

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 748**

51 Int. Cl.:

C07C 227/12 (2006.01)

C07C 229/06 (2006.01)

B01J 23/75 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2005 E 05744326 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 1761479**

54 Título: **Proceso para preparación de aminoácidos utilizando la reacción de amidocarbonilación**

30 Prioridad:

11.06.2004 GB 0413090

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.12.2013

73 Titular/es:

**EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)
Rellinghauser Strasse 1-11
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**HATELEY, MARTIN;
HÄUSSNER, THOMAS;
WECKBECKER, CHRISTOPH;
HUTHMACHER, KLAUS y
BUSS, DIETER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 432 748 T3

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

DESCRIPCIÓN

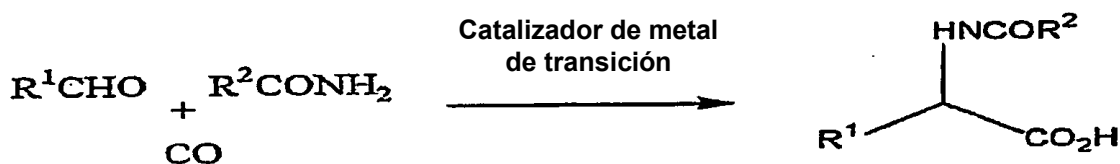
Proceso para preparación de aminoácidos utilizando la reacción de amidocarbonilación.

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de aminoácidos, por ejemplo alfa-aminoácidos, en particular metionina, haciendo uso de una reacción de amidocarbonilación. Durante el proceso, se sintetiza un *N*-
 5 acil-aminoácido en una reacción de amidocarbonilación haciendo uso de un catalizador, y este *N*-acil-aminoácido se hidroliza posteriormente a continuación al aminoácido deseado mientras que el ácido carboxílico formado con ello se reconvierte en la amida de ácido carboxílico correspondiente por reacción con amoníaco, seguida por
 10 deshidratación. Esta amida de ácido carboxílico puede reintroducirse luego como material de partida en el paso de reacción de amidocarbonilación inicial. De acuerdo con la invención, el catalizador utilizado durante el primer paso de reacción puede recuperarse y reciclarse a la primera vasija de reacción. La síntesis puede conducirse en una modalidad por lotes, semicontinua o, preferiblemente, de manera continua.

Los aminoácidos son productos importantes y se utilizan correspondientemente en una diversidad de aplicaciones, tales como medicina humana, la industria farmacéutica así como en la síntesis de una pluralidad de productos de
 15 química fina e ingredientes activos. En particular, aquéllos se utilizan como aditivos en el pienso de muchas cabezas de ganado y en forma enantioméricamente pura, pero también en la forma racémica.

Varios métodos se emplean en escala industrial para preparar aminoácidos, tales como procesos biotecnológicos, como por ejemplo procesos de fermentación, e hidrólisis de proteínas. Se utilizan también síntesis químicas para
 20 producción de aminoácidos. Una posibilidad es la reacción de Strecker o sus variantes, tales como la reacción de Bucherer-Bergs. Adicionalmente, se sabe también que la reacción de amidocarbonilación es utilizada para preparación de aminoácidos.

La reacción de amidocarbonilación fue descubierta por Wakamatsu et al. en 1971 y se expone en la Solicitud de Patente Alemana DE-A-2.115.985. La reacción es catalizada por diversos compuestos de metales de transición y es una reacción de tres componentes entre una amida de ácido carboxílico, un aldehído y monóxido de carbono, sea en forma pura o como una mixtura con hidrógeno (gas de síntesis) (véase Esquema 1).



25

Esquema 1

Esquema de Reacción General de acuerdo con la técnica anterior

Debe tenerse en cuenta que la utilización de la reacción de amidocarbonilación debe considerarse como ventajosa en comparación con la síntesis convencional de Strecker de aminoácidos o sus variantes, dado que la reacción de
 30 amidocarbonilación requiere monóxido de carbono en lugar de cianuro de hidrógeno como una de sus materias primas integrales. Esto representa una ventaja considerable debido al mayor precio y debido en particular a la elevada toxicidad del cianuro de hidrógeno.

