

DESCRIPTION

TITRE : Procédé de fabrication catalytique d'un analogue de la méthionine

L'invention porte sur une amélioration d'un procédé de fabrication de l'acide 2-hydroxy-4-méthylthiobutyrique, un analogue de la méthionine, ou de son correspondant sélénié, l'acide 2-hydroxy-4-méthylsélénobutyrique, à partir du 2-hydroxy-4-méthylthiobutyronitrile ou du 2-hydroxy-4-méthylsélénobutyronitrile, respectivement.

L'acide 2-hydroxy-4-méthylthiobutyrique (HMTBA), qui est l'analogue hydroxy de la méthionine, ses sels, ses chélates, notamment les chélates métalliques (de Zn, Ca, Mn, Mg, Cu, Na...) et ses esters, comme les esters isopropylique et tertiobutylique de l'HMTBA, sont largement utilisés en nutrition animale. Les dérivés séléniés de cet acide, de ces sels, de ces chélates et de ces esters sont eux aussi des constituants d'intérêts majeurs en nutrition animale.

La préparation de l'acide 2-hydroxy-4-méthylthiobutyrique peut être opérée par différents procédés mettant en jeu divers intermédiaires de synthèse, et en particulier le 2-hydroxy-4-méthylthiobutyronitrile (HMTBN) et le 2-hydroxy-4-méthylthiobutyramide (HMTBM).

Le document US2001/0001105A1 décrit un procédé en continu d'une synthèse de l'acide 2-hydroxy-4-méthylthiobutyrique (HMTBA) à partir du 2-hydroxy-4-méthylthiobutyronitrile (HMTBN) selon laquelle, dans une première étape, l'HMTBN est hydrolysé en 2-hydroxy-4-méthylthiobutyramide (HMTBM) en présence d'une solution aqueuse d'un acide minéral tel que l'acide sulfurique, puis, dans une seconde étape, l'HMTBM est hydrolysé en HMTBA. Ce procédé présente l'inconvénient de recourir à des grandes quantités d'acide sulfurique, celui-ci étant généralement employé en excès par rapport à l'HMTBN, entraînant la formation de grandes quantités de co-produits comme le bisulfate d'ammonium, qui doivent être séparées et qui en outre sont difficilement recyclables. Ce procédé nécessite de plus des temps de séjours longs de l'ordre de quelques heures.

On connaît selon le document WO2004/089863A1, un procédé de fabrication du sel d'ammonium de l'HMTBA à partir du précurseur nitrile de l'HMTBA, l'HMTBN, selon lequel l'HMTBN en solution aqueuse, mis en présence d'un catalyseur à base de titane, est converti en une seule étape en sel d'ammonium de l'HMTBA. Cette synthèse conduit aussi à la formation de la méthionine et de l'HMTBM, et les rendements annoncés en sel d'ammonium de l'HMTBA sont de l'ordre de 1%. Ils sont trop insuffisants pour envisager une application de ce procédé à l'échelle industrielle.

La présente invention fournit une alternative aux procédés existants permettant à la fois de s'affranchir de l'utilisation d'acide sulfurique et de combiner les étapes d'hydratation et d'hydrolyse en une seule étape catalysée et de conduire à des rendements en HMTBA ou en son correspondant sélénié, exceptionnellement et inattendument élevés.

Il a été découvert selon l'invention que l'intermédiaire hydroxy-nitrile (HMTBN ou son équivalent sélénié) pouvait être transformé en acide 2-hydroxy-4-méthylthiobutyrique (ou en sélénio-hydroxy-méthionine) en une seule étape, en présence d'au moins un catalyseur et d'un acide faible. L'accessibilité et les performances de cette conversion sont telles que sa transposition à une production industrielle de l'hydroxy-analogue de la méthionine est réalisable. Par rapport aux procédés de synthèse connus et les améliorations mises au point qui pourraient y être apportées mais qui sont insuffisamment bénéfiques pour que les procédés industriels classiques soient modifiés, la présente invention représente une réelle avancée. Des rendements significatifs sont obtenus en des temps très courts et ce procédé permet d'éviter la consommation d'acide sulfurique et la formation de co-produits ou d'intermédiaires de synthèse.

L'invention apporte un procédé de préparation de l'hydroxy-analogue de la méthionine ou l'hydroxy-analogue de la méthionine séléniée par conversion catalytique du 2-hydroxy-4-méthylthiobutyronitrile ou du 2-hydroxy-4-méthylsélénobutyronitrile, respectivement, ladite conversion étant effectuée en présence d'eau et d'au moins un acide faible et un catalyseur comprenant au moins l'un de l'alumine, du dioxyde de titane et de la zircone.

Selon l'invention, le composé hydroxy-nitrile est directement transformé en hydroxy-acide, après conversion du sel d'ammonium de l'hydroxy-acide selon des techniques classiques, sans avoir à recourir à une étape lourde de séparation entraînant un gain économique considérable.

