

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 519**

51 Int. Cl.:

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07730270 .1**

96 Fecha de presentación: **20.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2044003**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **Procedimiento para convertir amidoalcoholes primarios en ácidos amidocarboxílicos con alto rendimiento usando agua como disolvente**

30 Prioridad:

27.06.2006 US 475824

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

26.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

26.12.2012

73 Titular/es:

UNILEVER N.V. (100.0%)

Weena 455

3013 AL Rotterdam , NL

72 Inventor/es:

HARICHIAN, BIJAN;

CHEN, HANG y

ROSA, JOSE GUILLEMO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 519 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para convertir amidoalcoholes primarios en ácidos amidocarboxílicos con alto rendimiento usando agua como disolvente

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para convertir un compuesto o polímero que comprende un alcohol primario y un grupo amida en ácido amidocarboxílico. En particular, el amido alcohol primario se convierte en ácido carboxílico con rendimientos inesperadamente altos cuando el disolvente es únicamente agua. Además, cuando se usan moléculas de cloro o cloradas, como agentes oxidantes, los parámetros de procesamiento específicos usados en una realización de la invención aseguran que no se forma el nitrógeno de amido clorado.

10 **Antecedentes**

Los ácidos amidocarboxílicos son tensioactivos deseables en tanto que tienen buena solubilidad en agua, buena detergencia y propiedades de espumación y son suaves para la piel y el pelo. Un procedimiento para la producción de tal tensioactivo es a través de la oxidación de un alcohol que contiene un grupo amida (por ejemplo, coco monoetanolamida o CMEA).

15 El problema, sin embargo es que es muy difícil dirigir la oxidación de alcohol a ácido carboxílico eficazmente. La reacción a menudo se detendrá en la fase de aldehído y los rendimientos de ácido carboxílico como productos finales son bastante bajos.

El documento US 4.016.287 se refiere a compuestos dermatológicos tópicos que contienen un ácido acilaminocarboxílico o un éster de alquilo del mismo, y a un procedimiento para cuidar la piel con éste. Este documento enseña un procedimiento de acilación de ácidos amidocarboxílicos pero no la preparación de estos compuestos por sí mismos. La Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública N° 05/194.334 (Sandoz) desvela un procedimiento en el que un compuesto que contiene hidroxilo (que puede ser, por ejemplo, alquil amida polioxialcanol) se hace reaccionar con al menos una cantidad equimolar de un agente oxidante que contiene halógeno orgánico o inorgánico, por ejemplo, NaOCl, en presencia de una base débil y una cantidad catalítica de nitróxido con impedimentos estéricos como se ejemplifica por 2,2,6,6-tetrametilpiperidín 1-oxilo, abreviado posteriormente en el presente documento TEMPO, y derivados químicos del mismo. En esta patente, no se da información sobre rendimiento o pureza. El procedimiento desvelado se limita a alcoholes que tienen polietilenglicol o sustitución polipropilenglicol o a poliglucósidos como reactantes de partida. Tales compuestos son solubles en agua o dispersables en agua, lo que hace posible el uso de agua como disolvente. La patente no enseña un procedimiento que use alcoholes primarios hidrófobos (es decir, amidoalcoholes) de la invención como reactantes de partida.

La Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública N° 04/283.537 (Shell) desvela un procedimiento que usa un agente oxidante, tal como hipoclorito sódico, en presencia de TEMPO. Sin embargo, el procedimiento se refiere a la producción de un ácido alcoxialcanoico del alcoxialcanol correspondiente, y no a la producción de un ácido amidocarboxílico a partir de un alcohol que tiene un grupo amida.

La Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública N° 10/087.554 (Lion Corporation) desvela un procedimiento para la producción de ácido amidocarboxílico a partir de alcohol que tiene un grupo amida usando un agente oxidante de tipo cloro (por ejemplo, NaOCl) en presencia de un radical nitróxido (por ejemplo, TEMPO) y adicionalmente en presencia de un haluro de metal alcalino o haluro de metal alcalinotérreo (por ejemplo, cloruro potásico). En los Ejemplos 3 y 5, por ejemplo, un alcohol que comprende amida; un radical nitróxido; y una solución al 10% de cloruro de metal alcalino (bromuro potásico o sódico) en agua, agua adicional y acetonitrilo (disolvente) se cargan en un vaso de precipitados y se agitan. En estas condiciones, el acetonitrilo y el agua se mezclan juntos para formar una sola fase líquida. En cada ejemplo, la pureza del ácido carboxílico se calcula a partir del valor de ácido, pero no se dice nada sobre el rendimiento. El valor de ácido no es selectivo para el ácido carboxílico deseado, pero incluiría todos los componentes ácidos presentes.

Inesperadamente, los solicitantes han descubierto ahora que el tipo de disolvente o disolventes usados durante la reacción de oxidación es crítico para el rendimiento de producto (ácido carboxílico). Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los solicitantes creen que el amidoalcohol de partida no debe estar en la misma fase que el agente oxidante. Los solicitantes han descubierto que esta separación del agente oxidante y el alcohol puede conseguirse al menos de dos maneras diferentes. De acuerdo con otra solicitud que los solicitantes han presentado en la misma fecha que la solicitud actual, el producto final (por ejemplo, ácido amidocarboxílico) se reparte en un disolvente orgánico (es decir, usando un disolvente que formará tanto una fase líquida hidrófoba como una fase líquida acuosa, en lugar de formar una fase sustancialmente acuosa). De esta manera, el grupo amida expuesto en el amidoalcohol está protegido de escisión (por ejemplo, la lejía que se ha repartido principalmente en una fase acuosa no atacará al amidoalcohol en la fase separada) y, en consecuencia, se produce un rendimiento mayor de ácido amidocarboxílico. Es decir, es importante que, en presencia del agente oxidante, se formen tanto una capa rica en disolvente (sustancialmente libre de agente oxidante) como una fase acuosa (que comprende sustancialmente el agente oxidante).

De acuerdo con la presente solicitud, el agente oxidante y el alcohol se mantienen también en fases separadas. Aquí, sin embargo, las dos fases son una fase acuosa y una fase sólida, y se usa agua sola como el disolvente. Es decir, el amidoalcohol que es hidrófobo no se disuelve o dispersa en la fase acuosa (en su lugar permanece en la fase sólida, no acuosa) mientras el NaOCl permanece en la fase acuosa continua. En un aspecto preferido de esta realización (agua como disolvente), cuando se usa cloro o una molécula clorada (por ejemplo, NaOCl) como agente oxidante, deben usarse etapas del procedimiento específicas (es decir, calentamiento) para asegurar que el nitrógeno del amido del ácido carboxílico final no se clore, puesto que esto sería un subproducto indeseable.

Como se ha indicado, la presente solicitud se refiere a procedimientos en los que el agua se emplea como disolvente y, tras la adición de agente oxidante, el agente oxidante se reparte en disolvente mientras el amidoalcohol y/o el ácido amidocarboxílico permanecen en fase sólida.

Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para convertir alcohol primario que tiene un grupo amida en ácido amidocarboxílico con alto rendimiento (por ejemplo, ≥ 75 , preferentemente $\geq 80\%$, más preferentemente $\geq 85\%$, más preferentemente $\geq 90\%$ de rendimiento) procedimiento que comprende hacer reaccionar un alcohol primario que tiene un grupo amido (amidoalcohol) con un agente oxidante, preferentemente un oxidante que contiene cloro como NaOCl en presencia de un radical nitróxido y opcionalmente en presencia de un haluro metal alcalino o haluro de metal alcalinotérreo. En este procedimiento el disolvente en el que tiene lugar la reacción se selecciona de manera que, en presencia del agente oxidante, el amidoalcohol primario se reparte o permanece (después de la adición de lejía u otro agente oxidante) en la fase orgánica sólida, mientras la lejía u otro agente oxidante se reparte sustancialmente en una fase acuosa líquida. Tal reparto asegura que los altos rendimientos indicados anteriormente (por ejemplo, la unión amida no está disponible para ser escindida por el agente oxidante porque el agente oxidante se ha repartido en la fase acuosa líquida). En otras palabras, el amidoalcohol permanece en una fase sólida y el agente oxidante se reparte lo suficientemente rápido en la fase acuosa para evitar la formación de subproducto indeseado. Es completamente inesperado que usando agua como el único disolvente elegido pueda conseguirse esta diferencia crítica.

También es un aspecto crítico de la invención que el catalizador usado en esta reacción sea un radical nitróxido con impedimentos estéricos. Puede usarse también un co-catalizador opcional de haluro de metal alcalino o haluro de metal alcalinotérreo, o el co-catalizador, por ejemplo, puede ser tetraborato sódico.

Específicamente, en una realización de la invención, se añade suficiente base (por ejemplo, hidróxido sódico) a la reacción para asegurar que la reacción tiene lugar a un pH por encima de 6, preferentemente 7 a 10, más preferentemente 7,5 a 9, aún más preferentemente de 8 a 9. La adición de base se usa para completar el consumo de agente oxidante (por ejemplo, hipoclorito sódico) durante la formación de ácido amidocarboxílico. Puede añadirse base a la solución de agente oxidante antes de la adición del agente oxidante a la reacción o puede añadirse durante el transcurso de la reacción (por ejemplo, para mantener el pH constante).

Estos y otros aspectos, características y ventajas resultarán evidentes para los expertos habituales en la materia a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas. Para evitar dudas, cualquier característica de un aspecto de la presente invención puede utilizarse en cualquier otro aspecto de la invención. Se observa que los ejemplos dados en la descripción a continuación pretenden aclarar la invención y no pretenden limitar la invención a aquellos ejemplos de por sí. En otros distintos de los ejemplos experimentados o cuando se indique de otra manera, todos los números que expresan cantidades de ingredientes o condiciones de reacción usados en el presente documento deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Análogamente, todos los porcentajes son porcentajes en peso/peso de la composición total a menos se indique de otra manera. Los intervalos numéricos expresados en el formato "de x a y" se entiende que incluyen x e y. Cuando para una característica específica se describen múltiples intervalos preferidos en el formato "de x a y", se entiende que se contemplan también todos los intervalos que combinan los diferentes puntos finales. Cuando se usa el término "que comprende" en la memoria descriptiva o las reivindicaciones, no se pretende excluir ningún término, etapa o característica no citada específicamente. Todas las temperatura están en grados centígrados ($^{\circ}\text{C}$) a menos que se especifique de otra manera. Todas las mediciones están en unidades del SI a menos que se especifique de otra manera.

