

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 280**

51 Int. Cl.:

C07C 319/20 (2006.01)

C07C 323/58 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2011 E 11759649 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2550251**

54 Título: **Procedimiento para la producción de un aminoácido que contiene azufre o una sal del mismo**

30 Prioridad:

26.10.2010 JP 2010239425

25.03.2010 JP 2010069478

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

22.05.2015

73 Titular/es:

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

(100.0%)

27-1, Shinkawa 2-chome Chuo-ku

Tokyo 104-8260, JP

72 Inventor/es:

TANI, KAZUYASU;

HIROSE, TARO y

HAGIYA, KOJI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 536 280 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de un aminoácido que contiene azufre o una sal del mismo5 **Campo técnico**

La presente solicitud se presenta, reivindicando las prioridades sobre la base de las Solicitudes de Patente Japonesa Núms. 2010-069478 (presentada el 25 de Marzo de 2010) y 2010-239425 (presentada el 26 de Octubre de 2010).

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un aminoácido que contiene azufre y una sal del mismo.

15 **Técnica anterior**

Existen comúnmente aminoácidos tales como la metionina y la S-alkil cisteína que contienen azufre en los todos los organismos, y son componentes útiles para muchas reacciones biológicas importantes. Particularmente, la metionina es un aminoácido esencial, que es un compuesto importante para su uso como aditivo alimentario.

20 Por ejemplo, el siguiente método descrito en "industrial organic chemistry", Tokyo Kagaku-Dojin, 1978, págs. 273-275: se hace reaccionar 3-(metiltio)propanal obtenido mediante adición de metanotiol a acroleína con cianuro de hidrógeno para obtener 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo; y, a continuación, se hace reaccionar 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo con carbonato de amonio para obtener una hidantoína sustituida y después de eso, la hidantoína sustituida es hidrolizada por un álcali. Además, el siguiente método se describe en "Chem. Ber.", Vol.121, 1988, págs. 2209-2223: se añade metanotiol a 2-cloroacrilato de metilo; y, a continuación, el aducto resultante se hace reaccionar con una azida de sodio y después de eso, el producto resultante se hidrogena en condiciones ácidas.

La creación de una D-aminoácido deshidrogenasa de amplio rango y altamente estereoselectiva para la síntesis de D-aminoácidos de una sola etapa se describe en J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, páginas 10923-10929.

30 En Tetrahedron Letters 1987, 28 (32), páginas 3745 y 3746, se ha informado sobre la aplicación de aspartato aminotransferasa de *E. Coli* para la síntesis de aminoácidos.

El uso de enzimas naturales y recombinantes en la síntesis enantioselectiva de (S)-aminoácidos por fenilalanina deshidrogenasa de *Bacillus sphaenicus* es referida en J. Org. Chem. 1990, 55, páginas 5.567 a 5571.

El documento US 6.884.887 B1 se refiere a un procedimiento específico para la preparación de aminas quirales o aquirales mediante reacción de aldehídos o cetonas con amoníaco o aminas primarias o secundarias en presencia de hidrógeno y en presencia de catalizadores de metales homogéneos.

40 **Descripción de la invención****Problema a resolver por la invención**

45 Sin embargo, los métodos descritos en los documentos antes mencionados implican el uso de cianuro de hidrógeno o azida de sodio como materia prima. Estos compuestos requieren un manejo cuidadoso.

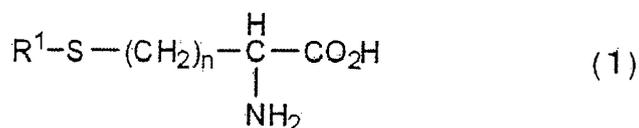
Bajo tal circunstancia, se ha exigido un nuevo procedimiento para la producción de aminoácidos que contienen azufre sin requerir el uso de cianuro de hidrógeno o azida de sodio etc. como materia prima.

50 **Medios para resolver el problema**

Como resultado de estudios exhaustivos de los autores de la presente invención para resolver el problema descrito anteriormente, se lleva a cabo la presente invención.

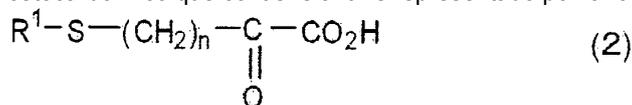
55 La presente invención proporciona los siguientes:

[1] Un procedimiento para producir un aminoácido que contiene azufre representado por la siguiente fórmula (1) o una sal del mismo:



60

en donde R¹ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y que tiene opcionalmente sustituyentes o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 12 átomos de carbono y que tiene opcionalmente sustituyentes, y n es un número entero de 1 a 4, que comprende una etapa de hacer reaccionar un ácido 2-cetocarboxílico que contiene azufre representado por la fórmula (2) o una sal del mismo:



en donde R¹ y n significan lo mismo que se ha definido anteriormente, y en donde los sustituyentes, que pueden estar incluidos en el grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y el grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, se seleccionan entre grupos arilo que tienen 6 a 20 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, grupos ariloxi que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, grupos perfluoroalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, con amoniaco e hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición.

[2] El procedimiento definido en el punto anterior [1], en donde, en la etapa, el ácido 2-cetocarboxílico que contiene azufre representado por la fórmula (2) o la sal del mismo se hacen reaccionar con amoníaco e hidrógeno en presencia de un disolvente además del catalizador de metal de transición.

