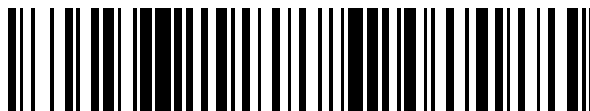


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 113**

21 Número de solicitud: 201231931

51 Int. Cl.:

C07C 319/20 (2006.01)

C07C 323/58 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

12.12.2012

30 Prioridad:

14.12.2011 JP 2011-273052

43 Fecha de publicación de la solicitud:

18.06.2013

71 Solicitantes:

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

(100.0%)

27-1, Shinkawa 2-Chome, Chuo-ku

Tokyo 104-8260 JP

72 Inventor/es:

HAGIYA, Kogi y

TANI, Kazuyasu

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

54 Título: **Método para producir metionina**

57 Resumen:

Se ha deseado un nuevo método capaz de producir metionina sin utilizar cianuro de hidrógeno como materia prima.

La presente invención se relaciona con un método para producir metionina que incluye una etapa A de oxidación de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol y una etapa B de aminación reductora del 4-metiltio-2-oxobutirato obtenido en la Etapa A. Es preferible llevar a cabo la etapa A por reacción de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, el alcohol y un agente oxidante en presencia de un catalizador de carbeno.

ES 2 408 113 A1

DESCRIPCIÓN

Método para producir metionina

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 Se deposita la presente solicitud, que reivindica la prioridad de la Convención de París en base a la Solicitud de Patente Japonesa N° 2011-273052 (depositada el 14 de Diciembre de 2011), y cuyo contenido es aquí incorporado en su totalidad a modo de referencia.

La presente invención se relaciona con un método para producir metionina.

15 **Descripción de la técnica relacionada**

La metionina es un aminoácido esencial y un importante compuesto, que puede servir también como aditivo alimentario.

20 Kogyo Yuki Kagaku (Industrial Organic Chemistry), Tokyo Kagaku Dojin, páginas 273 a 275 (1978), por ejemplo, describe un método para producir metionina en el que reacciona 3-metiltiopropionaldehído, que se obtiene añadiendo metanotiol a acroleína, con cianuro de hidrógeno, para obtener 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo, que reacciona con carbonato de amonio para obtener hidantoína sustituida, y se hidroliza la hidantoína sustituida con un álcali.

25 Según el método descrito en Kogyo Yuki Kagaku (Industrial Organic Chemistry), Tokyo Kagaku Dojin, páginas 273 a 275 (1978), sin embargo, se usa cianuro de hidrógeno, para el que hay que tener cuidado en su manipulación, como materia prima, y son necesarios un tratamiento suficiente y unas instalaciones acordadas para manipular el cianuro de hidrógeno.

30 En estas circunstancias, se ha deseado un nuevo método capaz de producir metionina sin usar cianuro de hidrógeno como materia prima.

Resumen de la invención

35 Los presentes inventores han realizado un estudio concienzudo para resolver el problema antes descrito y han conseguido la presente invención.

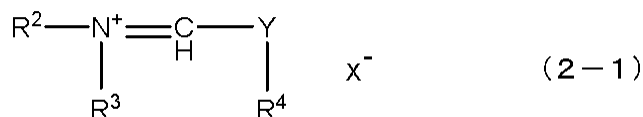
Es decir, la presente invención es como sigue.

40 [1] Un método para producir metionina que comprende:

Una Etapa A de oxidación de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol, y una Etapa B de aminación reductora del 4-metiltio-2-oxobutirato obtenido en la Etapa A.

45 [2] El método de producción según [1], donde la Etapa A es llevada a cabo por reacción del 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, el alcohol y un agente oxidante en presencia de un catalizador de carbeno.

50 [3] El método de producción según [2], donde el catalizador de carbeno en la Etapa A es al menos un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en un compuesto obtenido por reacción de un compuesto representado por la fórmula (2-1):

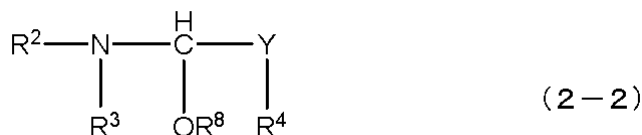


55 donde R² es un grupo alquilo eventualmente sustituido o un grupo arilo eventualmente sustituido; R³ y R⁴ son cada uno independientemente un grupo alquilo eventualmente sustituido o un grupo arilo eventualmente sustituido, o R³ y R⁴ se combinan entre sí para formar un grupo hidrocarbonado bivalente eventualmente sustituido o un grupo eventualmente sustituido representado por -CH=N-; Y es un grupo

60

representado por -S- o un grupo representado por -N(R⁵)-; R⁵ es un grupo alquilo eventualmente sustituido o un grupo arilo eventualmente sustituido; o R⁵ y R⁴ se combinan entre sí para formar un grupo hidrocarbonado bivalente eventualmente sustituido, y X⁻ es un anión, con una base; un compuesto representado por la fórmula (2-2):

5



10 donde R², R³, R⁴ e Y son cada uno como se ha definido anteriormente y R⁸ es un grupo alquilo; un compuesto obtenido por descomposición del compuesto representado por la fórmula (2-2); un compuesto representado por la fórmula (2-3):

15



20 donde R², R³, R⁴ e Y son cada uno como se ha definido anteriormente; y un compuesto obtenido por descomposición del compuesto representado por la fórmula (2-3).

20

[4] El método de producción según [2] o [3], donde el agente oxidante en la Etapa A es oxígeno y/o dióxido de carbono.

25

[5] El método de producción según cualquiera de [1] a [4], donde el alcohol es metanol o etanol.

[6] El método de producción según cualquiera de [1] a [5], donde la Etapa B es llevada a cabo en presencia de un solvente.

30

[7] El método de producción según [6], donde el solvente en la Etapa B es metanol o agua.

[8] El método de producción según cualquiera de [1] a [7], donde la Etapa B es llevada a cabo por reacción de 4-metiltio-2-oxobutirato, amoníaco y un agente reductor en presencia de un metal de transición.

35

[9] El método de producción según [8], donde el metal de transición en la Etapa B es al menos un metal seleccionado entre el grupo consistente en rutenio, rodio, paladio, platino, iridio, níquel, cobalto y cobre.

Según la presente invención, se puede disponer de un nuevo método capaz de producir metionina sin utilizar cianuro de hidrógeno como materia prima.

40 Descripción detallada de la invención

La presente invención será explicada con detalle a continuación.

45

El método de producción de metionina según la presente invención se caracteriza por comprender una Etapa A de oxidación de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol y una Etapa B de aminación reductora del 4-metiltio-2-oxobutirato obtenido en la Etapa A. Realizando la reacción de oxidación de la Etapa A y la reacción de aminación reductora de la Etapa B, se puede producir metionina sin utilizar cianuro de hidrógeno como materia prima.

50

En primer lugar, se explicará la Etapa A de oxidación de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol. Se puede obtener 4-metiltio-2-oxobutirato llevando a cabo la Etapa A.

En la Etapa A, se oxida 4-metiltio-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol, y preferiblemente reaccionan 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, un alcohol y un agente oxidante en presencia de un catalizador de carbeno. De

aquí en adelante, se puede hacer referencia a la reacción de la Etapa A como una “reacción de oxidación”.

5 Son ejemplos preferibles del catalizador de carbeno utilizado en la Etapa A al menos un compuesto
seleccionado entre el grupo consistente en un compuesto obtenido por reacción de un compuesto
representado por la fórmula (2-1) (al que a partir de aquí se hace a veces referencia como “Compuesto (2-1)”) con una base, un compuesto representado por la fórmula (2-2) (al que a partir de aquí se hace a veces
referencia como “Compuesto (2-2)”), un compuesto obtenido por descomposición del compuesto
representado por la fórmula (2-2), un compuesto representado por la fórmula (2-3) (al que a partir de aquí se
10 hace a veces referencia como “Compuesto (2-3)”) y un compuesto obtenido por descomposición del
compuesto representado por la fórmula (2-3).

En la fórmula (2-1), como ejemplos del grupo alquilo en el grupo alquilo eventualmente sustituido
representado por R^3 y el grupo alquilo eventualmente sustituido representado por R^4 , se incluyen grupos
alquilo C_1-C_{12} lineales o ramificados, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo
15 isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo y un
grupo decilo, y grupos alquilo C_3-C_{12} cíclicos, tales como un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-
dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo mentilo.

20 Como ejemplos de sustituyente eventualmente poseído por el grupo alquilo en R^3 y R^4 , se incluyen grupos
seleccionados entre el Grupo G3 descrito a continuación.

<Grupo G3>

25 Grupos arilo C_6-C_{10} que eventualmente tienen un grupo alcoxi C_1-C_{10} ,
grupos alcoxi C_1-C_{10} que eventualmente tienen un átomo de flúor,
grupos benciloxi que eventualmente tienen al menos un tipo de grupo seleccionado entre el grupo
consistente en grupos alcoxi C_1-C_{10} , grupos alquilo C_1-C_{10} y grupos ariloxi C_6-C_{10} ,
grupos ariloxi C_6-C_{10} que eventualmente tienen un grupo alcoxi C_1-C_{10} ,
30 grupos ariloxi C_6-C_{10} que tienen un grupo ariloxi C_6-C_{10} ,
grupos acilo C_2-C_{10} que eventualmente tienen un grupo alcoxi C_1-C_{10} ,
un grupo carboxi y
un átomo de flúor.

35 En el Grupo G3, como ejemplos de los grupos arilo C_6-C_{10} que eventualmente tienen un grupo alcoxi C_1-C_{10} ,
se incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo 4-metilfenilo y un grupo 4-metoxifenilo;

como ejemplos de los grupos alcoxi C_1-C_{10} que eventualmente tienen un átomo de flúor, se incluyen un grupo
metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo
40 sec-butoxi, un grupo terc-butoxi y un grupo trifluorometoxi;

como ejemplos de los grupos benciloxi que eventualmente tienen al menos un tipo de grupo seleccionado
entre el grupo consistente en grupos alcoxi C_1-C_{10} , grupos alquilo C_1-C_{10} y grupos ariloxi C_6-C_{10} , se incluyen
un grupo benciloxi, un grupo 4-metilbenciloxi, un grupo 4-metoxibenciloxi y un grupo 3-fenoxibenciloxi;

45 como ejemplos de los grupos ariloxi C_6-C_{10} que eventualmente tienen un grupo alcoxi C_1-C_{10} , se incluyen un
grupo fenoxi, un grupo 2-metilfenoxi, un grupo 4-metilfenoxi y un grupo 4-metoxifenoxi;

50 como ejemplos de los grupos ariloxi C_6-C_{10} que tienen un grupo ariloxi C_6-C_{10} , se incluye un grupo 3-
fenoxifenoxi; y

55 como ejemplos de los grupos acilo C_2-C_{10} que eventualmente tienen un grupo alcoxi C_1-C_{10} , se incluyen un
grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo bencilcarbonilo, un grupo 4-metilbencilcarbonilo, un grupo 4-
metoxibencilcarbonilo, un grupo benzoilo, un grupo 2-metilbenzoilo, un grupo 4-metilbenzoilo y un grupo 4-
metoxibenzoilo.

60 Como ejemplos del grupo alquilo que tiene un grupo seleccionado entre el Grupo G3, se incluyen un grupo
fluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo metoxietilo, un
grupo bencilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo fenoximetilo, un grupo 2-
oxopropilo, un grupo 2-oxobutilo, un grupo fenacilo y un grupo 2-carboxietilo.

En la fórmula (2-1), como ejemplos del grupo arilo en el grupo arilo eventualmente sustituido representado
por R^3 y el grupo arilo eventualmente sustituido representado por R^4 , se incluyen grupos arilo C_6-C_{10} , tales
como un grupo fenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo y un grupo naftilo.