Breve descripción del dibujo

La Figura 1 es un perfil de cromatograma líquido (HPLC-UV-Vis) de los productos formados cuando la reacción se realiza en el disolvente CH_3CN /agua y solo se forma una fase líquida única (figura inferior, correspondiente al ejemplo del documento JP 10/087.554 referencia a Lion), en comparación con cuando el disolvente era THF/agua y formaba dos fases líquidas (superior). En las figuras 1-4, UA se refiere a Unidades de Absorbancia.

Como se observa, un disolvente que se reparte en dos fases líquidas conduce a altos rendimientos de N-lauroilglicina (LG) a partir de N-lauroilmonoetanolamida (LMEA) como material de partida. Por contraste, cuando el disolvente orgánico formaba una sola fase líquida con el agua, el rendimiento y pureza de LG (glicinato) eran menores. De esta manera, por ejemplo, el producto LG puro se formó predominantemente a los 13,54 minutos

cuando se formaban dos fases líquidas pero, cuando solo se formó una fase, había grandes cantidades de impurezas a los 15,80 segundos.

La Figura 2 es un gráfico de un análisis HPLC-UV-Vis de la oxidación de cocoil monoetanolamida (CMEA) al ácido carboxílico usando de 1,6 a 2,5 equivalentes de NaOCl. El panel superior es el reactivo CMEA antes de la adición de NaOCl; el panel medio B es el análisis de producto usado el procedimiento con agua dos horas después de la adición de NaOCl y antes del calentamiento; y el panel inferior C es un análisis del producto usando el procedimiento con agua 24 horas después de la adición de NaOCl y con calentamiento adicional a 80 °C durante 4 horas. Como se ve, cuando no se usa una etapa de calentamiento (Panel B), se forma un intermedio N-Cl glicinato C₁₂ (es decir, entre el minuto 22 y 23) mientras que tal intermedio clorado no se forma cuando se usa la etapa de calentamiento.

La Figura 3 es un gráfico similar a la Figura 2 pero usando de 2,3 a 3,2 equivalentes de NaOCl para oxidar CMEA a cocoil glicinato. Los paneles A de nuevo muestran CMEA antes de la adición de NaOCl, el Panel B es la mezcla de reacción 1 hora después de la adición de NaOCl y el Panel C la reacción 24 horas después de la adición de NaOCl y calentamiento adicional a 65° durante 6 horas. De nuevo, se ve que, sin la etapa de calentamiento, se forma el intermedio N-Cl glicinato C₁₂ y tal intermedio no se forma cuando se usa la etapa de calentamiento.

La Figura 4 es el perfil de reacción de la oxidación de CMEA a cocoil glicinato usando 3,2 a 4,0 eq. de NaOCl. El Panel A es CMEA antes de la adición de NaOCl, el Panel B es la reacción 24 horas después de la adición de NaOCl y el Panel C es la mezcla 24 horas después de la adición de NaOCl y calentamiento adicional a 60 °C durante 8 horas. De nuevo, en ausencia de la etapa de calentamiento, se formará N-Cl glicinato C₁₂.

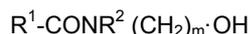
La Figura 5 es un espectro representativo del recuento de iones totales de una muestra de cocoil glicinato infundido generada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. Este espectro demuestra la ausencia del intermedio cocoil N-Cl glicinato.

Para el análisis CL-EM, una muestra de 1 mg/ml de glicinato preparada en la fase móvil se separó por HPLC y se analizó por UV y EM. En la Figura 6 se muestra un cromatograma de HPLC representativo con un perfil de detección de masa con recuento de iones total con una alícuota de reacción de oxidación de lauroil monoetanolamida (MEA C₁₂) en el lauril glicinato (glicinato C12).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento nuevo y mejorado para convertir un alcohol primario que comprende un grupo amida (por ejemplo, alcoil C₈-C₂₂ monoalcanolamida, tal como lauroil monoetanolamida) en el ácido amidocarboxílico correspondiente (por ejemplo, mezcla de N-lauroil glicina y N-lauroil glicinato de metal alcanilo), y este procedimiento proporciona rendimientos muy altos de producto (por ejemplo, rendimiento ≥ 75%, preferentemente ≥ 80%, más preferentemente ≥ 85%), más específicamente el procedimiento de la presente invención comprende hacer reaccionar un alcohol primario que comprende tal grupo amida con un agente oxidante en presencia de un radical nitróxido y catalizador opcional (por ejemplo, haluro de metal alcalino), en el que el disolvente en el que tiene lugar la reacción es agua y se forman dos fases que separan el amidoalcohol del agente oxidante. En otras palabras, el amidoalcohol permanece o está repartido en la fase orgánica de dicho sistema de dos fases de esta manera, y el agente oxidante permanece predominantemente en la fase acuosa. Esto protege al grupo amido en el amidoalcohol de escisión adicional y proporciona los altos rendimientos indicados. El amidoalcohol se separa del agente oxidante usando solo agua como disolvente, en el que el agente oxidante se reparte en la fase de acuosa líquida de agua mientras el amidoalcohol permanece en el estado sólido no disuelto (sistema sólido-líquido heterogéneo). En una realización de la presente invención, después de la adición de agente oxidante (por ejemplo, NaOCl), la reacción se deja continuar hasta que se completa. Esto generalmente tarda 30 minutos a 24 horas, típicamente de 1 a 10 horas. La reacción se calienta después a una temperatura de al menos 40 hasta 100 °C durante entre 1 a 24 horas. La etapa de calentamiento no es necesaria si no se usa una molécula que contiene cloro en el procedimiento con agua debido a que en tal caso el nitrógeno de amido clorado no se forma.

Más específicamente, el reactante de partida de la presente invención es un alcohol que tiene un grupo amida que puede definirse como sigue:



en la que R¹ es un grupo alquilo o alqueno lineal o ramificado que tiene de 7 a 22 átomos de carbono; R² es H, un grupo alquilo o hidroxialquilo con 1 a 6 átomos de carbono; y m es un número entero de 1 a 6.

Los ejemplos de compuestos que pueden ser abarcados por la estructura son N-alcanoilmonoetanolaminas tales como N-lauroilmonoetanolamida (LMEA) o N-cocoilmonoetanolamida (CMEA).

El producto de partida puede ser una mezcla de monoalcanolamidas (por ejemplo, monoetanolamina) incluyendo aquellos derivados de mezclas de ácidos grasos encontrados en la naturaleza - N-cocoil monoetanolamina, por ejemplo, puede comprender una mezcla de ácidos grasos C₈, C₁₀ y C₁₂ como componente principal mezclado con ácidos grasos C₁₄, C₁₆ y C₁₈.

5 El agente oxidante usado par oxidar el alcohol de partida puede ser cualquier agente oxidante que permita que el grupo alcohol se oxide a ácido carboxílico. Típicamente, tales agentes oxidantes incluyen aquellos de tipo cloro. Estos pueden incluir cloro, un hipoclorito (por ejemplo, hipoclorito de metal alcalino, ácido tricloroisocianúrico y ácido dicloroisocianónico. Los agentes oxidantes preferidos incluyen hipoclorito sódico (por ejemplo, la lejía de calidad industrial comprende del 5% al 13% de hipoclorito sódico), hipoclorito de calcio, el propio cloro y compuestos que contienen cloro orgánico, por ejemplo, ácido tricloroisocianúrico. Pueden usarse oxidantes que no contienen cloro, por ejemplo, oxona ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), NaOBr, N-bromosuccinimida o ácido tribromoisocianúrico. Los antioxidantes que no contienen halógeno pueden usarse también, como se ejemplifica por H_2O_2 , opcionalmente en presencia del catalizador tungstato sódico dihidrato.

10 La cantidad de agente oxidante puede variar, aunque típicamente será equimolar a 8 molar, preferentemente se usa de 1 a 7 equivalentes, más preferentemente de 2 a 6 molar.

El alcohol de partida de la invención se oxida con un agente oxidante (como se ha indicado anteriormente) en presencia de un catalizador de radical de piperidiniloxi con impedimentos estéricos (nitróxido) y opcionalmente en presencia de un co-catalizador como se describe más adelante.

15 El radical de catalizador de nitróxido usado en la invención (por ejemplo, nitróxido con impedimentos estéricos) se produce por oxidación de una amina secundaria cíclica o acíclica que no contiene hidrógenos α (es decir, no hay hidrógenos en el carbono adyacente a N) con peróxido o por oxidación de la hidroxilamina correspondiente. Los ejemplos de radicales nitróxido estables adecuados para su uso en la presente invención se mencionan en los siguientes documentos. Estos incluyen compuestos lineales, cíclicos, dicíclicos o macromoleculares a los que están conectados uno o más radicales nitroxilo.

20 Chem. Review, 78, 37 (1979): G. Rozantsev, "Free Nitroxyl Radicals", Plenum Publishing Corporation, Nueva York, 1970; y E. G. Rozantsev, V. D., Scholle, Synthesis, 1971,190. Los ejemplos preferidos del radical nitróxido son los siguientes. 2,2,6,6-tetrametil-piperidin 1-oxilo (TEMPO); 2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin 1-oxilo; y 1-aza-2,2,7,7-tetrametil-cicloheptano 1-oxilo.

25 Se prefiere TEMPO y los derivados químicos del mismo, los ejemplos de los cuales se dan a continuación:

4-hidroxil-2,2,6,6-tetrametil-piperidin 1-oxilo;

4-metoxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin 1-oxilo;

4-etoxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin 1-oxilo;

4-acetilamido-2,2,6,6-tetrametil-piperidin 1-oxilo;

30 4-carbamoil-2,2,6,6-tetrametil-piperidin 1-oxilo;

4-benzoilamino-2,2,6,6-tetrametil-piperidin 1-oxilo;

4-Oxo-2,2,6,6-tetrametil-piperidin 1-oxilo;

2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxil 4-sulfato;

2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxil 4-fosfato; y

35 3-carbamoil-2,2,6,6-tetrametil-pirrolidin 1-oxilo.

Los estabilizadores de luz UV que contienen la funcionalidad 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (Estabilizadores de Luz tipo Amina con Impedimentos Estéricos, abreviados ELAIE), tanto monoméricos como oligoméricos, pueden servir como precursores para radicales de nitróxido estables por oxidación también.

