerâmica ou polimérica, por exemplo. Um exemplo de uma membrana polimérica é SeIRO MPS-U20P (membrana de ultrafiltração com pH estável), fabricada pela Koch Membrane Systems (850 Main Street, Wilmington, MA, EUA). Esta é uma membrana de polietersulfona comercialmente disponível com um peso molecular de 25.000 Dalton de corte que normalmente opera com pressões de 0,35 a 1,38 MPa (pressão máxima de 1,55 MPa) e em temperaturas de até 50°C. Alternativamente, uma etapa de filtração pode ser utilizada, tal como ultrafiltração e microfiltração sozinha.

O caldo contendo DAA clarificado resultante, substancialmente livre da cultura microbiana e de outros sólidos, é transferido através de fluxo 22 para o aparelho de destilação 24.

O caldo de destilação clarificado deve conter DAA e/ou MAA em uma quantidade que é pelo menos a maioria de, preferivelmente pelo menos cerca de 70% em peso, preferivelmente mais de 80% em peso e mais preferivelmente pelo menos cerca de 90% em peso de todos os sais de dicarboxilato de diamônio no caldo. A concentração de DAA e/ou MAA como um por cento em peso (wt%) do total de sais de ácido dicarboxílico no caldo de fermentação pode ser facilmente determinada por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) ou outros meios conhecidos.

Água e amônia são removidas do aparelho de destilação 24 como uma sobrecarga, e pelo menos uma porção é reciclada opcionalmente

através de fluxo 26 para o frasco de bioconversão 16 (ou frasco de cultura 12 no modo anaeróbio). Temperatura de destilação específica e de pressão não pode ser crítica, enquanto a destilação é realizada em uma maneira que assegure que a sobrecarga de destilação contém água e amônia, e o resí-  
5 duo de destilação compreende pelo menos algum DAA e pelo menos cerca de 20% em peso de água. Uma quantidade mais preferida de água é pelo menos cerca de 30% em peso e uma quantidade ainda mais preferida é pelo menos cerca de 40% em peso. A taxa de remoção de amônia a partir da e-  
10 tapa de destilação aumenta com o aumento de temperatura e também pode ser aumentada através da injeção de vapor (não mostrado) durante a destilação. A taxa de remoção de amônia durante a destilação pode também ser aumentada através da realização de destilação sob vácuo ou por lavagem do aparelho de destilação com um gás não reativo, tal como o ar, o nitrogê-  
nio ou semelhante.

15 Remoção da água durante a etapa de destilação pode ser reforçada pelo uso de um agente biológico azeotrópico tais como tolueno, xileno, hexano, ciclo-hexano, ciclo-hexano de metila, metil isobutil cetona, heptano ou similares, desde que o resíduo contenha pelo menos cerca de 20% em peso de água. Se a destilação é realizada na presença de um agente orgâ-  
20 nico capaz de formar um azeótropo consistindo em água e o agente, a destilação produz um resíduo bifásico, que compreende uma fase aquosa e uma fase orgânica, caso em que a fase aquosa pode ser separada da fase orgânica e a fase aquosa usada como resíduo de destilação. Subprodutos, tais como adipamida e adipimida são substancialmente evitados uma vez que o  
25 nível da água no resíduo é mantido em um nível de pelo menos cerca de 30% em peso.

Uma temperatura preferida para a etapa de destilação está na faixa de cerca de 50 a cerca de 300°C, em função da pressão. Uma faixa de temperatura mais preferida é de cerca de 90 a cerca de 150°C. Uma tempe-  
30 ratura de destilação de aproximadamente 110°C a cerca de 140°C é a preferida. "Temperatura de destilação" refere-se à temperatura do resíduo (para destilações em batelada ela pode ser a temperatura no momento em que a

última quantidade desejada de sobrecarga é feita).

Adicionar um solvente orgânico miscível em água ou amônia um solvente de separação de amônia facilita a retirada do amoníaco a uma variedade de temperaturas e pressões de destilação, conforme discutido acima.

- 5 Tais solventes incluem solventes contendo oxigênio bipolares, apróticos, que podem ser capazes de formar ligações de hidrogênio passivas. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, diglima, tetraglima, triglima, sulfóxidos tais como dimetilsulfóxido (DMSO), amidas tais como dimetilformamida (DMF) e dimetilacetamida, sulfonas, tais como dimetilsulfona, sulfolano, poli-
- 10 etilenoglicol (PEG), butoxitriglicol, N-metilpirolidona (NMP), éteres tais como dioxano, metil etil cetona (MEK) e similares. Tais solventes auxiliam na remoção de amônia do DAA ou MAA no caldo clarificado. Independentemente da técnica de destilação, é importante que a destilação seja realizada em uma forma que garanta que pelo menos algum DAA e pelo menos cerca de
- 15 20% em peso de água permaneçam no resíduo e mais vantajosamente pelo menos cerca de 30% em peso.

A destilação pode ser realizada a pressões atmosféricas, subatmosféricas ou superatmosféricas. A destilação pode ser destilação flash de um estágio, uma destilação multiestágios (ou seja, uma destilação de coluna

20 multiestágio) ou similar. A destilação flash de um estágio pode ser realizada em qualquer tipo de flasher (por exemplo, um evaporador de filme com resalto, evaporador de filme fino, flasher de termosifão, flasher de circulação forçada e semelhantes). Os multiestágios da coluna de destilação podem ser alcançados por bandejas usando, embalagem ou semelhante. A embalagem

25 pode ser embalagem aleatória (por exemplo, anéis Raschig, anéis Pall, selos Berl e semelhantes) ou embalagem estruturada (por exemplo, embalagem Koch-Sulzer, embalagem Intalox, Mellapak e semelhantes). As bandejas podem ser de qualquer projeto (por exemplo, bandejas perfuradas, bandejas de válvulas, bandejas tipo tampão de bolha e semelhantes). A destilação

30 pode ser realizada com qualquer número de estágios teóricos.