Como ejemplos de un sustituyente eventualmente poseído por el grupo arilo, se incluyen los grupos seleccionados entre el Grupo G3 antes descrito.

5 Como ejemplos del grupo arilo que tiene un grupo seleccionado entre el Grupo G3, se incluyen un grupo 4-clorofenilo y un grupo 4-metoxifenilo.

En la fórmula (2-1), como ejemplos del grupo hidrocarbonado bivalente eventualmente sustituido que se forma combinando R^3 y R^4 entre sí, se incluyen un grupo etileno, un grupo vinileno, un grupo propan-1,2-diilo, un grupo propen-1,2-diilo, un grupo butan-1,2-diilo, un grupo 2-buten-1,2-diilo, un grupo ciclopentan-1,2-diilo, un grupo ciclohexan-1,2-diilo, un grupo o-fenileno, un grupo 1,2-difeniletileno y un grupo 1,2-difenilvinileno. Como ejemplos del sustituyente con el cual puede estar sustituido el grupo hidrocarbonado bivalente, se incluyen los grupos seleccionados entre el Grupo G3 antes descrito. En la fórmula (2-1), como ejemplos del sustituyente eventualmente poseído por el grupo representado por $-CH=N-$, que se forma combinando R^3 y R^4 entre sí, se incluyen grupos alquilo que eventualmente tienen un grupo seleccionado entre el Grupo G3 antes descrito y grupos arilo que eventualmente tienen un grupo seleccionado entre el Grupo G3 antes descrito. Como ejemplos del grupo alquilo en el grupo alquilo que eventualmente tiene un grupo seleccionado entre el Grupo G3, se incluyen grupos alquilo C_1-C_{12} lineales o ramificados, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo y un grupo decilo; y grupos alquilo C_3-C_{12} cíclicos, tales como un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo mentilo. Como ejemplos del grupo arilo en el grupo arilo que eventualmente tiene un grupo seleccionado entre el Grupo G3, se incluyen grupos arilo C_6-C_{10} , tales como un grupo fenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo y un grupo naftilo.

25 Con respecto a R^3 y R^4 , es preferible que R^3 y R^4 se combinen entre sí para formar el grupo hidrocarbonado bivalente eventualmente sustituido.

En la fórmula (2-1), como ejemplos del grupo alquilo en el grupo alquilo eventualmente sustituido representado por R^2 y el grupo alquilo eventualmente sustituido representado por R^5 , se incluyen grupos alquilo C_1-C_{12} lineales o ramificados, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo terc-pentilo y un grupo decilo; y grupos alquilo C_3-C_{12} cíclicos, tales como un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo mentilo y un grupo adamantilo.

35 Como ejemplos de sustituyente eventualmente poseído por el grupo alquilo, se incluyen grupos seleccionados entre el Grupo G4 descrito a continuación.

<Grupo G4>

40 Grupos arilo C_6-C_{10} que eventualmente tienen un grupo alcoxi C_1-C_{10} ,
grupos alcoxi C_1-C_{10} que eventualmente tienen un átomo de flúor,
grupos aralquiloxi C_7-C_{20} que eventualmente tienen un grupo alcoxi C_1-C_{10} ,
45 grupos aralquiloxi C_7-C_{20} que tienen un grupo ariloxi C_6-C_{10} ,
grupos ariloxi C_6-C_{10} que eventualmente tienen un grupo alcoxi C_1-C_{10} ,
grupos ariloxi C_6-C_{10} que tienen un grupo ariloxi C_6-C_{10} y
grupos acilo C_2-C_{10} que eventualmente tienen un grupo alcoxi C_1-C_{10} .

50 En el Grupo G4, como ejemplos de los grupos arilo C_6-C_{10} que eventualmente tienen un grupo alcoxi C_1-C_{10} , se incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo 4-metilfenilo y un grupo 4-metoxifenilo;

como ejemplos de los grupos alcoxi C_1-C_{10} que eventualmente tienen un átomo de flúor, se incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi y un grupo trifluorometoxi;

55 como ejemplos de los grupos aralquiloxi C_7-C_{20} que eventualmente tienen un grupo alcoxi C_1-C_{10} , se incluyen un grupo benciloxi, un grupo 4-metilbenciloxi y un grupo 4-metoxibenciloxi;

60 como ejemplo de los grupos aralquiloxi C_7-C_{20} que tienen un grupo ariloxi C_6-C_{10} , se incluye un grupo 3-fenoxibenciloxi;

como ejemplos de los grupos ariloxi C_6-C_{10} que eventualmente tienen un grupo alcoxi C_1-C_{10} , se incluyen un grupo fenoxi, un grupo 2-metilfenoxi, un grupo 4-metilfenoxi y un grupo 4-metoxifenoxi;

como ejemplo de los grupos ariloxi C_6-C_{10} que tienen un grupo ariloxi C_6-C_{10} , se incluye un grupo 3-fenoxifenoxi; y

5 como ejemplos de los grupos acilo C_2-C_{10} que eventualmente tienen un grupo alcoxi C_1-C_{10} , se incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo bencilcarbonilo, un grupo 4-metilbencilcarbonilo, un grupo 4-metoxibencilcarbonilo, un grupo benzoilo, un grupo 2-metilbenzoilo, un grupo 4-metilbenzoilo y un grupo 4-metoxibenzoilo.

10 Como ejemplos del grupo alquilo que tiene un grupo seleccionado entre el Grupo G4, se incluyen un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo bencilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo fenoximetilo, un grupo 2-oxopropilo, un grupo 2-oxobutilo y un grupo fenacilo.

15 En la fórmula (2-1), como ejemplos del grupo arilo en el grupo arilo eventualmente substituido representado por R^2 y el grupo arilo eventualmente substituido representado por R^5 , se incluyen grupos arilo C_6-C_{20} , tales como un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo y un grupo 2,6-diisopropilfenilo.

20 Como ejemplos de substituyente eventualmente poseído por el grupo arilo, se incluyen grupos seleccionados entre el Grupo G5 descrito a continuación.

<Grupo G5>

25 Grupos alcoxi C_1-C_{10} que eventualmente tienen un átomo de flúor o un grupo alcoxi C_1-C_{10} , y un átomo de halógeno.

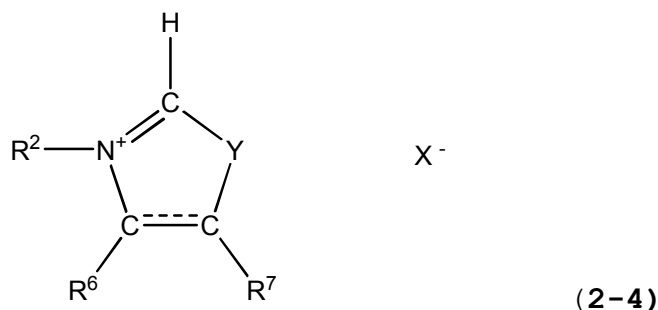
30 En el Grupo G5, como ejemplos de los grupos alcoxi C_1-C_{10} que eventualmente tienen un átomo de flúor o un grupo alcoxi C_1-C_{10} , se incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo fluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo metoximetoxi, un grupo etoximetoxi y un grupo metoxietoxi; y como ejemplos del átomo de halógeno, se incluyen un átomo de flúor y un átomo de cloro.

35 Como ejemplos del grupo arilo que tiene un grupo seleccionado entre el Grupo G5, se incluyen un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-metoxifenilo y un grupo 2,6-diclorofenilo.

40 En la fórmula (2-1), R^5 y R^4 pueden combinarse entre sí para formar un grupo hidrocarbonado bivalente eventualmente substituido. Como ejemplos del grupo hidrocarbonado bivalente, se incluyen un grupo etileno, grupos polimetileno, tales como un grupo trimetileno y un grupo tetrametileno, un grupo vinileno, un grupo propan-1,2-diilo, un grupo propen-1,2-diilo, un grupo butan-1,2-diilo, un grupo 2-buten-1,2-diilo, un grupo ciclopentan-1,2-diilo, un grupo ciclohexan-1,2-diilo y un grupo o-fenileno. Como ejemplos del substituyente eventualmente poseído por el grupo hidrocarbonado bivalente, se incluyen los grupos seleccionados entre el Grupo G3 antes descrito.

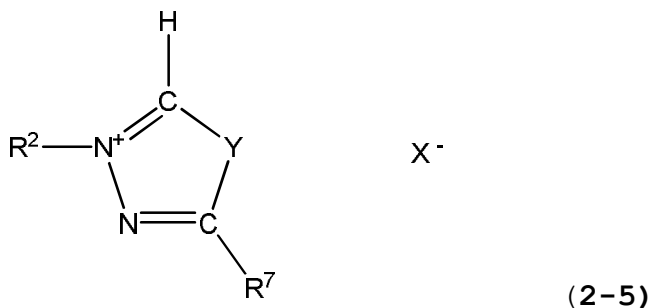
45 En la fórmula (2-1), como ejemplos del anión representado por X^- , se incluyen iones haluro, tales como un ion cloruro, un ion bromuro y un ion yoduro; iones de alcanosulfonatos que eventualmente tienen un átomo de flúor, tales como metanosulfonato y trifluorometanosulfonato; iones de acetatos que eventualmente tienen un átomo de halógeno, tales como iones trifluoroacetato y tricloroacetato; un ion nitrato; un ion perclorato; iones de tetrahaloboratos, tales como tetrafluoroborato y tetracloroborato; iones de hexahalo fosfatos, tales como hexafluorofosfato; iones de hexahaloantimoniato, tales como hexafluoroantimoniato y hexacloroantimoniato; iones de pentahaloestannatos, tales como pentafluoroestannato y pentacloroestannato; y tetraarilboratos eventualmente substituidos, tales como tetrafenilborato, tetrakis(pentafluorofenil)borato y tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]borato.

55 El Compuesto (2-1) es preferiblemente un compuesto representado por la fórmula (2-4) (al que a partir de aquí se hará a veces referencia como "Compuesto (2-4)");



donde R^2 , Y y X^- son cada uno como se ha definido anteriormente; R^6 y R^7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo eventualmente sustituido o un grupo arilo eventualmente sustituido, o R^6 y R^7 se combinan junto con un átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo, o R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo eventualmente sustituido o un grupo arilo eventualmente sustituido, y R^7 y R^5 se combinan entre sí para formar un grupo hidrocarbonado bivalente eventualmente sustituido; y

es un enlace sencillo o un doble enlace, o un compuesto representado por la fórmula (2-5) (al que a partir de aquí se hará a veces referencia como "Compuesto (2-5)");



donde R^2 , Y y X^- son cada uno como se ha definido anteriormente; R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo eventualmente sustituido o un grupo arilo eventualmente sustituido, o R^7 y R^5 se combinan entre sí para formar un grupo hidrocarbonado bivalente eventualmente sustituido. El Compuesto (2-4) resulta más preferible.

Se explicarán a continuación el Compuesto (2-4) y el Compuesto (2-5).

En la fórmula (2-4) y la fórmula (2-5), R^2 tiene la misma definición que R^2 en la fórmula (2-1) e Y tiene la misma definición que Y en la fórmula (2-1). Cuando Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$ en la fórmula (2-4) y la fórmula (2-5), R^5 tiene la misma definición que R^5 en la fórmula (2-1). X^- en la fórmula (2-4) y la fórmula (2-5) tiene la misma definición que X^- en la fórmula (2-1).

En la fórmula (2-4), R^2 es preferiblemente un grupo voluminoso. Cuando Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$, es preferible que o bien R^2 o bien R^5 sea un grupo voluminoso, y es más preferible que tanto R^2 como R^5 sean grupos voluminosos. R^2 y R^5 pueden ser el mismo grupo o diferentes grupos.