40 También es posible usar una amina o una hidroxilamina que sea un precursor de la misma y, en el caso real, se oxida y después se usa. La cantidad de radical nitróxido usado para un equivalente del material de alcohol de partida es típicamente del 0,01 al 10% en moles o preferentemente del 0,1 al 5% en moles basado en amidoalcohol.

A menudo se usa un co-catalizador opcional con el catalizador primario de radical nitróxido. El co-catalizador, si se usa, puede ser, por ejemplo, un haluro de metal alcalino o haluro de metal alcalinotérreo. Estos pueden incluir bromuro de metal alcalino, por ejemplo, bromuro sódico y cloruro de metal alcalino, por ejemplo, cloruro sódico y

45 cloruro potásico, bromuro de metal alcalinotérreo, por ejemplo, bromuro de calcio y bromuro de magnesio, cloruro de metal alcalinotérreo, por ejemplo, cloruro de calcio y cloruro de magnesio.

Típicamente, el co-catalizador se usa del 0,01 al 10% en moles, preferentemente de 0,1 al 5% en moles equivalentes basado en amidoalcohol. Puede usarse tetraborato sódico en lugar del bromuro o cloruro.

Disolvente

50 La clave para la invención reside en la selección del disolvente apropiado, es decir, el disolvente que se repartirá en fase orgánica y fase acuosa tras la combinación del agente oxidante y amidoalcohol en el disolvente.

55 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los solicitantes creen que es importante que el amidoalcohol no esté en la misma fase que el agente oxidante cuando se combinan. Los solicitantes han descubierto que esto puede conseguirse de dos maneras diferentes. En el presente documento se desvela, y no es parte de la presente invención de acuerdo con las reivindicaciones de una solicitud en trámite junto con la presente, que esto puede hacerse repartiendo el producto final (ácido amidocarboxílico) en un disolvente orgánico líquido (es decir, usando el

5 disolvente que formará dos fases, en lugar de formar una fase sustancialmente acuosa). El grupo amida expuesto en el alcohol que comprende amida, de esta manera, está protegido de la escisión (por ejemplo, por ataque con lejía que se ha repartido principalmente en una fase acuosa líquida separada) y, en consecuencia, se produce un rendimiento mucho mayor de ácido carboxílico. Es decir, es importante que, en presencia del agente oxidante, se formen tanto una fase rica en disolvente (sustancialmente libre de agente oxidante) como una fase acuosa (que comprende sustancialmente el agente oxidante). Debe observarse que cómo de rápido ocurre la separación de las dos fases depende generalmente de la escala de la reacción. Típicamente, la separación de fases ocurrirá en una hora o menos y puede ocurrir de forma relativamente instantánea.

10 Una segunda manera, como se reivindica en la presente invención, es mantener el agente oxidante y el alcohol en fases separadas, en este caso en una fase acuosa líquida y en una fase sólida para usar agua sola como el disolvente. El amidoalcohol es hidrófobo y no se disuelve o dispensa en la fase acuosa (permanece en fase sólida), mientras que el NaOCl permanece en la fase acuosa líquida continua.

15 Una reacción en la que el disolvente formará solo una fase líquida (por ejemplo, CH₃CN/disolvente de agua usado en el documento JP 10/087.554), de esta manera, no es adecuada, y formará un producto con menor rendimiento y pureza.

Sorprendentemente, los disolventes en extremos opuestos de la escala de polaridad pueden ser adecuados para la reacción. Los disolventes polares adecuados pueden incluir hidrocarburos oxigenados, más específicamente éteres y poliéteres cíclicos y acíclicos. Los disolventes no polares adecuados pueden incluir disolventes alifáticos cíclicos y acíclicos y disolventes aromáticos.

20 Los ejemplos específicos de disolventes oxigenados cíclicos (por ejemplo, disolventes polares) que pueden usarse incluyen tetrahidrofurano (THF) y dioxolano. Los ejemplos de disolventes oxigenados acíclicos incluyen 1,2-dimetoxietano, dimetoximetano, dietoximetano y 2-metoxietil éter.

25 Se prefiere que los disolventes no contengan antioxidantes (por ejemplo, hidroxil tolueno butilado, abreviado como BHT) puesto que estos antioxidantes pueden interferir con la reacción de oxidación. Tales antioxidantes a menudo se encuentran en éteres y poliéteres cíclicos y acíclicos. De esta manera, preferentemente, los disolventes de la invención están sustancialmente libres de antioxidantes.

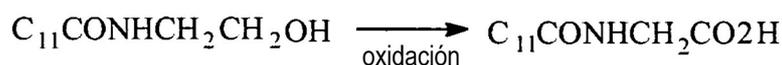
Los ejemplos específicos de disolventes alifáticos cíclicos (por ejemplo, disolventes no polares) incluyen ciclohexano; los ejemplos de disolventes alifáticos acíclicos incluyen heptanos y hexanos; y los ejemplos de disolventes aromáticos incluyen tolueno o m o p-xileno y xilenos mixtos.

30 En la reacción preferida, debido al consumo de agente oxidante (por ejemplo, hipoclorito sódico) y la formación de ácido carboxílico como consecuencia de la reacción, debería usarse suficiente base en la reacción para mantener el pH por encima de 6, más preferido por encima de 7, preferentemente 8-9. Un ejemplo de base que puede usarse es hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, NaOH).

35 Esta base puede añadirse al agente oxidante antes de que el agente oxidante se añada a la reacción o, como alternativa, la base puede añadirse por ejemplo, gota a gota durante el transcurso de la reacción según sea necesario para mantener el pH constante.

La propia reacción típicamente tiene lugar a temperatura ambiente pero es exotérmica. El aumento de temperatura hasta aproximadamente 35 °C ocurre sin enfriamiento. Puede usarse un baño de enfriamiento para reducir la exotermia.

40 Un ejemplo típico de una oxidación de una monoetanolamida (N-lauroilmonoetanolamida o MEA) a N-lauroilglicina (LG) así como las condiciones de reacción, metodología de aislamiento y velocidad de conversión a LG se exponen a continuación:



Condiciones de reacción:

45 Disolvente: Tetrahidrofurano (THF)/agua
 Agente oxidante: NaOCl (lejía, 11,5%, 3 eq.) + NaOH (base para mantener el pH)
 Catalizador: KBr (co-catalizador), 4-acetamido-TEMPO (abreviado AA-TEMPO)
 Temperatura de reacción: 25-30 °C
 Intervalo de pH: 12 (inicial) a 6 (final)
 50 Tiempo de reacción: 1 - 4 horas.
 Aislamiento: extracción de THF seguido de evaporación del disolvente
 Velocidad de conversión típica: 95-99%

Debe observarse que puede obtenerse una mezcla de N-lauroilglicina y N-laurilglicinato sódico (por ejemplo, en

forma de sal) dependiendo del pH de aislamiento y, por lo tanto, los rendimientos pueden calcularse por separado para cada uno.

- 5 En el caso de que se use cloro o una molécula que contiene cloro en el procedimiento con disolvente de agua, típicamente después de añadir el catalizador y el agente oxidante, se deja que la reacción transcurra de 30 minutos a 24 horas y la solución después se calienta durante 1 a 24 horas a una temperatura de al menos 40 °C hasta aproximadamente 100 °C. Después del calentamiento, el pH se acidifica y el producto sólido se filtra de la solución.

Ejemplos

Protocolo

Técnica de extracción para aislar ácido carboxílico (por ejemplo, N-laurilglicina)

- 10 Al completarse la reacción de oxidación, la mezcla de reacción se acidifica a un pH de aproximadamente 3,0 (por ejemplo, por adición de HCl) y las fases se separan. La fase acuosa inferior se extrae con THF y las fases de THF combinadas se concentran en un evaporador rotatorio y se secan al vacío para dar ácido carboxílico (por ejemplo, N-laurilglicina) en forma de un sólido blanco.

- 15 Técnica de extracción para aislar una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo de ácido carboxílico (por ejemplo, N-laurilglicinato sódico)

Esta reacción es la misma que antes excepto que la fase de THF se separa sin acidificación. La fase acuosa debe estar en el intervalo de 6-10, preferentemente 6-8. La fase acuosa se extrae, (preferentemente dos veces) con THF. Las fases de THF combinadas se concentran en un evaporador rotatorio y se secan al vacío produciendo una sal (por ejemplo, N-laurilglicinato).

- 20 Técnica de extracción alternativa para el ácido carboxílico

- 25 Aparte de la extracción con THF, el ácido carboxílico puede aislarse mediante un procedimiento de sumersión y filtración. En este procedimiento, la mezcla de reacción se acidifica a un pH de aproximadamente 2-3 y se añade a un exceso de agua (aproximadamente 3-4 volúmenes en comparación con el volumen de la mezcla de reacción) con agitación vigorosa usando una paleta de agitación. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío dando el ácido carboxílico (por ejemplo, N-laurilglicina).

Control de la reacción de oxidación de cocoil monoetilamida (CMEA) a cocoil glicinato (CG) por HPLC

- Instrumento: módulo Waters 2695 Separations equipado con un detector de serie de fotodiodos Waters 2996
 Software: Empower Pro (versión 5.00, Waters Corp.)
 Columna: Restek Pinnacle DB C18 5 μ m, 4,6 x 150 mm, mantenida a 30 °C.
 30 Caudal: 1 ml/min
 Muestra: 1-2 mg/ml en agua:acetonitrilo 1:1 (A:ACN) que contenía ácido acético al 0,04% (AcOH)
 Vol inyección: 15 μ l
 Fase móvil: A = acetato de amonio 2 mM, AcOH al 0,04% B = acetato de amonio 2 mM, AcOH al 0,04%, ACN acuoso al 90%
 35 Gradiente: A:B 95:5 a 100% B (gradiente, 35 min) seguido de 100% B (isocrático, 5 min)
 Detección: 205 nm

Análisis de cocoil glicinato sódico usando espectrometría de masas con cromatografía líquida (CL-EM)

- Instrumento: Finnigan Mat LCQ;
 40 Columna: Restek Pinnacle DB C18 5 μ m, 4,6 X 150 mm, mantenida a 30 °C;
 Caudal: 1 ml/min;
 Muestra: 1-2 mg/ml para CL-EM y una solución de 50 ppm para infusión en agua:acetonitrilo 1:1 (A:Acn) que contenía ácido acético al 0,04% (AcOH) y acetato de amonio 2 mM (AA);
 Fase móvil: A = acetato de amonio 2 mM, AcOH al 0,04%;
 B = acetato de amonio 2 mM, AcOH al 0,04%, Acn:A (90:10)
 45 Gradiente: A:B 95:5 a 100% B (gradiente, 35 min) seguido de 100% B (isocrático, 5 min);
 Detección: UV - 205 nm: EM - modo Ionización por Electronebulización (-);

- 50 Análisis: para el análisis de recuento de iones total, se usó infusión como el procedimiento de inyección de la muestra. Una muestra de cocoil glicinato (forma ácida, 1 mg) se disuelve en THF (1 ml) y se diluye tomando una alícuota de 50 μ l y diluyéndola con 95 μ l de THF. La solución diluida se infunde directamente en el espectrómetro de masas y el recuento de iones totales se registra. En la Figura 5 a continuación se muestra un espectro de recuento de iones totales representativo de una muestra de cocoil glicinato infundida generada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. Para el análisis CL-EM, una muestra de 1 mg/ml de glicinato preparado en la fase móvil se separó por HPLC y se analizó por UV y EM. En la Figura 6 a continuación se muestra un espectro de recuento de iones total representativo de una alícuota de reacción de la oxidación de lauroil monoetanolamida (MEA C12) en

lauroil glicinato (Glicinato C12).

