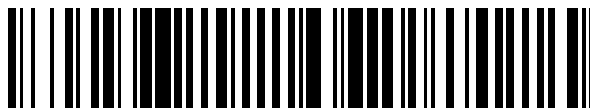


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 969**

21 Número de solicitud: 201231671

51 Int. Cl.:

**C07C 319/12** (2006.01)

**C07C 229/12** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**31.10.2012**

30 Prioridad:

**04.11.2011 JP 2011-242148**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**10.05.2013**

71 Solicitantes:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED**

**(100.0%)**

**27-1 Shinkawa 2-chome, Chuo-ku**

**Tokyo 104-8260 JP**

72 Inventor/es:

**MATSUMURA, Kana y**

**SUZUKI, Toshiaki**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

54 Título: **Procedimiento para producir N-acilaminoácidos**

57 Resumen:

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la producción de un N-acilaminoácido (1) con un buen rendimiento. La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un N-acilaminoácido (1) haciendo reaccionar un compuesto aldehído (2), un compuesto amida (3), y monóxido de carbono en el disolvente en un reactor en presencia de un compuesto de cobalto e hidrógeno, caracterizado porque el compuesto aldehído (2), el compuesto amida (3) y el disolvente se suministran al reactor en el que se han colocado de antemano el disolvente, el compuesto de cobalto, hidrógeno y monóxido de carbono.

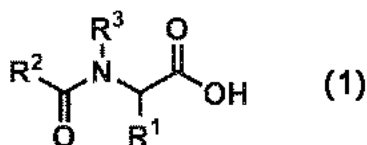
ES 2 402 969 A1

**DESCRIPCIÓN****Procedimiento Para Producir *N*-Acil Aminoácidos**

5 Esta solicitud reivindica prioridad sobre y el beneficio de la Solicitud de Patente Japonesa Núm. 2011-242148 presentada el 4 de Noviembre de 2011, cuyo contenido completo se incorpora a la presente memoria como referencia.

**Campo Técnico**

La presente invención se refiere a relates un procedimiento para producir un *N*-acilaminoácido representado por la fórmula (1) (más adelante, referido a veces como *N*-acilaminoácido (1)):



10 donde, cada uno de los grupos  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado sustituido opcionalmente o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente;

haciendo reaccionar un compuesto aldehído representado por la fórmula (2) (más adelante, referido a veces como compuesto aldehído (2)):



15 donde,  $\text{R}^1$  se define como antes,

un compuesto amida representado por la fórmula (3) (más adelante, referido a veces como compuesto amida (3)):



donde,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  se definen como antes, y

20 monóxido de carbono. El *N*-acilaminoácido (1) es útil, por ejemplo, como materia prima de productos farmacéuticos, productos químicos agrícolas, o metionina.

**Técnica Anterior**

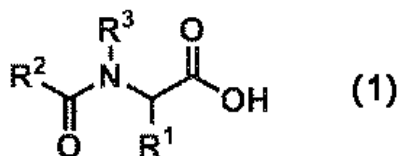
25 Como procedimiento para producir el *N*-acilaminoácido (1) haciendo reaccionar el compuesto aldehído (2), el compuesto amida (3) y monóxido de carbono, por ejemplo, se conoce un procedimiento que comprende que el compuesto aldehído (2), el compuesto amida (3), un disolvente y un compuesto del cobalto se han colocado de antemano en un reactor, y se hacen reaccionar en monóxido de carbono e hidrógeno presurizados (documentos JP 2008-501737A y JP 2008-501738A), un procedimiento que comprende que el compuesto amida (3), el disolvente y el compuesto de cobalto se coloquen de antemano en un reactor, y a continuación el compuesto aldehído (2) y el disolvente se suministren al reactor en monóxido de carbono e hidrógeno presurizados para hacerlos reaccionar (documentos JP 2008-501737A y JP 2008-501738A), y similares.

**30 Compendio de la Invención**

Sin embargo, no se obtiene necesariamente un rendimiento satisfactorio del *N*-acilaminoácido (1) a partir de los procedimientos convencionales anteriores.

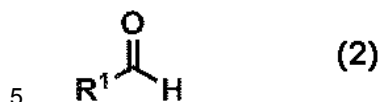
A continuación, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la producción del *N*-acilaminoácido (1) con un buen rendimiento.