Los productos de la reacción de amidocarbonilación son *N*-acil-aminoácidos, que tienen la fórmula general:



35 **R¹ es:** hidrógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, especialmente 1 a 7, o

un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10, especialmente 1 a 6 átomos de carbono que contienen uno o más sustituyentes que son grupos amido, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoalquilamido, dialquilamido, alcoxi, alquiltio, hidroxilo, tiol, ácido carboxílico o alquil-éster de ácido
 40 carboxílico, o un residuo 1H-imidazol-, fenilo- o 3'-indolilo-, p-hidroxifenilo o p-alcoxifenilo, en donde dicho o dichos grupos alquilo (alcoxi) tiene (tienen) 1 a 3 átomos de carbono,

muy preferido para **R¹** es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10, especialmente 1 a 6 átomos de carbono que contienen uno o más sustituyentes amido, alcoxi, alquiltio o un residuo fenilo o p-alcoxifenilo, en donde dicho o dichos grupos alquilo tiene(n) 1 a 3 átomos de carbono;

45 **R² es:** hidrógeno o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o

un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que contienen uno o más sustituyentes que son grupos amido, monoalquilamido, dialquilamido, hidroxilo, alcoxi, tioalcoxi o

un grupo arilo o bencilo sustituido o no sustituido, donde el o los sustituyentes pueden ser un grupo hidroxilo, alcoxi, fluoro, cloro, bromo o trialkilamino, en donde dicho grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono.

5 Dichos *N*-acil-aminoácidos son materiales de partida especialmente para los α -aminoácidos:

asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, histidina, serina, treonina, triptófano, tirosina, muy especialmente para alanina, glicina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina y valina.

En lugar de *N*-acil-aminoácidos pueden prepararse también hidantoínas sustituidas. En tal caso, se utilizan ureas como materiales de partida, como se describe por ejemplo en la Solicitud de Patente Europea EP 1.048.656 A2.

10 La Solicitud de Patente Europea EP 338 330 A1 y la Solicitud de Patente Alemana DE 19629717 describen también la síntesis de diversos *N*-acil-aminoácidos por la reacción de amidocarbonilación. DE 4.415.712 y DE 195456416 abordan también dicha reacción, por ejemplo en el caso de la preparación industrial de sarcosinatos.

FR-A-2591221 da a conocer la producción de un aminoácido que comprende a) una reacción de amidocarbonilación en la que un aldehído reacciona con una amida, monóxido de carbono e hidrógeno para dar un *N*-acil-aminoácido en presencia de un catalizador cobalto-carbonilo, b) aire - un gas que contiene oxígeno - interviene en la mixtura de reacción calentada después de la culminación de la reacción (véanse los pasajes mencionados en el informe de investigación).

En US-A-6.162.753, se describen la recuperación/regeneración de catalizadores de cobalto-carbonilo por suspensión o disolución del mismo en un disolvente y calentamiento en una atmósfera de gas de síntesis.

20 Por EP-A-0 919 539 se conoce la producción de amidas de ácidos carboxílicos alifáticos por reacción de un ácido carboxílico con amoníaco para obtener un carboxilato de amonio saturado y un paso subsiguiente de deshidratación para obtener la amida del ácido carboxílico alifático.

25 Sin embargo, ninguna técnica anterior sugiere un proceso para preparar aminoácidos, en particular metionina, que comprende la reacción de amidocarbonilación con retirada conveniente del catalizador usado, hidrólisis del *N*-acil-aminoácido formado, y conversión del ácido carboxílico formado como subproducto durante la hidrólisis en una amida de ácido carboxílico.

30 Con relación a esto, debe indicarse que el aspecto del reciclo del costoso catalizador de metal de transición utilizado en la reacción de amidocarbonilación es también un objetivo importante desde un punto de vista económico, es decir la evitación de los elevados costes implicados en la adquisición de catalizador nuevo y la eliminación del catalizador agotado. El reciclo del catalizador es adicionalmente ventajoso por razones ambientales debido a la a menudo alta toxicidad de los metales de transición y compuestos relacionados con ellos.