Ejemplo comparativo 1. Oxidación de N-lauroiletanolamida (LMEA) en THF con 6,5 eq. de NaOCl, y tratamiento con ácido. Se disolvieron 33 mg (4,5% en moles) de KBr (co-catalizador) en 6 ml de agua. El disolvente tetrahidrofurano THF (31 ml), catalizador AA-TEMPO (25 mg, 2,5% en moles) y 1,5 g de N-lauroiletanolamida (LMEA) se añadieron con agitación para dar una solución blanca acuosa homogénea. El agente oxidante hipoclorito sódico (22 ml de una solución ac. al 11,5%, 6,5 equivalentes) y 2,3 m de NaOH 2 (para mantener el pH por encima de 7) se mezclaron. La solución combinada se añadió gota a gota a la solución de LMEA y el catalizador durante un periodo de 1,5 horas. Una fase acuosa separada se formó inmediatamente tras la adición de la solución de hipoclorito sódico. El pH de la fase acuosa era de 12,7 después de la adición de los 3,5 primeros ml. La temperatura se mantuvo por debajo de 32 °C con un baño de agua enfriada con hielo. La reacción se agitó durante 0,5 h más hasta una conversión completa de LMEA a LG, según se determinó por Cromatografía Líquida de Alta Presión en Fase Inversa, abreviada HPLC. El pH al final de la reacción era 7,6.

Al completarse la reacción, la mezcla se acidificó a pH 3,0 (para conseguir el ácido carboxílico purificado) por adición de 8,5 ml de HCl 1 N y las fases se separaron. La fase acuosa inferior se extrajo con 30 ml de THF y las fases de THF combinadas se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron al vacío dando N-lauroilglicina con un rendimiento del 116% (agua residual presente).

Ejemplo Comparativo 2. Oxidación de LMEA con 3,25 eq. de NaOCl y tratamiento con ácido. Se siguió el procedimiento en el Ejemplo Comparativo 1 excepto que la cantidad de hipoclorito se disminuyó a 3,25 equivalentes. El rendimiento aislado era del 103% (incluyendo el agua residual), mostrando que la oxidación funciona con la cantidad de hipoclorito sódico menor.

Ejemplo Comparativo 3. Oxidación de LMEA con 3,25 eq. de NaOCl, aislamiento de la sal sódica. En este ejemplo se obtuvo N-lauroilglicinato sódico con una pequeña modificación del procedimiento de aislamiento. Se siguió el procedimiento del Ejemplo Comparativo 2. El pH era de 7,8 tras completarse la reacción. En este caso la fase de THF se separó sin acidificación. La fase ac. se extrajo dos veces con 30 ml de THF. Después de la extracción, el pH de la fase ac. era 8,3. Las fases de THF combinadas se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron al vacío dando N-lauroilglicinato sódico con un rendimiento del 99%. A diferencia del N-lauroilglicina, el N-lauroilglicinato sódico se disuelve en agua y da una espuma después de la agitación.

Ejemplo Comparativo 4. Oxidación de LMEA en THF con 6,5 eq. de NaOCl, Procedimiento de Sumersión a pH = 2,6. Se siguió el procedimiento del Ejemplo Comparativo 1 excepto por la etapa de aislamiento. Tras completarse la reacción, la mezcla se acidificó a pH = 2,6 con 9,25 ml de HCl 1 N. Toda la mezcla de reacción (ambas fases de THF y acuosa) se vertieron en 240 ml de agua con agitación vigorosa. El producto precipitado se aisló por filtración por gravedad y se lavó con 200 ml de agua. Después del secado al aire, y secado adicional al vacío, el producto se obtuvo con un rendimiento del 77%. El rendimiento puede mejorarse por mejores técnicas de filtración, por ejemplo, por filtración a presión a través de un filtro de 0,45 µm o menor.

Ejemplo Comparativo 5. Oxidación de LMEA en THF con 3,25 eq. de NaOCl, Procedimiento de Sumersión, Efecto del pH sobre el rendimiento. Se siguió el procedimiento del Ejemplo Comparativo 2 excepto por la etapa de aislamiento. Tras completarse la reacción, la mezcla solo se acidificó parcialmente (a pH = 5,2 con 3,6 ml de HCl 1 N). Toda la mezcla de reacción (ambas fases de THF y acuosa) se vertieron en 240 ml de agua con agitación vigorosa. El producto precipitado se aisló por filtración por gravedad y se lavó con 240 ml de agua. Después del secado al vacío durante una noche, el producto se obtuvo con un rendimiento del 59% (basado en el ácido carboxílico libre) y del 55% (basado en el carboxilato sódico). El menor rendimiento que en el Ejemplo 4 se atribuye a una mayor proporción del carboxilato sódico soluble en agua al mayor pH.

Ejemplo 6. Oxidación de LMEA con 3,25 eq. de NaOCl en agua, tratamiento con ácido. KBr (33 mg, 4,5% en mol) y AA-TEMPO (25 mg, 2% en mol) se disolvieron en 50 ml de agua. Se añadieron 1,50 g de LMEA y la mezcla se agitó 1,5 horas para formar una suspensión homogénea. Se añadió hipoclorito sódico diluido (5%) a incrementos de 2,0 ml durante 1,3 h. Después de cada adición se añadió HCl 0,1 N, si fuera necesario, para mantener un pH de 8-9.

Los detalles de la adición se dan en la siguiente Tabla:

NaOCl al 5% (ml)	HCl 0,1 N	pH
0,0	-	6,5
2,0	3,4	8,6
4,0	1,8	8,5
6,0	1,1	8,5
8,0	0,6	8,5
10,0	1,0	8,5

(continuación)

NaOCl al 5% (ml)	HCl 0,1 N	pH
12,0	0,4	8,5
14,0	-	8,5
16,0	-	8,2
18,0	-	8,1
20,0	-	8,0
22,0	-	8,0
25,0	-	8,0

Después de agitar durante 20,5 h, el pH cayó a 5,9. La mezcla era una emulsión blanca translúcida. Se llevó a pH = 3,0 por adición de 3,5 ml de HCl 1 N, y se extrajo dos veces con 75 ml de THF. Las fases de THF combinadas se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron adicionalmente al vacío dando 1,81 g de N-lauroilglicina con un rendimiento de 114% (incluyendo agua residual).

Ejemplo comparativo 7. Oxidación de N-cocoilmonoetanolamida (CMEA) con 3,25 eq. de NaOCl usando tolueno como disolvente, tratamiento con ácido. La reacción de oxidación funciona sobre mezclas de monoetanolamidas también, incluyendo aquellas derivadas de mezclas de ácidos grasos que se dan en la naturaleza. En este ejemplo, se oxidó N-cocoilmonoetanolamina (una mezcla de monoetanolamidas C-8, C-10, C-12 (componente principal), C-14, C16 y C-18) en condiciones similares para dar una mezcla de las N-cocoilglicinas correspondientes. Se disolvieron KBr (33 mg, 4,5% en moles) y AA-TEMPO (25 mg, 2% en mol) en 6 ml de agua. Se disolvió CMEA (1,50 g, 6,16 mmol suponiendo 100% de LG) en 60 ml de tolueno a 32 °C y la solución se añadió a KBr y AA-TEMPO. La mezcla agitada se mantuvo a 31-37 °C durante el transcurso de la adición y un periodo de retención. Una solución de hipoclorito sódico (11 ml de una solución ac. al 11,5%, 3,25 eq.) y 1,15 ml de NaOH 2 N se añadió a incrementos de 2,0 ml durante un periodo de 50 min. El pH era de 6,9 al final de la adición. Después de 40 min a 33 °C, el pH se ajustó a 8,6 con 0,5 ml de NaOH 1 N. la agitación continuó durante 3,5 h adicionales y después la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción gelatinosa se diluyó con 70 ml de THF y se llevó a pH = 2,2 con 5,5 ml de HCl 1 N. Las fases se separaron, y la fase ac. se extrajo con 20 ml adicionales de THF. Las fases de THF combinadas se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron al vacío dando N-cocoilglicina con un rendimiento del 84%.

Ejemplo comparativo 8. Oxidación de N-cocoilmonoetanolamida (CMEA) con 3,25 eq. de NaOCl usando ciclohexano como disolvente, tratamiento con ácido. Se siguió el procedimiento del Ejemplo Comparativo 4 excepto que la CMEA se disolvió en 120 ml de ciclohexano a 43 °C en lugar de tolueno. Después de la reacción se obtuvo una emulsión translúcida (pH = 6,2). La emulsión se llevó a pH 3,1 con 3,0 ml de HCl 1 N, y se extrajo dos veces con 100 ml de THF. Las fases de THF combinadas se concentraron en un rotavapor y se secaron al vacío dando N-cocoilglicina con un rendimiento del 73%.

Ejemplo Comparativo

Para mostrar que se requiere el disolvente correcto, los solicitantes realizaron un experimento comparando la reacción para la producción de N-lauroilmonoetanolamina como se expone en el Ejemplo 5 en la Solicitud de Patente Japonesa 10/087.554 (Cedida a Lion Corp.) con la reacción de la presente invención. Los resultados se exponen a continuación.