Como ejemplos del grupo voluminoso en R^2 y R^5 , se incluyen grupos alquilo terciario C_4-C_{12} , tales como un grupo terc-butilo y un grupo terc-pentilo; grupos cicloalquilo C_3-C_{10} , tales como un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo mentilo y un grupo adamantilo; grupos fenilo que tienen sustituyentes al menos en la posición 2 y la posición 6 (grupos fenilo 2,6-disustituidos), tales como un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo y un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y grupos naftilo que tienen un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2, tales como un grupo 2-metilnaftilo. Como ejemplos del sustituyente en el grupo fenilo 2,6-disustituido, se incluyen grupos alquilo C_1-C_{12} y un átomo de halógeno.

El grupo voluminoso en R^2 y R^5 es preferiblemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo o un grupo fenilo 2,6-disustituido, más preferiblemente un grupo fenilo 2,6-

disustituido e incluso más preferiblemente un grupo 2,6-dibromofenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo.

Como ejemplos del grupo alquilo en el grupo alquilo eventualmente sustituido representado por R^6 en la fórmula (2-4) y el grupo alquilo eventualmente sustituido representado por R^7 en la fórmula (2-4) y la fórmula (2-5), se incluyen grupos alquilo C_1 - C_{10} lineales, ramificados o cíclicos, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo decilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo mentilo.

Como ejemplos de sustituyente eventualmente poseído por el grupo alquilo, se incluyen grupos seleccionados entre el Grupo G3 antes descrito. Como ejemplos del grupo alquilo que tiene un grupo seleccionado entre el Grupo G3, se incluyen un grupo fluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo bencilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo fenoximetilo, un grupo 2-oxopropilo, un grupo 2-oxobutilo, un grupo fenacilo y un grupo 2-carboxietilo.

Como ejemplos del grupo arilo en el grupo arilo eventualmente sustituido representado por R^6 en la fórmula (2-4) y el grupo arilo eventualmente sustituido representado por R^7 en la fórmula (2-4) y la fórmula (2-5), se incluyen grupos arilo C_6 - C_{10} , tales como un grupo fenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo y un grupo naftilo.

Como ejemplos de sustituyente eventualmente poseído por el grupo arilo, se incluyen grupos seleccionados entre el Grupo G3 antes descrito.

Como ejemplos del grupo arilo que tiene un grupo seleccionado entre el Grupo G3, se incluyen un grupo 4-clorofenilo y un grupo 4-metoxifenilo.

En la fórmula (2-4), R^6 y R^7 pueden combinarse junto con un átomo de carbono al que estén unidos para formar un anillo. Como ejemplos de dicho anillo, se incluyen un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclohexano y un anillo de benceno.

En la fórmula (2-4), es preferible que R^6 y R^7 sean cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo eventualmente sustituido, y es más preferible que tanto R^6 como R^7 sean átomos de hidrógeno.

Cuando Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$ en la fórmula (2-4) y la fórmula (2-5), R^5 y R^7 pueden combinarse entre sí para formar un grupo hidrocarbonado bivalente eventualmente sustituido. Como ejemplos del grupo hidrocarbonado bivalente, se incluyen un grupo etileno, grupos polimetileno, tales como un grupo trimetileno y un grupo tetrametileno, un grupo vinileno, un grupo propan-1,2-diilo, un grupo propen-1,2-diilo, un grupo butan-1,2-diilo, un grupo 2-buten-1,2-diilo, un grupo ciclopentan-1,2-diilo, un grupo ciclohexan-1,2-diilo y un grupo o-fenileno. Como ejemplos de sustituyente eventualmente poseído por el grupo hidrocarbonado bivalente, se incluyen grupos seleccionados entre el Grupo G3 antes descrito.

En la fórmula (2-4), cuando Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$,

es preferiblemente un enlace sencillo, y cuando Y es un grupo representado por $-S-$,

es preferiblemente un doble enlace.

Como ejemplos del Compuesto (2-4), se incluyen:

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$ y R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 - C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3 - C_{10} , un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 - C_{10} en la posición 2;

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4 - C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3 - C_{10} , un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1 - C_{10} en la posición 2; y

es un enlace sencillo;

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$ y R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C_1-C_{12} o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2;

5

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C_1-C_{12} o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2; y

10

es un enlace sencillo;

15

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$ y R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

20

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y

25

es un enlace sencillo;

30

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C_1-C_{12} o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2;

35

es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico que tiene eventualmente un grupo seleccionado entre el Grupo G3 antes descrito;

40

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C_1-C_{12} o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2;

45

es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son átomos de hidrógeno;

50

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

55

es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son átomos de hidrógeno;

60

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por $-S-$ y R^2 es un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2;

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por $-S-$; R^2 es un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2; y

es un doble enlace;

5

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por -S- y R² es un grupo alquilo terciario C₄-C₁₂, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C₁-C₁₂ o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₁₀ en la posición 2;

10

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por -S-; R² es independientemente un grupo alquilo terciario C₄-C₁₂, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C₁-C₁₂ o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₁₀ en la posición 2; y

15

es un doble enlace;

20

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por -S- y R² es un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

25

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por -S-; R² es un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y

es un doble enlace;

30

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por -S-; R² es independientemente un grupo alquilo terciario C₄-C₁₂, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C₁-C₁₂ o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₁₀ en la posición 2;

35

es un doble enlace; y R⁶ y R⁷ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico que eventualmente tiene un grupo seleccionado entre el Grupo G3 antes descrito;

40

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por -N(R⁵)-; R² y R⁵ son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y R⁶ y R⁷ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo decilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o un grupo mentilo; y

45

50

Compuestos (2-4) donde Y es un grupo representado por -N(R⁵)-; R² y R⁵ son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

55

es un enlace sencillo; y R⁶ y R⁷ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo decilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o un grupo mentilo.

60

Como ejemplos del Compuesto (2-4), se incluyen cloruro de 1,3-di-terc-butilimidazolio, cloruro de 1,3-di-terc-butilimidazolinio, cloruro de 1,3-diciclohexilimidazolio, cloruro de 1,3-diciclohexilimidazolinio, cloruro de 1,3-diadamantilimidazolio, cloruro de 1,3-difenilimidazolio, cloruro de 1,3-difenilimidazolinio, cloruro de 1,3-bis[(2,6-diisopropil)-fenil]imidazolio, cloruro de 1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 1,3-

bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolinio, cloruro de 1,3-bis[(2,6-dibromo)fenil]imidazolinio, cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-tribromo)fenil]imidazolinio, cloruro de 4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, cloruro de 4,5-dimetil-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 4,5-dimetil-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 4,5-dimetil-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 4,5-dimetil-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 4,5-dicloro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, cloruro de 4,5-dicloro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 4,5-difenil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, cloruro de 4,5-difenil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolinio, cloruro de 4,5-difluoro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, cloruro de 4,5-difluoro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 4-metil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, cloruro de 4-metil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolinio, cloruro de 1,3-bis[(2,6-dicloro)fenil]imidazolio, cloruro de 1,3-bis[(2,6-dicloro)fenil]imidazolinio, cloruro de 1-terc-butil-3-fenilimidazolio, cloruro de 1-terc-butil-3-fenilimidazolinio, cloruro de 1-ciclohexil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, cloruro de 1-ciclohexil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 1-fenil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, cloruro de 1-fenil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolinio, cloruro de 1-terc-butil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, cloruro de 1-terc-butil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolinio, cloruro de 1-terc-butil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolinio, bromuro de 3-etilbenzotiazolio, cloruro de 3-butilbenzotiazolio, cloruro de 3-(2,6-diisopropil)fenil-4,5-dimetiltiazolio, cloruro de 3-fenil-4,5-dimetiltiazolio, cloruro de 3-benciltiazolio, cloruro de 3-bencil-4-metiltiazolio, cloruro de 3-n-butil-4-metiltiazolio, cloruro de 3-n-hexil-4-metiltiazolio, cloruro de 3-ciclohexil-4-metiltiazolio, cloruro de 3-n-octil-4-metiltiazolio y cloruro de 3-(2,4,6-trimetil)fenil-4,5-dimetiltiazolio.

20 Como ejemplos del Compuesto (2-5), se incluyen:

25 Compuestos (2-5) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)$; R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; y R^5 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ;

Compuestos (2-5) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)$; R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; R^5 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; y R^7 es un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo arilo C_6-C_{10} ;

30 Compuestos (2-5) donde Y es un grupo representado por $-S$; y R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; y

35 Compuestos (2-5) donde Y es un grupo representado por $-S$; R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; y R^7 es un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo arilo C_6-C_{10} .

Como ejemplos de Compuesto (2-5), se incluyen cloruro de 1,4-dimetil-1H-1,2,4-triazoli-4-o, cloruro de 1,3,4-trifenil-1H-1,2,4-triazoli-4-o, cloruro de 3,5-difenil-1,3,4-tiadiazolio, cloruro de 3-metil-5-fenil-1,3,4-tiadiazolio y cloruro de 6,7-dihidro-2-pentafluorofenil-5H-pirrol[2,1-c]-1,2,4-triazolio.

40 Además, como ejemplos del Compuesto (2-4) y del Compuesto (2-5), también se incluyen los Compuestos (2-4) y los Compuestos (2-5) antes descritos, donde el "cloruro" es substituido por, por ejemplo, "yoduro", "bromuro", "metanosulfonato", "trifluorometanosulfonato", "nitrato", "perclorato", "tetrafluoroborato", "tetracloroborato", "hexafluorofosfato", "hexafluoroantimoniato", "hexacloroantimoniato", "pentafluoroestannato", "pentacloroestannato", "tetrafenilborato", "tetrakis(pentafluorofenil)borato" o "tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato".

El Compuesto (2-1) puede ser un producto comercializado o puede ser producido según un método descrito en, por ejemplo, J. Organometallic. Chem. Soc., 606, 49 (2000), o J. Org. Chem. Soc., 73, 2784 (2008).

50 La base, que reacciona con el Compuesto (2-1) en la Etapa A, es preferiblemente al menos una base seleccionada entre el grupo consistente en bases orgánicas y alcóxidos de metales alcalinos.

Como ejemplos de la base orgánica, se incluyen aminas terciarias, tales como trietilamina, triocetilamina, diisopropiletilamina y 4-dimetilaminopiridina; compuestos cíclicos alifáticos que contienen nitrógeno, tales como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno y 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]-5-deceno; y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno, tales como piridina e imidazol.

60 Como ejemplos del metal alcalino en el alcóxido de metal alcalino, se incluyen litio, sodio y potasio. Como ejemplos del alcóxido, se incluyen metóxido, etóxido, n-propóxido, isopropóxido, t-butóxido y sec-butóxido. Es preferible al menos un alcóxido de metal alcalino seleccionado entre el grupo consistente en alcóxido de litio, alcóxido de sodio y alcóxido de potasio.

El alcóxido de metal alcalino puede ser un producto de elevada pureza o puede ser una solución alcohólica. En este caso, el solvente alcohólico contenido en la solución alcohólica es preferiblemente el mismo alcohol

que el usado en la Etapa A, ya que se puede obtener 4-metiltio-2-oxobutirato con una elevada pureza. La cantidad de la base utilizada para la reacción con el Compuesto (2-1) en la Etapa A está, por ejemplo, dentro de un rango de 0,1 mol a 10 moles, preferiblemente dentro de un rango de 0,5 moles a 3 moles, por mol de Compuesto (2-1).

5

Se describirá a continuación un método para generar un catalizador de carbeno por reacción del Compuesto (2-1) con la base.

10

El catalizador de carbeno puede ser generado al mismo tiempo que la reacción de oxidación de la Etapa A, como se describe a continuación, o el catalizador de carbeno puede ser previamente generado y luego añadido al sistema de reacción de oxidación de la Etapa A.