35 Un proceso para la recuperación de catalizadores de cobalto-carbonilo se describe por ejemplo en la Patente Europea 779102 B1. De acuerdo con dicha técnica anterior, el catalizador activo se oxidaba inicialmente después de la reacción a la forma de cobalto(II) más estable, que se extraía luego en solución acuosa, se precipitaba en forma de hidróxido y se convertía subsiguientemente en una masa fundida constituida por el hidróxido y el derivado *N*-acil-amino que puede utilizarse para regeneración del catalizador activo en una atmósfera de gas de síntesis.

40 Sin embargo, la misma desventaja mencionada anteriormente se presenta de acuerdo con dicha técnica anterior. Por ejemplo, durante la precipitación y el secado del hidróxido de cobalto se presentan problemas de manipulación. Adicionalmente, si el proceso tuviera que realizarse de manera continua, se incurriría en costes mayores. En suma, los procesos sugeridos en la técnica anterior para recuperación del catalizador durante una reacción de amidocarbonilación no son adecuados para la síntesis industrial en gran escala de aminoácidos, especialmente metionina, debido a la diversidad de problemas de manipulación, que se presentan en particular para tales aminoácidos que contienen azufre, como la metionina.

45 Existe, sin embargo, una gran necesidad de encontrar un camino para reciclar el catalizador utilizado durante la síntesis de aminoácidos por la vía de la aminocarbonilación. El catalizador de carbonilo hace posible utilizar el monóxido de carbono como material de partida, que es más fácil de manipular y está más ampliamente disponible que el cianuro de hidrógeno.

50 Es el objeto de la presente invención proporcionar una reacción de amidocarbonilación para producción de aminoácidos que proporciona un método de regeneración y reciclado del catalizador empleado en la reacción de amidocarbonilación para aumentar la eficiencia de la reacción de amidocarbonilación y evitar las emisiones nocivas y el deterioro del medio ambiente.

Estos objetos se han resuelto por un proceso como el expuesto en las reivindicaciones de patente. El proceso es adecuado también para producción de aminoácidos que contienen azufre, tales como metionina, que podría esperarse que causara problemas con el catalizador de metal de transición.

5 El reciclado del catalizador significa preferiblemente la regeneración del catalizador, específicamente después de la separación del producto de la mixtura de reacción, y la reutilización del catalizador regenerado. De acuerdo con un aspecto de la invención, la regeneración del catalizador a partir de la solución de reacción tiene lugar por medio de una conversión química en un compuesto intermedio, a partir del cual puede regenerarse posteriormente el catalizador activo, en caso necesario en un paso separado ulterior, y reutilizarse. De acuerdo con la invención, el catalizador se separa, se regenera y se reutiliza subsiguientemente.

10 De acuerdo con una realización preferida, la preparación de aminoácidos ocurre de una manera continua. Un proceso particularmente preferido está dirigido a la producción de metionina.

El proceso de acuerdo con la invención comprende los pasos siguientes:

- a) reacción de un aldehído con una amida y monóxido de carbono e hidrógeno como una mixtura de reacción calentada en una reacción de amidocarbonilación para dar un *N*-acil-aminoácido en presencia de un catalizador de cobalto-carbonilo, monóxido de carbono e hidrógeno,
- 15 b) alimentación de un gas que contiene oxígeno en la mixtura de reacción calentada después de la culminación de la reacción a) y conversión del catalizador usado en un compuesto intermedio $\text{Co}(\text{N-acil-aminoácido})_2$, que precipita de la solución, preferiblemente regeneración del catalizador a partir de dicho compuesto intermedio por conversión con gas de síntesis para dar dicho catalizador de cobalto-carbonilo;
- 20 c) hidrólisis del *N*-acil-aminoácido resultante del paso a) para obtener el aminoácido subsiguiente, y
- d) en un caso preferido, conversión del ácido carboxílico resultante del paso c) preferiblemente con amoníaco, dando como resultado la regeneración de la amida de ácido carboxílico utilizada en el paso a), mientras que el catalizador utilizado en el paso a) se retira de la solución de reacción y se regenera como se muestra en el paso b) y se introduce en el medio de reacción del paso a) para otra reacción de amidocarbonilación.

