(19) UA (11) 59 475 (13) C2

(51)МПК [7] C 07C 319/20, 323/60, 323/58, C 12P 13/12

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001063752, 29.10.1999

(24) Дата начала действия патента: 15.09.2003

(30) Приоритет: 06.11.1998 FR 98/14000

(46) Дата публикации: 15.09.2003

(86) Заявка PCT:
PCT/FR99/02650, 19991029

(72) Изобретатель:
Посенбланк Херве, FR,
Фавр-Бюлль Оливье, FR,
Грос Жорж, FR

(73) Патентовладелец:
АВЕНТИС АНИМАЛЬ НЬЮТРИСЬОН С.А., FR

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МЕТИОНИНА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение касается способа получения аминоамида метионина. Оно касается также получения метионина без побочного образования солей, исходя из водного раствора, который содержит по сути аминонитрил метионина, путем получения аминоамида во время первой стадии, за которой идут две дополнительные стадии.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 9, 15.09.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 59475 C2

UA 59475 C2

(19) **UA** (11) **59 475** (13) **C2**

(51) Int. Cl.[7] **C 07C 319/20, 323/60, 323/58, C 12P 13/12**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 2001063752, 29.10.1999

(24) Effective date for property rights: 15.09.2003

(30) Priority: 06.11.1998 FR 98/14000

(46) Publication date: 15.09.2003

(86) PCT application:
PCT/FR99/02650, 19991029

(72) Inventor:
PONCEBLANC Herve, FR,
Favre-Bulle Olivier, FR,
GROS Georges, FR

(73) Proprietor:
AVENTIS ANIMALE NUTRITION S.A, FR

(54) A PROCESS FOR PRODUCING METHIONINE

(57) Abstract:

This invention concerns a process for preparing methionine aminoamide. It also concerns preparing methionine without co-production of salts from an aqueous solution containing essentially methionine aminonitrile at the first stage followed by two additional stages.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 9, 15.09.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 59475 C2

UA 59475 C2

(19) **UA** (11) **59 475** (13) **C2**

(51)МПК [7] **C 07C 319/20, 323/60, 323/58, C 12P 13/12**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001063752, 29.10.1999

(24) Дата набуття чинності: 15.09.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 06.11.1998 FR 98/14000

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.09.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/FR99/02650, 19991029

(72) Винахідник(и):
Посенбланк Херве , FR,
Фавр-Бюлль Олів'є , FR,
Грос Жорж , FR

(73) Власник(и):
АВЕНТІС АНІМАЛЬ НЬЮТРІСЬОН С.А., FR

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ МЕТІОНІНУ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується способу одержання аміноаміду метіоніну. Він стосується також одержання метіоніну без побічного утворення солей, виходячи з водного розчину, який містить по суті амінонітрил метіоніну, шляхом одержання аміноаміду під час першої стадії, за якою ідуть дві додаткові стадії.

UA 59475 C2

UA 59475 C2

Опис винаходу

Цей винахід стосується способу одержання аміноаміду метіоніну. Він стосується також одержання метіоніну без побічного утворення солей, виходячи з водного розчину, що містить по суті амінонітрил метіоніну (або 2-аміно-4-метилтіобутиронітрил, позначений як AMTBN), шляхом одержання на першій стадії аміноаміду, за якою ідуть дві додаткові стадії.

Спосіб одержання аміноаміду метіоніну (або 2-аміно-4-метилтіобутираміду, позначеного як AMTBM) полягає в гідратації амінонітрилу метіоніну в присутності каталізатора кетонного типу і основної смоли в OH-формі. Ця гідратація дає можливість одержувати розчин, який містить аміноамід метіоніну, повністю позбавлений неорганічних солей.

Спосіб одержання метіоніну являє собою трьохстадійний спосіб, першою стадією якого є вищезазначена стадія:

амінонітрил піддають гідратації до утворення аміноаміду метіоніну в присутності каталізатора кетонного типу і основної смоли в OH-формі;

аміноамід метіоніну піддають гідролізу до утворення амонійметіонінату різними можливими шляхами:

хімічним шляхом при гомогенному каталізі, таким як, наприклад, гідроліз за допомогою гідроксиду амонію;

хімічним шляхом при гетерогенному каталізі, таким як, наприклад, гідроліз, що каталізується оксидами;

ферментативним шляхом;

нарешті, метіонін рекуперують, виходячи з амонійметіонінату, після видалення аміаку шляхом відгонки.