15

Cuando se genera el catalizador de carbeno al mismo tiempo que la reacción de oxidación de la Etapa A, se puede usar o no un solvente. Cuando se genera previamente el catalizador de carbeno, es preferible generar el catalizador de carbeno en presencia de un solvente. Se utilizan preferiblemente solventes que no reaccionen con el catalizador de carbeno generado, y como ejemplos del solvente se incluyen solventes éter, tales como tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter y éter diisopropílico; solventes éster, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; solventes aromáticos, tales como tolueno y clorobenceno; solventes nitrilo, tales como acetonitrilo y propionitrilo; y solventes mixtos de éstos.

20

La cantidad del solvente utilizado no está limitada. Por ejemplo, es de manera práctica de 100 partes en peso o menos en base a 1 parte en peso de Compuesto (2-1).

25

En la generación del catalizador de carbeno, el orden de mezcla de los reactivos de reacción no está limitado. Una realización preferible es una realización en la cual se mezclan el Compuesto (2-1) y el solvente y se añade una base a la mezcla resultante.

30

El catalizador de carbeno puede ser generado en cualquier condición entre presión reducida, presión ordinaria y presión aumentada, y el catalizador de carbeno se genera preferiblemente a presión ordinaria o a presión aumentada.

35

La temperatura de reacción a la que se genera el catalizador de carbeno varía dependiendo del tipo de Compuesto (2-1), del tipo de base, de la cantidad de uso, del tipo de catalizador de carbeno generado o similares, y se encuentra preferiblemente dentro de un rango de -20°C a 100°C , más preferiblemente dentro de un rango de 0°C a 50°C . Cuando la temperatura de reacción es inferior a -20°C , la velocidad de generación del catalizador de carbeno tiende a disminuir, y, cuando la temperatura de reacción es superior a 100°C , el catalizador de carbeno generado tiende a descomponerse.

40

Se puede confirmar el grado de progresión de la reacción en la generación del catalizador de carbeno por un procedimiento de análisis tal como cromatografía en capa fina, un análisis espectroscópico de resonancia magnética nuclear o un análisis espectroscópico de absorción de infrarrojos.

45

Después de finalizar la reacción de generación del catalizador de carbeno, se puede usar el líquido de reacción que contiene el catalizador de carbeno tal cual en la reacción de oxidación de la Etapa A o en la producción del Compuesto (2-2) o del Compuesto (2-3) que se describe a continuación. Además, tras eliminar las sales formadas mediante la reacción con la base utilizada, si es necesario, por filtración, se somete la mezcla de reacción obtenida, si es necesario, a un tratamiento de concentración, y luego se lleva a cabo un tratamiento de enfriamiento o similar, mediante lo cual se puede recoger el catalizador de carbeno.

50

A continuación, se explicarán el Compuesto (2-2) y el Compuesto (2-3).

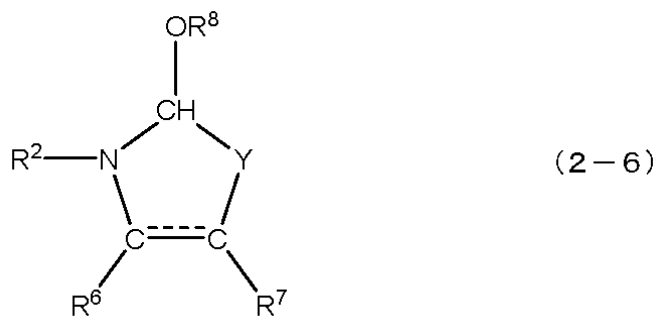
55

El Compuesto (2-2) puede ser obtenido por reacción de un compuesto obtenido por reacción del Compuesto (2-1) con una base con un alcohol representado por R^8OH . El Compuesto (2-3) puede ser obtenido por reacción de un compuesto obtenido por reacción del Compuesto (2-1) con una base con dióxido de carbono. Aquí, R^2 , R^3 , R^4 e Y en la fórmula (2-2) y la fórmula (2-3) tienen cada uno la misma definición que los de la fórmula (2-1).

60

En la fórmula (2-2), como ejemplos del grupo alquilo representado por R^8 , se incluyen grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineales o ramificados, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo.

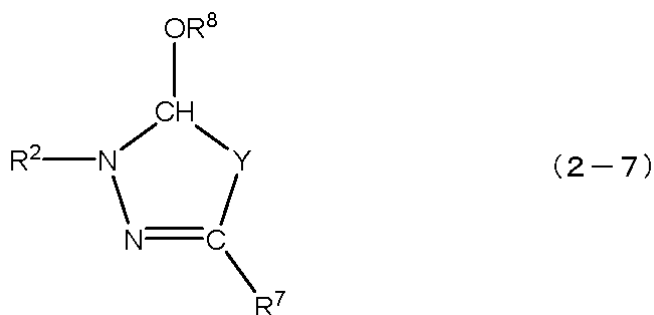
El compuesto representado por la fórmula (2-2) es preferiblemente un compuesto representado por la fórmula (2-6):



donde R², R⁸, R⁶, R⁷ e Y son cada uno como se ha definido anteriormente y

5 =====

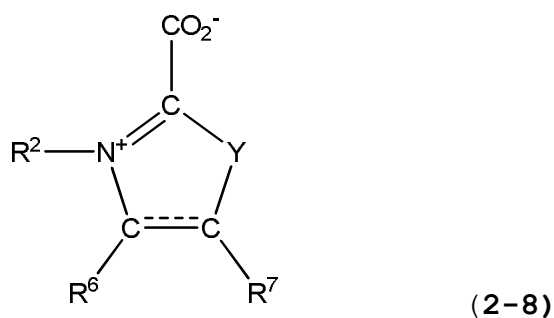
es un enlace sencillo o un doble enlace (al que a partir de aquí se hará a veces referencia como "Compuesto (2-6)", o un compuesto representado por la fórmula (2-7):



10

donde R², R⁷, R⁸ e Y son cada uno como se ha definido anteriormente (al que a partir de aquí se hará a veces referencia como "Compuesto (2-7)"). El Compuesto (2-6) resulta más preferible.

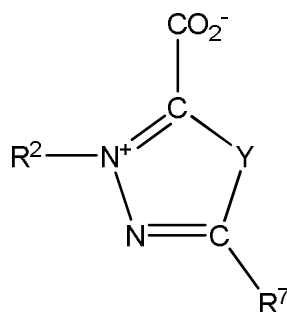
15 El compuesto representado por la fórmula (2-3) es preferiblemente un compuesto representado por la fórmula (2-8):



20 donde R², R⁶, R⁷, Y y

=====

25 son cada uno como se ha definido anteriormente (al que a partir de aquí se hará a veces referencia como "Compuesto (2-8)", o un compuesto representado por la fórmula (2-9):



(2-9)

donde R^2 , R^7 e Y son cada uno como se ha definido anteriormente (al que a partir de aquí se hará a veces referencia como "Compuesto (2-9)"). El Compuesto (2-8) resulta más preferible.

- 5 El Compuesto (2-6), el Compuesto (2-7), el Compuesto (2-8) y el Compuesto (2-9) serán explicados a continuación.

10 En la fórmula (2-6), la fórmula (2-7), la fórmula (2-8) y la fórmula (2-9), R^2 tiene la misma definición que R^2 en la fórmula (2-1) e Y tiene la misma definición que Y en la fórmula (2-1). Cuando Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$, R^5 tiene la misma definición que R^5 en la fórmula (2-1). En la fórmula (2-6) y la fórmula (2-7), R^8 tiene la misma definición que R^8 en la fórmula (2-2).

15 En la fórmula (2-6), la fórmula (2-7), la fórmula (2-8) y la fórmula (2-9), Y es preferiblemente un grupo representado por $-N(R^5)-$.

En la fórmula (2-6), la fórmula (2-7), la fórmula (2-8) y la fórmula (2-9), es preferible que al menos uno de R^2 o R^5 sea un grupo voluminoso, y es más preferible que R^2 y R^5 sean ambos grupos voluminosos. R^2 y R^5 pueden ser el mismo grupo o grupos diferentes.

20 Aquí, como ejemplos del grupo voluminoso en R^2 y R^5 , se incluyen:

25 Grupos alquilo terciario C_4-C_{12} , tales como un grupo terc-butilo y un grupo terc-pentilo; grupos cicloalquilo C_3-C_{10} , tales como un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo mentilo y un grupo adamantilo; grupos fenilo que tienen sustituyentes al menos en la posición 2 y la posición 6 (grupos fenilo 2,6-disustituidos), tales como un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo y un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y grupos naftilo que tienen un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2, tales como un grupo 2-metilnaftilo. Como ejemplos del sustituyente en el grupo fenilo 2,6-disustituido, se incluyen un grupo alquilo C_1-C_{12} y un átomo de halógeno.

30

El grupo voluminoso es preferiblemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo o un grupo fenilo 2,6-disustituido, más preferiblemente un grupo fenilo 2,6-disustituido e incluso más preferiblemente un grupo 2,6-diisopropilfenilo.

35

En la fórmula (2-6) y la fórmula (2-8), R^6 tiene la misma definición que R^6 en la fórmula (2-4), y en la fórmula (2-6), la fórmula (2-7), la fórmula (2-8) y la fórmula (2-9), R^7 tiene la misma definición que R^7 en la fórmula (2-5).

40 En la fórmula (2-6) y la fórmula (2-8), es preferible que R^6 y R^7 sean cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo eventualmente sustituido, y es más preferible que R^6 y R^7 sean ambos átomos de hidrógeno.

45 En la fórmula (2-6) y la fórmula (2-8),

es preferiblemente un enlace sencillo.

50 Como ejemplos de Compuesto (2-6), se incluyen:

Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$ y R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en la

posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₁₀ en la posición 2;

Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -N(R⁵)-; R² y R⁵ son independientemente un grupo alquilo terciario C₄-C₁₂, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₁₀ en la posición 2; y

es un enlace sencillo;

Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -N(R⁵)- y R² y R⁵ son independientemente un grupo alquilo terciario C₄-C₁₂, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C₁-C₁₂ o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₁₀ en la posición 2;

Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -N(R⁵)-; R² y R⁵ son independientemente un grupo alquilo terciario C₄-C₁₂, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C₁-C₁₂ o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₁₀ en la posición 2; y

es un enlace sencillo;

Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -N(R⁵)- y R² y R⁵ son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -N(R⁵)-; R² y R⁵ son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y

es un enlace sencillo;

Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -N(R⁵)-; R² y R⁵ son independientemente un grupo alquilo terciario C₄-C₁₂, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C₁-C₁₂ o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₁₀ en la posición 2;

es un enlace sencillo; y R⁶ y R⁷ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico que eventualmente tiene un grupo seleccionado entre el Grupo G3 antes descrito;

Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -N(R⁵)-; R² y R⁵ son independientemente un grupo alquilo terciario C₄-C₁₂, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C₁-C₁₂ o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₁₀ en la posición 2;

es un enlace sencillo; y R⁶ y R⁷ son átomos de hidrógeno;

Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -N(R⁵)-; R² y R⁵ son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -N(R⁵)-; R² y R⁵ son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un

grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

5 es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son átomos de hidrógeno;

10 Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2;

15 Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2; y

es un doble enlace;

20 Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C_1-C_{12} o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2;

25 Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -S-; R^2 es independientemente un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C_1-C_{12} o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2; and

30 es un doble enlace;

35 Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -S- y R^2 es un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

40 Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -S-; R^2 es un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y

es un doble enlace;

45 Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -S-; R^2 es independientemente un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C_1-C_{12} o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2;

50 -----

es un doble enlace; y R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico que eventualmente tiene un grupo seleccionado entre el Grupo G3 antes descrito;

55 Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo decilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o un grupo mentilo; y

60 Compuestos (2-6) donde Y es un grupo representado por -N(R^5)-; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un

grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

5 es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo decilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o un grupo mentilo.