25 Este proceso global se ilustra en la Figura 1 para el caso preferido de síntesis de metionina. Como es evidente por la Figura 1, las materias primas requeridas son un aldehído, para el caso de la metionina gas de síntesis como se muestra en la Figura 1, 3-(metiltio)propanal, monóxido de carbono y amoníaco. El amoníaco se transporta a la reacción en la forma de acetamida utilizada en el paso a) y tiene la función de portador de nitrógeno. El ácido acético formado durante el paso de hidrólisis se reconvierte en acetamida por reacción con amoníaco y deshidratación subsiguiente.

30 La hidrólisis que ocurre durante el paso c) es conocida por las personas expertas y se expone, por ejemplo, en la solicitud de patente WO 02/14260. Detalles del paso de la reacción de regeneración de la amida pueden tomarse de EP 919 539 A1.

35 En el primer paso, el aldehído y la amida se mezclan en un disolvente en atmósfera inerte. La ratio molar del aldehído a la amida puede estar comprendida en el intervalo de 1:1 a 1:5, preferiblemente en el intervalo de 1:1 a 1:1,5.

40 Un disolvente adecuado y preferido es dipolar y aprótico. Ejemplo de estos son sulfonas; dimetil-sulfóxido; ésteres, como acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de butilo; cetonas, como acetona o metilisobutilcetona, éteres, como tetrahidrofurano, dioxano, metil-terc.butil-éter, diisopropil-éter; amidas, como dimetil-acetamida, DMF y *N*-metilpirrolidina; aromáticos, como tolueno; nitrilos, como acetonitrilo, y ácidos carboxílicos.

45 El catalizador se preforma preferiblemente en una vasija de reactor separada a partir del precursor de cobalto deseado con monóxido de carbono e hidrógeno. Cantidades preferidas del catalizador están comprendidas en el intervalo de 0,1% molar a 5% molar, con respecto al aldehído de reacción, utilizándose de modo particularmente preferido en el intervalo de 1 a 2% molar de compuestos de cobalto-carbonilo. La presencia de heteroátomos, especialmente azufre, en el aldehído de partida no influye negativamente en el rendimiento de producto, cuando se utiliza cobalto como el metal del catalizador.

La solución de la amida y el aldehído se pone en una vasija resistente a la presión y la vasija se presuriza con gas de síntesis.

50 La presión de gas de síntesis se ajusta a 20 hasta 200 bar (20.000 a 200.000 hPa), siendo especialmente preferidos 80 a 130 bar (80.000 a 130.000 hPa).

Puede utilizarse un gas de síntesis con ratios H_2/CO de 1:1 a 1:9, prefiriéndose la ratio de 1:8 a 1:9. La presión se mantiene constante durante la reacción.

Una vez completada la presurización, la vasija se calienta a una temperatura en el intervalo de 40°C a 150°C, preferiblemente entre 60°C y 120°C, y mas preferiblemente entre 60°C y 80°C.

Durante todo el periodo de reacción, la solución de reacción se agita, preferiblemente por medio de removido, haciendo posible una absorción máxima del gas en la solución.

De acuerdo con una realización preferida del proceso de la presente invención, se añade una solución de la amida de partida y el catalizador a un disolvente orgánico en una vasija de presión. Después de presurización a la presión arriba mencionada y calentamiento a la temperatura arriba mencionada, el material de partida aldehídico se alimenta a la vasija de presión por medio de una bomba a una tasa constante lineal o más preferiblemente no lineal durante la reacción. De esta manera puede incrementarse la selectividad de la reacción, y puede disminuirse la cantidad de productos secundarios indeseables

Después de un tiempo de reacción comprendido entre 20 minutos y 6 horas, o, si el proceso se realiza de manera continua, después de un tiempo medio de residencia de la misma, la solución de reacción se enfría a 10°C hasta 40°C, preferiblemente 20°C a 30°C. La atmósfera de gas de síntesis se libera luego y la vasija se re-presuriza subsiguientemente a una presión entre 8 y 12 bar (8.000 a 12.000 hPa) con aire. La solución se agita a esta presión. La dispersión del gas en la solución optimiza el rendimiento. Después de aproximadamente 2-3 horas, el volumen de la solución se reduce preferiblemente alrededor de 25% a vacío.