Se o aparelho de destilação é uma coluna, a configuração não é particularmente crítica, e a coluna pode ser projetada com base em critérios

bem conhecidos. A coluna pode ser operada no modo de separação, no modo de retificação ou no modo de fracionamento. A destilação pode ser conduzida em modo de batelada ou contínuo. No modo contínuo, o caldo é alimentado continuamente para o aparelho de destilação, e a sobrecarga e os  
5 resíduos são continuamente retirados do aparelho conforme eles são formados. O destilado da destilação é uma solução de amônia/água, e o resíduo de destilação é uma solução líquida aquosa de MAA e DAA, que também pode conter outros sais de subproduto de fermentação (por exemplo, acetato de amônio, formiato de amônia, lactato de amônio e similares) e corpos coloridos.  
10

Os resíduos de destilação podem ser transferidos através de fluxo 28 para aparelhos de refrigeração 30 e resfriados por meio de técnicas convencionais. Técnica de resfriamento não é crítica. Um trocador de calor (com recuperação de calor) pode ser usado. Um refrigerador de vaporização  
15 flash pode ser usado para resfriar o resíduo até cerca de 15°C. Resfriamento abaixo de 15°C tipicamente envolve um refrigerante refrigerado, tal como, por exemplo, solução de glicol, ou menos preferivelmente, salmoura. A etapa de concentração pode ser incluída antes de resfriamento para ajudar a aumentar o rendimento do produto. Além disso, concentração e resfriamento  
20 podem ser combinados usando métodos conhecidos, tais como evaporação a vácuo e remoção de calor usando camisas de refrigeração integradas e/ou trocadores de calor externo.

Foi descoberto que a presença de algum DAA no resíduo líquido facilita a separação induzida por refrigeração dos resíduos em uma porção  
25 líquida em contato com uma porção sólida que, pelo menos, "consiste, essencialmente," em AMB (o que significa que a porção sólida é pelo menos substancialmente MAA puro cristalino), reduzindo a solubilidade do MAA no resíduo líquido, aquoso, contendo DAA. A figura 2 ilustra a solubilidade reduzida de MAA em uma solução aquosa de DAA de 30% em várias temperaturas variando entre 0°C a 60°C. A curva superior mostra que mesmo a 0°C  
30 MAA permanece significativamente solúvel em água (ou seja, cerca de 20% em peso em solução aquosa). A curva inferior mostra que a 0°C MAA é es-

sencialmente insolúvel em uma solução aquosa de DAA a 30% em massa. Foi descoberto, portanto, que MAA pode ser mais completamente cristalizado a partir de uma solução aquosa se algum DAA também estiver presente nessa solução. A concentração preferida de DAA, em tal solução é cerca de  
5 30% em peso. Uma concentração mais preferida de DAA, em tal solução está em ppm a cerca de 3% em peso de faixa. Isso permite que a cristalização de MAA (ou seja, a formação da porção sólida do resíduo de destilação) com temperaturas superiores às que seriam necessárias na ausência do DAA.

10 Quando cerca de 50% da amônia é removida do DAA contido em um meio aquoso a espécie de adipato estabelece uma distribuição de equilíbrio molar que é de cerca de 0.2:0.6:0.2 no DAA: MAA: AA dentro de uma faixa de pH de 4,9 a 5,1; dependendo da temperatura e pressão. Quando esta composição é concentrada e resfriada, MAA excede seu limite de  
15 solubilidade na água e se cristaliza. Quando MAA sofre uma mudança de fase para fase sólida, o equilíbrio da fase líquida reajusta, assim, produzindo mais MAA (DAA doa um íon de amônio para AA). Isso faz com que mais MAA se cristalize a partir da solução e continue até que quantidades apreciáveis de AA sejam esgotadas e o pH tende a subir. Com o aumento de pH, a  
20 distribuição da fase líquida favorece DAA. No entanto, uma vez que DAA é altamente solúvel em água, MAA continua a se cristalizar conforme sua solubilidade se torna inferior a DAA. Com efeito, o equilíbrio da fase líquida e os equilíbrios líquido-sólido das espécies de adipato atuam como uma  
25 "bomba" para a cristalização de MAA, desse modo, permitindo cristalização de MAA em alto rendimento.

Além de resfriamento, evaporação ou resfriamento evaporativo descrito acima, cristalização de MAA pode ser permitida e/ou facilitada pela  
adição de um antissolvente. Neste contexto, antissolventes podem ser sol-  
ventes normalmente miscíveis com água, mas causam cristalização de um  
30 sal solúvel em água, como MAA, devido à baixa solubilidade do sal no sol-  
vente. Solventes com um efeito antissolvente sobre o MAA podem ser álco-  
ois, tais como etanol e propanol, cetonas, tais como metiletilcetona, éteres,

tais como tetra-hidrofurano e semelhantes. O uso de antissolventes é conhecido e pode ser usado em combinação com a refrigeração e evaporação ou separadamente.

Os resíduos de destilação, após o resfriamento na unidade 30, são alimentados através do fluxo 32 para o separador 34 para a separação da porção sólida da porção líquida. A separação pode ser realizada através de filtração por pressão (por exemplo, usando filtros de pressão tipo Rosenmond ou Nutsche), centrifugação e semelhantes. O produto sólido resultante pode ser recuperado como produto 36 e seco, se necessário, por métodos padrão.

Após a separação, pode ser desejável para tratar a porção sólida para garantir que nenhuma porção líquida permaneça na superfície da porção sólida. Uma forma de minimizar a quantidade da porção líquida que permanece na superfície da porção sólida é lavar a porção sólida separada com água e secar a porção sólida resultante lavada (não mostrada). Uma maneira conveniente para lavar a porção sólida é a utilização de uma "centrífuga de cesto" (não mostrada). Centrífugas de cesto adequadas estão disponíveis de Western States Machine Company (Hamilton, OH, EUA).

A porção líquida do separador 34 (ou seja, o licor mãe) pode conter restante de MAA dissolvido, qualquer DAA não convertido, qualquer subproduto de fermentação, tais como acetato de amônio, lactato, ou formiato, e outras impurezas menores. Esta porção líquida pode ser alimentada através de fluxo 38 para um aparelho a jusante 40. Em um exemplo, um aparelho 40 pode ser um meio para preparar um degelador tratando a mistura com uma quantidade adequada de hidróxido de potássio, por exemplo, para converter os sais de amônio em sais de potássio. Amônia gerada na reação pode ser recuperada para reutilização no frasco de bioconversão 16 (ou frasco de cultura 12 operando no modo de anaerobiose). O resultado da mistura de sais de potássio é valioso como um anticongelante e degelador.