Avant d'exposer l'invention plus en détails, certains termes employés dans le présent texte sont définis.

Le terme hydroxy-acide est utilisé pour désigner indifféremment l'acide 2-hydroxy-4-méthylthiobutyrique ou l'acide 2-hydroxy-4-méthylsélénobutyrique, pris ensemble ou isolément. De même, le terme hydroxy—nitrile se rapporte aussi bien au 2-hydroxy-4-méthylthiobutyronitrile qu'au 2-hydroxy-4-méthylsélénobutyronitrile, pris ensemble ou isolément, et le terme hydroxy-amide concerne le 2-hydroxy-4-méthylthiobutyramide ou le 2-hydroxy-4-méthylsélénobutyramide, pris ensemble ou isolément.

Par acide faible selon l'invention, on entend tout acide organique ou minéral dont la constante pK_a est d'au moins à 1 et d'au plus 10 à 25°C ou tout composé ou tout mélange se comportant ainsi. A titre d'illustration d'un acide organique faible, on peut citer les acides et polyacides carboxyliques, porteurs ou non d'une ou plusieurs fonctions par exemple choisies parmi OH, C=O, tels que l'acide acétique, l'acide formique, et à titre d'illustration d'un acide minéral faible, on peut citer l'acide phosphorique, l'acide dihydrogénophosphate, l'acide fluorhydrique (HF), l'acide hypochloreux (HOCl), l'acide borique (H_3BO_3), l'acide sulfureux (H_2SO_3), l'acide cyanhydrique (HCN).

Le terme catalyseur tel qu'employé renvoie généralement à la phase active du catalyseur, sans exclure le fait que le catalyseur peut être dopé et/ou supporté.

Par alumine, dioxyde de titane et zircone, on entend tous les polymorphes, le cas échéant, de l'oxyde d'aluminium Al_2O_3 , du dioxyde de titane TiO_2 et du dioxyde de zirconium ZrO_2 , respectivement, ces formes étant bien connues de l'homme du métier. Le catalyseur peut aussi être une combinaison par deux, voire par trois, de l'alumine, du dioxyde de titane et de la zircone. Il peut aussi comprendre toute autre entité favorisant sa fonction catalytique.

Les caractéristiques, applications et avantages de l'invention sont ci-après exposés plus en détails, étant entendu que ces caractéristiques peuvent être considérées indépendamment les unes des autres, ou en combinaison, quelle que soit la combinaison.

L'acide faible est de préférence un acide organique possédant un ou plusieurs groupes carboxyliques ou un acide minéral, présentant un pKa d'au moins 1 à 25°C, et de préférence d'au plus 10, mieux encore d'au plus 7 à 25°C. Dans un intérêt pratique, il possède un point d'ébullition inférieur ou égal à 170°C et de préférence inférieur ou égal à 150°C, voire inférieur ou égal à 120°C, afin d'être plus facilement séparé du milieu réactionnel, généralement par distillation. De tels acides utilisables selon l'invention sont notamment choisis parmi l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide butanoïque linéaire ou ramifié, l'acide pentanoïque, l'acide carbonique, l'acide glycolique, l'acide thioacétique, l'acide cyanoacétique, l'acide lactique, l'acide pyruvique, l'acide oxalique, la méthionine ou son équivalent sélénié, ou l'hydroxy-analogue de la méthionine ou son équivalent sélénié. Ces acides peuvent être utilisés seuls ou en un quelconque mélange entre eux. Selon une variante, ils sont choisis parmi l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide butanoïque linéaire ou ramifié, l'acide pentanoïque, l'acide carbonique, l'acide glycolique, l'acide thioacétique, l'acide cyanoacétique, l'acide lactique, l'acide pyruvique et l'acide oxalique. De préférence, les acides utilisés sont l'acide formique, l'acide acétique et/ou l'acide propionique. Selon une autre variante de l'invention, l'acide faible est un acide minéral tel que l'acide phosphorique, l'acide dihydrogénophosphate, utilisés seuls ou en mélange.

Ledit acide faible est ajouté dans un rapport molaire de l'acide faible à l'hydroxy-nitrile de 0,001 à 50, voire de 0,001 à 30 et même de 0,001 à 10 ou encore de 0,001 à 1. En pratique, la concentration molaire de l'acide faible dans le milieu réactionnel varie de 0,05 M à 10 M, préférentiellement de 0,1 M à 2 M et encore plus préférentiellement de 0,2 M à 1 M.

Selon l'invention, le catalyseur est choisi parmi l'alumine, le dioxyde de titane et la zircone ; ce composé constitue au moins la phase active du catalyseur, optionnellement le support. Ainsi, si le catalyseur n'est pas en totalité constitué de l'un ou plusieurs desdits oxydes, il peut comprendre tout autre composé n'affectant pas les performances du catalyseur, voire les renforçant. Dans une variante de l'invention, le catalyseur consiste en l'un desdits oxydes.