La solución remanente se calienta luego a una temperatura comprendida preferiblemente entre 60°C y 80°C mientras que tiene un gas que contiene oxígeno, especialmente aire borboteado a su través. Precipita $\text{Co}(N\text{-acil-aminoácido})_2$ de color rosado, y se retira por filtración.

La conversión del $\text{Co}(N\text{-acil-aminoácido})_2$ separado en el catalizador de carbonilo activo puede realizarse luego utilizando un procedimiento conocido por calentamiento de una solución o suspensión de $\text{Co}(N\text{-acil-aminoácido})_2$ en un disolvente aprótico preferiblemente polar en una atmósfera de gas de síntesis (EP-B-0 946 298).

El filtrado obtenido después de la separación del $\text{Co}(N\text{-acil-aminoácido})_2$ se enfría luego a preferiblemente entre 5°C y 20°C y después de un periodo de tiempo adecuado puede aislarse por filtración el producto cristalino, *N*-acil-aminoácido.

Después de la eliminación de las últimas trazas de disolvente orgánico por medio de secado, el *N*-acil-aminoácido producido se transfiere a una vasija de reacción resistente a la presión que contiene agua. La concentración del *N*-acil-aminoácido en el agua está comprendida en el intervalo de 0,1 molar a 5 molar. La solución de reacción se calienta luego a una temperatura comprendida en el intervalo de 120°C a 180°C, preferiblemente entre 140°C y 160°C. Detalles adicionales de un proceso de hidrólisis de este tipo son conocidos por las personas expertas y se describen, por ejemplo, en WO 02/14260. Después de un tiempo de residencia medio entre 4 y 6 horas, la solución se enfría a una temperatura comprendida en el intervalo que va desde 10°C a 40°C, después de lo cual precipita el producto aminoácido. Después de filtración y secado, se obtiene el producto aminoácido.

En una realización preferida de la invención, el filtrado que contiene el ácido carboxílico formado durante la hidrólisis, así como cantidades traza de los *N*-acil-aminoácidos de partida, se mezcla con un disolvente orgánico inmisible con el agua en una columna de extracción en contracorriente. Disolventes orgánicos preferidos son ciclohexanona, butanona, acetato de etilo y MIBK, siendo particularmente preferida MIBK (metil-isobutil-cetona). El ácido carboxílico se transfiere a la capa orgánica y la solución acuosa que contiene impurezas y el material de partida remanente se devuelve a la vasija de la reacción de hidrólisis. Una parte de dicha solución se desecha también en forma de una purga, a fin de prevenir la acumulación de productos secundarios indeseables. El disolvente orgánico que contiene el ácido carboxílico (en particular ácido acético) se alimenta luego a una segunda columna de extracción en contracorriente, en la que se utiliza como contracorriente una solución acuosa de amoníaco. La reacción conduce a la formación de un carboxilato de amonio en la fase acuosa, que se somete a una reacción de deshidratación para obtener una amida de ácido carboxílico. Los detalles son conocidos por las personas expertas, o se describen por ejemplo en EP 919 539 A1. El disolvente orgánico se separa de la capa orgánica y, después de secado, se recicla a la primera columna de extracción.

Los procesos individuales se conducen preferiblemente como procesos conectados, lo cual es ventajoso durante la producción en gran escala.

Los ejemplos siguientes tienen por objeto ilustrar la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

3,02 g de acetamida, 5,36 g de 3-(metiltio)propanal (pureza 97 %) y 0,342 g de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, el precursor del catalizador de cobalto, se disolvieron en 50 ml de acetato de butilo en un autoclave de laboratorio de 100 ml. El reactor se presurizó a 130 bar (130.000 hPa) con gas de síntesis 1:1 H_2/CO y se calentó a 70°C mientras se agitaba. La reacción se agitó durante 8 horas, después de lo cual la vasija del reactor se enfrió a la temperatura ambiente y se liberó la presión. El análisis de la mezcla de reacción utilizando HPLC dio:

Conversión de MMP, 100%

Rendimiento (*N*-acetil-metionina) 92,2%

Selectividad (*N*-acetil-metionina) 92,2%

Los productos secundarios incluían aproximadamente 5% de 1,3-bis(metil)propano.