Відомо, наприклад, згідно з Європейськими патентами 84470 або 168282, що гідратація амінонітрилу може здійснюватись на прищепленій полімерній смолі з групами кетонного типу (-(C=O)-) в присутності гідроксил-іонів. Здійснення такого способу, при якому використовують сильну основу, яка є похідною лужного металу (гідроксид натрію, гідроксид калію...), для одержання необхідних для каталізу гідроксид-іонів, призводить до одержання аміноаміду, забрудненого відповідним лужним металом.

З іншого боку, наприклад, згідно з Європейським патентом 228938, відоме одержання метіоніну із аміноаміду метіоніну при використанні сильної основи (наприклад, гідроксиду натрію або іншої основи, яка е похідною лужного металу) для реалізації лужного гідролізу аміду. Здійснення такого способу призводить, під час підкислення метіонінату лужного металу, що утворюється за рахунок сильної неорганічної (сірчаної або соляної) кислоти, до побічного утворення неорганічної солі: сульфату чи хлориду відповідного лужного металу.

Удвох вищезазначених способах використання сильної основи, яка є похідною лужного металу, як каталізатора гідратації амінонітрилу і/або як реагенту для гідролізу аміду призводить до побічного утворення неорганічної солі: сульфату чи хлориду відповідного лужного металу, яку потім потрібно відділяти від метіоніну, що часто пов'язано з великими труднощами при використанні дорогих способів кристалізації, фільтрування, послідовних концентрувань маточних розчинів.

Спосіб за винаходом дає можливість уникати використання основи, яка є похідною лужного металу і, таким чином, співіснування в одному і тому ж потоці метіоніну та неорганічної солі, яку потім необхідно відділяти, як описано вище.

Таким чином, спосіб за винаходом дає можливість одержувати потік метіоніну, який не має неорганічної солі.

Амінонітрил метіоніну (або 2-аміно-4-метилтіобутиронітрил) можна одержати шляхом взаємодії гідроксиду амонію з відповідним ціангідрином або будь-яким іншим засобом, який не призводить до утворення солі в середовищі.

Нарешті, запропонований у винаході спосіб одержання аміду при використанні смоли в OH-формі дозволяє під час контакту з цією смолою видаляти залишкові ціаніди/нітрили, які можуть бути при виході із процесу синтезу амінонітрилу і які є згубними у випадку ферментативного гідролізу аміноаміду до утворення амонійметіонінату і, крім того, присутності яких потрібно уникати у кінцевому продукті.

Для каталізованої гідратації амінонітрилу до утворення аміноаміду смоли вибирають, зокрема, серед основних смол в OH-формі, таких як смоли, що випускаються фірмою ROHM and HAAS під маркою Ambersep 900 OH, або фірмою FLUKA.

Після тривалого використання смолу при необхідності регенерують шляхом обробки в середовищі, яке містить натрій. Регенерацію здійснюють переважно за допомогою розчину гідроксиду натрію з масовою концентрацією принаймні 4% NaOH і відповідно до кількості NaOH 80-150г/літр смоли.

Даний винахід стосується також промислового способу одержання метіоніну. За цим способом метилтіопропіоновий альдегід приводять у взаємодію з ціаністоводневою кислотою в присутності основного каталізатора або буфера, який дає можливість підтримувати pH-значеня розчину в межах від 5,5 до 7,5, причому серед цих каталізаторів можна назвати: третичні аміни, зокрема, триетиламін або піридин, або цитратний буфер. Ціаністоводневу кислоту використовують або у чистому вигляді, або у вигляді суміші з газами, що утворюються при її синтезі, такими як азот, діоксид вуглецю, монооксид вуглецю, вода і метан, зокрема, після видалення аміаку. Реакцію проводять переважно при кімнатній температурі і в присутності еквімолярних кількостей кожного із реагентів або злегка підвищених відносно стехіометрії кількостей ціаністоводневої кислоти , як, наприклад, приблизно в 5%-ному надлишку відносно стехіометрії. Реакцію можна здійснювати в реакторі з перемішуванням або в трубчатому реакторі, її також можна проводити в газорідинному контактному пристрої для забезпечення можливості протікання реактивної абсорбції, причому це краще тоді, коли використовують газоподібний ціаністий водень.