Parámetro del procedimiento	Documento JP 10/087.554	Ejemplo comparativo
Concentración de oxidante	NaOCl al 5% (0,8 M)	NaOCl al 11,5% (1,85 M)
Cantidad de oxidante	2,8 eq. de NaOCl	3,25 eq. de NaOCl
Disolvente	Acetonitrilo	THF
fases	El acetonitrilo se disolvió en agua y solo se formó una fase líquida	Sistema de 2 fases: fase THF y acuosa separadas. Están presentes dos fases líquidas

(continuación)

Parámetro del procedimiento	Documento JP 10/087.554	Ejemplo comparativo
Localización de LMEA	LMEA no disuelto en CH ₃ CN/agua - se obtuvo una suspensión espesa	LMEA disuelta en la fase de THF.
Base añadida	No se añadió NaOH al NaOCl	NaOH 2 N añadido a NaOCl
Intervalo de pH	pH 5,5 - 6,6 durante la reacción	pH 13,2 - 7,4 durante la reacción
Temperatura de reacción	33-35 °C	24-26 °C
Tiempo de reacción	6 h incluyendo el tiempo de adición de NaOCl	2 h incluyendo el tiempo de adición de NaOCl
Rendimiento aislado	81%	>100% (agua presente)
Pureza (% área HPLC)	30,6%	68,5%

Resumen de los ejemplos de oxidación

En la siguiente Tabla se expone un resumen de los ejemplos para la oxidación de LMEA a LG.

Ej. N°	NaOCl: sustrato	Concen- tración NaOCl	Disolven- te	Tiempo de reacción (h)	Tempera- tura inicial (°C)	Tempera- tura pico (°C)	pH inicial	pH final	Procedi- miento de aislamiento	pH de tratamiento	Rendimiento como ácido	Rendimiento como sal
Ejemplos Comparativos 1	6,5:1	11,5%	THF	2	24	32	12,71	7,57	Extracción con THF	3,0	116%	107%
Ejemplos Comparativos 2	3,25:1	11,5%	THF	2	24	26	9,89	7,61	Extracción con THF	2,1	103%	95%
Ejemplos Comparativos 3	3,25:1	11,5%	THF	2	25,4	26,9	10,3	7,8	Extracción con THF	8,3	108%	99%
Ejemplos Comparativos 4	6,5:1	11,5%	THF	2	24,8	30,2	11,56	7,24	Sumersión en Agua	2,6	77%	71%
Ejemplos Comparativos 5	3,25:1	11,5%	THF	3	23	25,2	10,35	-	Sumersión en Agua	5,2	59%	55%
6	3,25	5%	Agua	21 ^a	19,5	19,5	8,56	7,81	Extracción con THF	2,5	114%	105%

a) el tiempo de reacción real puede ser menor.

En la siguiente Tabla se expone un resumen de los ejemplos de la oxidación de N-cocoilmetanolamida a N-cocoilglicina.

Ej. N°	NaOCl: sustrato	Concen- tración NaOCl	Disolvente	Tiempo de reacción (h)	Tempera- tura inicial (°C)	Tempera- tura pico (°C)	pH inicial	pH final	Procedi- miento de aislamiento	pH de tratamiento	Rendim. como ácido ^b	Rendim. como sal ^b
Ejemplos Comparativos 7	3,25:1	11,5%	Tolueno	6 ^a	31	38	-	8,9	Extracción con THF	2,2	84%	78%
Ejemplos Comparativos 8	3,25:1	11,5%	Ciclohexano	16 ^a	38,5	41	-	6,2	Extracción con THF	3,1	73%	67%

a) El tiempo de reacción real puede ser menor.
b) Suponiendo que cada uno de CMEA y CG corresponde a 100% de compuestos C-12.

Ejemplo 9. Oxidación de CMEA con 1,6 - 2,5 eq. de NaOCl en agua.

Se suspendió CMEA (6 g) en agua (150 ml) y se agitó durante 30 min a altas velocidades usando un agitador mecánico. Se añadió AA-TEMPO (0,101 g, 0,02 eq.) y KBr (0,113 g, 0,04 eq.) a la mezcla de reacción, seguido de la adición gota a gota de NaOCl (del 10 al 14%, 1,6-2,5 eq.) con agitación vigorosa manteniendo la temperatura entre 22 y 33 °C. Entre adiciones, el pH se mantuvo a aproximadamente 8 - 9 añadiendo NaOH 1 N. El progreso de la reacción se controló de cerca por HPLC y continuó durante 24 horas hasta que cesó el consumo de CMEA. En este punto la mezcla de reacción se calentó durante 6 horas a 65 °C para asegurar la conversión completa en el producto cocoil glicinato. La mezcla se acidificó a pH 3 con HCl 1 N y el producto sólido blanco se filtró y se secó a alto vacío dando 5,45 g. En la Figura 2 a continuación se muestra un perfil de la reacción por HPLC representativo que demuestra la conversión de CMEA a cocoil glicinato.

Ejemplo 10. Oxidación de CMEA con 2,3 - 3,2 eq. de NaOCl en agua.

Se suspendió CMEA (6 g) en agua (150 ml) y se agitó durante 30 min a altas velocidades usando un agitador mecánico. Se añadieron AA-TEMPO (0,101 g, 0,02 eq.) y KBr (0,113 g, 0,04 eq.) a la mezcla de reacción, seguido de adición gota a gota de NaOCl (del 10 al 14%, 2,3-3,2 eq.) con agitación vigorosa manteniendo la temperatura entre 22 y 33 °C. Entre adiciones, el pH se mantuvo a aproximadamente 8 - 9 añadiendo NaOH 1 N. El progreso de la reacción se controló de cerca por HPLC y continuó durante 24 horas hasta que cesó el consumo de CMEA. En este punto, la mezcla de reacción se calentó durante 8 horas a 60 °C para asegurar la conversión completa en el producto de cocoil glicinato. La mezcla se acidificó a pH 3 con HCl 1 N y el producto sólido blanco se filtró y se secó a alto vacío dando 5,75 g. En la Figura 3 a continuación se muestra un perfil de reacción por HPLC representativo que demuestra la conversión de CMEA a cocoil glicinato.

Ejemplo 11. Oxidación de CMEA con 3,2 - 4,0 eq. de NaOCl en agua.

Se suspendió CMEA (6 g) en agua (150 ml) y se agitó durante 30 min a altas velocidades usando un agitador mecánico. Se añadieron AA-TEMPO (0,101 g, 0,02 eq.) y KBr (0,113 g, 0,04 eq.) a la mezcla de reacción, seguido de adición gota a gota de NaOCl (del 10 al 14%, 3,2-4 eq.) con agitación vigorosa manteniendo la temperatura entre 22 y 26 °C. Entre adiciones, el pH se mantuvo a aproximadamente 8 - 9 por adición de NaOH 1 N. El progreso de la reacción se controló de cerca por HPLC y continuó durante 24 horas hasta que cesó el consumo de CMEA. En este punto, la mezcla de reacción se calentó durante 8 horas a 60 °C para asegurar la conversión completa en el producto de cocoil glicinato. La mezcla se acidificó a pH 3 con HCl 1 N y el producto sólido blanco se filtró y se secó a alto vacío dando 5,50. En la Figura 4 a continuación se muestra un perfil de la reacción por HPLC representativo que demuestra la conversión de CMEA a cocoil glicinato.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para convertir un alcohol que comprende un grupo amida en el ácido carboxílico correspondiente con un rendimiento $\geq 75\%$, procedimiento que comprende hacer reaccionar un amidoalcohol primario de fórmula:



en la que R^1 es un grupo alquilo o alqueno lineal o ramificado que tiene de 7 a 22 átomos de carbono; R^2 es H, un grupo alquilo o hidroxialquilo con 1 a 6 átomos de carbono; y m es un número entero de 1 a 6, con un agente oxidante en presencia de un radical nítróxido con impedimentos estéricos, disolvente y co-catalizador opcional, en el que el disolvente es únicamente agua y en presencia del agente oxidante, el amidoalcohol primario permanece en la fase orgánica sólida, mientras que el agente oxidante se reparte sustancialmente en la fase líquida.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el alcohol que comprende el grupo amida es una alcanoilmonoalcanolamina.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la alcanoilmonoalcanolamina es lauroil monoalcanolamida o cocomonoeitanolamida.

15 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente oxidante se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, un hipoclorito, ácido cloroisocianúrico y mezclas de los mismos.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente oxidante se selecciona entre el grupo que consiste en NaOBr, bromosuccinimida, ácido bromoisocianúrico, peroximonosulfato potásico, perácidos, H_2O_2 y mezclas de los mismos.

20 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente oxidante está presente en una cantidad de equimolar a 8 molar.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el catalizador de nítróxido es 4-acetamido-TEMPO.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que además del radical de nítróxido con impedimentos estéricos se usa un co-catalizador.

25 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el co-catalizador es un haluro de metal alcalino o un haluro de metal alcalinotérreo.

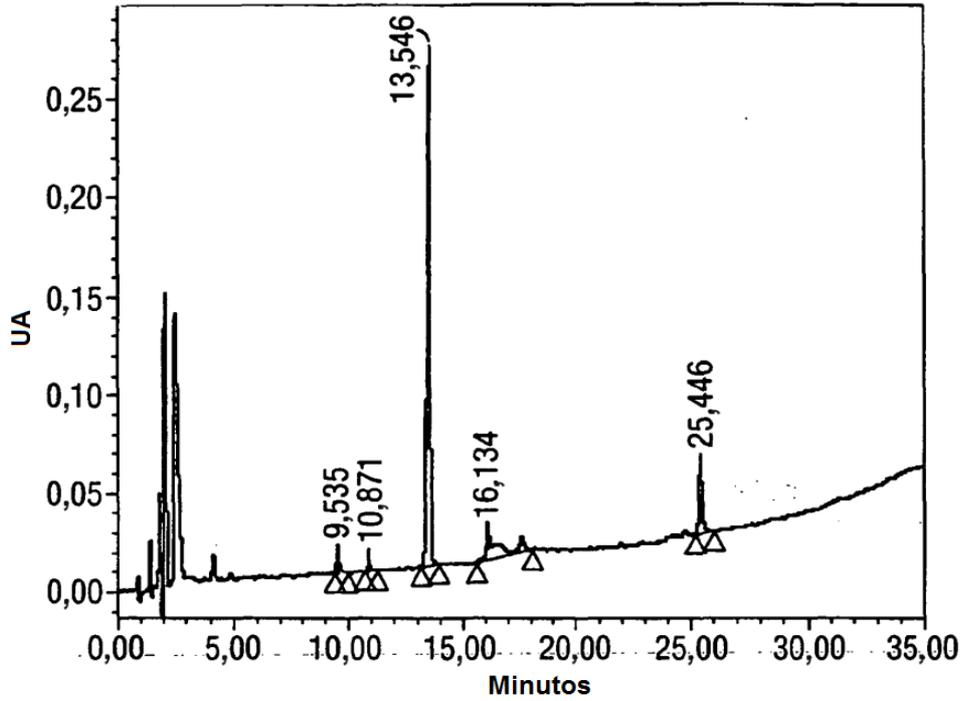
10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se añade una base adicionalmente a la reacción.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se añade suficiente base para mantener el pH por encima de 6.