35 Los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente y, como resultado, se ha completado la presente invención que puede alcanzar el objeto anterior. Esto es, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un *N*-acilaminoácido representado por la fórmula (1):



donde, cada uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado sustituido opcionalmente o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente;

haciendo reaccionar un compuesto aldehído representado por la fórmula (2):



donde,  $\text{R}^1$  se define como antes,

un compuesto amida representado por la fórmula (3):



donde,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  se definen como antes, y

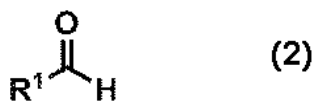
monóxido de carbono,

caracterizado porque el compuesto aldehído representado por la fórmula (2), el compuesto amida representado por la fórmula (3) y un disolvente se suministran a un reactor en el que se han colocado de antemano un disolvente, un compuesto del cobalto, hidrógeno y monóxido de carbono.

De acuerdo con la presente invención, el *N*-acilaminoácido (1) se puede producir con un buen rendimiento.

## 15 Descripción de las Realizaciones

En la presente invención, un compuesto aldehído representado por la fórmula (2):



donde,  $\text{R}^1$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado sustituido opcionalmente o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente [compuesto aldehído (2)],

un compuesto amida representado por la fórmula (3):



donde, cada uno de  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado sustituido opcionalmente o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente [compuesto amida (3)], y monóxido de carbono se hacen reaccionar en un disolvente en un reactor en presencia de un compuesto del cobalto y hidrógeno.

Los ejemplos de un grupo hidrocarbonado del grupo hidrocarbonado sustituido opcionalmente en la fórmula (2) y la fórmula (3) incluyen un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo arilo, y similares. En cuanto al grupo alquilo, es preferible un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 24, y sus ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo tridecilo, un grupo tetradecilo, un grupo pentadecilo, un grupo hexadecilo, un grupo heptadecilo, un grupo octadecilo, un grupo nonadecilo, un grupo icosilo, un grupo eicosilo, un grupo henicosilo, un grupo heneicosilo, un grupo docosilo, un grupo tricosilo, un grupo tetracosilo, y similares. En cuanto al grupo alquenilo, es preferible un grupo alquenilo que tiene un número de carbonos de 2 a 24, y sus ejemplos incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 2-metilalilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1-metil-1-propenilo, un grupo 1-metil-2-propenilo, un grupo 2-metil-1-propenilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 3-pentenilo, un grupo 4-pentenilo, un grupo 1-metil-

1-butenilo, un grupo 2-metil-1-butenilo, un grupo 3-metil-1-butenilo, un grupo 1-metil-2-butenilo, un grupo 2-metil-2-butenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 1-hexenilo, un grupo 2-hexenilo, un grupo 3-hexenilo, un grupo 4-hexenilo, un grupo 5-hexenilo, un grupo 1-metil-1-pentenilo, un grupo 2-metil-1-pentenilo, un grupo 4-metil-3-pentenilo, un grupo 2-etil-1-butenilo, un grupo 2-heptenilo, un grupo 2-octenilo, un grupo 2-nonenilo, un grupo 2-decenilo, un grupo 2-undecenilo, un grupo 2-dodecenilo, un grupo 2-tridecenilo, un grupo 2-tetradecenilo, un grupo 2-pentadecenilo, un grupo 2-hexadecenilo, un grupo 2-heptadecenilo, un grupo 2-octadecenilo, un grupo 2-nonadecenilo, un grupo 2-icosenilo, un grupo 2-eicosenilo, un grupo 2-henicosenilo, 2-heneicosenilo, un grupo 2-docosenilo, un grupo 2-tricosenilo, un grupo 2-tetracosenilo, y similares. En cuanto al grupo alquinilo, es preferible un grupo alquinilo que tiene un número de carbonos de 2 a 24, y sus ejemplos incluyen un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 1-metil-2-propinilo, un grupo 1-pentinilo, un grupo 2-pentinilo, un grupo 3-pentinilo, un grupo 4-pentinilo, un grupo 1-metil-3-butinilo, un grupo 2-metil-3-butinilo, un grupo 1-hexinilo, un grupo 2-hexinilo, un grupo 3-hexinilo, un grupo 4-hexinilo, un grupo 5-hexinilo, un grupo 2-heptinilo, un grupo 2-octinilo, un grupo 2-noninilo, un grupo 2-decinilo, un grupo 2-undecinilo, un grupo 2-dodecinilo, un grupo 2-tridecinilo, un grupo 2-tetradecinilo, un grupo 2-pentadecinilo, un grupo 2-hexadecinilo, un grupo 2-heptadecinilo, un grupo 2-octadecinilo, un grupo 2-nonadecinilo, un grupo 2-icosinilo, un grupo 2-eicosinilo, un grupo 2-henicosinilo, un grupo 2-heneicosinilo, un grupo 2-docosinilo, un grupo 2-tricosinilo, un grupo 2-tetracosinilo, y similares. En cuanto al grupo cicloalquilo, es preferible un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3-8, y sus ejemplos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, y similares. En cuanto al grupo cicloalqueno, es preferible un grupo cicloalqueno que tiene un número de carbonos de 3-8, y sus ejemplos incluyen un grupo ciclopropeno, un grupo ciclobuteno, un grupo ciclopenteno, un grupo ciclohexeno, un grupo ciclohepteno, un grupo cicloocteno, y similares. Los ejemplos de un grupo arilo incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antrano, un grupo fenantrilo, un grupo tolilo, un grupo xililo, y similares.