Після закінчення стадії ціанування одержують водний розчин 2-гідрокси-4-метилтіобутиронітрилу,

UA 59475 C2

UA 59475 C2

позначеного як HMTBN (101). Цей розчин приводять у контакт з аміаком (102) або із сумішшю аміак/вода. Молярна кількість аміаку, що використовується, відносно HMTBN становить переважно від 4 до 7, причому точно вказані вище кількості описані в патенті ФРГ 2645544. Аміак використовують в чистому стані або у вигляді водного розчину, причому водний розчин аміаку використовують переважно в концентрації вище 25мас.%, а краще в концентрації вище 60мас.%. Найкраще використовувати чистий аміак. Температура реакції переважно становить 40-80°C, краще 55-70°C. Реакцію проводять переважно в реакторі з перемішуванням або в трубчатому реакторі (A) з витіканням, зокрема, поршневого типу. Після закінчення реакції одержують водний розчин 2-аміно-4-метилтіобутиронітрилу (106).

Після закінчення реакції надлишок аміаку видаляють або відділяють шляхом розширення типу одноразового рівноважного випаровування або шляхом транспортування (виносу) за допомогою інертного газу, такого як, наприклад, азот, водяна пара, в колоні (B). Температура середовища під час стадії відділення становить нижче 60°C і переважно знаходиться в межах 15-50°C. Рекуперований аміак (109), який виходить із головної частини колони (B), потім абсорбують в абсорбері (C). Одержаний розчин гідроксиду амонію (415/422) після цього піддають дистиляції (D). Одержаний газоподібний аміак, який виходить із головної частини дистиляційної колони (423), конденсують в (E), потім, після можливого додавання аміаку (426), переважно знову інжектують у вигляді потоку (427) в реактор для синтезу амінонітрилу. Потік аміаку (427), що рециркулює і якого вводять в реактор для синтезу амінонітрилу, містить переважно менше, ніж 5мас.% ацетону.

Суміш (424) із нижньої частини дистиляційної колони (D), яка містить воду, ацетон та аміак, розділяють на два потоки (205) та (410). Менший потік (205) повертають в процес синтезу аміноаміду, а більший потік (410) направляють в абсорбер (C).

Амінонітрил, що міститься в потоці (110), який одержується із нижньої частини колони (B) і який містить ще, зокрема, 0,1-1,5моль залишкового аміаку на моль амінонітрилу, піддають гідратації в реакторі (F) в присутності кетону (202 і 205) шляхом введення в контакт з іонообмінною смолою в OH-формі.

Із кетонів використовують переважно ацетон. Гідратацію амінонітрилу здійснюють в присутності 0,1-1,0, краще 0,2-0,6 еквівалента ацетону на моль AMTBN. Гідратацію проводять, зокрема, в присутності такої кількості основної смоли, при якій число гідроксидного еквівалента становить, зокрема, 0,1-1,0, краще 0,15-0,50 еквівалента на моль AMTBN. Температуру реакції встановлюють переважно в діапазоні 10-40°C, а ще краще 15-25°C. Реакція може здійснюватись безперервно, періодично або напівбезперервно в системі типу реактора з перемішуванням або трубчатого реактора або, нарешті, в колоні, що містить основну смолу.

Після закінчення реакції одержують водний розчин (208), який містить аміноамід метіоніну, гідроксид амонію, ацетон, воду і різні органічні сполуки, такі, як для відома, але не вичерпуючі, метіонін або імідазолідінон.