Le catalyseur peut être dopé et/ou supporté. Il peut être dopé par tout élément ou composé classiquement utilisé et bien connu de l'homme du métier. A titre d'illustration, le dopage du catalyseur peut être réalisé par un ou plusieurs composés choisis parmi les sulfates (SO_4), les phosphates (PO_4), les tungstates (WO_3), les borates (B_2O_3), les hétéropolyacides
5 répondant à l'une des formules $\text{H}_n\text{X}_m\text{M}_{12}\text{O}_{40}$ et $\text{H}_n\text{X}_2\text{M}_{18}\text{O}_{62}$ dans lesquelles n est un nombre entier ne dépassant de préférence pas 10, X représente Si, Ge, P ou As et M représente Mo ou W, comme l'acide phosphomolybdique de formule $\text{H}_6\text{P}_2\text{Mo}_{15}\text{O}_{62}$, ainsi que tout autre composé dopant apportant de l'acidité au catalyseur. Les composés suivants PO_4 , SO_4 et $\text{H}_6\text{P}_2\text{Mo}_{15}\text{O}_{62}$ sont à privilégier. Si le catalyseur ne consiste pas en alumine, dioxyde de titane et/ou zircone, il
10 peut aussi être supporté par tout autre composé classiquement utilisé et bien connu de l'homme du métier, et en particulier la silice et les silicoaluminates.

Selon l'invention, l'ensemble des catalyseurs solides mentionnés ci-dessus peuvent être sous forme de poudre ou préférentiellement sous forme de billes, extrudés, tablettes, trilobes ou toute autre forme lui permettant d'être utilisé dans un réacteur continu, de type lit fixe ou autres
15 ou en mode batch dans un réacteur ouvert ou sous pression.

Ledit catalyseur a avantageusement une surface spécifique d'au moins $10 \text{ m}^2/\text{g}$. En-dessous de cette limite, les performances du catalyseur chutent rapidement avec notamment un déclin de la sélectivité en hydroxy-acide au profit de celle en hydroxy-amide et une diminution de la conversion de l'hydroxy-nitrile. Cette observation s'applique à l'équivalent sélénié.
20 Avantageusement, la surface spécifique est d'au moins $50 \text{ m}^2/\text{g}$. La limite supérieure de la surface spécifique n'est pas déterminante dans le cadre de l'invention, celle-ci étant imposée par les phases actives disponibles dans le commerce. Les valeurs de surface spécifique indiquées dans le présent texte sont déterminées par la méthode la plus courante soit la physisorption d'azote et calculées par la méthode BET.

25 Dans une mise en œuvre préférée du procédé de l'invention, le catalyseur est présent en une concentration massique de 0,1% à 200% par rapport à la masse d'HMTBN, de préférence de 0,5% à 100% et mieux encore de 1% à 50%.

Selon l'invention, des équipements différents peuvent être envisagés pour réaliser la réaction en batch ou continu : le catalyseur solide dopé ou non peut être immobilisé dans un
30 réacteur sous forme de grains ou d'extrudés ou tout autre forme ou supporté sur une mousse métallique. Le réacteur associé à ce type de catalyseur est préférentiellement un lit fixe tubulaire ou multitubulaire, fonctionnant en mode ruisselant ou noyé isotherme ou adiabatique, ou un réacteur échangeur enduit de catalyseur.

La conversion de l'HMTBN dans le cadre de l'invention est avantageusement effectuée
35 à une température allant de 20°C à 200°C , de préférence de 50°C à 180°C , et mieux encore de 80°C à 170°C . Il a été constaté, sur une période de réaction allant de l'ordre de 10 minutes à 3

heures, qu'à une température inférieure à 20°C, la réaction est fortement ralentie, et qu'à compter de 180°C, plus la température augmente, plus la sélectivité en méthionine et dinitrile et polypeptide de la méthionine s'accroît au détriment de celle en l'acide 2-hydroxy-4-méthylthiobutyrique. C'est sur la plage de 100°C à 180°C, qu'on observe que la sélectivité en hydroxy-acide est la plus élevée.

Dans le cadre de l'invention, les temps de contact entre le mélange réactionnel contenant, l'eau, l'hydroxy-nitrile et l'acide avec le catalyseur vont de 30 secondes à 1h, de préférence de 1 minutes à 30 minutes et encore plus préférentiellement de 2 minutes à 20 minutes.

L'hydroxy-nitrile est généralement en solution aqueuse. Celle-ci peut avoir été préparée en vue de la mise en œuvre du procédé. L'acide faible utilisé dans la réaction peut être ajouté à la solution aqueuse d'hydroxy-nitrile ou ajouté via un mélangeur avant l'entrée dans le réacteur catalytique.