O licor mãe da etapa de separação de sólidos 34 pode ser reciclado (ou parcialmente reciclado) para aparelho de destilação 24 via o fluxo 42 para melhorar ainda mais a recuperação do MAA, bem como promover a

conversão de DAA para MAA.

A porção sólida da cristalização induzida por resfriamento é MAA substancialmente puro e é, portanto, útil para as utilidades conhecidas de MAA.

5 HPLC pode ser usado para detectar a presença de nitrogênio contendo impurezas tais como adipamida e adipimida. A pureza do MAA pode ser determinada por carbono elementar e análise de nitrogênio. Um eletrodo de amônia pode ser usado para determinar uma aproximação grosseira da pureza MAA.

10 Dependendo das circunstâncias e insumos operacionais diferentes, há casos em que o caldo de fermentação pode ser caldo de fermentação contendo MAA clarificado ou caldo de fermentação contendo AA clarificado. Nestas circunstâncias, pode ser vantajoso adicionar MAA, DAA e/ou AA aos caldos de fermentação para facilitar a produção de MAA substancialmente puro. Por exemplo, o pH de funcionamento do caldo de fermentação  
15 pode ser orientado de modo que o caldo é um caldo contendo MAA ou um caldo contendo AA. MAA, DAA, AA, amônia e/ou hidróxido de amônio podem opcionalmente ser adicionados aos caldos para atingir um caldo de pH, preferivelmente inferior a 6, opcionalmente junto com a mudança no equilíbrio de amônio para facilitar a produção do MAA substancialmente puro acima mencionado. Além disso, é possível que MAA, DAA e/ou AA a partir de outras fontes possam ser adicionados como desejado. De uma forma particular, é especialmente vantajoso reciclar MAA, DAA e água a partir do resíduo líquido resultante da etapa de destilação 24 e/ou a porção líquida do  
20 separador 34 para o caldo de fermentação. Referindo-se a caldo contendo MAA, tal caldo geralmente significa que o caldo de fermentação compreende MAA e, eventualmente, qualquer número de outros componentes, como DAA e/ou AA, seja adicionado e/ou produzido por bioconversão ou não.

25 A porção sólida pode ser convertida em AA pela remoção de amônia. Isto pode ser realizado da seguinte forma. A porção sólida (que  
30 consiste essencialmente em MAA) obtida a partir dos processos de conversão acima descritos pode ser dissolvida em água para produzir uma solução

aquosa de MAA. Esta solução pode ser destilada a uma temperatura e pressão suficientes para formar uma sobrecarga que compreende água e amônia, e um resíduo que compreende uma maior porção de AA, uma porção menor de MAA e água. O resíduo pode ser refrigerado para fazer com que eles se separem em uma porção líquida em contato com uma porção sólida, que consiste essencialmente em AA e é substancialmente livre de MAA. A porção sólida pode ser separada da segunda porção líquida e recuperada como AA substancialmente puro, conforme determinado por HPLC.

Quanto à figura 3, é descrito um processo particularmente preferido. Na figura 3, um fluxo 100 de DAA, que pode ser um fluxo de caldo de fermentação clarificado que contém DAA (entre outras coisas), é submetido à evaporação reativa/destilação em coluna de destilação 102. A destilação pode ocorrer em uma faixa de temperaturas, tais como cerca de 110 °C a cerca de 145°C, preferivelmente cerca de 135°C. A pressão na coluna de destilação 102 pode ser em uma ampla faixa de cerca de 150 (1,5) a cerca de 400 kPa (4 bar), preferivelmente cerca de 350 kPa (3,5 bar). Água e amônia são separadas em coluna de destilação 102 e formam uma sobrecarga 104. Os resíduos líquidos 106 compreendem MAA, pelo menos algum DAA e pelo menos cerca de 20% em peso de água. Normalmente, os resíduos 106 contêm cerca de 5 a cerca de 20% em peso de MAA, cerca de 80% em peso a cerca de 95 % em peso de água e cerca de 1 a 3% em peso de DAA. O pH do resíduo pode estar em uma faixa de cerca de 4,6 a cerca de 5,6.

O resíduo 106 é transmitido a um concentrador 108 que remove a água através de fluxo de carga 110. O concentrador 108 pode operar em uma faixa de temperaturas, tais como cerca de 90°C a cerca de 110 °C, preferivelmente cerca de 100°C e cerca de uma faixa de pressões, tais como em cerca de 90 kPa (0,9 bar) a cerca de 120 kPa (1,2 bar), preferivelmente cerca de 110,3 kPa (1,103 bar).

O concentrador 108 produz um fluxo de resíduos 112, que normalmente contém cerca de 40% em peso a cerca de 70% em peso, preferivelmente cerca de 55% em peso de MAA. Assim, o concentrador concentra a quantidade de MAA normalmente por cerca de 2 a cerca de 11 vezes, pre-

preferivelmente cerca de 4 vezes para cerca de 6 vezes.

O fluxo de resíduo 112 flui para um primeiro cristalizador 114 que opera a uma temperatura geralmente em cerca de  $-50^{\circ}\text{C}$  a cerca de  $-70^{\circ}\text{C}$ , preferivelmente cerca de  $60^{\circ}\text{C}$ . Um fluxo de sobrecarga de água 116 é produzido pelo cristalizador. O resíduo 118 flui para uma centrífuga 120 que produz um fluxo sólido 122 que normalmente tem um rendimento de MAA de cerca de 95%. Um fluxo líquido restante 124 é enviado para um segundo cristalizador 126, que elimina mais água por meio de fluxo de sobrecarga 128 e opera a uma temperatura geralmente em cerca de  $30^{\circ}\text{C}$  a cerca de  $-50^{\circ}\text{C}$ , preferivelmente cerca de  $40^{\circ}\text{C}$ . O fluxo de resíduos 130 flui para uma centrífuga 132. A centrífuga produz um fluxo sólido 134 que é redissolvido com um fluxo de água 136, que introduz a água a uma temperatura tipicamente de cerca de  $70^{\circ}\text{C}$  a cerca de  $90^{\circ}\text{C}$ , preferivelmente cerca de  $90^{\circ}\text{C}$ . Essa corrente flui para um primeiro misturador 138 e produz um primeiro fluxo de reciclagem 140 de volta para o primeiro cristalizador 114.