Одержану суміш (208) піддають, зокрема, дистиляції в колоні (G). Потік (211), що виходить із головної частини колони, піддають конденсації в конденсаторі (H) з метою рекуперації ацетону, який містить невелику кількість аміаку (212). Цей потік рециркулюють в процес синтезу аміноаміду. Потік (213), який не конденсується і містить по суті аміак, направляють в абсорбер (C).

Водну суміш (214), що знаходиться в нижній частині дистиляційної колони, яка після видалення ацетону містить по суті аміноамід метіоніну і різні органічні сполуки, розбавляють (303), потім направляють в зону гідролізу аміноаміду (1).

Цей гідроліз можна реалізувати одним із трьох таких шляхів:

хімічним шляхом при гомогенному каталізі: гідроліз за допомогою гідроксиду амонію.

Згідно з найкращим варіантом здійснення винаходу використовують переважно молярне співвідношення MH_3/AMTBM, яке становить 2-25моль/моль. Також використовують концентрацію субстрата AMTBM, яка становить переважно 0,05-1,0моль/кг. В тому, що стосується умов здійснення винаходу, краще використовують температуру 100-180°C;

хімічним шляхом при гетерогенному каталізі.

Цей гідроліз каталізують, зокрема, за допомогою одного із таких оксидів: TiO_2, TiO_2/Al_2O_3, Nb_2O_5, Nb_2O_5-Al_2O_3, ZnO, ZrO_2, і гетерополікислот. Реакцію проводять переважно при кипінні реакційного середовища (приблизно 100°C), при атмосферному тиску і безперервному барботуванні азоту для видалення аміаку, що виділяється. Концентрація субстрату AMTBM в реакційному середовищі, згідно з найкращим варіантом втілення винаходу, становить 0,1-2,0моль/кг і масове співвідношення каталізатор/субстрат становить 0,5-1,5.

Цей останній шлях є особливо вигідним порівняно із способами, описаними в патентах Японії 03093753, 03093754, 03093755 та 03093756, оскільки:

він дозволяє здійснювати реакцію при більш низьких температурі та тиску, що, в свою чергу, дає можливість уникати термічної деструкції реагентів та продуктів;

він дозволяє прямо рекуперувати (при нагріванні) метіонін у вигляді кислоти, без іншої форми підкислення, і, таким чином, без витрат неорганічної кислоти. Полегшено розділення твердого каталізатора і солюбілізованого при нагріванні метіоніну;

ферментативним шляхом за допомогою амідази.

Цю амідазу вибирають серед амідаз Rhodococcus 1BN 20 або Brevibacterium R312. Можна використовувати генетичну інформацію, яка кодує амідазу, і експресувати її в мікроорганізмі-господарі. Мікроорганізм-господаря вибирають, зокрема, серед Escherichia coli або члена роду Corynebacterium. Цей біологічний матеріал, який експресує активну амідазу, переважно імобілізований.

Потік (305), який виходить із зони гідролізу аміду, обробляють в колоні (J) шляхом розділення за допомогою інертного газу (306), такого, як вибраний, наприклад, серед азоту або водяної пари, в колоні, температуру якої регулюють потоком різних газів, що входить. В цій колоні тиск підтримують переважно в

UA 59475 C2

UA 59475 C2

діапазоні 10^5-2-10^5 Па. Із головної частини колони (J) рекуперують аміак і частину води (308), які направляють в абсорбер (C).

Суміш із нижньої частини колони (J), яка містить водний розчин метіоніну (311) без аміаку, концентрують в (K) аж до одержання дуже концентрованої кашиці, яку транспортують в процес фільтрації або в будь-яку іншу систему для розділення (L), де її можна повністю висушити аж до порошкового стану.

Наступні приклади пояснюють здійснення способу за даним винаходом.

Приклад 1.

Послідовність перетворення HMTBN →AMTBN→AMTBM з гідратацією AMTBN при використанні основної смоли Ambersep 900H фірми Rohm et Haas і дегазацією при температурі 67°C (дослід AYP 031).

Приклад 1.1.