La concentration de l'hydroxy-nitrile peut avoir une influence sur les performances du procédé et notamment lorsqu'elle est trop élevée. Ainsi, selon une variante de l'invention, l'hydroxy-nitrile est en solution aqueuse en une concentration allant de 0,01 M à 10 M, de préférence de 0,05 M à 1 M. On a relevé qu'au-delà de 1 M, si la conversion en hydroxy-nitrile reste forte, la sélectivité en hydrox-acide diminue alors que celles en hydroxy-amide, en dinitrile et même en polypeptide, respectivement, s'élèvent.

L'invention concerne aussi la mise en œuvre du procédé de l'invention en continu. Selon cette variante, le procédé est conduit sous une pression pouvant aller de 1 à 20 bar, de préférence de 2 et 10 bar. Ainsi, l'invention fournit un dispositif comprenant une cuve pour la solution d'hydroxy-nitrile et dans laquelle un acide faible est ajouté. La solution d'hydroxy-acide résultante est pompée vers un réacteur qui comprend le catalyseur et qui est chauffé au moyen d'un manchon ou d'un four à une température de 80 à 180°C. Le milieu réactionnel est soutiré vers un séparateur gaz/liquide duquel les gaz seront retirés et depuis lequel le liquide est traité pour récupérer l'hydroxy-acide. La solution est alors évaporée pour séparer l'excès d'eau utilisé et l'acide faible qui peuvent former un azéotrope ou non, ces composés étant ensuite avantageusement recyclés dans le procédé. Ensuite, la phase contenant l'hydroxy-acide peut subir un stripping pour retirer tout ou partie de l'ammoniaque qui compose le sel d'ammonium de l'hydroxy-acide. Des étapes complémentaires d'électrodialyse ou d'autres technologies connues de l'homme du métier peuvent être envisagées pour récupérer entièrement l'hydroxy-acide sous sa forme acide (acide 2-hydroxy-4-méthylthiobutyrique ou l'acide séléné correspondant) et recycler en totalité l'ammoniaque formé lors de l'hydrolyse de l'intermédiaire HMBTM dans l'étape catalytique. Avantageusement, l'ammoniaque récupéré sera recyclé en amont du procédé de fabrication de l'hydroxy-acide, comme dans la synthèse de l'HCN.

L'invention et ses avantages par rapport à l'art antérieur sont illustrés dans les exemples ci-après, à l'appui des figures suivantes :

[FIG. 1] montre la conversion de l'HMTBN, la sélectivité en HMTBA, la sélectivité en méthionine et la sélectivité en HMTBM, en fonction du temps, d'une réaction selon un procédé de l'invention dans les conditions décrites à l'exemple 1.

[FIG. 2] montre la conversion de l'HMTBN, la sélectivité en HMTBA, la sélectivité en méthionine et la sélectivité en HMTBM, en fonction du temps, d'une réaction selon un procédé de l'invention dans les conditions décrites à l'exemple 2.

Dans la partie expérimentale qui suit :

les exemples 1-6 illustrent diverses variantes d'un procédé de l'invention ;

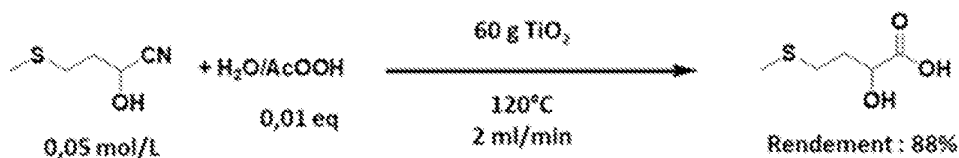
les exemples 7 et 8 illustrent une technique de dopage d'un catalyseur pour obtenir un catalyseur dopé qui peut être utilisé dans un procédé de l'invention, selon une variante telle que celle objet de l'exemple 6 ;

l'exemple 9 illustre une étape de séparation du sel d'hydroxy-acide en hydroxy-acide ; et

les exemples 10 à 15 illustrent des procédés hors invention, à titre comparatif.

Exemple 1 : Préparation de l'HMTBA en présence d'un dioxyde de titane et d'acide acétique, selon l'invention

La réaction d'hydrolyse de l'HMTBN et les conditions dans lesquelles elle est conduite sont décrites dans le schéma ci-dessous.

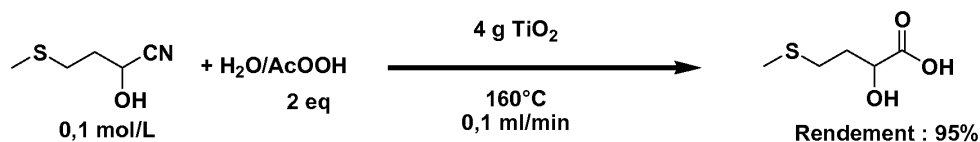


Dans un flacon à vis de 1 litre, on introduit 14,0 g d'HMTBN avec 2000 ml d'H₂O et 60 mg d'acide acétique. La solution est agitée à température ambiante avec un flux d'azote et injectée dans un réacteur tubulaire chauffé à 120°C avec un débit de 0,05 ml/min (temps de contact 24 minutes) et contenant 60 grammes de TiO₂ (anatase, 150 m²/g, Norpro, ST 61120).