O líquido restante da centrífuga 132 flui através de fluxo 141 para um terceiro cristalizador 142 que produz um fluxo de sobrecarga de água 144. O terceiro cristalizador 132 normalmente opera a uma temperatura de aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$  a cerca de  $30^{\circ}\text{C}$ , normalmente cerca de  $20^{\circ}\text{C}$ . O fluxo de resíduos restantes 146 flui para uma terceira centrífuga 148 e material sólido produzido pela terceira centrífuga 148 flui para um segundo misturador 150 por meio de fluxo 152. Esse fluxo de sólido é dissolvido por um segundo fluxo de água 154, que introduz a água normalmente a uma temperatura de aproximadamente  $-50^{\circ}\text{C}$  a cerca de  $-70^{\circ}\text{C}$ , preferivelmente cerca de  $70^{\circ}\text{C}$ . Segundo misturador 150 produz um fluxo de reciclagem 156, que é reciclado para o segundo cristalizador 126. O material restante flui externamente do sistema a partir da terceira centrífuga 148 por meio de um fluxo de purga 158 que normalmente representa cerca de 5% em peso do MAA total contido no fluxo 112. Entende-se que as temperaturas de cristalização desejadas dos cristalizadores 114, 126 e 142 podem ser alcançadas por evaporação (como mostrado), ou por contato indireto com um meio de resfriamento externo, ou uma combinação dos dois.

## Exemplos

Os processos são ilustrados pelos seguintes exemplos representativos não limitantes. Em todos os exemplos, uma solução aquosa de DAA sintética foi utilizada no lugar de um caldo de fermentação contendo DAA clarificado real.

Acredita-se que uso de uma solução sintética de DAA seja um bom modelo para o comportamento de um caldo real nos processos, devido à solubilidade da fermentação de subprodutos típicos encontrada no caldo real. Normalmente, os principais subprodutos produzidos durante a fermentação são sais de ácidos monocarboxílicos, tais como acetato de amônia, lactato de amônio e formiato de amônio. Se essas impurezas estiverem presentes durante a etapa de destilação, não se pode esperar a perder de amônia e formação de ácidos livres em quantidades significativas até que todos os DAA sejam convertidos em MAA. Isso ocorre porque o ácido acético, ácido láctico e ácido fórmico são ácidos mais fortes do que o segundo grupo de ácido AA ( $pK_a = 5,41$ ). Em outras palavras, acetato, lactato, formiato e até mesmo adipato de mono-hidrogênio são bases mais fracas do que o adipato de diânion. Além disso, o acetato de amônia, lactato de amônio e formiato de amônio são significativamente mais solúveis em água do que MAA, e cada um está normalmente presente no caldo em menos de 10% da concentração de DAA. Além disso, mesmo se os ácidos (ácido acético, fórmico e láctico) fossem formados durante a etapa de destilação, eles são miscíveis com água e não cristalizam a partir de água. Isso significa que o MAA atinge a saturação e se cristaliza a partir de solução (ou seja, formando a porção sólida), deixando as impurezas de ácido dissolvidas no licor mãe (ou seja, a porção líquida).

### Exemplo 1

Este exemplo demonstra a conversão de uma porção de DAA em MAA através da destilação e recuperação de sólidos em MAA a partir de resíduo de destilação de líquido via cristalização induzida por resfriamento.

Um frasco de fundo redondo de 1L foi carregado com 800 g de uma solução de adipato de diamônio sintético (DAA) a 4,5%. O frasco foi

equipado com uma seção Oldershaw de cinco bandejas 2,54 cm (1") que foi tampada com uma cabeça de destilação. O destilado foi coletado em um receptor de gelo resfriado. O conteúdo do frasco foi aquecido com um manto de aquecimento e agitado com um agitador magnético. A destilação foi iniciada e 719,7 g de destilado coletados. Titulação do destilado revelou tratar-se de uma solução de amônia a 0,29% (ou seja, uma conversão de aproximadamente 61% de DAA para MAA). O resíduo quente (76 g) foi descarregado do frasco e colocado em um frasco Erlenmeyer e lentamente resfriado à temperatura ambiente, agitando durante o fim de semana. Os conteúdos foram, em seguida, resfriados a 15°C por 60 minutos e, em seguida, resfriados a 10°C durante 60 minutos e, finalmente, 5°C por 60 minutos, com agitação. Os sólidos foram filtrados e secos em forno a vácuo por 2 horas a 75°C produzindo 16,2 g. A análise dos sólidos para o conteúdo de amônia com um eletrodo de amônia indicou que havia uma razão molar de aproximadamente 1:1 de amônia e AA.

#### Exemplo 2

Este exemplo demonstra a conversão de uma porção de DAA em MAA através da destilação.

O gargalo externo de um frasco de fundo redondo de 1L de três gargalos foi equipado com um termômetro e uma rolha. O gargalo central foi equipado com uma seção Oldershaw de bandeja cinco 1". A seção Oldershaw foi coberta com uma cabeça de destilação. Um frasco de fundo redondo de 500 mL resfriado com gelo foi usado como o receptor para a cabeça de destilação. O frasco de fundo redondo de 1L foi carregado com água destilada, AA e solução de hidróxido de amônio concentrada. O conteúdo foi agitado com um agitador magnético para dissolver todos os sólidos. Após os sólidos serem dissolvidos, o conteúdo foi aquecido com a manto de aquecimento para destilar 350g de destilado. O destilado foi coletado no frasco de fundo redondo de 500 ml resfriado com gelo. A temperatura do recipiente foi registrada como a última gota de destilado que foi coletado. O conteúdo do recipiente foi autorizado a esfriar à temperatura ambiente e o peso do resíduo e peso do destilado foram registrados. O conteúdo de amônia do desti-

lado foi determinado através de titulação. Os resultados foram registrados na Tabela 1.