Одержання амінонітрилу метіоніну

Завантажують 72г готового розчину гідроксиду амонію Rectapur (30%мас./мас.), або 1270ммоль NH_3, в реактор-автоклав із нержавіючої сталі з подвійною рубахою, який має у своєму складі перегородки і магнітну мішалку. Після закриття реактора розчин нагрівають до температури 67°C опосередковано через подвійну рубаху. Тиск стабілізується при значенні 4 абсолютних бара.

В металеву крапельну лійку завантажують 42г 78,5%мас./мас. розчину HMTBN у воді, або 251ммоль HMTBN.

Вміст металевої лійки швидко вводять в автоклав під тиском завдяки протитиску 6 бар азоту.

Суміш перемішують впродовж 15 хвилин при температурі 67°C і тиску 6 бар.

Потім середовище негайно дегазують при температурі 67°C.

Після відкриття реактора середовище з кінцевою масою 98,6г негайно переносять у заздалегідь охолоджену до температури 10°C колбу Ерленмейера.

Дослід повторюють вдруге, використовуючи ті ж кількості. У цьому випадку рекуперують друге реакційне середовище масою 100,4г.

Потім обидва реакційні середовища змішують і перемішують при температурі 10°C, одержуючи емульсію. Після цього емульсію переносять у ділильну лійку.

В результаті одержують верхню (світло-жовту) водну фазу масою 165,7г і нижню (темно-жовту) органічну фазу масою 31,7г.

Хроматографічний аналіз двох фаз дає можливість визначити:

177ммоль 2-аміно(4-метилтіо)бутиронітрилу (AMTBN) в органічній фазі;

295ммоль AMTBN у водній фазі.

Загальний вихід рекуперації AMTBN по відношенню до введеного HMTBN становить 94%.

Приклад 1.2.

Одержання аміноаміду метіоніну

В скляний реактор з перемішуванням ємністю 1л, обладнаний турбіною Rushton і перегородками, завантажують 60г основної смоли Ambersep 900H фірми Rohm et Haas з 1,5 міліеквівалентами OH/г (або 90ммоль еквівалента OH, і, таким чином, 0,19моль основи/моль AMTBN) і 65г води.

Суспензію перемішують при постійній температурі 12°C.

В цю суспензію вводять сукупність двох фаз, одержаних в прикладі 1.1. (або 472ммоль AMTBN), а також 13,9г ацетону (або 239,6ммоль і, таким чином, 0,51моль ацетону/моль AMTBN), при перемішуванні зі швидкістю 500об/хв. Температуру суміші доводять до 20°C і підтримують при цьому значенні.

Після перемішування впродовж двох годин хроматографічний аналіз показує, що прореагувала вся кількість AMTBN.

Середовище витримують при перемішуванні в цілому впродовж 5 годин, потім фільтрують. Фільтрат випаровують у вакуумі при температурі 45°C.

Одержана в'язка рідина жовтого кольору стверджується при кімнатній температурі за 30 хвилин. Тоді рекуперують загальну масу 61,9г цієї твердої речовини.

ЯМР-аналіз одержаної твердої речовини показує молярну чистоту: 96% аміноаміду, 2% імідазолідінону, 0,5% метіоніну і 1,5% різних органічних сполук.

Аналіз води методом Карла-Фішера дає масовий вміст води 1,4% в розрахунку на рекуперовану тверду речовину.

Хроматографічний аналіз тієї ж самої твердої речовини дає масовий вміст: 93% аміноаміду, 3% імідазолідінону і 0,5% метіоніну та різних органічних сполук.

Виходи рекуперації подальших продуктів по відношенню до введеного під час другої стадії AMTBN становлять: 82,3% аміноаміду, 2,1% імідазолідінону і 0,4% метіоніну.

Приклад 2.

Послідовність перетворення HMTBN →AMTBN→AMTBM з гідратацією AMTBN при використанні основної смоли Ambersep 900H фірми Rohm et Haas і дегазацією при температурі 33°C (дослід AYP 035).

Приклад 2.1.

Одержання амінонітрилу метіоніну.