La réaction est suivie par HPLC. Le rendement en HMTBA est de 88%.

Exemple 2 : Préparation de l'HMTBA en présence d'un dioxyde de titane et d'acide acétique, selon l'invention

La réaction d'hydrolyse de l'HMTBN et les conditions dans lesquelles elle est conduite sont décrites dans le schéma ci-dessous.



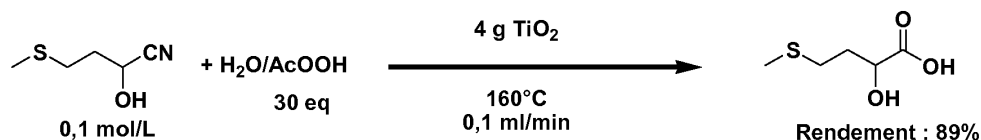
Dans un flacon à vis de 1 litre, on introduit 13,1 g d'HMTBN avec 990 ml d'H₂O et 10 ml d'acide acétique. La solution est agitée à température ambiante avec un flux d'azote, la solution est injectée dans un réacteur tubulaire chauffé à 160°C avec un débit de 0,1 ml/min (temps de contact 10 minutes) et contenant 4 grammes de TiO₂ (anatase, 150 m²/g, Norpro, ST 61120). Le sel d'HMTBA obtenu est converti en HMTBA par strippage de l'ammoniac selon une technique illustrée à l'exemple 9.

La réaction est suivie par HPLC : la conversion de l'HMTBN, la sélectivité en HMTBA, la sélectivité en méthionine et la sélectivité en HMTBM, en fonction du temps sont représentées sur la [FIG. 1].

Le rendement en HMTBA est de 95% et de 5% en méthionine.

Exemple 3 : Préparation de l'HMTBA en présence d'un dioxyde de titane et d'acide acétique, selon l'invention

La réaction d'hydrolyse de l'HMTBN et les conditions dans lesquelles elle est conduite sont décrites dans le schéma ci-dessous.



Dans un flacon à vis de 1 litre on a introduit 13,1 g d'HMTBN avec 800 ml d'H₂O et 200 ml d'acide acétique. La solution est agitée à température ambiante avec un flux d'azote, la solution est injectée dans un réacteur tubulaire chauffé à 160°C avec un débit de 0,1 ml/min (temps de contact 10 minutes). Le réacteur contient 4 grammes de TiO₂ (anatase, 150 m²/g, Norpro, ST 61120). Le sel d'HMTBA obtenu est converti en HMTBA par strippage de l'ammoniac selon une technique illustrée à l'exemple 9.

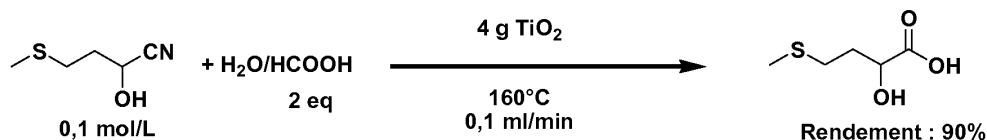
La réaction est suivie par HPLC : la conversion de l'HMTBN, la sélectivité en HMTBA, la sélectivité en méthionine et la sélectivité en HMTBM, en fonction du temps sont représentées sur la [FIG. 2].

Le rendement en HMTBA est de 89% et de 11% en méthionine.

Exemple 4 : Préparation de l'HMTBA en présence d'un dioxyde de titane et d'acide formique, selon l'invention

La réaction d'hydrolyse de l'HMTBN et les conditions dans lesquelles elle est conduite sont décrites dans le schéma ci-dessous.

5



Dans un flacon à vis de 1 litre on a introduit 13,1 g d'HMTBN avec 990 ml d'H₂O et 10 ml d'acide formique. La solution est agitée à température ambiante avec un flux d'azote, la solution est injectée dans un réacteur tubulaire chauffé à 160°C avec un débit de 0,1 ml/min (temps de contact 10 minutes). Le réacteur contient 4 grammes de TiO₂ (anatase, 150 m²/g, Norpro, ST 61120).

La réaction est suivie après 2 heures par HPLC.

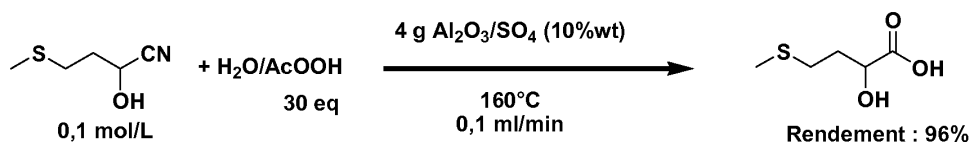
Le sel d'HMTBA obtenu est converti en HMTBA par strippage de l'ammoniac selon une technique illustrée à l'exemple 9.

Le rendement en HMTBA est de 90% et 10% en méthionine.