En la fórmula (2) y la fórmula (3), los ejemplos de un grupo heterocíclico en el grupo heterocíclico sustituido opcionalmente incluyen un grupo heteroarilo, un grupo heteroaralquilo, y similares. En cuanto al grupo heteroarilo, es preferible un grupo heteroarilo que tiene un número de carbonos de 3 a 9, y sus ejemplos incluyen un grupo piridilo, un grupo quinonilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo furilo, un grupo indolilo, un grupo tienilo, un grupo oxazolilo, y similares. En cuanto al heteroaralquilo, es preferible un grupo heteroaralquilo que tiene un número de carbonos de 5 a 10, y sus ejemplos incluyen un grupo piridilmetilo, un grupo quinonilmetilo, un grupo indolilmetilo, un grupo furilmetilo, un grupo pirrolilmetilo, y similares.

El grupo hidrocarbonado y el grupo heterocíclico como se ha mencionado anteriormente puede estar sustituido. Cuando el grupo hidrocarbonado es un grupo alquilo, un grupo alqueno o un grupo alquinilo, los ejemplos de su sustituyente incluyen un átomo de halógeno tal como flúor, cloro y bromo; un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 6 tal como un grupo ciclopropilo, un grupo 1-metilciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo 1-metilciclohexilo, un grupo alcoxilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4 tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo s-butoxi, un grupo isobutoxi y un grupo t-butoxi; un grupo tioalcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como un grupo tiometoxi, un grupo tioetoxi, un grupo tiopropoxi y un grupo tiobutoxi; un grupo alquenoiloxi que tiene un número de carbonos de 3 a 4 tal como un grupo aliloxi, un grupo 2-propeniloxi, un grupo 2-buteniloxi y un grupo 2-metil-3-propeniloxi; un grupo aralquilo que tiene un número de carbonos de 7 a 20; un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 18 tal como un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antraceno y un grupo fenantrilo; un grupo ariloxi tal como un grupo feniloxi y un grupo naftiloxi; un grupo alcanilo que tiene un número de carbonos de 2 a 7; un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 7 a 19; un grupo alcanilamino que tiene un número de carbonos de 2 a 7; un grupo alquilsulfonilamino que tiene un número de carbonos de 1 a 6; un grupo alcoxycarbonilamino que tiene un número de carbonos de 2 a 6; un grupo bencilcarbonilamino; un grupo arilsulfonilamino que tiene un número de carbonos de 6 a 18; un grupo aminocarbonilo; un grupo alcoxycarbonilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6, y similares. Cuando el grupo hidrocarbonado es el grupo alquilo, los ejemplos del grupo alquilo sustituido con un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 18 incluyen un grupo aralquilo tal como un grupo bencilo, un grupo fenilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo benzhidrido, un grupo tritilo, un grupo trifenilmetilo, un grupo (1-naftil)metilo, un grupo (2-naftil)metilo, y similares.