Завантажують 58,6г 78,8%мас./мас. розчину HMTBN у воді, або 352ммоль HMTBN, в реактор-автоклав із нержавіючої сталі з подвійною рубахою, який має у своєму складі перегородки і магнітну мішалку. Після закриття реактора розчин нагрівають до температури 51,5°C через посередництво подвійної рубахи і термостатованої бані.

В металеву крапельну лійку, яка знаходиться у сухому льоді і яку заздалегідь вакуумують, вводять із балону 30,8 г газоподібного аміаку (або 1812ммоль NH_3).

UA 59475 C2

UA 59475 C2

Вміст металевої лійки швидко вводять в автоклав під тиском завдяки протитиску 10 бар азоту.

Температуру суміші, яку перемішують, встановлюють і підтримують при 67°С за допомогою термостатованої бані. Суміш перемішують впродовж 10 хвилин при тиску 12 абсолютних бар.

Потім закритий реактор охолоджують до температури 33°С за 30 хвилин, причому тиск знижується до 7 абсолютних бар, після чого дегазують.

Після відкриття реактора середовище масою 74,3г негайно охолоджують до температури 10°С і переносять в ділильну лійку.

Одержують верхню (світло-жовту) водну фазу масою 19,79г і нижню (темно-жовту) органічну фазу масою 52,09г.

Хроматографічний аналіз двох фаз дає можливість визначити:

319,5ммоль AMTBN в органічній фазі;

32,6ммоль AMTBN у водній фазі.

Загальний вихід рекуперації AMTBN по відношенню до введеного HMTBN становить 100%.

Приклад 2.2.

Одержання аміноаміду метіоніну

В скляний реактор з перемішуванням ємністю 1л, обладнаний турбіною Rushton і перегородками, завантажують 41,9г основної смоли Ambersep 900H фірми Rohm et Haas з 1,5 міліеквівалентами OH/г (або 62,9ммоль еквівалента OH) і 88,2г води.

Суспензію перемішують при постійній температурі 15°С.

В цю суспензію вводять 62,5г суміші двох фаз, одержаних в прикладі 2.1. (або 306ммоль AMTBN), а також 9,2г ацетону (або 158,6ммоль), при перемішуванні зі швидкістю 360об/хв. Температуру суміші доводять до 20°С і підтримують при цьому значенні впродовж 3 годин.

Потім середовище фільтрують. Фільтрат випарюють у вакуумі (1 мм Нд) при температурі 30°С.

Одержана в'язка рідина жовтого кольору стверджується при кімнатній температурі. Тоді рекуперують загальну масу 43,8г цієї твердої речовини.

Хроматографічний аналіз тієї ж самої твердої речовини дає масовий вміст: 78% аміноаміду, 11% імідазолідінону і 3% метіоніну і різних органічних сполук.

Виходи рекуперації подальших продуктів по відношенню до введеного під час другої стадії AMTBN становлять: 75,3% аміноаміду, 10,6% імідазолідінону та 2,9% метіоніну.

Приклад 3

Гідроліз AMTBM за допомогою гідроксиду амонію (дослід AYP 036)

Завантажують 52г готового розчину гідроксиду амонію Rectapur (30% мас./мас.), або 918ммоль $NH_{3)}$ в реактор-автоклав із нержавіючої сталі з подвійною рубахою , який має у своєму складі перегородки і магнітну мішалку. Після закриття реактора розчин нагрівають до температури 134°С через посередництво подвійної рубахи, при перемішуванні.

В металеву крапельну лійку завантажують 27,2г розчину AMTBM з концентрацією 1,4моль/кг, який одержують шляхом змішування 7,3г одержаного в прикладі 2.2 аміноаміду (або 38,4ммоль AMTBM) і 19,9г води.

Вміст металевої лійки швидко вводять в автоклав під тиском завдяки протитиску 20 бар азоту. Одержана таким чином суміш містить 0,49моль/кг AMTBM. Потім її перемішують при температурі 150°С під тиском.

Після протікання реакції впродовж 1 години 30 хвилин досягають виходу метіоніну 53% (розрахованого по відношенню до AMTBM і початкового імідазолідінону).

Після протікання реакції впродовж 7 годин таким же чином досягають виходу метіоніну 81%.