El producto *N*-acetil-metionina se recuperó por filtración de la solución de producto. El lavado del sólido con acetato de etilo enfriado y secado a vacío dieron *N*-acetil-metionina como un sólido blanco.

Ejemplo 2

- 5 3,02 g de acetamida y 0,142 g de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, el precursor del catalizador de cobalto, se disolvieron en 20 ml de acetato de etilo en un autoclave de laboratorio de 100 ml. El reactor se presurizó a 130 bar (130.000 hPa) con gas de síntesis 1:1 H_2/CO y se calentó a 80°C mientras se agitaba. Después de 5 minutos, se añadió lentamente una solución de 5,36 g de NMP (97%) en 25 ml de acetato de etilo utilizando una bomba de HPLC a una tasa de 0,42 ml/min hasta adición de 50%, 0,21 ml/min hasta adición de 75%, 0,13 ml/min hasta adición de 91% y 0,08 ml/min hasta adición de 100%. Subsiguientemente, se añadieron a la reacción 5 ml de acetato de etilo a fin de lavar la bomba y la tubería de adición. La reacción se continuó durante 2,5 horas más, después de lo cual la vasija del reactor se enfrió a la temperatura ambiente y se liberó la presión. El análisis de la mixtura de reacción utilizando HPLC dio:

Conversión de MMP 96%

Rendimiento (*N*-acetil-metionina) 89,9%

Selectividad (*N*-acetil-metionina) 93,6%

- 15 Los productos secundarios incluían < 1% de éster etílico de *N*-acetil-metionina y aproximadamente 4% de 1,3-bis(metil)propano.

Ejemplo 3

La *N*-acetil-metionina formada de acuerdo con el Ejemplo 1 se hidrolizó a metionina y el ácido acético formado se hizo reaccionar con amoníaco para formar acetamida.

- 20 Se disolvieron 6,40 g de *N*-acetil-metionina en 50,4 g de agua. La solución se transfirió a una vasija de presión de 100 ml y se calentó a 165°C mientras se agitaba durante 5 horas, durante cuyo tiempo la presión se mantuvo constante a aproximadamente 9 bar (9.000 hPa).

Después de enfriar a la temperatura ambiente, la solución se filtró y la metionina recuperada se secó a vacío.

Conversión de *N*-acetil-metionina 93%

Rendimiento (metionina) 90% (60% aislado)

Rendimiento (ácido acético) 92%

La presencia del dipéptido Met-Met así como la dicetopiperazina formada a partir de dos moléculas de metionina se detectaron por HPLC (> 0,5% global).

- 25 El filtrado que contiene el ácido acético formado durante la hidrólisis, así como cantidades traza de los *N*-acil-aminoácidos de partida, se mezcla con MIBK en una columna de extracción en contracorriente.

- 30 El ácido acético se transfiere a la capa orgánica y la solución acuosa que contiene impurezas y el material de partida remanente se devuelve a la vasija de la reacción de hidrólisis. Una parte de dicha solución se desecha también en forma de purga, a fin de prevenir la acumulación de productos secundarios indeseables. La capa orgánica que contiene el ácido acético se alimenta luego a una segunda columna de extracción en contracorriente, en la que se utiliza como contracorriente una solución acuosa de amoníaco. La reacción conduce a la formación de un carboxilato de amonio que se somete a una reacción de deshidratación para obtener acetamida como se describe en EP 919 539 A1. La MIBK se separa luego y, después del secado, se recicla a la primera columna de extracción.