Exemple 5 : Préparation de l'HMTBA en présence d'une alumine dopée au sulfate et d'acide acétique, selon l'invention

La réaction d'hydrolyse de l'HMTBN et les conditions dans lesquelles elle est conduite sont décrites dans le schéma ci-dessous.

20



Dans un flacon à vis de 1 litre on a introduit 13,1 g d'HMTBN avec 800 ml d'H₂O et 200 ml d'acide acétique. La solution est agitée à température ambiante avec un flux d'azote, la solution est injectée dans un réacteur tubulaire chauffé à 160°C avec un débit de 0,1 ml/min (temps de contact 10 minutes). Le réacteur contient 4 grammes de Al₂O₃ (gamma, 300 m²/g, IFPEN, 33006 GFSA 401, alumine dopée avec 10% en poids de fonction sulfate).

La réaction est suivie après 2 heures par HPLC.

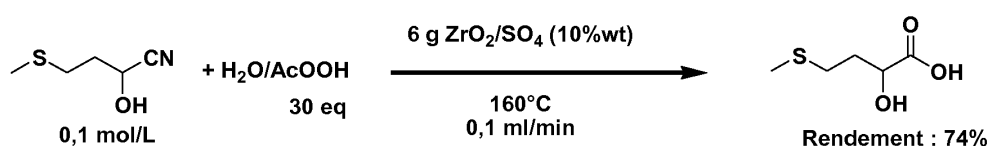
Le sel d'HMTBA obtenu est converti en HMTBA par strippage de l'ammoniac selon une technique illustrée à l'exemple 9.

Le rendement en HMTBA est de 96% et 4% en méthionine.

30

Exemple 6 : Préparation de l'HMTBA en présence d'une zircone et d'acide acétique, selon l'invention

La réaction d'hydrolyse de l'HMTBN et les conditions dans lesquelles elle est conduite
5 sont décrites dans le schéma ci-dessous.



Dans un flacon à vis de 1 litre on a introduit 13,1 g d'HMTBN avec 800 ml d' H_2O et 200 ml d'acide acétique. La solution est agitée à température ambiante avec un flux d'azote, la
10 solution est injectée dans un réacteur tubulaire chauffé à 160°C avec un débit de 0,1 ml/min (temps de contact 10 minutes). Le réacteur contient 6 grammes de ZrO_2 (monoclinique, 100 m^2/g , Norpro, XZ 16075).

La réaction est suivie après 2 heures par HPLC.

Le sel d'HMTBA obtenu est converti en HMTBA par strippage de l'ammoniac selon une
15 technique illustrée à l'exemple 9.

Le rendement en HMTBA est de 74% et 16% en méthionine.

Exemple 7 : Préparation de TiO_2 dopé par 10% poids de sulfate (SO_4) par de l'acide sulfurique.

Dans un ballon d'un litre, on introduit 20 g de TiO_2 (anatase, 150 m^2/g , Norpro, ST 61120)
20 en poudre avec 500 mL d'eau et 2,04 g d'acide sulfurique. La solution est agitée pendant 2 heures à température ambiante, puis l'eau est évaporée. La poudre obtenue est alors séchée à 200°C pendant 3 heures puis elle est calcinée à 700°C sous air pendant 2 heures. Une analyse élémentaire a été réalisée pour doser le soufre, on observe une quantité de soufre de 3,4% en
25 masse de catalyseur, ce qui correspond à une quantité de sulfate de 10% en masse.

Exemple 8 : Préparation de TiO_2 dopé par 10% poids de sulfate (SO_4) par du sulfate d'ammonium

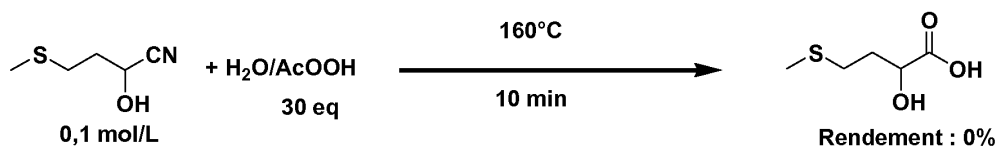
Dans un ballon d'un litre, on introduit 20 g de TiO_2 (anatase, 150 m^2/g , Norpro, ST 61120)
30 en poudre avec 500 mL d'eau et 2,78 g de sulfate d'ammonium. La solution est agitée pendant 2 heures à température ambiante, puis l'eau est évaporée. La poudre obtenue est alors séchée à 200°C pendant 3 heures puis elle est calcinée à 700°C sous air pendant 2 heures. Une analyse élémentaire a été réalisée pour doser le soufre, on observe une quantité de soufre de 3,2% en
masse de catalyseur, ce qui correspond à une quantité de sulfate de 9,8% en masse.