Приклад 4.

Гідроліз AMTBM за допомогою гідроксиду амонію (дослід AYP 038) У цьому прикладі застосовують ту ж методику, що і в прикладі 3, використовуючи:

88,8г суміші, утвореної 22,8г готового розчину гідроксиду амонію Rectapur (30%мас./мас.), або 402ммоль NH_3, і 66,0г води;

23,7г розчину AMTBM з концентрацією 0,7 моль/кг, який одержують шляхом змішування 3,2г одержаного в прикладі 2.2 аміноаміду (або 16,8ммоль AMTBM) і 20,5г води. Одержана суміш містить 0,15моль/кг AMTBM

Після протікання реакції впродовж 1 години ЗО хвилин при температурі 150°С досягають виходу метіоніну 72% (розрахованого по відношенню до AMTBM і початкового імідазолідінону).

Після протікання реакції впродовж 7 годин таким же чином досягають кількісного виходу метіоніну.

Приклад 5.

Гідроліз AMTBM при використанні каталізатора TiO_2 (дослід ASE 065)

У скляний реактор з подвійною рубахою завантажують 66,2г води та 7,98г заздалегідь подрібненого каталізатора TiO_2. Єдиний вихід із реактора з'єднаний з рядом барботерів, які містять розбавлену сірчану (2%мас./мас.) кислоту.

Суспензію, яка міститься в реакторі, перемішують і нагрівають до температури 94°С при циркуляції азоту.

Водний розчин AMTBM з концентрацією 1,35моль/кг, який одержують шляхом змішування 10г сирого аміноаміду, одержаного в прикладі 2.2 (або 52,6ммюль AMTBM), і 29,02г води, вводять в реактор за допомогою насосу.

Одержаний таким чином в реакторі розчин містить 0,5моль/кг AMTBM. Після протікання реакції впродовж 30 хвилин конверсія аміноаміду є повною. Одержаний вихід метіоніну становить 85%.

Приклад 6.

Гідроліз AMTBM при використанні каталізатора TiO_2/Al_2O_3 (дослід ASE 064)

UA 59475 C2

UA 59475 C2

У цьому прикладі застосовують ту ж саму методику, що і в прикладі 5, використовуючи:

8,0г каталізатора TiO_2/Al_2O_3 з 3мас.% Ti;

10,94г одержаного в прикладі 2.2 сирого аміду (або 57,6ммоль АМТВМ) і в цілому 92,7г води.

Одержаний таким чином в реакторі розчин містить 0,56моль/кг АМТВМ, Після протікання реакції впродовж 7 годин конверсія аміноаміду становить приблизно 52%. Одержаний вихід метіоніну становить приблизно 30%.

Приклад 7.

Ферментативний гідроліз АМТВМ за допомогою Corynebacterium glutamicum pYG822 (дослід GF 571 і 590)

Штамм Corynebacterium glutamicum pYG822, описаний в патенті Франції 9014853 (28.11.90), експресує амідазу Rhodococcus IBN 20. Corynebacterium культивують впродовж 24 годин при температурі 30°С в 1л середовища, яке містить 10г триптону, 5г дріжджового екстракту, 5г NaCl і 20мг канаміцину. Клітинний осад рекуперують шляхом центрифугування. В реактор завантажують клітинний осад, 0,1л 100мМ фосфатного буферу, pH 7,0, і 2,2г одержаного в прикладі 2.2 АМТВМ. Після протікання реакції впродовж 6 годин при температурі 35°С конверсія аміноаміду становить 100%. Вихід метіоніну становить 100%.

Приклад 8.

Ферментативний гідроліз АМТВМ за допомогою Escherichia coli pXL1751 (дослід GF 584)

Штамм Escherichia coli pXL1751, описаний в Європейському патенті 433117 (91-179908B), експресує амідазу Brevibacterium R312. E.coli культивують впродовж 24 годин при температурі 37°С в 1л середовища M9 (DIFCO), яке містить 4г cas-амінокислот, 5г дріжджового екстракту і 100мг ампіциліну. Клітинний осад рекуперують шляхом центрифугування. В реактор завантажують клітинний осад, 0,1л 100мМ фосфатного буферу, pH 7,0, і 2,2г одержаного в прикладі 2.2 АМТВМ. Після протікання реакції впродовж 6 годин при температурі 35°С конверсія аміноаміду становить 100%. Вихід метіоніну становить 100%.