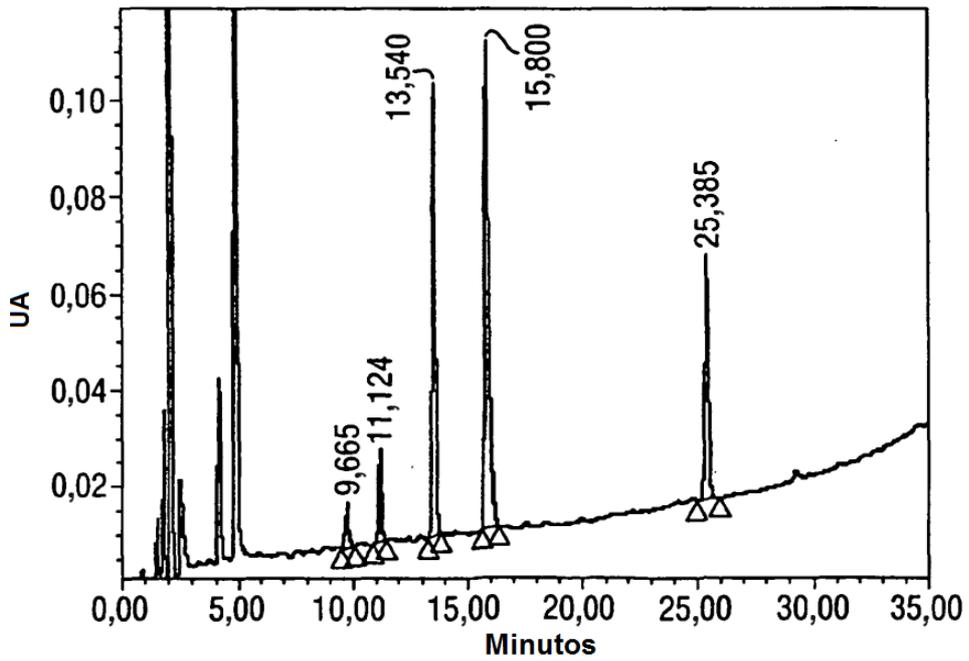
30 12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente oxidante es cloro o una molécula que contiene cloro, en el que el agente oxidante se añade y se le dan de 30 minutos a 24 horas a la reacción para que se complete, y en el que la solución resultante se calienta durante 1 a 24 horas a una temperatura de al menos $40\text{ }^\circ\text{C}$ a $100\text{ }^\circ\text{C}$.

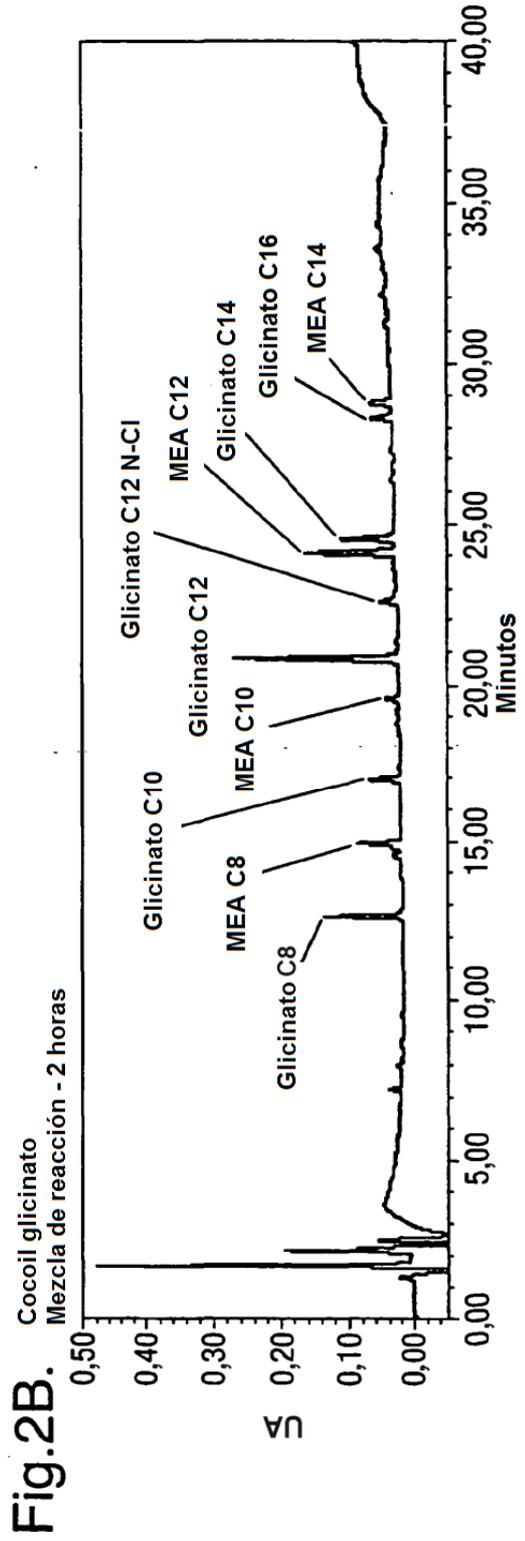
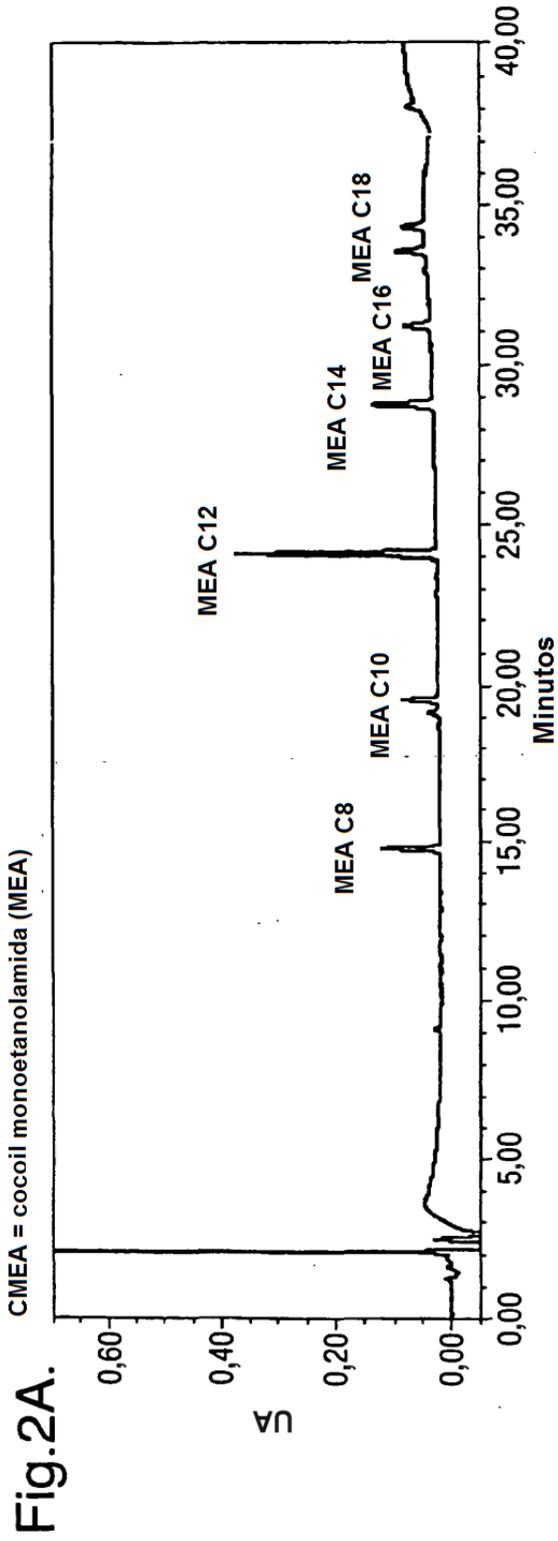
Fig.1.

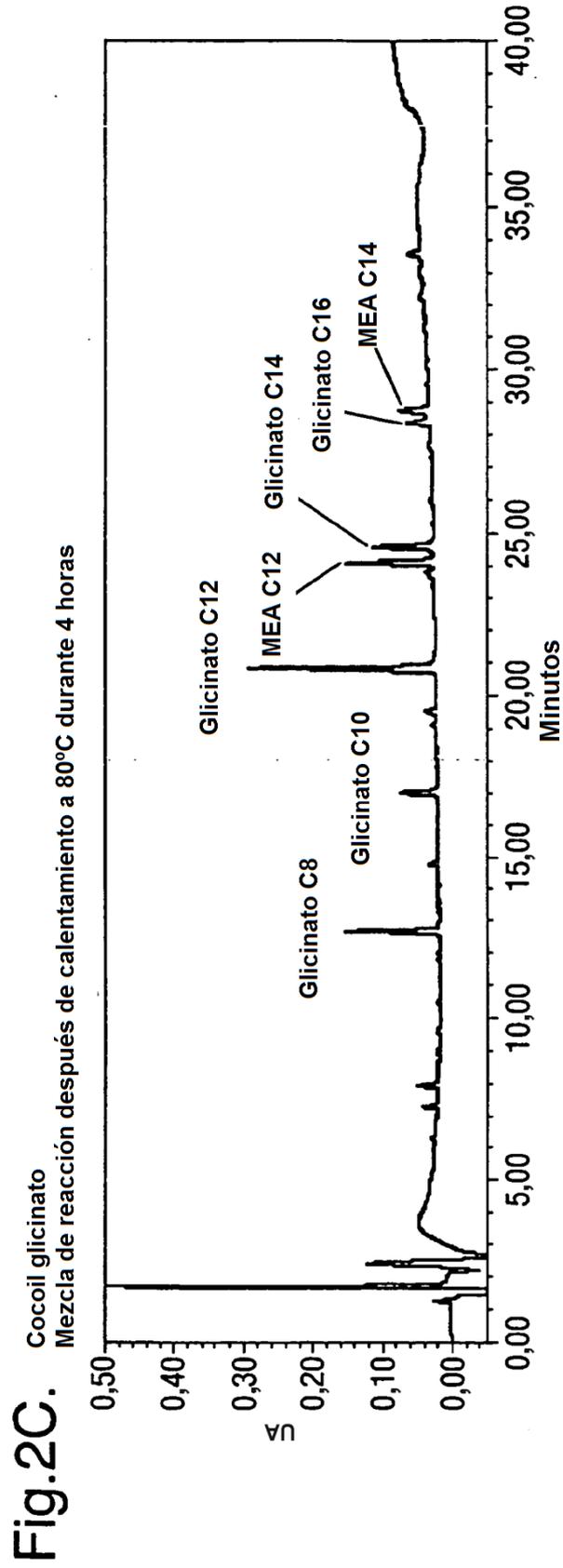
Cromatograma de HPLC-UV-Vis de N-lauroilglicina del Ejemplo 2