Cuando el grupo hidrocarbonado como se ha mencionado anteriormente es un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno o un grupo arilo, los ejemplos de su sustituyente incluyen el átomo de halógeno como se ha mencionado anteriormente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 6, un grupo alcoxilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4, un grupo tioalcoxilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4, un grupo alquenoiloxi que tiene un número de carbonos de 3 a 4, un grupo aralquilo que tiene un número de carbonos de 7 a 20, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 18, un grupo ariloxi, un grupo alcanilo que tiene un número de carbonos de 2 a 7, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 7 a 19, un grupo alcanilamino que tiene un número de carbonos de 2 a 7, un grupo alquilsulfonilamino que tiene un número de carbonos de 1 a 6, un grupo alcoxycarbonilamino que tiene un número de carbonos de 2 a 6, un grupo bencilcarbonilamino, un grupo arilsulfonilamino que tiene un número de carbonos de 6 a 18, un grupo aminocarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6, un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo, un grupo alqueno que tiene un número de carbonos de

2 a 6 tal como un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1-metil-2-propenilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 3-pentenilo, un grupo 4-pentenilo, un grupo 1-metil-2-butenilo, un grupo 2-metil-2-butenilo, un grupo 1-hexenilo, un grupo 2-hexenilo, un grupo 3-hexenilo, un grupo 4-hexenilo y un grupo 5-hexenilo, un grupo aralquilo que tiene un número de carbonos de 7 a 20 tal como un grupo bencilo, un grupo fenilo y un grupo naftilmetilo, y similares. Los ejemplos del sustituyente en el grupo heterocíclico incluyen el átomo de halógeno como se ha mencionado anteriormente, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 6, un grupo alcoxi que tiene un número de carbonos de 1 a 4, un grupo toialcoxi que tiene un número de carbonos de 1 a 4, un grupo alquenilo que tiene un número de carbonos de 3 a 4, un grupo aralquilo que tiene un número de carbonos de 7 a 20, un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 18, un grupo ariloxi, un grupo alcanilo que tiene un número de carbonos de 2 a 7, un grupo aroilo que tiene un número de carbonos de 7 a 19, un grupo alcanilamino que tiene un número de carbonos de 2 a 7, un grupo alquilsulfonilamino que tiene un número de carbonos de 1 a 6, un grupo alcoxycarbonilamino que tiene un número de carbonos de 2 a 6, un grupo bencilcarbonilamino, un grupo arilsulfonilamino que tiene un número de carbonos de 6 a 18, un grupo aminocarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6, el grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 como se ha mencionado anteriormente, un grupo alqueno que tiene un número de carbonos de 2 a 6, un grupo aralquilo que tiene un número de carbonos de 7 a 20, y similares.

Los ejemplos del compuesto aldehído (2) incluyen formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído, valeraldehído, 3-(metil)propionaldehído, 2-etilhexanal, isobutiraldehído, furfural, crotonaldehído, acroleína, benzaldehído, benzaldehído sustituido, fenilacetaldehído, 2,4-dihidroxifenilacetaldehído, ácido glioxálico, acetoxipropionaldehído, y similares. Particularmente, el procedimiento de la presente invención se utiliza ventajosamente cuando se usa 3-(metil)propionaldehído como materia prima.

Los ejemplos del compuesto amida (3) incluyen acetamida, benzamida, propionamida, *N*-metilacetamida, amidas de ácidos grasos, acrilamida, cinamamida, fenilacetamida, acetanilida, urea, y similares. Particularmente, el procedimiento de la presente invención se utiliza ventajosamente cuando se usa acetamida como materia prima.

La cantidad del compuesto amida (3) que se va a utilizar es usualmente de 1,00 moles o más preferiblemente de 1,05-2,00 moles con respecto a 1 mol del compuesto aldehído (2).

Los ejemplos del disolvente utilizado en la reacción incluyen un disolvente orgánico, un líquido iónico, y similares. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol y alcohol isopropílico; un disolvente etérico tal como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, dimetiléter de etilenglicol, *t*-butil metil éter, dibutil éter y ciclopentil metil éter; *N*-metilpirrolidinona, *N*-etilpirrolidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido, acetona, acetato de etilo, acetato de butilo, acetonitrilo, benzonitrilo, sulfolano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, ácido acético, y similares. Particularmente, es preferible 1,4-dioxano. Adicionalmente, solo se puede utilizar una clase de disolvente, o se pueden utilizar juntas dos o más clases de disolvente.

La cantidad del disolvente que se va a utilizar es preferiblemente de 0,50-20,0 veces (en peso) y más preferiblemente de 2,0-10,0 veces (en peso) con respecto a la del compuesto aldehído (2). Cuando se utilizan juntas dos o más clases del disolvente, la cantidad total de las mismas puede estar dentro del intervalo a mencionado anteriormente.