Execução nº	1
Nome do ácido	Adípico
Ácido em peso carregado (g)	14,62
Ácido em mol carregado	0,1
Solução de NH <sub>3</sub> a 28% em peso carregada (g)	12,14
NH <sub>3</sub> carregado em mol	0,2
Água em peso carregada (g)	800,75
Destilado em peso (g)	350,46
Resíduo em peso (g)	466,65
% de contagem de solubilidade	98,8
% em peso de NH <sub>3</sub> em destilado em peso (titulação)	0,15
NH <sub>3</sub> em mol em destilado	0,031
NH <sub>3</sub> em % total removido em destilado	15,5
Primeiro NH <sub>3</sub> em % removido em destilado	31
DiNH <sub>4</sub> /MonoNH <sub>4</sub>	69/31
Temperatura final no pote (□C)	100
Micromoles de NH <sub>3</sub> /g de destilado	89
% em peso inicial de sal de amônio	2,2
pKa <sub>1</sub>	4,43
pKa <sub>2</sub>	5,41
pKa <sub>3</sub>	NA

### Exemplo 3

Este exemplo demonstra a conversão de uma porção de DAA em MAA, na presença de um solvente de liberação de amônia via destilação e recuperação de sólidos de MAA a partir de resíduo líquido de destilação via cristalização induzida por resfriamento.

Uma proveta foi carregada com 36,8g de água destilada e 19,7g de hidróxido de amônio concentrado. Em seguida, 23,5 g de ácido adípico foram adicionados lentamente. A mistura foi agitada formando uma solução clara, que foi então colocada em um frasco de fundo redondo de 500 mL que continha uma barra de agitação. Triglima (80g) foi então adicionada ao frasco. O frasco foi, então, equipado com uma seção de coluna Oldershaw de bandeja 5 de 2,54 cm (1") que foi coberta com uma cabeça de destilação. A cabeça de destilação foi equipada com um receptor resfriado com banho de gelo. O frasco de destilação também foi equipado com um funil de adição que continha 150g de água destilada. Os conteúdos foram, então, agitados e aquecidos com uma manta de aquecimento. Quando destilado começou a cair sobre a água no funil de adição foi adicionado gota a gota ao frasco a

mesma taxa que o destilado retirado. A destilação foi interrompida quando toda a água no funil de adição foi adicionada. 158g de destilado no total foram coletados. Titulação do destilado revelou um teor de amônia de 1,6%. Isso é equivalente a 46% da amônia carregada. Em outras palavras, o resí-  
5 duo é uma mistura de 91/9 de adipato de monoamônio/adipato de diamônio. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o resíduo foi colocado em um frasco Erlenmeyer de 250 mL e lentamente resfriado a 5°C, com agitação. A suspensão foi filtrada e os cristais úmidos foram secos em um forno a vácuo por 2 horas rendendo 5,5 g de sólidos. A análise dos sólidos indicada essen-  
10 cialmente uma razão de um por um de íons de amônio para adipato de íons (adipato de monoamônio, por exemplo).

#### Exemplo 4

Este exemplo demonstra a produção de AA a partir de MAA.

Uma autoclave Parr de 300 mL foi carregada com 80g de adipa-  
15 to de monoamônio sintético e 124g de água. A autoclave foi fechada e os conteúdos agitados e aquecidos a cerca de 200°C (pressão autogênica foi de cerca de 1,40 Mpa manométricos (203 psig)). Uma vez que o conteúdo atingiu a temperatura, a água foi então levada à autoclave a uma taxa de cerca de 2 g/min e vapor foi retirado da autoclave a uma taxa de cerca de  
20 2g/min com um regulador de pressão traseiro. O vapor que saiu da autoclave foi condensado e coletado em um receptor. A autoclave foi executada sob essas condições até que um total de 1210g de água foi alimentado com um total de 1185g de destilado coletado. O conteúdo da autoclave (209g) foi parcialmente refrigerado e descarregado do reator. A pasta fluida foi deixada  
25 em repouso com agitação à temperatura ambiente durante a noite em um frasco Erlenmeyer. A pasta fluida foi filtrada e o sólido lavado com 25g de água. Os sólidos úmidos foram secos em um forno a vácuo a 75°C durante 1 hora rendendo 59g de produto de ácido adípico. Análise através de um eletrodo de íon de amônio revelou 0,015 mmol de íon amônio/g de sólido. O  
30 ponto de fusão do sólido recuperado foi de 151 – 154°C.

#### Exemplo 5

Este exemplo demonstra a conversão de uma porção de MAA

em AA na presença de um solvente de liberação de amônia via destilação e recuperação de sólidos AA a partir de líquido de resíduo de destilação via cristalização induzida por resfriamento.

Uma proveta foi carregada com 46,7g de água destilada e 9,9g  
5 de hidróxido de amônio concentrado. Em seguida, 23,5 g de ácido adípico foram adicionados lentamente. A mistura foi agitada formando uma solução clara, que foi então colocada em um frasco de fundo redondo de 500 mL que continha uma barra de agitação. Triglima (80g) foi então adicionada ao frasco. O frasco foi, então, equipado com uma seção de coluna Oldershaw de  
10 bandeja 5 de 2,54 cm (1") que foi coberta com uma cabeça de destilação. A cabeça de destilação foi equipada com um receptor resfriado com banho de gelo. O frasco de destilação também foi equipado com um funil de adição que continha 1800g de água destilada. Os conteúdos foram, então, agitados e aquecidos com uma manta de aquecimento. Quando o destilado começou  
15 a cair sobre a água no funil de adição foi adicionado gota a gota ao frasco a mesma taxa que o destilado retirado. A destilação foi interrompida quando toda a água no funil de adição foi adicionada. Um total de 1806,2g de destilado foi coletado. Titulação do destilado revelou um conteúdo de amônia de 0,11%. Isso é equivalente a 72% da amônia carregada. Em outras palavras,  
20 o resíduo é uma mistura de 72/28 de ácido adípico/adipato de monoamônio. O resíduo foi então colocado em um frasco Erlenmeyer e resfriado a 0°C, com agitação e deixando repousar durante 1 hora. A suspensão foi filtrada produzindo 18,8 g de um bolo úmido e 114.3g de licor mãe. Os sólidos foram secos sob vácuo, a 80°C por 2 horas produzindo 13,5 g de sólidos. Os sólidos foram dissolvidos em 114g de água quente e, em seguida, resfriados a  
25 5°C e mantidos em agitação por 45 minutos. A suspensão foi filtrada produzindo 13,5 g de sólidos molhados e 109.2g de licor mãe. Os sólidos foram secos sob vácuo a 80°C por 2 horas rendendo 11.7g de sólidos secos. A análise dos sólidos revelou um conteúdo de íon de amônio de 0,0117  
30 mmol/g (ou seja, de ácido adípico essencialmente puro).