Exemple 9 : Conversion du sel d'ammonium d'HMTBA en HMTBA

La solution de sel d'ammonium d'HMTBA obtenu selon l'invention est concentrée en organiques jusqu'à une teneur en organiques de 87% en poids. La température du milieu évolue de 100 à 130°C (pression atmosphérique). Après cette étape de concentration, la conversion en HMTBA s'élève à 21% (mol). Ensuite, une phase de strippage à la vapeur d'eau est effectuée. L'eau de strippage est introduite sous forme liquide. La teneur en organique est maintenue constante à 87% poids. La température est stationnaire entre 115 et 121°C. Le débit de strippage est compris entre 3,8 et 4,3 ml/min. Après 200 minutes dans ces conditions, on obtient une conversion en HMTBA de 47%. Une nouvelle étape de strippage est effectuée pour conduire à l'HMTBA dans des rendements avoisinants 100%.

Exemple 10 : Préparation de l'HMTBA en présence d'acide acétique, hors invention

La réaction d'hydrolyse de l'HMTBN et les conditions dans lesquelles elle est conduite sont décrites dans le schéma ci-dessous.

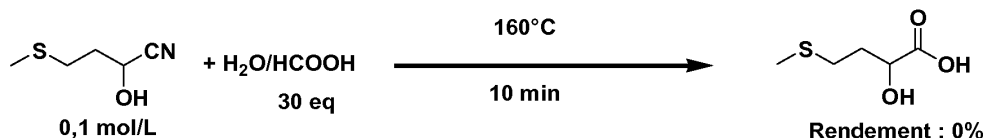


Dans un flacon à vis de 20 ml on a introduit 0,131 g d'HMTBN avec 8 ml d'H₂O et 2 ml d'acide acétique. La solution est agitée à 160°C pendant dix minutes.

La solution est analysée par HPLC, aucune réaction n'est observée.

Exemple 11 : Préparation de l'HMTBA en présence d'acide formique, hors invention

La réaction d'hydrolyse de l'HMTBN et les conditions dans lesquelles elle est conduite sont décrites dans le schéma ci-dessous.

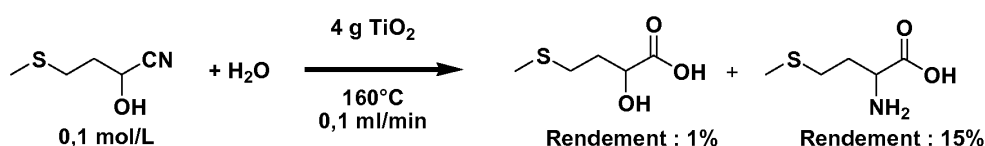


Dans un flacon à vis de 20 ml on a introduit 0,131 g d'HMTBN avec 9 ml d'H₂O et 1 ml d'acide acétique. La solution est agitée à 160°C pendant dix minutes.

La solution est analysée par HPLC, aucune réaction n'est observée.

Exemple 12 : Préparation de l'HMTBA en présence de dioxyde de titane, selon l'art antérieur

La réaction d'hydrolyse de l'HMTBN et les conditions dans lesquelles elle est conduite sont décrites dans le schéma ci-dessous.

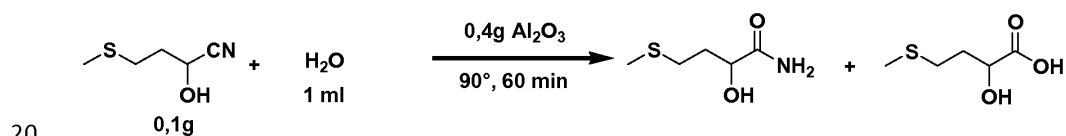


Dans un flacon à vis de 1 litre on a introduit 13,1 g d'HMTBN avec 1000 ml d'H₂O. La solution est agitée à température ambiante avec un flux d'azote, la solution est injectée dans un réacteur tubulaire chauffé à 160°C avec un débit de 0,1 ml/min (temps de contact 10 minutes) et contenant 4 grammes de TiO₂ (anatase, 150 m²/g, Norpro, ST 61120).

La réaction est suivie par HPLC, le rendement en HMTBA est de 1% et de 15% en méthionine.

Exemple 13 : Préparation de l'HMTBA en présence d'une alumine de phase gamma, selon l'art antérieur

La réaction d'hydrolyse de l'HMTBN et les conditions dans lesquelles elle est conduite sont décrites dans le schéma ci-dessous.

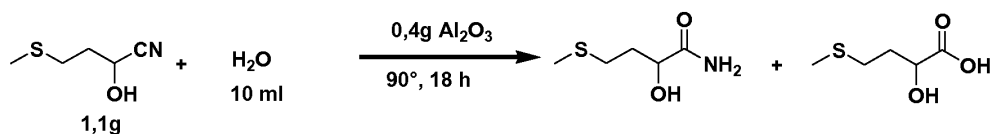


Dans un flacon à vis de 10 ml, 0,4 g de γ-Al₂O₃ (300 m²/g), puis 0,1 g d'HMTBN (97%) avec 1 mL d'eau ont été introduits. La solution a été chauffée à 90°C pendant 60 minutes au bout desquelles la solution a été filtrée et analysée par RMN du proton.