En la presente invención, se utiliza como catalizador un compuesto del cobalto. Los ejemplos del compuesto de cobalto incluyen un compuesto de cobalto divalente tal como cloruro de cobalto (II), bromuro de cobalto (II), yoduro de cobalto (II), nitrato de cobalto (II), sulfato de cobalto (II) y acetato de cobalto (II); un complejo de carbonilcobalto tal como octacarbonildicobalto (0) y dodecacarboniltetracobalto (0); un complejo de cobalto-fosfina tal como dibromo bis(trifenilfosfina)cobalto (II) y tetrakis(trimetilfosfina)metilcobalto (I), y similares. Particularmente, el complejo de carbonilcobalto es preferible en términos de rendimiento del *N*-acilaminoácido (1) que se vaya a obtener. Además, el compuesto de cobalto se puede utilizar después de ser moldeado, ser adherido sobre un portador, o ser inmovilizado sobre un compuesto polimérico.

La cantidad del compuesto de cobalto que se va a utilizar es usualmente de 0,00010-0,80 moles y preferiblemente de 0,010-0,090 moles con respecto a 1 mol del compuesto aldehído (2).

En la presente invención, la reacción mencionada anteriormente se lleva a cabo en presencia de hidrógeno. La razón de hidrógeno y monóxido de carbono que se va a utilizar es preferiblemente de 1/1 - 9/1, más preferiblemente de 1/1 - 4/1, y aún más preferiblemente de 2/1 - 3/1 en una molar ratio de monóxido de carbono a hidrógeno (monóxido de carbono/hidrógeno).

Por otra parte, en la presente invención, la reacción mencionada anteriormente se puede llevar a cabo en presencia de agua. La cantidad de agua que se va a utilizar es preferiblemente de 0,1 - 2,0 moles y más preferiblemente de 0,5 - 1,5 moles con respecto a 1 mol del compuesto aldehído (2).

En la presente invención, la reacción como se ha mencionado anteriormente se puede llevar a cabo en presencia de un ácido. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico, ácido nítrico, cloruro de hidrógeno y ácido fosfórico; un ácido orgánico tal como ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido

tricloroacético; una resina de intercambio iónico, y similares. Particularmente, es preferible el ácido sulfúrico. Cuando se utiliza el ácido inorgánico o el ácido orgánico, una cantidad del mismo que se va a utilizar es preferiblemente de 0,001 – 0,02 moles con respecto a 1 mol del compuesto aldehído (2).

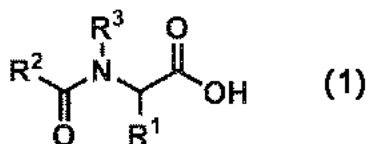
5 A continuación, se explicará un modo de reacción de la reacción mencionada anteriormente. En la presente invención, en primer lugar, se introducen el disolvente, el compuesto de cobalto, hidrógeno y monóxido de carbono. El orden de introducción de esos componentes en el reactor no está limitado particularmente, pero es preferible introducir el disolvente y el compuesto de cobalto seguidos del hidrógeno y el monóxido de carbono. Después de introducir esos componentes en el reactor, se suministran al reactor el compuesto aldehído (2), el compuesto amida (3) y el disolvente. El compuesto aldehído (2), el compuesto amida (3) y el disolvente se pueden suministrar solos (denominado, co-alimentación) o en forma de una mezcla de los mismos pero, preferiblemente, el compuesto aldehído (2), el compuesto amida (3) y el disolvente se suministran en forma de una mezcla disolvente. La cantidad total del compuesto aldehído (2) se puede suministrar al reactor junto con el compuesto amida (3) y el disolvente, o una parte del mismo se puede colocar de antemano en el reactor, y a continuación el resto se puede suministrar al reactor junto con el compuesto amida (3) y el disolvente. Además, de un modo similar, la cantidad total del compuesto amida (3) se puede suministrar al reactor junto con el compuesto aldehído (2) y el disolvente, o una parte del mismo se puede colocar de antemano en el reactor, y a continuación el resto se puede suministrar al reactor junto con el compuesto aldehído (2) y el disolvente. En la presente invención, la cantidad total del compuesto aldehído (2), la cantidad total del compuesto amida (3) y el disolvente se suministran preferiblemente al reactor, en el que se han colocado el disolvente, el compuesto de cobalto, hidrógeno y monóxido de carbono. Además, la cantidad del disolvente que se va a colocar de antemano en el reactor es preferiblemente de 30 - 90 % en peso con respecto a la cantidad total del disolvente. Esto es, el compuesto aldehído (2), el compuesto amida (3) y el resto del disolvente (es decir, 10 - 70 % en peso de la cantidad total del disolvente) se suministran preferiblemente al reactor en el que se colocan de antemano 30 - 90% en peso del disolvente con respecto a la cantidad total del mismo, el compuesto de cobalto, hidrógeno y monóxido de carbono. Además, cuando la reacción mencionada anteriormente se lleva a cabo en presencia de agua, se puede introducir de antemano agua en el reactor, o se puede suministrar junto con el compuesto aldehído (2), el compuesto amida (3) y el disolvente, o se puede colocar de antemano una parte de agua en el reactor y a continuación se puede suministrar al reactor el resto de la misma junto con el compuesto aldehído (2), el compuesto amida (3) y el disolvente. El agua se suministra preferiblemente junto con el compuesto aldehído (2), el compuesto amida (3) y el disolvente. Cuando la reacción mencionada anteriormente se lleva a cabo en presencia de un ácido, el ácido se pueden introducir al reactor de antemano, o se puede suministrar al reactor junto con el compuesto aldehído (2), el compuesto amida (3) y el disolvente, o una parte del ácido se coloca de antemano en el reactor y a continuación el resto del mismo se puede suministrar al reactor junto con el compuesto aldehído (2), el compuesto amida (3) y el disolvente. El ácido se introduce preferiblemente de antemano en el reactor.