Apesar dos processos terem sido descritos em conexão com as etapas específicas e suas formas, será apreciado que uma ampla variedade

de equivalentes podem ser substituídos por elementos específicos e etapas aqui descritas sem se afastar do espírito e do escopo desta descrição como descrito nas reivindicações anexas.

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar MAA a partir de um caldo de fermentação contendo DAA clarificado, caracterizado pelo fato de que compreende:

5 (a) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que compreende de água e amônia, e um resíduo líquido que compreende MAA, pelo menos algum DAA, e pelo menos cerca de 20% em peso de água;

(b) resfriar e/ou evaporar os resíduos, e opcionalmente adicionar um antissolvente aos resíduos, para alcançar uma temperatura e composição suficiente para fazer com que os resíduos se separem em uma porção líquida contendo DAA e uma porção sólida contendo MAA, que é substancialmente livre de DAA;

(c) separar a porção sólida da porção líquida e

(d) recuperar a porção sólida.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a porção sólida é substancialmente livre de ácido adipâmico, adipamida e adipimida.

3. Processo para preparar AA a partir de um caldo de fermentação contendo DAA clarificado, caracterizado pelo fato de que compreende:

20 (a) destilar o caldo para formar uma primeira sobrecarga, que compreende água e amônia, e um primeiro resíduo líquido que compreende MAA, pelo menos algum DAA, e pelo menos cerca de 20% em peso de água;

(b) resfriar e/ou evaporar os resíduos primeiro e opcionalmente adicionar um antissolvente ao primeiro resíduo, para alcançar uma temperatura e composição suficiente para fazer com que o primeiro resíduo se separe em uma primeira porção líquida contendo DAA e em uma primeira porção sólida contendo MAA que é substancialmente livre de DAA;

(c) separar a primeira porção sólida da primeira porção líquida;

(d) recuperar a primeira porção sólida;

30 (e) dissolver a primeira porção sólida na água para produzir uma solução aquosa de MAA;

(f) destilar a solução aquosa de MAA a uma temperatura e pres-

são suficientes para formar uma segunda sobrecarga, que compreende água e amônia, e um segundo resíduo, que compreende uma porção importante do AA, uma porção menor de MAA, e água;

5 (g) resfriar e/ou evaporar o segundo resíduo para fazer com que o segundo resíduo se separe em uma segunda porção líquida e uma segunda porção sólida, que consiste essencialmente em AA e é substancialmente livre de MAA;

(h) separar a segunda porção sólida da segunda porção líquida;

(l) recuperar a segunda porção sólida.

10 4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que as primeira e segunda porções sólidas são substancialmente livres de ácido adipâmico, adipamida e adipimida.

5. Processo para preparar MAA a partir de um caldo de fermentação contendo MAA clarificado, caracterizado pelo fato de que compreende:

15 (a) opcionalmente adicionar pelo menos um de MAA, DAA, AA,  $\text{NH}_3$  e  $\text{NH}_4^+$  ao caldo, dependendo do pH do caldo;

20 (b) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que compreende água e opcionalmente amônia e um resíduo líquido que compreende MAA, pelo menos algum DAA, e pelo menos cerca de 20% em peso de água;

25 (c) resfriar e/ou evaporar o resíduo, e opcionalmente adicionar um antissolvente aos resíduos, para alcançar uma temperatura e composição suficiente para fazer com que os resíduos se separem em uma porção líquida contendo DAA e uma porção sólida contendo MAA, que é substancialmente livre de DAA;

(d) separar a porção sólida da porção líquida e

(e) recuperar a porção sólida.

30 6. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a porção sólida é substancialmente livre de ácido adipâmico, adipamida e adipimida.

7. Processo para preparar AA a partir de um caldo de fermentação contendo MAA clarificado, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) opcionalmente adicionar pelo menos um dos MAA, DAA, AA,  $\text{NH}_3$  e  $\text{NH}_4^+$  ao caldo, dependendo do pH do caldo;

(b) destilar o caldo para formar uma primeira sobrecarga, que compreende água e opcionalmente amônia e um primeiro resíduo líquido  
5 que compreende MAA, pelo menos algum DAA, e pelo menos cerca de 20% em peso de água;

(c) resfriar e/ou evaporar o resíduo primeiro e opcionalmente adicionar um antissolvente ao primeiro resíduo, para alcançar uma temperatura e composição suficiente para fazer com que o primeiro resíduo se separe  
10 em uma primeira porção líquida contendo DAA e em uma primeira porção sólida contendo MAA que é substancialmente livre de DAA;

(d) separar a primeira porção sólida da primeira porção líquida;

(e) dissolver a primeira porção sólida na água para produzir uma solução aquosa de MAA;

(f) destilar a solução aquosa de MAA a uma temperatura e pressão suficientes para formar uma segunda sobrecarga, que compreende água e amônia, e um segundo resíduo, que compreende uma porção principal do AA, uma porção secundária de MAA, e água;

(g) resfriar e/ou evaporar o segundo resíduo para fazer com que  
20 o segundo resíduo se separe em uma segunda porção líquida e uma segunda porção sólida, que consiste essencialmente em AA e é substancialmente livre de MAA;

(h) separar a segunda porção sólida da segunda porção líquida;

(i) recuperar a segunda porção sólida.

25 8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que as primeira e segunda porções sólidas são substancialmente livres de ácido adipâmico, adipamida e adipimida.

9. Processo para preparar MXA a partir de caldo de fermentação contendo DAA clarificado, caracterizado pelo fato de que compreende:

30 (a) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que compreende água e amônia, e um resíduo líquido que compreende MXA, em que X é pelo menos um de  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , pelo menos algum DYA, em que DYA

inclui DAA e pelo menos um de adipato dissódico e adipato dipotássico, e pelo menos cerca de 20% em peso de água;

(b) resfriar e/ou evaporar os resíduos, e opcionalmente adicionar um antissolvente aos resíduos, para alcançar uma temperatura e composição suficiente para fazer com que os resíduos se separem em um DYA contendo porção líquida e uma porção sólida contendo MXA, que é substancialmente livre de DYA;

(c) separar a porção sólida da porção líquida e

(d) recuperar a porção sólida.