Ejemplo 4

- 35 Formación de metionina y retirada del catalizador usado por formación de $\text{Co}(\text{N-acil-aminoácido})_2$

- 40 261 g de MMP (pureza 99%), 151 g de acetamida, 17,1 g de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ se disolvieron en 2,5 l de acetato de etilo en una vasija de presión de 5 l. La vasija del reactor se calentó luego a 80°C y se presurizó a 130 bar de gas de síntesis (ratio de CO/H_2 1:1) y la mixtura de reacción se agitó durante 5 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la presión del gas de síntesis en el reactor se liberó y el reactor se represurizó con 10 bar (10.000 hPa) de aire y se agitó durante varias horas. Después de retirada de la solución de reacción de la vasija de presión y concentración subsiguiente de la solución de reacción a aproximadamente 75%, la solución remanente se calentó a 80°C y se borboteó aire a través de esta solución a una tasa de 21 ml/s hasta que la solución no cambiaba ya ópticamente. La solución caliente se filtró y el precipitado de color rosado de $\text{Co}(\text{N-Ac-Met})_2$ se lavó con acetato de

ES 2 432 748 T3

etilo templado. Las porciones de filtrado se combinan y se enfrían a 5°C, después de lo cual la *N*-acetil-metionina producida se separa cristalizada y puede aislarse por filtración e hidrolizarse para obtener metionina.

Rendimiento de $\text{Co}(\text{N-Ac-Met})_2$	90%
Rendimiento total de <i>N</i> -acetil-metionina	80,7%

REIVINDICACIONES

1. Proceso para producir un aminoácido que comprende los pasos de reacción siguientes:
- reacción de un aldehído con una amida y monóxido de carbono e hidrógeno como una mixtura de reacción caliente en una reacción de amidocarbonilación para dar un *N*-acil-aminoácido en presencia de un catalizador de cobalto-carbonilo,
 - precipitación de $\text{Co}(\text{N-acil-aminoácido})_2$ por alimentación de un gas que contiene oxígeno a la mixtura de reacción calentada después de la culminación de la reacción a), y separación del $\text{Co}(\text{N-acil-aminoácido})_2$ precipitado, y
 - hidrólisis del *N*-acil-aminoácido disuelto remanente para obtener el aminoácido subsiguiente.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichos *N*-acil-aminoácidos tienen la fórmula general
- $$\text{R}^1\text{-CH}(\text{NH-CO-R}^2)\text{COOH} \quad (\text{I})$$
- en donde
- R¹ es:** hidrógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que contienen uno o más sustituyentes que son grupos amido, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoalquilamido, dialquilamido, alcoxi, alquiltio, hidroxilo, tiol, ácido carboxílico o alquil-éster de ácido carboxílico, o un residuo 1H-imidazol-, fenilo- o 3'-indolilo-, p-hidroxifenilo o p-alcoxifenilo, en donde dicho o dichos grupos alquilo (alcoxi) tiene (tienen) 1 a 3 átomos de carbono,
- R² es:** hidrógeno o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que contienen uno o más sustituyentes que son grupos amido, monoalquilamido, dialquilamido, hidroxilo, alcoxi, tioalcoxi o un grupo arilo o bencilo sustituido o no sustituido, donde el o los sustituyentes pueden ser un grupo hidroxilo, alcoxi, fluoro, cloro, bromo o trialquilamino, en donde dicho grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R¹ es un alquilo lineal, ramificado o cíclico de 1 a 7 carbonos o un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos.
4. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el cual el filtrado obtenido después de la separación de $\text{Co}(\text{N-acil-aminoácido})_2$ se enfría luego a un intervalo de temperatura entre 5°C y 20°C, el *N*-acil-aminoácido cristalino se aísla por filtración, y después de la eliminación de las últimas trazas de disolvente orgánico por medio de secado, el producto *N*-acil-aminoácido se transfiere a una vasija de reacción resistente a la presión que contiene agua para hidrólisis.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el paso de reacción para regenerar el catalizador, en donde dicho $\text{Co}(\text{N-acil-aminoácido})_2$
- se suspende o se disuelve en un disolvente apropiado,
 - se calienta en una atmósfera de gas de síntesis, y
 - el catalizador de Co-carbonilo regenerado se alimenta a la reacción de amidocarbonilación.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el paso de reacción para regenerar la amida utilizada en el paso a) de la reivindicación 1, en el cual
- después de separación del aminoácido, el ácido carboxílico formado por hidrólisis se extrae y se transfiere a la capa orgánica que se ha puesto en contacto con amoníaco acuoso,
 - se forma un carboxilato de amonio en la fase acuosa,
 - dicho carboxilato se somete a una reacción de deshidratación para obtener amida de ácido carboxílico, y
 - dicha amida se alimenta al proceso de amidocarbonilación.
7. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde se produce metionina a partir de 3-(metiltio)propanal por amidocarbonilación.
8. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde el proceso se conduce de una manera continua.