35 Además, cada uno del compuesto aldehído (2) y el compuesto amida (3) se puede suministrar al reactor continuamente sin intervalo o intermitentemente con un intervalo predeterminado. Además, puede no ser necesaria la concordancia del comienzo del suministro del compuesto aldehído (2) y el compuesto amida (3), y la finalización del suministro del compuesto aldehído (2) y el compuesto amida (3), y se puede desplazar en un intervalo con tal que no se deteriore el efecto de la presente invención.

40 El compuesto aldehído (2) se suministra deseablemente en estado refrigerado. Esto permite no solo la supresión de una reacción entre dos moléculas de compuesto aldehído (2) (condensación aldólica), sino también la supresión de un subproducto derivado de este producto de condensación. La temperatura del compuesto aldehído (2) que se va a refrigerar depende de la clase del mismo, pero es usualmente de aproximadamente -20-5°C.

45 La temperatura de reacción es usualmente de 60-140°C y preferiblemente de 80-120°C. Además, la presión de reacción puede ser la presión normal, pero la reacción se puede llevar a cabo en condiciones presurizadas de preferiblemente 0,1-25 MPa y más preferiblemente de 8-18 MPa de presión absoluta. Cuando la reacción mencionada anteriormente se lleva a cabo a presión, la presión se puede aplicar con un gas mixto de hidrógeno y monóxido de carbono, y se puede utilizar un gas inerte tal como un gas nitrógeno y un gas helio para el ajuste de la presión de reacción. La reacción mencionada anteriormente se puede llevar a cabo en un procedimiento continuo, semicontinuo, o por lotes.

50 De este modo, el *N*-acilaminoácido [*N*-acilaminoácido (1)] representado por la fórmula (1):



donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definen como antes,

55 se puede producir con un buen rendimiento. Se puede seleccionar apropiadamente un procedimiento de post-reacción de una mezcla de reacción que contiene el *N*-acilaminoácido (1) obtenido después de la reacción, y el producto se puede utilizar para varios tipos de uso, si fuera necesario, después de lavado, o purificación tal como

destilación y cristalización.

### Ejemplos

Más abajo se ilustra una realización ilustrativa de la presente invención, pero no limita la presente invención. En los Ejemplos, la cantidad de acetilmetionina [el compuesto representado por la fórmula (1) donde  $R^1$  es un grupo 2-tiometoxietilo,  $R^2$  es un grupo metilo, y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno] se analizó mediante una cromatografía líquida para calcular el rendimiento.