10 10. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que as primeira e segunda porções sólidas são substancialmente livres de ácido adipâmico, adipamida e adipimida.

15 11. Processo para preparar MXA a partir de um caldo contendo MXA clarificado, em que X é pelo menos um de  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) opcionalmente, adicionar pelo menos um de AA,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  ao caldo preferivelmente para manter o pH do caldo abaixo de 6;

(b) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que inclui água e opcionalmente amônia, e um resíduo líquido que inclui MXA, pelo menos algum DYA, em que DYA inclui pelo menos um dos DAA, DNaA e DKA, e pelo menos cerca de 20% em peso água;

(c) resfriar e/ou evaporar o resíduo, e opcionalmente adicionar um antissolvente aos resíduos, para alcançar uma temperatura e composição suficiente para fazer com que os resíduos se separem em uma porção líquido contendo DYA e uma porção sólida contendo MXA, que é substancialmente livre de DYA;

(d) separar a porção sólida da porção líquida e

(e) recuperar a porção sólida.

30 12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que as primeira e segunda porções sólidas são substancialmente livres de ácido adipâmico, adipamida e adipimida.

13. Processo para preparar adipato de magnésio a partir de um

caldo de fermentação contendo DAA clarificado, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que inclui água e amônia, e um resíduo líquido que inclui MGA, pelo menos algum DAS e MgA, e pelo menos cerca de 20% em peso de água;

(b) resfriar e/ou evaporar os resíduos, e opcionalmente adicionar um antissolvente aos resíduos, para alcançar uma temperatura e composição suficiente para fazer com que o resíduo se separe em uma porção líquida contendo DAA e MgA e uma porção sólida contendo MgA que é substancialmente livre de DAA;

(c) separar a porção sólida da porção líquida e

(d) recuperar a porção sólida.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que as primeira e segunda porções sólidas são substancialmente livres de ácido adipâmico, adipamida e adipimida.

15. Processo para preparar MgA a partir da caldo de fermentação contendo MAA clarificado, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) opcionalmente adicionar pelo menos um de AA,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4^+$  e  $\text{Mg}^{+2}$  ao caldo, dependendo do pH do caldo;

(b) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que compreende água e opcionalmente amônia e um resíduo líquido que compreende MgA, pelo menos algum MAA, e pelo menos cerca de 20% em peso de água;

(c) resfriar e/ou evaporar o resíduo, e opcionalmente adicionar um antissolvente aos resíduos, para alcançar uma temperatura e composição suficiente para fazer com que os resíduos se separem em uma porção líquida contendo MAA e uma porção sólida contendo MgA, que é substancialmente livre de MAA;

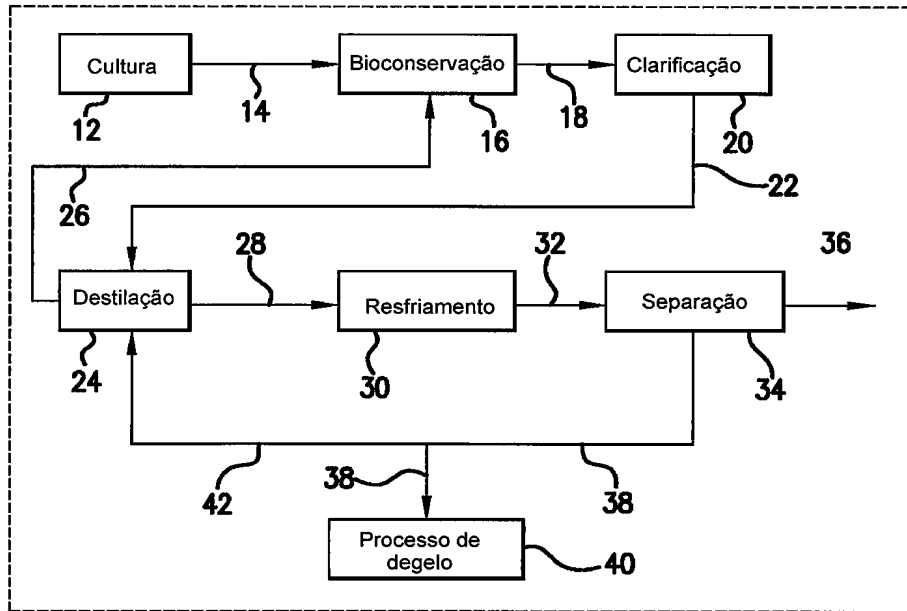
(d) separar a porção sólida da porção líquida e

(e) recuperar a porção sólida.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que as primeira e segunda porções sólidas são substancialmen-

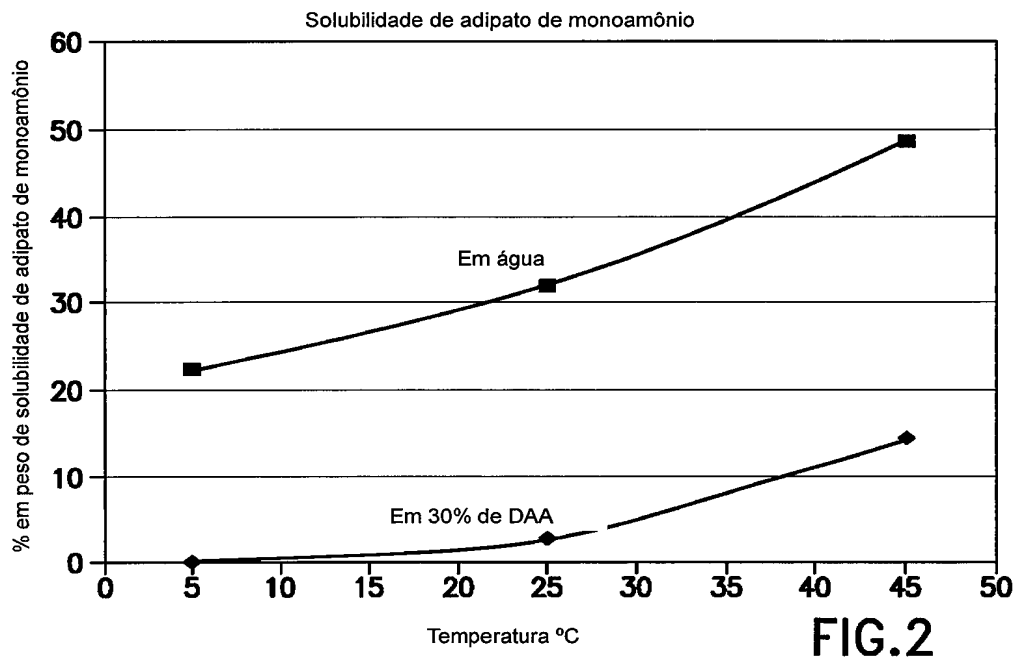
te livres de ácido adipâmico, adipamida e adipimida.