10 Como ejemplos de Compuesto (2-6), se incluyen 2-metoxi-1,3-di-terc-butilimidazolidina, 2-etoxi-1,3-di-terc-butilimidazolidina, 2-n-propoxi-1,3-di-terc-butilimidazolidina, 2-metoxi-1,3-diciclohexilimidazolidina, 2-etoxi-1,3-diciclohexilimidazolidina, 2-propoxi-1,3-diciclohexilimidazolidina, 2-metoxi-1,3-diadamantilimidazolidina, 2-metoxi-1,3-difenilimidazolidina, 2-metoxi-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-etoxi-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-etoxi-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-propoxi-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-propoxi-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-butoxi-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-butoxi-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-isopropoxi-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-isopropoxi-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-etoxi-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-etoxi-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-4,5-difenoil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-4,5-difluoro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-4-metil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-1,3-bis[(2,6-dicloro)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-1-terc-butil-3-fenilimidazolidina, 2-metoxi-1-ciclohexil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 2-metoxi-1-fenil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina, 2-etoxi-1-terc-butil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina y 2-etoxi-1-terc-butil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolidina.

Como ejemplos de Compuesto (2-7), se incluyen:

30 Compuestos (2-7) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$; R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; y R^5 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ;

35 Compuestos (2-7) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$; R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; R^5 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; y R^7 es un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo arilo C_6-C_{10} ;

Compuestos (2-7) donde Y es un grupo representado por $-S-$ y R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; y

40 Compuestos (2-7) donde Y es un grupo representado por $-S-$; R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; y R^7 es un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo arilo C_6-C_{10} .

Como ejemplos de Compuesto (2-7), se incluyen 5-metoxi-1,4-dimetil-1,2,4(5H)-triazolina y 5-metoxi-1,3,4-trifenil-1,2,4(5H)-triazolina.

45 Como ejemplos de Compuesto (2-8), se incluyen:

50 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene substituyentes al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2;

55 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene substituyentes al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2; y

es un enlace sencillo;

60 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$; y R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C_1-C_{12} o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2;

Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)$; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C_1-C_{12} o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2; y

5

es un enlace sencillo;

10 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)$; y R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

15 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)$; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y

20

es un enlace sencillo;

25 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)$; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C_1-C_{12} o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2;

30

es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico que eventualmente tiene un grupo seleccionado entre el Grupo G3 antes descrito;

35 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)$; R^2 y R^5 son independientemente un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C_1-C_{12} o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2;

40 es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son átomos de hidrógeno;

45 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)$; R^2 y R^5 son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

50 es un enlace sencillo; y R^6 y R^7 son átomos de hidrógeno;

55 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por $-S$ y R^2 es un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2;

60 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por $-S$; R^2 es un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene sustituyentes al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C_1-C_{10} en la posición 2; y

60

es un doble enlace;

Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por $-S$ y R^2 es un grupo alquilo terciario C_4-C_{12} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C_1-C_{12} o átomos de halógeno al menos en

la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₁₀ en la posición 2;

5 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por -S-; R² es independientemente un grupo alquilo terciario C₄-C₁₂, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C₁-C₁₂ o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₁₀ en la posición 2; y

10 es un doble enlace;

15 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por -S-; R² es un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por -S-; R² es un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y

20 -----

es un doble enlace;

25 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por -S-; R² es independientemente un grupo alquilo terciario C₄-C₁₂, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo fenilo que tiene grupos alquilo C₁-C₁₂ o átomos de halógeno al menos en la posición 2 y la posición 6 o un grupo naftilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₁₀ en la posición 2;

30 es un doble enlace; y R⁶ y R⁷ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico que eventualmente tiene un grupo seleccionado entre el Grupo G3 antes descrito;

35 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por -N(R⁵)-; R² y R⁵ son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo; y R⁶ y R⁷ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo decilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o un grupo mentilo; y

45 Compuestos (2-8) donde Y es un grupo representado por -N(R⁵)-; R² y R⁵ son independientemente un grupo terc-butilo, un grupo terc-pentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo o un grupo 2,6-diisopropilfenilo;

50 es un enlace sencillo; y R⁶ y R⁷ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo decilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o un grupo mentilo.

55 Como ejemplos de Compuesto (2-8), se incluyen 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-di-terc-butylimidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-diciclohexilimidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-diadamantylimidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-difenylimidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-4,5-dimetil-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1-terc-butil-3-fenylimidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1-ciclohexil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1-fenil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 2-carboxi-4,5-dihidro-1-terc-butil-3-[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolio y 2-carboxi-4,5-dihidro-1-terc-butil-3-[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio.

Como ejemplos de Compuesto (2-9), se incluyen:

Compuestos (2-9) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$; R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; y R^5 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ;

Compuestos (2-9) donde Y es un grupo representado por $-N(R^5)-$; R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; R^5 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; y R^7 es un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo arilo C_6-C_{10} ;

Compuestos (2-9) donde Y es un grupo representado por $-S-$ y R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; y

Compuestos (2-9) donde Y es un grupo representado por $-S-$; R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado o un grupo arilo C_6-C_{20} ; y R^7 es un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo arilo C_6-C_{10} .

Como ejemplo de Compuesto (2-9), se incluye 5-carboxi-1,3,4-trifenil-4H-1,2,4-triazolio.

Como ejemplos de Compuesto (2-2) y Compuesto (2-3), se incluyen productos comercializados y los producidos según un método descrito en, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc., Vol. 127, página 9079 (2005).

Se describirá a continuación el método para generar el catalizador de carbeno por descomposición del Compuesto (2-2).

Preferiblemente, se calienta el Compuesto (2-2) hasta una temperatura predeterminada para descomponerlo en un catalizador de carbeno y un alcohol y se separa el alcohol, mediante lo cual se puede generar el catalizador de carbeno.

Se puede generar el catalizador de carbeno al mismo tiempo que la reacción de oxidación de la Etapa A, como se describe a continuación, o se puede generar previamente el catalizador de carbeno y añadirlo luego al sistema de reacción de oxidación de la Etapa A.

Cuando se genera el catalizador de carbeno al mismo tiempo que la reacción de oxidación de la Etapa A, se puede usar o no un solvente. Cuando se genera previamente el catalizador de carbeno, es preferible generar el catalizador de carbeno en presencia de un solvente. Se utilizan preferiblemente solventes que no reaccionan con el catalizador de carbeno generado, y, como ejemplos del solvente, se incluyen solventes éter, tales como tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter y éter diisopropílico; solventes éster, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; solventes aromáticos, tales como tolueno y clorobenceno; solventes nitrilo, tales como acetonitrilo y propionitrilo; y solventes mixtos de éstos.

La cantidad del solvente utilizado no está limitada. Por ejemplo, es de manera práctica de 100 partes en peso o menos en base a 1 parte en peso de Compuesto (2-2).

En la generación del catalizador de carbeno, el orden de mezcla de los reactivos de reacción no está limitado. Una realización preferible es una realización en la cual, después de mezclar el Compuesto (2-2) y el solvente, se calienta la mezcla resultante hasta una temperatura predeterminada para destilar y eliminar el alcohol generado.

El catalizador de carbeno puede ser generado en cualquier condición entre presión reducida, presión ordinaria y presión aumentada, y el catalizador de carbeno es generado preferiblemente a presión ordinaria o a presión reducida.

La temperatura de reacción a la que se genera el catalizador de carbeno varía dependiendo del tipo de Compuesto (2-2), del tipo del catalizador de carbeno generado o similares, y es preferiblemente de -20°C a 100°C , más preferiblemente de 0°C a 50°C . Cuando la temperatura de reacción es inferior a -20°C , la velocidad de generación del catalizador de carbeno tiende a verse reducida, y, cuando la temperatura de reacción es superior a 100°C , el catalizador de carbeno generado tiende a descomponerse.

Se puede confirmar el grado de progresión de la reacción en la generación del catalizador de carbeno por un procedimiento de análisis tal como la cromatografía en capa fina, un análisis espectroscópico de resonancia magnética nuclear o un análisis espectroscópico de absorción de infrarrojos.

Después de finalizar la reacción de generación del catalizador de carbeno, se puede usar el líquido de reacción que contiene el catalizador de carbeno tal cual en la reacción de oxidación de la Etapa A. Además, después de someter la mezcla de reacción obtenida a, por ejemplo, un tratamiento de concentración, si es

necesario, se lleva a cabo un tratamiento de enfriamiento o similar, mediante lo cual se puede recoger el catalizador de carbeno.

5 Se explicará a continuación el método para generar el catalizador de carbeno por descomposición del Compuesto (2-3).

10 Preferiblemente, se calienta el Compuesto (2-3) hasta una temperatura predeterminada para descomponerlo en un catalizador de carbeno y dióxido de carbono y se elimina el dióxido de carbono, mediante lo cual se puede generar el catalizador de carbeno.

15 Se puede generar el catalizador de carbeno al mismo tiempo que la reacción de oxidación de la Etapa A, como se describe a continuación, o se puede generar previamente el catalizador de carbeno y añadirlo luego al sistema de reacción de oxidación de la Etapa A.

20 Cuando se genera el catalizador de carbeno al mismo tiempo que la reacción de oxidación de la Etapa A, se puede usar o no un solvente. Cuando se genera previamente el catalizador de carbeno, es preferible generar el catalizador de carbeno en presencia de un solvente. Se utilizan preferiblemente solventes que no reaccionen con el catalizador de carbeno generado, y como ejemplos del solvente se incluyen solventes éter, tales como tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter y éter diisopropílico; solventes éster, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; solventes aromáticos, tales como tolueno y clorobenceno; solventes nitrilo, tales como acetonitrilo y propionitrilo; y solventes mixtos de éstos.

25 La cantidad del solvente utilizado no está limitada. Por ejemplo, es de manera práctica de 100 partes en peso o menos en base a 1 parte en peso de Compuesto (2-3).

En la generación del catalizador de carbeno, el orden de mezcla de los reactivos de reacción no está limitado. Una realización preferible es una realización en la que, después de mezclar el Compuesto (2-3) y el solvente, se calienta la mezcla resultante hasta una temperatura predeterminada para eliminar el dióxido de carbono.

30 Se puede generar el catalizador de carbeno en cualquier condición entre presión reducida, presión ordinaria y presión aumentada, y se genera el catalizador de carbeno preferiblemente a presión ordinaria o presión reducida.

35 La temperatura de reacción a la que se genera el catalizador de carbeno varía dependiendo del tipo de Compuesto (2-3), del tipo del catalizador de carbeno generado o similares, y es preferiblemente de -20°C a 100°C, más preferiblemente de 0°C a 50°C. Cuando la temperatura de reacción es inferior a -20°C, la velocidad de generación del catalizador de carbeno tiende a reducirse, y, cuando la temperatura de reacción es superior a 100°C, el catalizador de carbeno generado tiende a descomponerse.

40 El grado de progresión de la reacción en la generación del catalizador de carbeno puede ser confirmado por un procedimiento de análisis tal como la cromatografía en capa fina, un análisis espectroscópico de resonancia magnética nuclear o un análisis espectroscópico de absorción de infrarrojos.

45 Después de finalizar la reacción de generación del catalizador de carbeno, se puede usar el líquido de reacción que contiene el catalizador de carbeno tal cual en la reacción de oxidación de la Etapa A. Además, después de someter la mezcla de reacción obtenida a, por ejemplo, un tratamiento de concentración, si es necesario, se lleva a cabo un tratamiento de enfriamiento o similar, mediante lo cual se puede recoger el catalizador de carbeno.