#### Ejemplo 1

En un reactor de acero inoxidable equipado con un termopar, un agitador, un conducto de suministro de gas y un conducto de suministro de líquido, se colocaron 5,40 g (0,016 mol) de octacarbonildicobalto(0) [ $Co_2(CO)_8$ ] y 39,86 g de 1,4-dioxano (38,7 % en peso con respecto a la cantidad total de 1,4-dioxano) y se agitó, y se introdujo un gas mixto de monóxido de carbono e hidrógeno [monóxido de carbono/hidrógeno = 2,3/1 (razón molar)] en una porción en fase gaseosa en el reactor de manera que la presión en el reactor pasara a ser de 13 MPa (presión manométrica). A continuación, se elevó la temperatura en el reactor a 68-72°C mientras se continuaba agitando. En este momento, la presión en el reactor era de 13 MPa (presión manométrica). Después, al reactor, se le añadió gota a gota a lo largo de 1,5 horas una mezcla disolvente de 31,57 g (0,30 moles) de 3-(metiltio)propionaldehído [un compuesto representado por la fórmula (2) donde  $R^1$  es un grupo 2-tiometoxietilo], 18,08 g (0,30 moles) de acetamida [un compuesto representado por la fórmula (3) donde  $R^2$  es un grupo metilo y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno], 63,14 g de 1,4-dioxano (61,3% en peso con respecto a la cantidad total de 1,4-dioxano) y 5,40 g de agua. Después de la adición, la temperatura en el reactor se mantuvo a 68-72°C durante 4 horas mientras se continuaba agitando, y a continuación se enfrió a 5-35°C para obtener 158,3 g de una solución de acetilmetionina en 1,4-dioxano. Un análisis mediante cromatografía líquida de la solución reveló que el rendimiento de acetilmetionina con respecto a 3-(metiltio)propionaldehído fue de 85,5%.

#### Ejemplo Comparativo 1

En un reactor de acero inoxidable equipado con un termopar, un agitador, un conducto de suministro de gas y un conducto de suministro de líquido, se colocaron 17,36 g (0,17 moles) de 3-(metiltio)propionaldehído, 9,95 g (0,17 moles) de acetamida, 2,97 g (0,0087 moles) de octacarbonildicobalto (0) y 56,65 g de 1,4-dioxano (100% en peso con respecto a la cantidad total de 1,4-dioxano) y se agitó, y se introdujo un gas mixto de monóxido de carbono e hidrógeno [monóxido de carbono/hidrógeno = 2,3/1 (razón molar)] en la porción en fase gaseosa en el reactor de manera que la presión en el reactor pasara a ser de 13 MPa (presión manométrica). A continuación, se elevó la temperatura en el reactor a 68-72°C mientras se continuaba agitando. En este momento, la presión en el reactor era de 13 MPa (presión manométrica). Después, la temperatura en el reactor se mantuvo a 68-72°C durante 4 horas mientras se continuaba agitando, y a continuación se enfrió a 5-35°C para obtener 84,2 g de una solución de acetilmetionina en 1,4-dioxano. Un análisis mediante cromatografía líquida de la solución reveló que el rendimiento de acetilmetionina con respecto a 3-(metiltio)propionaldehído es de 73,0 %.

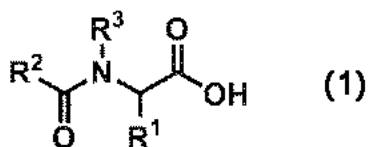
#### Ejemplo Comparativo 2

En un reactor de acero inoxidable equipado con un termopar, un agitador, un conducto de suministro de gas y un conducto de suministro de líquido, se colocaron 9,95 g (0,17 moles) de acetamida, 2,97 g (0,0087 moles) de octacarbonildicobalto(0) y 56,65 g de 1,4-dioxano (100 % en peso con respecto a la cantidad total de 1,4-dioxano) y se agitó, y se introdujo un gas mixto de monóxido de carbono e hidrógeno [monóxido de carbono/hidrógeno = 2,3/1 (molar ratio)] en la porción en fase gaseosa en el reactor de manera que la presión en el reactor pase a ser 13 MPa (presión manométrica). A continuación, la temperatura en el reactor se elevó a 68-72°C mientras se continuaba agitando. En este momento, la presión en el reactor era de 13 MPa (presión manométrica). Después, se añadieron gota a gota al reactor 17,36 g (0,17 moles) de 3-(metiltio)propionaldehído a lo largo de 1,0 horas. Después de la adición, la temperatura se mantuvo a 68-72°C durante 4 horas mientras se continuaba agitando, y a continuación se enfrió a 5-35°C para obtener 87,8 g de una solución de acetilmetionina en 1,4-dioxano. Un análisis mediante cromatografía líquida reveló que el rendimiento de acetilmetionina con respecto a 3-(metiltio)propionaldehído fue 81,5%.