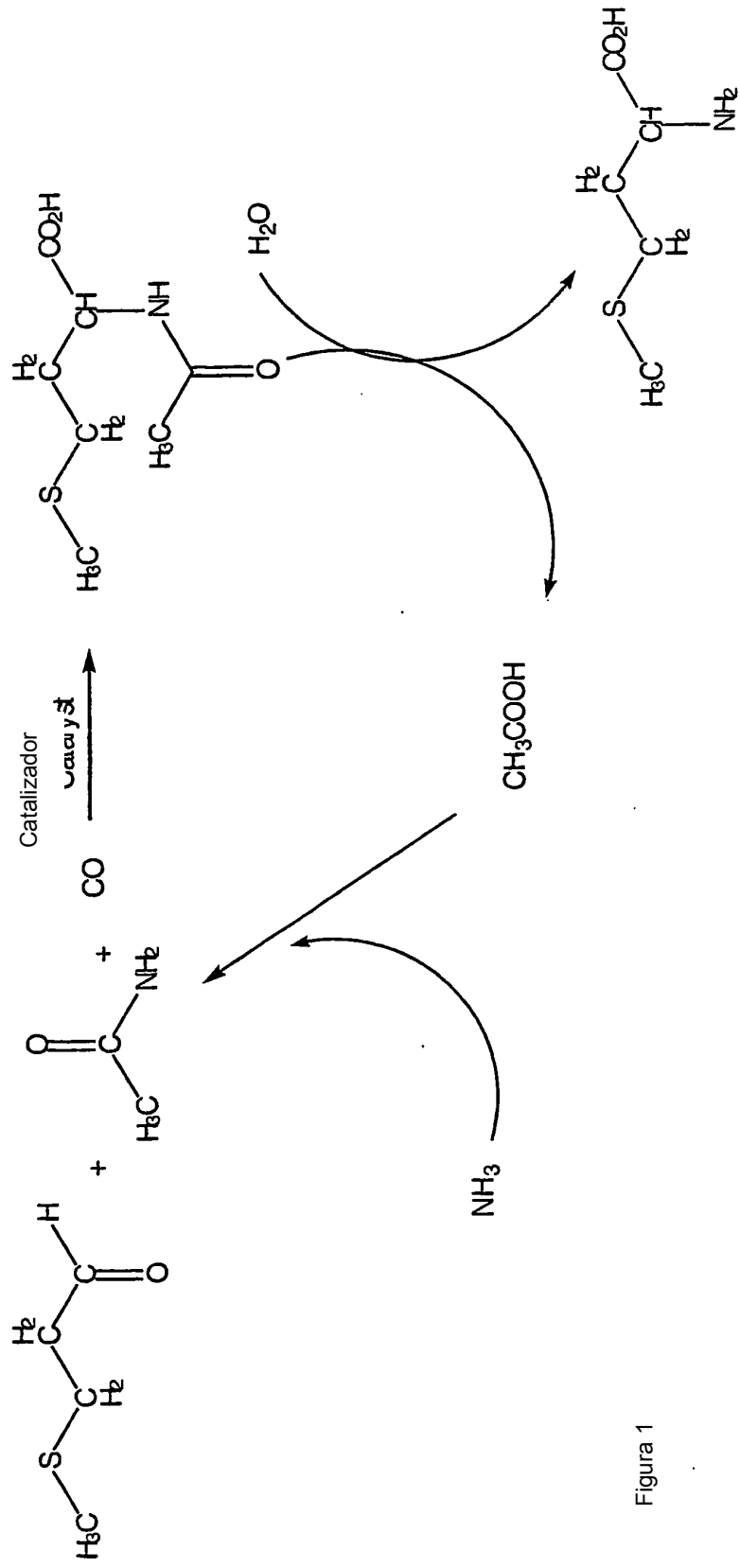


Figura 1