Порівняльний приклад 1.

Гідроліз АМТВМ при використанні Al_2O_3 (дослід ASE 063) В цьому прикладі застосовують ту ж саму методику, що і в прикладі 5, використовуючи:

8,4г каталізатора Al_2O_3 у вигляді кульок;

10,95г одержаного в прикладі 2.2 сирого аміду (або 57,6ммоль АМТВМ) і в цілому 108г води.

Одержаний таким чином в реакторі розчин містить 0,48моль/кг АМТВМ. Після протікання реакції впродовж 7 годин конверсія аміноаміду і вихід метіоніну практично нульові.

Формула винаходу

1. Спосіб одержання аміноаміду метіоніну (або 2-аміно-4-метилтіо-бутираміду), який **відрізняється** тим, що амінонітрил метіоніну піддають гідратації в присутності каталізатора кетонного типу та основної солі в ОН-формі.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що використаним кетоном є ацетон.

3. Спосіб за пп. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що молярна кількість ацетону, використана по відношенню до амінонітрилу, становить 0,2-6,0.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що кількість основної солі, використаної по відношенню до амінонітрилу, становить 0,10-1,0 гідроксидного еквівалента, а краще 0,15-0,5 еквівалента.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що температура реакції становить 10-40°С, а краще 5-25°С.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять безперервно, періодично або напівбезперервно.

7. Спосіб одержання метіоніну, який **відрізняється** тим, що в першій стадії амінонітрил метіоніну піддають гідратації до утворення аміноаміду метіоніну в присутності каталізатора кетонного типу і основної смоли в ОН-формі, в другій стадії аміноамід метіоніну піддають гідролізу до утворення амонійметіонінату хімічним шляхом при гомогенному каталізі, хімічним шляхом при гетерогенному каталізі або ферментативним шляхом, в третій стадії метіонін рекуперують із амонійметіонінату, після видалення аміаку.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що гідроліз аміноаміду метіоніну здійснюють хімічним шляхом при гомогенному каталізі в присутності гідроксиду амонію.

9. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що гідроліз аміноаміду метіоніну здійснюють хімічним шляхом при гетерогенному каталізі в присутності оксидів металів або гетерополікислот.

10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що оксиди металів вибирають з діоксиду титану, оксиду цинку, суміші діоксиду титану і пентоксиду ніобію, діоксиду цирконію і пентоксиду ніобію.

11. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що гідроліз аміноаміду метіоніну здійснюють ферментативним шляхом при гетерогенному каталізі в присутності амідази.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що амідаза походить із мікроорганізмів Rhodococcus або Brevibacterium.

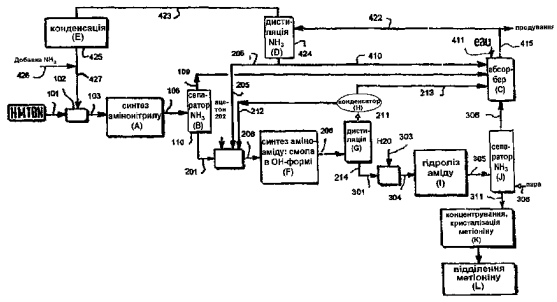
13. Спосіб за пп. 11 або 12, який **відрізняється** тим, що використовують генетичну інформацію, яка кодує амідазу, яку експресують в мікроорганізмі-хазяїні.

14. Спосіб за одним з пп.11-13, який **відрізняється** тим, що мікроорганізм-хазяїн вибирають з Escherichia coli або роду Corynebacterium.

15. Спосіб за одним з пп.11-14, який **відрізняється** тим, що біологічний матеріал, який експресує активну амідазу, є імобілізованим.

UA 59475 C2

UA 59475 C2



Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 9, 15.09.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 59475 C2

UA 59475 C2