50

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un *N*-acilaminoácido representado por la fórmula (1):



5 donde, cada uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado sustituido opcionalmente o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente;

haciendo reaccionar un compuesto aldehído representado por la fórmula (2):



donde,  $\text{R}^1$  se define como antes,

un compuesto amida representado por la fórmula (3):



10 donde,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  se definen como antes, y

monóxido de carbono, en un disolvente en un reactor en presencia de un compuesto del cobalto e hidrógeno,

15 caracterizado porque el compuesto aldehído representado por la fórmula (2), el compuesto amida representado por la fórmula (3) y un disolvente se suministran al reactor en el que se han colocado de antemano el disolvente, el compuesto de cobalto, hidrógeno y monóxido de carbono.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto aldehído representado por la fórmula (2), el compuesto amida representado por la fórmula (3) y 10-70% en peso del disolvente con respecto a la cantidad total del disolvente se suministran al reactor en el que se han colocado de antemano el resto del disolvente, el compuesto de cobalto, hidrógeno y monóxido de carbono.

20 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la reacción se lleva a cabo adicionalmente en presencia de agua, y se suministra agua adicionalmente.

4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto aldehído representado por la fórmula (2) es 3-(metiltio)propionaldehído.

25 5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el compuesto amida representado por la fórmula (3) es acetamida.

6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el disolvente es 1,4-dioxano.

7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el compuesto de cobalto es un complejo de carbonilcobalto.





②① N.º solicitud: 201231671

②② Fecha de presentación de la solicitud: 31.10.2012

③② Fecha de prioridad: **04-11-2011**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C319/12** (2006.01)  
**C07C229/12** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 20070244339 A1 (DEGUSSA) 18.10.2007, ejemplo 1.	1-7
X	US 20080009649 A1 (DEGUSSA) 10.01.2008, ejemplo 1.	1-7
A	US 3766266 (AJINOMOTO) 16.10.1973, reivindicaciones.	1-7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
25.03.2013

Examinador  
M. P. Fernández Fernández

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, ESPACENET, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 15.03.2013

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-7	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-7	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 20070244339 A1 (DEGUSSA)	18.10.2007
D02	US 20080009649 A1 (DEGUSSA)	10.01.2008

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La solicitud se refiere a un procedimiento (reivindicaciones 1-3) para la producción de un N-acilaminoácido de fórmula (1) (reivindicación 1) haciendo reaccionar un aldehído de fórmula (2), una amida de fórmula (3) y monóxido de carbono en un disolvente y en presencia de hidrógeno y un compuesto de cobalto como catalizador. Preferentemente el aldehído es 3-(metiltio)propionaldehído, la amida es acetamida, el disolvente es dioxano y el catalizador un complejo de carbonilcobalto (reivindicaciones 4-7), para obtener acetilmationina. El procedimiento se caracteriza porque la solución del aldehído y la amida se introduce en el reactor que contiene el disolvente y el catalizador en corriente de gas hidrógeno/ monóxido de carbono.

Los documentos D1 y D2 divulgan un procedimiento para preparar un N-acilaminoácido mediante una reacción de amidocarbonilación entre un aldehído y una amida, monóxido de carbono e hidrógeno en presencia de un catalizador de carbonilcobalto (ver ejemplo 1) y la aplicación de este proceso para obtener acetilmationina, en ambos casos se introducen en el reactor el aldehído y la amida en disolución y el catalizador y se pasa una corriente de gas H<sub>2</sub>/CO.

El procedimiento divulgado en D1 y D2 es el mismo que el descrito en la solicitud, una reacción de amidocarbonilación para obtener N-acilaminoácidos. La diferencia entre ambos se reduce a la forma de introducir el catalizador en el reactor, en el procedimiento de la solicitud se añaden la amida y el aldehído al reactor que contiene ya el catalizador y en D1 y D2 se introducen al mismo tiempo la amida, el aldehído y el catalizador. No es posible reconocer actividad inventiva al procedimiento de la solicitud, puesto que un técnico en la materia trataría de optimizar el procedimiento mediante variaciones en las condiciones de reacción (presión, temperatura, orden de introducción de los reactivos...) y ello sin realizar un esfuerzo inventivo adicional ya que es necesario encontrar las condiciones de reacción más favorables antes de estandarizar el proceso.

En consecuencia no es posible reconocer actividad inventiva a las reivindicaciones 1-7 de la solicitud, según lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.