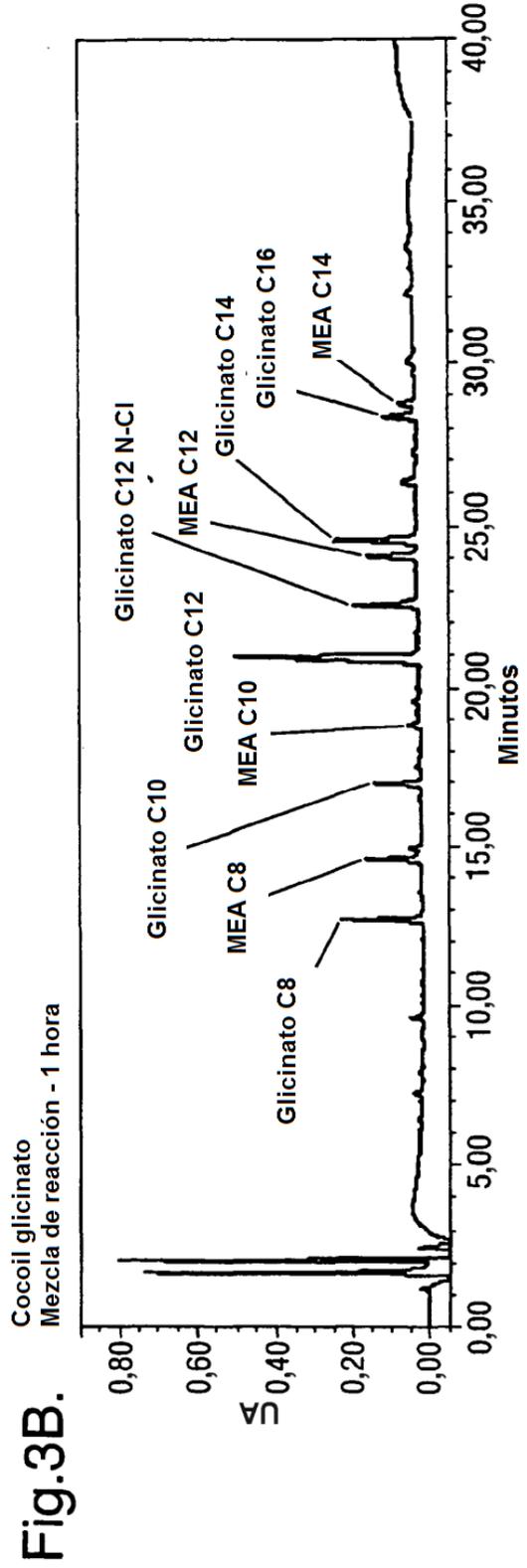
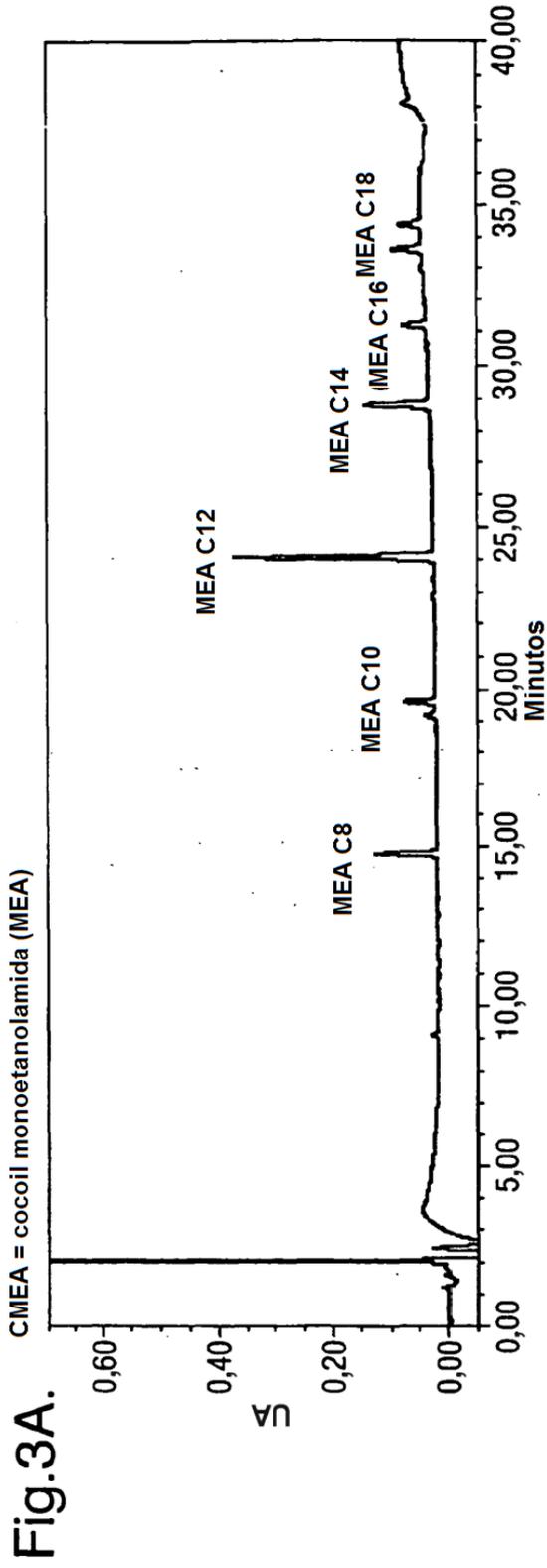