50 En la Etapa A, es preferible que el 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, el alcohol y el agente oxidante reaccionen en presencia de un catalizador de carbeno, como se ha descrito anteriormente; es más preferible que el 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, el alcohol y el agente oxidante reaccionen en presencia de al menos un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en el compuesto obtenido por reacción del compuesto representado por la fórmula (2-1) con la base, el compuesto representado por la fórmula (2-2), el compuesto obtenido por descomposición del compuesto representado por la fórmula (2-2), el compuesto representado por la fórmula (2-3) y el compuesto obtenido por descomposición del compuesto representado por la fórmula (2-3); y es incluso más preferible que el 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, el alcohol y el agente oxidante reaccionen en presencia del compuesto obtenido por reacción del compuesto representado por la fórmula (2-1) con la base.

60 La cantidad del catalizador de carbeno utilizado es preferiblemente de 0,001 mol a 0,5 moles, más preferiblemente de 0,01 mol a 0,3 moles, por mol de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal.

Se explicará el alcohol utilizado en la Etapa A.

En la Etapa A, el tipo de alcohol no está limitado, y se utilizan preferiblemente alcoholes inferiores de 1 a 8 átomos de carbono. Como ejemplos del mismo, se incluyen metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, isobutanol, 1-pentanol, 1-hexanol, ciclohexanol y alcohol bencílico. Son más preferibles el metanol y el etanol.

5 Como ejemplos del alcohol utilizado en la Etapa A, se incluyen productos comercializados y los producidos según cualquier método de conocimiento público. Como ejemplos del método de conocimiento público, se incluyen un método de oxidación parcial de benceno alcano-substituido o alquil-substituido, un método de adición de agua a un doble enlace y un método de producción de un alcohol por un procedimiento de fermentación.

10 En la Etapa A, la cantidad de alcohol utilizada es preferiblemente de 1 mol o más por mol de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, y el límite superior no está limitado. Sin embargo, la cantidad de alcohol es preferiblemente de 100 moles o menos en términos de economía.

15 El agente oxidante utilizado en la Etapa A no está particularmente limitado, en la medida en que no promueva preferencialmente reacciones colaterales, y, como ejemplos del mismo, se incluyen oxígeno, dióxido de carbono, dióxido de manganeso, azobenceno, quinona, benzoquinona y antraquinona. Un agente oxidante preferible es al menos un agente seleccionado entre el grupo consistente en oxígeno y dióxido de carbono.

20 El oxígeno que puede ser utilizado como agente oxidante en la Etapa A puede ser un oxígeno gaseoso, un oxígeno gaseoso diluido con un gas inerte, tal como nitrógeno, o el oxígeno contenido en el aire. Además, se puede usar el oxígeno contenido en el aire diluido con un gas inerte, tal como nitrógeno. La cantidad de oxígeno utilizada es preferiblemente de 1 a 100 moles por mol de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal.

25 El dióxido de carbono que puede ser utilizado como agente oxidante en la Etapa A puede estar en estado gaseoso, en estado sólido (hielo seco) o en estado supercrítico. Se puede diluir el dióxido de carbono gaseoso con un gas inerte, tal como nitrógeno.

30 La cantidad de dióxido de carbono utilizada es preferiblemente de 1 mol o más por mol de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, y su límite superior no está limitado. Sin embargo, la cantidad es, por ejemplo, de 100 moles o menos en términos de productividad.

35 La Etapa A puede ser llevada a cabo en presencia de un solvente.

40 El solvente no está limitado, en la medida en que no inhiba la producción de 4-metiltio-2-oxobutirato en la Etapa A, y como ejemplos del mismo se incluyen solventes éter, tales como tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter y éster diisopropílico; solventes éster, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; solventes aromáticos, tales como tolueno y clorobenceno; solventes nitrilo, tales como acetonitrilo y propionitrilo; y solventes mixtos de éstos.

La cantidad del solvente utilizado no está limitada. Por ejemplo, es de manera práctica de 100 partes en peso o menos en base a 1 parte en peso de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal.

45 En la Etapa A, el orden de mezcla de los reactivos de reacción no está limitado. Una realización preferida es una realización en la cual, cuando se usa el Compuesto (2-1), por ejemplo 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, se mezclan el Compuesto (2-1), el agente oxidante, el alcohol y el solvente, si es necesario, y se añade la base a la mezcla resultante. Cuando se usa al menos un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en el Compuesto (2-2) y el Compuesto (2-3), una realización preferible es, por ejemplo, un método en el cual se mezclan 4-metiltio-2-oxo-1-butanal, el alcohol, al menos un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en el Compuesto (2-2) y el Compuesto (2-3) y el solvente, si es necesario, y se añade el agente oxidante a la mezcla resultante.

55 La Etapa A es llevada a cabo en cualquier condición entre presión reducida, presión ordinaria y presión aumentada, y es preferiblemente llevada a cabo a presión ordinaria o a presión aumentada.

60 La temperatura de reacción en la Etapa A varía dependiendo del tipo o de la cantidad de catalizador de carbono utilizado y, cuando se usa el Compuesto (2-1), varía también dependiendo del tipo o de la cantidad de la base utilizada. La temperatura de reacción es preferiblemente de -20°C a 150°C, más preferiblemente de 0°C a 100°C. Cuando la temperatura de reacción es inferior a -20°C, la velocidad de la reacción de oxidación tiende a disminuir, y, cuando la temperatura de reacción es superior a 150°C, la selectividad de la reacción tiende a reducirse.

Se puede confirmar el grado de progresión de la reacción en la Etapa A por un procedimiento de análisis, tal

como cromatografía gaseosa, cromatografía líquida de alto rendimiento, cromatografía en capa fina, un análisis espectroscópico de resonancia magnética nuclear o un análisis espectroscópico de absorción de infrarrojos.

- 5 Después de finalizar la reacción en la Etapa A, se elimina el agente oxidante utilizado por desgasificación o filtración y se somete luego la mezcla de reacción obtenida a, por ejemplo, un tratamiento de concentración si es necesario, seguido de un tratamiento de enfriamiento o similar, mediante lo cual se puede recoger el 4-metiltilio-2-oxobutirato.
- 10 Se puede purificar el 4-metiltilio-2-oxobutirato recogido por un procedimiento de purificación, tal como destilación, cromatografía en columna o cristalización.

A continuación, se explicará la Etapa B de aminación reductora del 4-metiltilio-2-oxobutirato obtenido en la Etapa A. Se puede obtener metionina por una reacción de aminación reductora en la Etapa B.

- 15 En la Etapa B, se realiza una aminación reductora del 4-metiltilio-2-oxobutirato obtenido en la Etapa A. Dicha reacción de aminación reductora puede ser llevada a cabo utilizando un agente reductor, tal como una sal de metal alcalino de hidruro de aluminio o una sal de metal alcalino de borohidruro, o puede ser llevada a cabo utilizando hidrógeno o ácido fórmico como agente reductor en presencia de un catalizador metálico. La
- 20 reacción de aminación reductora de la Etapa B es preferiblemente llevada a cabo por reacción de 4-metiltilio-2-oxobutirato, amoníaco y el agente reductor en presencia de un metal de transición.

- El metal de transición utilizado en la Etapa B (al que a partir de aquí se hará a veces referencia como un “catalizador de metal de transición”) es preferiblemente al menos un metal seleccionado entre el grupo
- 25 consistente en metales nobles, níquel, cobalto y cobre, o preferiblemente al menos un metal seleccionado entre el grupo consistente en rutenio, rodio, paladio, platino, iridio, níquel, cobalto y cobre.

- Como ejemplos del metal noble, se incluyen rutenio, rodio, paladio, platino e iridio, y el metal noble está preferiblemente soportado sobre un soporte (a lo que a partir de aquí se hará a veces referencia como
- 30 “catalizador soportado”). Como soporte, es preferible, por ejemplo, al menos un soporte seleccionado entre el grupo consistente en carbón activado, alúmina, sílice y zeolita.

- Como ejemplos del níquel, se incluyen níquel reducido (al que a partir de aquí se hará a veces referencia como “catalizador de níquel reducido”) y esponja de níquel (níquel Raney®) (al que a partir de aquí se hará a veces referencia como “catalizador de esponja de níquel”); como ejemplos del cobalto, se incluyen cobalto
- 35 reducido (al que a partir de aquí se hará a veces referencia como “catalizador de cobalto reducido”) y esponja de cobalto (cobalto Raney®) (al que a partir de aquí se hará a veces referencia como “catalizador de esponja de cobalto”); y, como ejemplo del cobre, se incluye esponja de cobre (cobre Raney®) (al que a partir de aquí se hará a veces referencia como “catalizador de esponja de cobre”). El catalizador de metal reducido, tal
- 40 como el catalizador de níquel reducido o el catalizador de cobalto reducido, es un catalizador producido reduciendo un óxido de metal o un hidróxido de metal o un catalizador producido reduciendo un óxido de metal soportado sobre un soporte o un hidróxido de metal soportado sobre un soporte. Además, el catalizador de esponja de metal, tal como el catalizador de esponja de níquel, el catalizador de esponja de cobalto o el catalizador de esponja de cobre, es un catalizador obtenido por reacción de una aleación de níquel y
- 45 aluminio, una aleación de cobalto y aluminio o una aleación de cobre y aluminio con una solución acuosa de hidróxido de sodio para disolver el aluminio.

- El catalizador de metal de transición de la Etapa B es preferiblemente el catalizador de esponja de metal o un metal noble, y más preferiblemente al menos un catalizador seleccionado entre el grupo consistente en el
- 50 catalizador de esponja de níquel, el catalizador de esponja de cobalto y el catalizador de esponja de cobre, o un metal noble soportado sobre un soporte. De éstos, como catalizador de metal de transición, son preferibles el paladio soportado sobre carbón activado y el rodio soportado sobre carbón activado.

- El catalizador de metal de transición puede ser un producto comercializado o puede ser producido por cualquier método de conocimiento público.
- 55

- La cantidad de catalizador de metal de transición utilizada es preferiblemente de 2 partes en peso o menos en términos de átomos de metal de transición, más preferiblemente de 0,0001 a 0,2 partes en peso, incluso
- 60 más preferiblemente de 0,001 a 0,1 parte en peso, en base a 1 parte en peso de 4-metiltilio-2-oxobutirato.

El amoníaco empleado en la Etapa B puede ser utilizado en cualquier estado, por ejemplo como amoníaco líquido, amoníaco gaseoso o solución de amoníaco. Se utiliza preferiblemente una solución de amoníaco, y se utilizan más preferiblemente el amoníaco acuoso y una solución de amoníaco en metanol. Cuando se utiliza amoníaco acuoso, su concentración es preferiblemente del 10 al 35% en peso. Además, se puede

formar una sal de amoníaco con, por ejemplo, un ácido inorgánico, tal como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, o un ácido carboxílico, tal como el ácido fórmico o el ácido acético.

5 La cantidad de amoníaco utilizada es preferiblemente de 1 mol o más por mol de 4-metiltio-2-oxobutirato. El límite superior del amoníaco utilizado no está limitado y es, por ejemplo, de 500 moles por mol de 4-metiltio-2-oxobutirato.

10 Como agente reductor utilizado en la Etapa B, es preferible usar al menos una sustancia seleccionada entre el grupo consistente en hidrógeno y ácido fórmico. Como hidrógeno, se puede emplear un hidrógeno gaseoso comercial, o se puede emplear hidrógeno generado a partir de, por ejemplo, ácido fórmico o una sal del mismo por cualquier método de conocimiento público. Cuando se emplea el hidrógeno gaseoso, su presión parcial es preferiblemente de 10 MPa o menos, más preferiblemente de 0,01 a 5 MPa, aún preferiblemente de 0,02 a 2 MPa, incluso más preferiblemente de 0,05 a 0,8 MPa. Como ácido fórmico, se puede emplear ácido fórmico comercial.