17. Invenção, caracterizada por quaisquer de suas concretizações ou categorias de reivindicação englobadas pela matéria inicialmente revelada no pedido de patente ou em seus exemplos aqui apresentados.



10

FIG.1



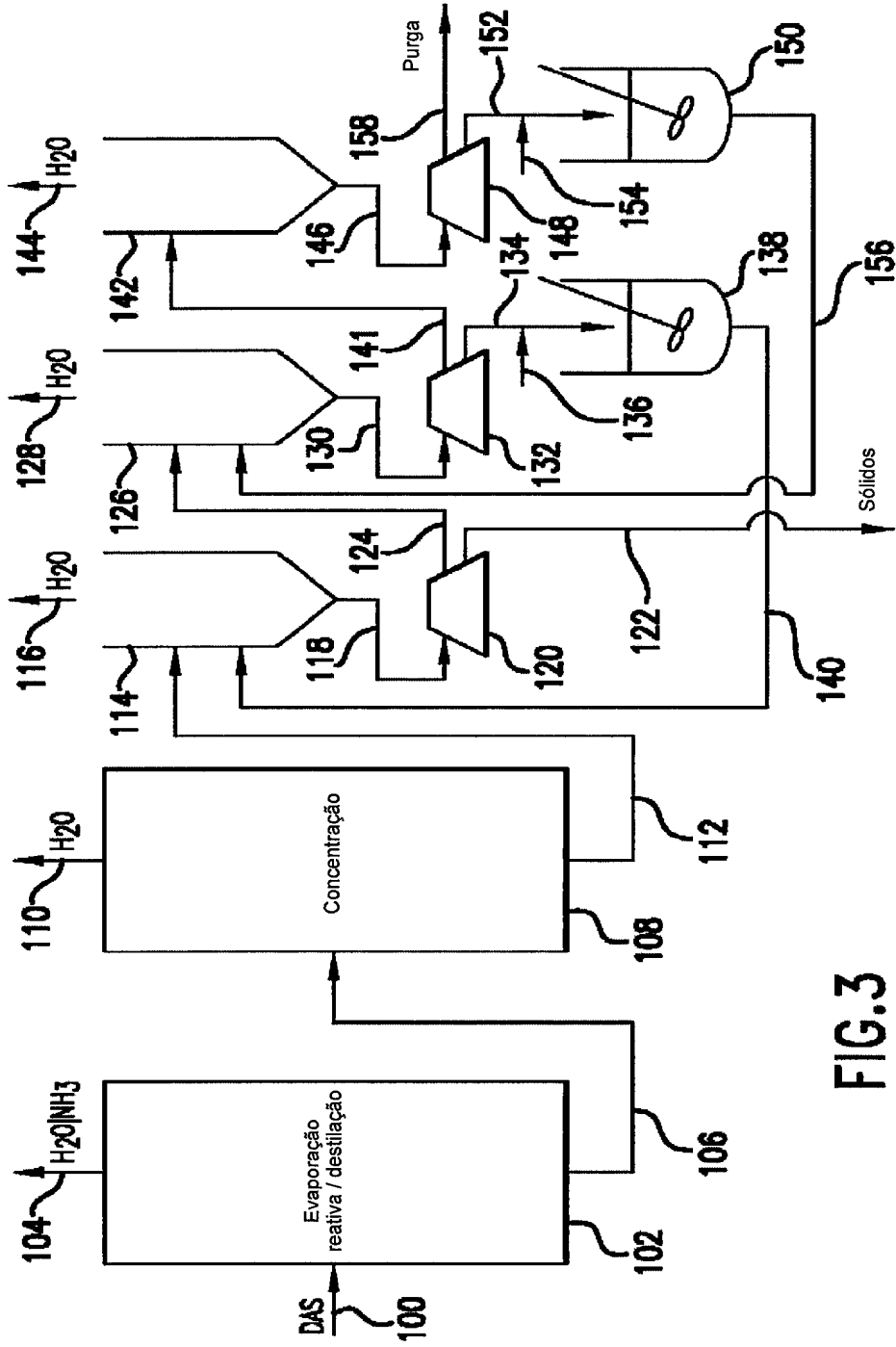


FIG.3

**RESUMO**

Patente de Invenção: **"PROCESSOS PARA PRODUZIR ADIPATO DE MONOAMÔNIO A PARTIR DE CALDOS DE FERMENTAÇÃO CONTENDO ADIPATO DE DIAMÔNIO, ADIPATO DE MONOAMÔNIO E/OU ÁCIDO ADÍPICO, E CONVERSÃO DE ADIPATO DE MONOAMÔNIO EM ÁCIDO ADÍPICO"**.

A presente invenção refere-se a um processo para preparar MAA a partir de um caldo de fermentação contendo DAA clarificado que inclui (a) destilar o caldo para formar uma sobrecarga que inclui água e amônia, e um resíduo líquido que inclui MAA, pelo menos algum DAA, e pelo menos cerca de 20% em peso água, (b) resfriar o resíduo a uma temperatura suficiente para fazer com que os resíduos se separem em uma porção líquida contendo DAA em contato com uma porção sólida contendo MAA, que é substancialmente livre de DAA, (c) separar a porção sólida da porção líquida, e (d) recuperar a porção sólida.