Cromatograma de HPLC-UV-Vis de N-lauroilglicina del Ejemplo Comparativo



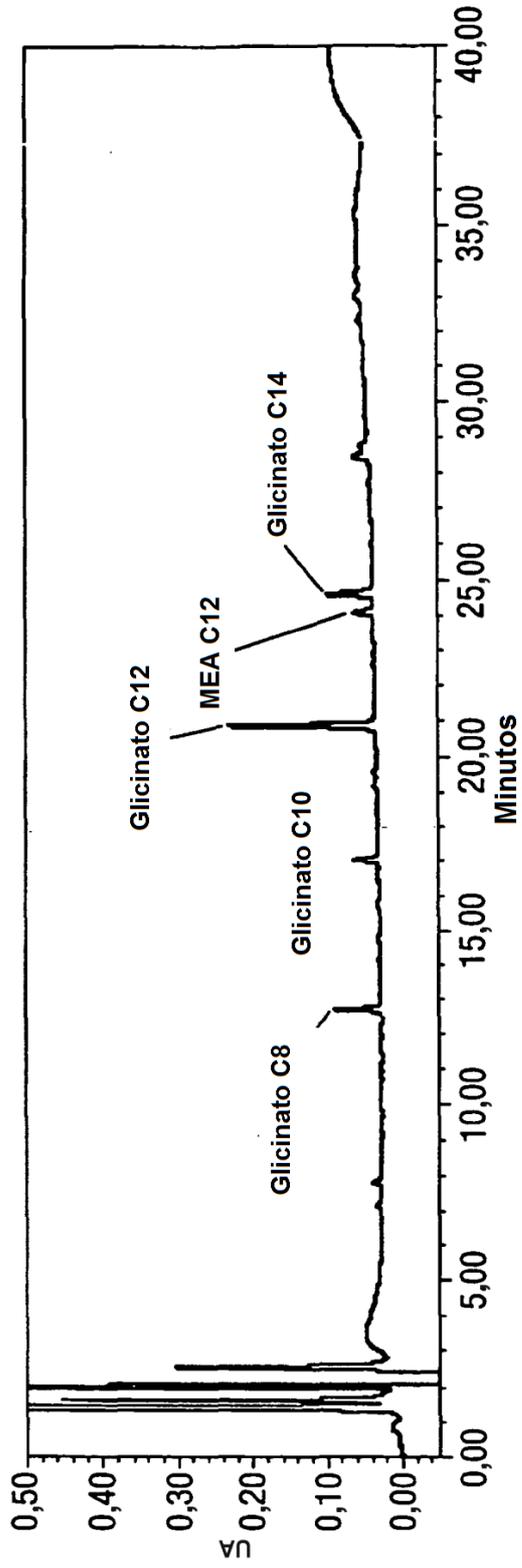


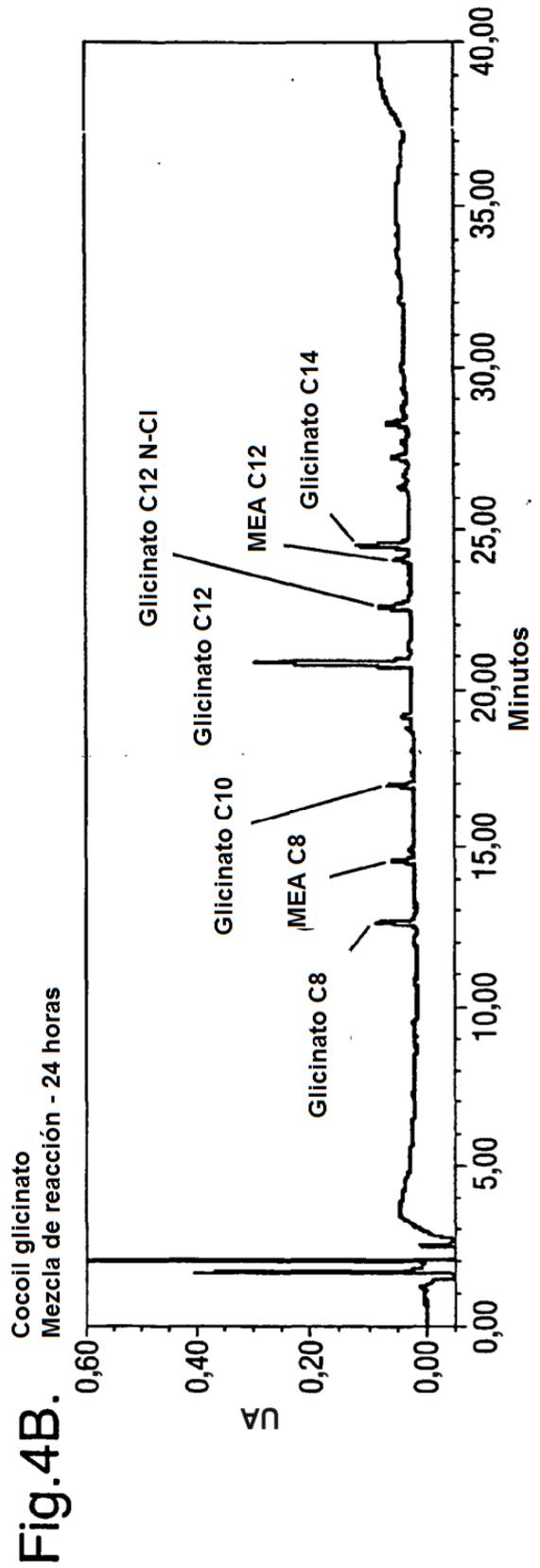
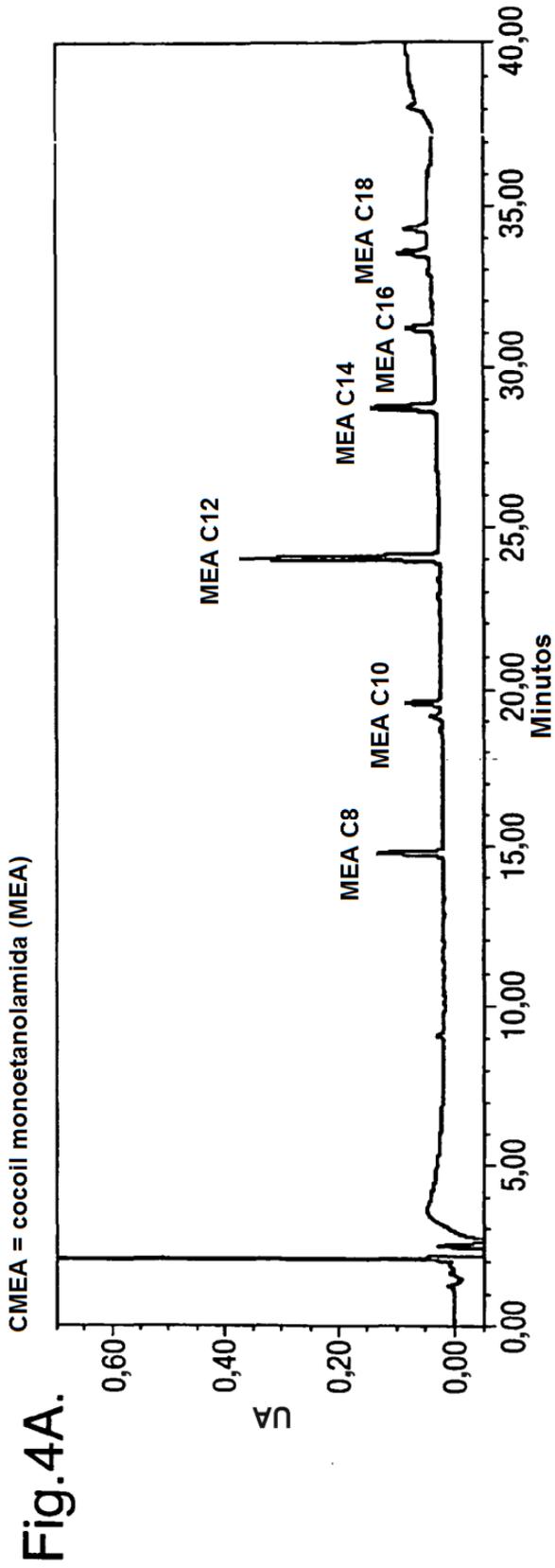




Cocoil glicinato
Mezcla de reacción después de calentamiento a 65°C durante 6 horas

Fig.3C.





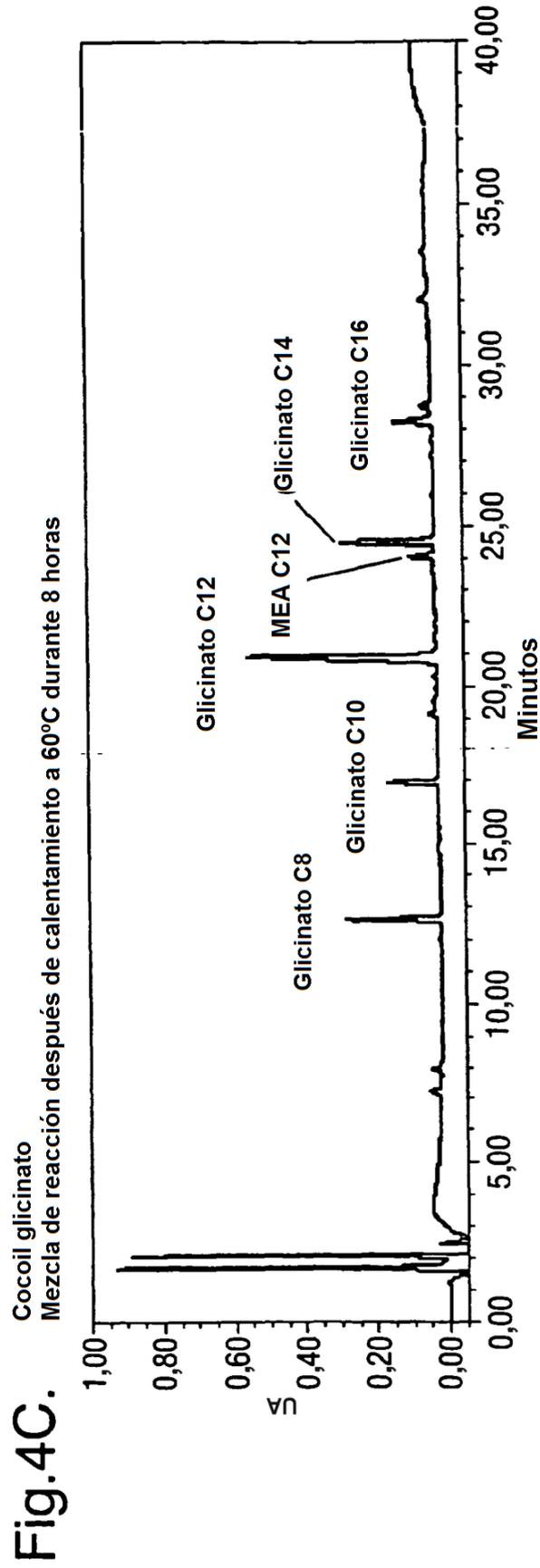


Fig.5.

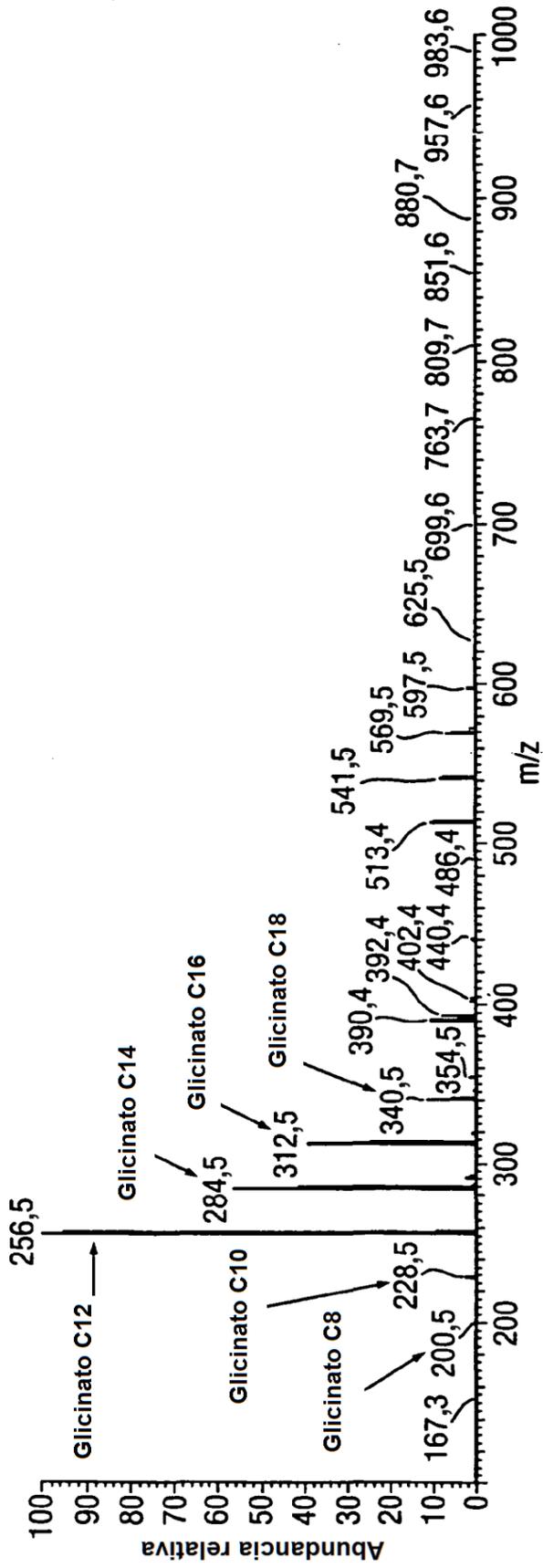


Fig.6.