15 En la Etapa B, la reacción de aminación reductora es preferiblemente llevada a cabo en presencia de un solvente. Son preferibles los solventes que son inactivos en la reacción de aminación reductora, y, como ejemplos de los mismos, se incluyen solventes hidrocarbonados alifáticos, tales como pentano, hexano, isohexano, heptano, isoheptano, octano, isooctano, nonano, isononano, decano, isodecano, undecano, dodecano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, terc-butilciclohexano y éteres del petróleo; solventes éter, tales como tetrahidrofuran, metiltetrahidrofuran, éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, éter dipentílico, éter dihexílico, éter diheptílico, éter dioctílico, terc-butil metil éter, ciclopentil metil éter, 1,2-dimetoxietano y éter dimetílico del dietilenglicol; solventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, alcohol isobutílico, alcohol terc-butílico, 1-pentanol, 2-pentanol, alcohol isopentílico, 1-hexanol, 2-hexanol, alcohol isohexílico, 1-heptanol, 2-heptanol, 3-heptanol, alcohol isoheptílico, éter monometílico del etilenglicol, éter monoetílico del etilenglicol, éter monopropílico del etilenglicol, éter monoisopropílico del etilenglicol, éter monobutílico del etilenglicol, éter monoisobutílico del etilenglicol, éter mono-terc-butílico del etilenglicol, éter monometílico del dietilenglicol, éter monoobutílico del dietilenglicol, éter monoisobutílico del dietilenglicol, éter mono-terc-butílico del dietilenglicol; solventes éster, tales como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de terc-butilo, acetato de amilo y acetato de isoamilo; solventes polares apróticos, tales como sulfoxido de dimetilo, sulfolano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilpropionamida, N-metilpirrolidona, γ -butirolactona, carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo, carbonato de etileno, carbonato de propileno, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-piridinona; agua; y sus mezclas. De éstos, son preferibles los solventes alcohólicos y el agua, y son más preferibles el metanol y el agua. La cantidad del solvente utilizado es preferiblemente de 1 a 200 ml, más preferiblemente de 10 a 150 ml en base a 1 gramo de 4-metiltio-2-oxobutirato.

40 En la Etapa B, el orden de mezcla de los reactivos de reacción no está limitado. Por ejemplo, existe un método en el cual se mezclan 4-metiltio-2-oxobutirato, amoníaco y el catalizador de metal de transición y se añade hidrógeno a la mezcla resultante, o un método en el cual se mezclan 4-metiltio-2-oxobutirato y formiato de amonio, a lo que se añade ácido fórmico, si es necesario, para ajustar el pH a un determinado valor, y se añade el catalizador de metal de transición a la mezcla resultante.

45 La temperatura de reacción en la Etapa B es preferiblemente de 0°C a 100°C, más preferiblemente de 20°C a 90°C. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, de la cantidad del reactivo de reacción o del solvente utilizado o de la presión parcial de hidrógeno, y es, por ejemplo, de 1 a 24 horas. Se puede confirmar el grado de progresión de la reacción de aminación reductora por un procedimiento de análisis, tal como cromatografía en capa fina, cromatografía gaseosa o cromatografía líquida de alto rendimiento.

50 Después de finalizar la reacción de aminación reductora, se somete la mezcla de reacción obtenida a ajuste de temperatura si es necesario y se somete luego el producto resultante a un postratamiento, tal como filtración, neutralización, extracción o lavado con agua, seguido de un tratamiento de aislamiento, tal como
55 destilación, cristalización o separación sólido-líquido, mediante lo cual se puede recoger metionina. Específicamente, por ejemplo, la temperatura de la mezcla de reacción obtenida es ajustada a aproximadamente la temperatura ambiente, o no se somete la mezcla de reacción al ajuste de temperatura, y se retira luego el catalizador de metal de transición por filtración. Después de eso, se neutraliza el filtrado obtenido para depositar metionina y se puede recuperar la metionina depositada por filtración o similar.
60 Cuando la mezcla de reacción obtenida exhibe alcalinidad, por ejemplo, se lleva a cabo la neutralización mezclando la mezcla de reacción con un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido carbónico, y, cuando la mezcla de reacción exhibe acidez, se lleva a cabo mezclando la mezcla de reacción con una base, tal como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o carbonato de potasio. El catalizador de metal de transición retirado por filtración o la metionina recuperada por filtración o similar pueden ser lavados con el solvente

antes descrito. Además, se puede secar la metionina recuperada, por ejemplo, a presión reducida. Cuando la mezcla de reacción contiene amoníaco, se puede eliminar el amoníaco de la mezcla de reacción insuflando nitrógeno gaseoso en la mezcla de reacción.

- 5 Se puede purificar la metionina aislada mediante un procedimiento de purificación, tal como recristalización, purificación extractora, destilación, un tratamiento de adsorción en carbón activado, sílice, alúmina o similar, o cromatografía, tal como cromatografía en columna de gel de sílice.

Ejemplos

- 10 Se explicará la presente invención en base a ejemplos a continuación.

Ejemplo de producción de cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-tribromo)fenil]imidazolinio, que se usa como materia prima para producir un catalizador de carbeno

- 15 **(Ejemplo de referencia 1)**

Ejemplo de producción de cloruro de 1,3-bis(2,4,6-tribromofenil)imidazolinio

- 20 Se cargó un matraz de 300 ml, cuyo aire interior había sido reemplazado por nitrógeno, con 25 g de 2,4,6-tribromoanilina, 200 g de cloroformo y 9,2 g de trietilamina. Se añadieron gota a gota a la mezcla resultante 11,5 g de cloruro de oxalilo a 0°C a lo largo de 30 minutos. Se agitó la mezcla obtenida a 0°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción obtenida 100 g de agua para depositar cristales. Después de ello, se recuperaron los cristales depositados por filtración y se lavó luego el material recuperado con 10 g de agua y 20 g de éter dietílico y se secó, para obtener 20,4 g de cristales blancos. Se confirmó por cromatografía gaseosa/espectrometría de masas (GC-MS) que los cristales blancos obtenidos eran N,N'-bis(2,4,6-tribromofenil)etanodiamida. Rendimiento: 76%.

30 MS (m/z): 713 (M+).

- 35 Se cargó un autoclave de acero inoxidable de 200 ml con 10,1 g de la N,N'-bis(2,4,6-tribromofenil)etanodiamida obtenida anteriormente y 85 ml de una solución 1 M de BH₃/tetrahidrofurano y se calentó y se agitó luego la mezcla a 75°C durante 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió el líquido de reacción a un líquido mixto de 170 g de metanol y 8,5 g de ácido clorhídrico al 35% poco a poco con agitación. Se destiló una substancia de bajo punto de ebullición del líquido de reacción obtenido y se añadieron 150 g de metanol al residuo. Se volvió a destilar una substancia de bajo punto de ebullición, para obtener 9,1 g de cristales blancos. Rendimiento: 89%.

- 40 Se confirmó por GC-MS que los cristales obtenidos eran clorhidrato de N,N'-bis(2,4,6-tribromofenil)-1,2-etanodiamina.

MS (m/z): 685 (M+, amina libre).

- 45 Se cargó un matraz de 200 ml, cuyo aire interior había sido reemplazado por nitrógeno, con 9 g del clorhidrato de N,N'-bis(2,4,6-tribromofenil)-1,2-etanodiamina obtenido anteriormente y 100 g de ortoformiato de trietilo. Después de someter la mezcla obtenida a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente, mediante lo cual se depositaron cristales. A continuación, se recuperaron los cristales depositados por filtración y se lavó luego el material recuperado con 10 g de tetrahidrofurano y se secó, para obtener 3,1 g de cristales blancos. Se confirmó por ¹H-RMN que los cristales obtenidos eran cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-tribromo)fenil]imidazolinio. Rendimiento: 32%.

¹H-RMN (δ/ppm, DMSO-d₆, patrón de tetrametilsilano): 4,66 (s, 4H), 8,3 (s, 4H), 9,70 (s, 1H).

Ejemplo de producción de 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo

- 55 <Etapa A - Ejemplo 1>

- 60 Se cargó un tubo de reacción resistente a la presión de acero inoxidable de 100 ml equipado con un rotor magnético con 100 mg de 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanal, 20 mg de cloruro de 3-(2,6-diisopropil)fenil-4,5-dimetiltiazolio, 500 mg de metanol y 3 g de tetrahidrofurano y se enfrió la mezcla obtenida en un baño de hielo seco que tenía una temperatura de -70°C mientras se insuflaba nitrógeno gaseoso en la mezcla. Después de añadir 2 g de hielo seco y 6 mg de metilato de sodio a la mezcla enfriada, se selló el tubo de reacción resistente a la presión. La mezcla obtenida reaccionó por agitación a 60°C durante 4 horas.

Después de finalizar la reacción, se eliminaron el dióxido de carbono y el monóxido de carbono subproducido como gases de la mezcla de reacción. Después de ello, se analizó la mezcla de reacción obtenida por cromatografía gaseosa según un método de patrón interno y se vio que el rendimiento en 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo era del 50%. En la mezcla de reacción tras finalizar la reacción, el 10% del 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanal permaneció sin reaccionar.

Ejemplo de producción de 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo

<Etapa A - Ejemplo 2>

Se cargó un tubo de reacción resistente a la presión de acero inoxidable de 100 ml equipado con un rotor magnético con 100 mg de 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanal, 18 mg de cloruro de 3-(2,6-diisopropil)fenil-4,5-dimetiltiazolio, 300 mg de metanol y 3 g de tetrahidrofurano y se enfrió la mezcla obtenida en un baño de hielo seco que tenía una temperatura de -70°C mientras se insuflaba nitrógeno gaseoso en la mezcla. Después de añadir 2 g de hielo seco y 10 mg de una solución al 28% en metanol de metilato de sodio a la mezcla enfriada, se selló el tubo de reacción resistente a la presión. Después de presurizar la mezcla obtenida a 1 MPa con aire, se hizo que ésta reaccionara agitando a 60°C durante 3 horas.

Tras finalizar la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se devolvió luego la presión a la presión ordinaria por descarga de presión. Se analizó la mezcla de reacción obtenida por cromatografía gaseosa según un método de patrón interno y se vio que el rendimiento en 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo era del 20%. En la mezcla de reacción después de finalizar la reacción, un 20% del 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanal permanecía sin reaccionar.

Ejemplo de producción de 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo

<Etapa A - Ejemplo 3>

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2, excepto por la utilización de 36 mg de cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-tribromo)fenil]imidazolinio en lugar de 18 mg de cloruro de 3-(2,6-diisopropil)fenil-4,5-dimetiltiazolio en <Etapa A - Ejemplo 2>. Se analizó el 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo y se vio que su rendimiento era del 57%. En la mezcla de reacción tras finalizar la reacción, un 6% del 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanal permanecía sin reaccionar.

Ejemplo de producción de 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo

<Etapa A - Ejemplo 4>

Se cargó un tubo de Schlenk de 100 ml equipado con un rotor magnético con 100 mg de 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanal, 36 mg de cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-tribromo)fenil]imidazolinio, 300 mg de metanol y 3 g de tetrahidrofurano, a lo que se añadieron 10 mg de una solución al 28% en metanol de metilato de sodio, y se hizo que la mezcla reaccionara por agitación en una atmósfera de aire a 60°C durante 3 horas.

Después de finalizar la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Después de eso, se analizó la mezcla de reacción obtenida por cromatografía gaseosa según un método de patrón interno y se vio que el rendimiento en 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo era del 65%. En la mezcla de reacción tras finalizar la reacción, un 4% del 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanal permanecía sin reaccionar.

Ejemplo de producción de 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo

<Etapa A - Ejemplo 5>

Se cargó un tubo de Schlenk de 100 ml equipado con un rotor magnético con 1 g de 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanal, 300 mg de cloruro de 1,3-bis[(2,4,6-tribromo)fenil]imidazolinio, 3 g de metanol y 10 g de tetrahidrofurano, a lo que se añadieron 70 mg de una solución al 28% en metanol de metilato de sodio, y se hizo que la mezcla reaccionara por agitación en una atmósfera de aire a 60°C durante 3 horas.