Aucune conversion de l'HMTBN n'est observée

Exemple 14: Préparation de l'HMTBA en présence d'une alumine de phase gamma, selon l'art antérieur

La réaction d'hydrolyse de l'HMTBN et les conditions dans lesquelles elle est conduite sont décrites dans le schéma ci-dessous.

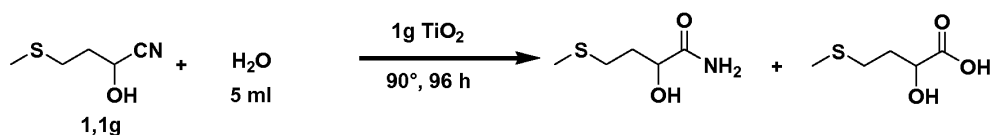


Dans un flacon à vis de 20 ml, 0,4 g de $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ (300 m²/g), puis 1,1 g d'HMTBN (97%) avec 10 mL d'eau ont été introduits. La solution a été chauffée à 90°C pendant 18 heures au bout desquelles la solution a été filtrée et analysée par RMN du proton.

5 On observe un rendement en HMTBM de 30% et en HMTBA de 6%.

Exemple 15 : Préparation de l'HMTBA en présence de TiO_2 anatase, selon l'art antérieur

La réaction d'hydrolyse de l'HMTBN et les conditions dans lesquelles elle est conduite
10 sont décrites dans le schéma ci-dessous.



Dans un flacon à vis de 10 ml, 1 g de TiO_2 (sous forme d'anatase) (90 m²/g), puis 1,1 g d'HMTBN (97%) avec 1 mL d'eau ont été introduits. La solution a été chauffée à 90°C pendant
15 96 heures au bout desquelles la solution a été filtrée et analysée par RMN du proton.

On n'observe aucune des traces d'HMTBM ni d'HMTBA.

La comparaison des résultats des exemples 1 à 6 selon l'invention, avec ceux obtenus dans un procédé conduit sans catalyseur (exemples 10 et 11) ou sans acide faible (exemples 12
20 à 15) démontre un gain considérable des performances de la fabrication d'un hydroxy-acide dans un procédé de l'invention, qui est de plus inattendu.

REVENDECATIONS

1. Procédé de préparation de l'acide 2-hydroxy-4-méthylthiobutyrique (HMTBA) ou de l'acide 2-hydroxy-4-méthylsélénobutyrique (HMSeBA) par conversion catalytique du 2-hydroxy-4-méthylthiobutyronitrile ou du 2-hydroxy-4-méthylsélénobutyronitrile, respectivement, caractérisé en ce que ladite conversion est effectuée en présence d'eau et d'au moins un acide faible et un catalyseur comprenant au moins l'un de l'alumine, du dioxyde de titane et de la zircone.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit acide faible est choisi parmi l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide butanoïque linéaire ou ramifié, l'acide pentanoïque, l'acide carbonique, l'acide phosphorique, l'acide dihydrogenophosphate, l'acide glycolique, l'acide thioacétique, l'acide cyanoacétique, l'acide lactique, l'acide pyruvique et l'acide oxalique, de préférence il est choisi parmi l'acide acétique, l'acide formique et l'acide propionique.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'acide faible est en au moins un équivalent molaire par rapport à l'hydroxy-nitrile, voire en excès, de préférence le rapport molaire de l'acide faible au 2-hydroxy-4-méthylthiobutyronitrile ou au 2-hydroxy-4-méthylsélénobutyronitrile, va de 0,001 à 50.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le catalyseur est en une concentration massique de 0,1% à 200% par rapport à la masse d'HMTBN, de préférence de 0,5% à 100% et mieux encore de 1% à 50%.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le 2-hydroxy-4-méthylthiobutyronitrile ou le 2-hydroxy-4-méthylsélénobutyronitrile est en solution aqueuse en une concentration allant de 0,01 M à 10 M, de préférence de 0,05 M à 1 M.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que ledit catalyseur a une surface spécifique BET d'au moins 10 m²/g, de préférence d'au moins 50 m²/g.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que ledit catalyseur est dopé, de préférence il est dopé avec un ou plusieurs composés choisis parmi les sulfates, les phosphates, les borates, les tungstates, les hétéropolyacides répondant à l'une des formules $H_nX_mM_{12}O_{40}$ et $H_nX_2M_{18}O_{62}$ dans lesquelles n est un nombre entier ne dépassant de préférence pas 10, X représente Si, Ge, P ou As et M représente Mo ou W, comme l'acide phosphomolybdique de formule $H_8P_2Mo_{18}O_{62}$, ainsi que tout autre composé dopant apportant de l'acidité au catalyseur.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la conversion est effectuée à une température allant de 20°C à 200°C, de préférence de 50°C à 180°C, et mieux encore de 80°C à 170°C.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il est conduit en continu.