Después de finalizar la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Después de eso, se analizó la mezcla de reacción obtenida por cromatografía gaseosa según un método de patrón interno y se vio que el rendimiento en 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo era del 30%. En la mezcla de reacción tras finalizar la reacción, un 40% del 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanal permanecía sin reaccionar.

Ejemplo de producción de 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo

<Etapa A - Ejemplo 6>

5 Se cargó un tubo de reacción resistente a la presión de acero inoxidable de 100 ml equipado con un rotor magnético con 100 mg de 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanal, 20 mg de 2-metoxi-1,3-bis[(2,6-diisopropil)fenil]imidazolidina, 500 mg de metanol y 2 g de tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió la mezcla obtenida en un baño de hielo seco que tenía una temperatura de -70°C. Después de añadir 2 g de hielo seco a la mezcla enfriada, se selló el tubo de reacción resistente a la presión. Se hizo que la mezcla obtenida reaccionara por agitación a 60°C durante 6 horas.

10 Después de finalizar la reacción, se eliminaron el dióxido de carbono y el monóxido de carbono subproducido como gases de la mezcla de reacción. Después de eso, se analizó la mezcla de reacción obtenida por cromatografía gaseosa según un método de patrón interno y se vio que el rendimiento en 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo era del 20%. En la mezcla de reacción tras finalizar la reacción, un 30% del 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanal permanecía sin reaccionar.

Ejemplo de producción de 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo

20 <Etapa A - Ejemplo 7>

25 Se cargó un tubo de reacción resistente a la presión de acero inoxidable de 100 ml equipado con un rotor magnético con 100 mg de 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanal, 10 mg de 2-carboxi-4,5-dihidro-1,3-bis[(2,4,6-trimetil)fenil]imidazolio, 500 mg de metanol y 3 g de tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió la mezcla obtenida en un baño de hielo seco que tenía una temperatura de -70°C. Después de añadir 2 g de hielo seco a la mezcla enfriada, se selló el tubo de reacción resistente a la presión. Se hizo que la mezcla obtenida reaccionara agitando a 60°C durante 4 horas.

30 Después de finalizar la reacción, se eliminaron el dióxido de carbono y el monóxido de carbono subproducido como gases de la mezcla de reacción. Después de eso, se analizó la mezcla de reacción obtenida por cromatografía gaseosa según un método de patrón interno y se vio que el rendimiento en 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo era del 10%.

Método de análisis en la Etapa B

35 En la Etapa B - Ejemplo 1 descrita a continuación, se analizó la mezcla de reacción utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento (fabricada por Shimadzu Corporation) en las condiciones de análisis que se describen a continuación, y se calcularon la conversión y la selectividad según las siguientes ecuaciones.

40 <Condiciones de análisis>

| | | | |
|-------------------------------|---|---------------------|---|
| Columna LC | : | Lichrosorb-RP-8 | |
| Temperatura de la columna | : | 40°C | |
| Fase móvil | : | acetonitrilo/agua = | 5/95 |
| | | | Aditivo 1-pentanosulfonato de sodio |
| | | | Concentración de 2,5 mmol/l aditivo |
| | | | pH de la fase móvil 3 (ajustado por adición de ácido fosfórico al 40% |
| Velocidad de flujo | : | 1,5 ml/minuto | |
| Longitud de onda de detección | : | 210 nm | |
| Tiempo de medición | : | 60 minutos | |

<Cálculo de la conversión>

Conversión (%) = 100 (%) - (área del pico del 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo (%))

5 <Cálculo de la selectividad>

Selectividad (%) = (área del pico de la metionina)/(áreas de los picos de todos los productos) × 100

Ejemplo de producción de metionina

10

<Etapa B - Ejemplo 1>

15

Se cargó un autoclave que tenía una capacidad interior de 60 ml con 130 mg de 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo, 5,4 g de amoníaco acuoso al 28% y 80 mg de Pd al 5%/C (fabricado por N.E. CHEMCAT Corporation) y se agitó la mezcla obtenida. Después de introducir hidrógeno a presión en el autoclave para ajustar la presión interior a 0,5 MPaG (presión de calibración), se elevó la temperatura a 50°C y se agitó la mezcla a 50°C durante 6 horas. Se analizó parte de la mezcla de reacción obtenida por cromatografía líquida de alto rendimiento y se vio que la conversión del 4-(metiltio)-2-oxobutirato de metilo era del 94,5% y la selectividad de la metionina era del 18%.

20

La presente invención es industrialmente aplicable como método de producción de metionina.

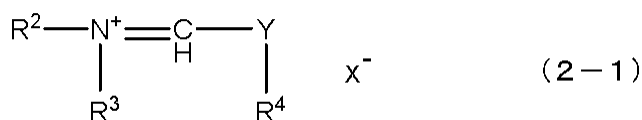
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir metionina consistente en:

5 Etapa A de oxidación de 4-metilíto-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol y Etapa B de aminación reductora del 4-metilíto-2-oxobutirato obtenido en la Etapa A.

10 2. El método de producción según la reivindicación 1, donde la Etapa A es llevada a cabo por reacción del 4-metilíto-2-oxo-1-butanal, el alcohol y un agente oxidante en presencia de un catalizador de carbeno.

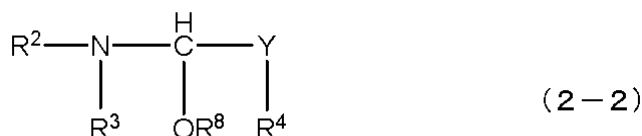
3. El método de producción según la reivindicación 2, donde el catalizador de carbeno en la Etapa A es al menos un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en un compuesto obtenido por reacción de un compuesto representado por la fórmula (2-1):



15

donde R^2 es un grupo alquilo eventualmente sustituido o un grupo arilo eventualmente sustituido; R^3 y R^4 son cada uno independientemente un grupo alquilo eventualmente sustituido o un grupo arilo eventualmente sustituido, o R^3 y R^4 se combinan entre sí para formar un grupo hidrocarbonado bivalente eventualmente sustituido o un grupo eventualmente sustituido representado por $-\text{CH}=\text{N}-$; Y es un grupo representado por $-\text{S}-$ o un grupo representado por $-\text{N}(\text{R}^5)-$; R^5 es un grupo alquilo eventualmente sustituido o un grupo arilo eventualmente sustituido, o R^5 y R^4 se combinan entre sí para formar un grupo hidrocarbonado bivalente eventualmente sustituido, y X es un anión, con una base; un compuesto representado por la fórmula (2-2):

25



30 donde R^2 , R^3 , R^4 e Y son cada uno como se ha definido anteriormente y R^8 es un grupo alquilo; un compuesto obtenido por descomposición del compuesto representado por la fórmula (2-2); un compuesto representado por la fórmula (2-3):

30



35 donde R^2 , R^3 , R^4 e Y son cada uno como se ha definido anteriormente; y un compuesto obtenido por descomposición del compuesto representado por la fórmula (2-3).

35

4. El método de producción según la reivindicación 2 ó 3, donde el agente oxidante en la Etapa A es oxígeno y/o dióxido de carbono.

40 5. El método de producción según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el alcohol es metanol o etanol.

45 6. El método de producción según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la Etapa B es llevada a cabo en presencia de un solvente.

45

7. El método de producción según la reivindicación 6, donde el solvente en la Etapa B es metanol o agua.

8. El método de producción según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la Etapa B es llevada a cabo por reacción de 4-metilíto-2-oxobutirato, amoníaco y un agente reductor en presencia de un metal de transición.

50

9. El método de producción según la reivindicación 8, donde el metal de transición en Etapa B es al menos un metal seleccionado entre el grupo consistente en rutenio, rodio, paladio, platino, iridio, níquel, cobalto y cobre.



- ②① N.º solicitud: 201231931
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 12.12.2012
 ③② Fecha de prioridad: **14-12-2011**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C319/20** (2006.01)
C07C323/58 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| E | WO 2012176930 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) 27.12.2012, reivindicaciones; párrafos [0035],[0095],[0115]; ejemplos 2,7,8. | 1-9 |
| P,X | WO 2012026617 A1 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) 01.03.2012, reivindicaciones; párrafos [0025],[0079],[0089]; ejemplo 3. | 1-9 |
| A | WO 20080170609 A1 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) 24.01.2008, página 1, líneas 12-19; página 2, líneas 8-23; página 3, línea 18 – página 4, línea 20; página 13, línea 23 – página 14, línea 1. | 1-9 |
| A | US 6107515 A1 (YAMAGUCHI, T. & OKAMOTO, H.) 22.08.2000, reivindicación 1; columna 6, líneas 18-27. | 1-9 |
| A | MAJI, B. et al. "N-Heterocyclic Carbene-Mediated Oxidative Esterification of Aldehydes: Ester Formation and Mechanistic Studies". The Journal of Organic Chemistry 2011, Volumen 76, Número 9, páginas 3016-3023. [Disponible en línea el 31.03.2011]. Ver página 3016, resumen. | 1-9 |

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
26.02.2013

Examinador
G. Esteban García

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, REGISTRY, HCAPLUS, PUBCHEM, TXTE, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, NPL, XPESP, CHEMPIDER

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.02.2013

Declaración

| | | |
|---|----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-9 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones 1-9 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |

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 | WO 20080170609 A1 | 24.01.2008 |
| D02 | US 6107515 A1 | 22.08.2000 |
| D03 | MAJI, B. et al. The Journal of Organic Chemistry 2011, Vol. 76, Nº 9, pp. 3016-3023. | 31.03.2011 |

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

El objeto de la invención es un método para producir **metionina** que consiste en una etapa de oxidación de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol, seguida de una etapa de aminación reductora del 4-metiltio-2-oxobutirato obtenido en la primera etapa.

El documento D01 divulga un procedimiento para la preparación de derivados de 2-hidroxi-4-(metiltio)butirato, que se utilizan como productos de partida para la síntesis de metionina y sus derivados (compuesto 2, ver página 1, líneas 12-19), por reacción de 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanol con oxígeno y un alcohol en presencia de una base (ver página 2, líneas 8-23), que parece transcurrir a través de 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanal, que se formaría como intermedio (ver página 13, líneas 23-página 14, línea 1). A su vez, el 4-(metiltio)-2-oxo-1-butanol se obtiene por reacción de formaldehído con 3-(metiltio)propionaldehído en presencia de una sal derivada de un heterociclo nitrogenado (ver página 3, línea 18-página 4, línea 20).

El documento D02 divulga un procedimiento para la síntesis de un éster de ácido metacrílico o acrílico que comprende la reacción de metacroleína o acroleína con un alcohol y oxígeno molecular en presencia de un catalizador de paladio (ver reivindicación 1). Los alcoholes utilizados pueden ser alifáticos o aromáticos, lo que permite llegar, entre otros, a los metacrilatos y acrilatos de metilo, etilo y butilo (ver columna 6, líneas 18-27).

El documento D03 divulga un procedimiento catalizado por carbenos H-heterocíclicos para la esterificación de α,β -aldehídos insaturados con bromuros de cinnamilo en presencia de oxígeno u óxido de manganeso (MnO_2) como oxidante (ver página 3016, resumen).

Los documentos citados muestran tan sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros, divulga ni contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia un procedimiento para la síntesis de metionina como el de la invención, que consiste en la oxidación de 4-metiltio-2-oxo-1-butanal en presencia de un alcohol y utilizando un catalizador de carbeno, seguida de una etapa de aminación reductora del 4-metiltio-2-oxobutirato obtenido en la primera etapa.

Por tanto, se considera que el objeto de la invención reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.