[3] El procedimiento definido en el punto anterior [2], en donde el disolvente es metanol o agua.

[4] El procedimiento definido en los puntos anteriores [1] a [3], en donde el catalizador de metal de transición es un catalizador en donde uno o más metales de transición seleccionados del grupo que consiste en rutenio, rodio, paladio, platino e iridio están soportados sobre un soporte.

[5] El procedimiento definido en el punto anterior [4], en donde el soporte es uno o más soportes seleccionados del grupo que consiste en un carbón activado, alúmina, sílice y zeolita.

[6] El procedimiento definido en los puntos anteriores [1] a [3], en donde el catalizador de metal de transición es uno o más catalizadores seleccionados del grupo que consiste en una esponja de níquel, una esponja de cobalto, una esponja de cobre y un catalizador de metal noble.

[7] El procedimiento definido en los puntos anteriores [1] a [6], en donde, en la etapa, el ácido 2-cetocarboxílico que contiene azufre representado por la fórmula (2) o una sal del mismo se hace reaccionar con amoníaco e hidrógeno a una temperatura de 0 a 100°C.

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un nuevo procedimiento para la producción de un aminoácido que contiene azufre, sin requerir el uso de cianuro de hidrógeno o azida de sodio como materia prima.

Modos de llevar a cabo la invención

En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle.

Una sal del ácido 2-cetocarboxílico que contiene azufre representado por la fórmula (2) significa una sal en la que un ion de hidrógeno disociable del grupo carboxilo es sustituido por un catión. Los ejemplos del catión incluyen iones de metales alcalinos tales como un ion de litio, un ion de sodio, y un ion de potasio; iones de metales alcalino-térreos, tales como un ion de calcio, y un ion de magnesio; iones de amonio cuaternario, tales como un ion de tetrametilamonio, y un ión de tetrabutylamonio; y un ion de amonio.

En lo sucesivo, el ácido 2-cetocarboxílico que contiene azufre representado por la fórmula (2) y la sal del mismo son denominados a veces colectivamente como compuesto (2).

Una sal del aminoácido que contiene azufre representado por la fórmula (1) significa una sal del aminoácido que contiene azufre de fórmula (1) con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido benzoico y ácido tartárico, o una sal en la que un ion de hidrógeno disociable del grupo carboxilo es sustituido por un catión. Los ejemplos del catión incluyen iones de metales alcalinos tales como un ion de litio, un ion de sodio, y un ion de potasio; iones de metales alcalino-térreos, tales como un ion de calcio, y un ion de magnesio; iones de amonio cuaternario, tales como un ion de tetrametilamonio, y un ión de tetrabutylamonio; y un ion de amonio.

En lo sucesivo, el aminoácido que contiene azufre representado por la fórmula (1) y la sal del mismo son denominados a veces colectivamente como compuesto (1).

En los compuestos de la fórmula (1) o (2) descrita anteriormente, R¹ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y que tiene opcionalmente sustituyentes o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 12 átomos de carbono y que tiene opcionalmente sustituyentes, y n es un número entero de 1 a 4.

Los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono incluyen 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 octilo y un grupo decilo. Los ejemplos del grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 12 átomos de carbono incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.

Los sustituyentes que pueden ser incluidos en el grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y el grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 12 átomos de carbono son grupos arilo que tienen de 6 a 20 átomos de carbono tales como un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2- grupo naftilo y un grupo 4-metilfenilo; grupos alcoxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi y un grupo terc-butoxi; grupos ariloxi que tienen 6 a 20 átomos de carbono tales como un grupo fenoxi, un grupo 2-metilfenoxi y un grupo 4-metilfenoxi; grupos perfluoroalquiloxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como un grupo trifluorometoxi y un grupo pentafluorometoxi; y al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno tal como un átomo de flúor y un átomo de cloro.

El grupo arilo que tiene 6 a 20 átomos de carbono, el grupo alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y el grupo ariloxi que tiene de 6 a 20 átomos de carbono puede tener adicionalmente un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo arilo que tiene 6 a 20 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y un grupo ariloxi que tiene de 6 a 20 átomos de carbono.

En cuanto a R¹, los ejemplos específicos del grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y que tiene sustituyentes y el grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 12 átomos de carbono y que tiene sustituyentes incluyen un grupo bencilo, un grupo naftaleno-1-ilmetilo, un grupo naftaleno-2-ilmetilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo 3,4-dimetil-bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 3,4-dimetoxibencilo, un grupo 4-fenilbencilo, un grupo 4-fenoxibencilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo isopropiloximetilo, un grupo butiloximetilo, un grupo isobutiloximetilo, un grupo sec-butiloximetilo, un grupo terc-butiloximetilo, un grupo fenoximetilo, un grupo 2-metilfenoximetilo, un grupo 4-metilfenoximetilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo 1-(naftaleno-1-il)etilo, un grupo 1-(naftaleno-2-il)etilo, un grupo 1-(4-metilfenil)etilo, un grupo 1-(3,4-dimetilfenil)etilo, un grupo 1-(4-metoxifenil)etilo, un grupo 1-(3,4-dimetoxifenil)etilo, un grupo 1-(4-fenilfenil)etilo, un grupo 1-(4-fenoxifenil)etilo, un grupo 2-(metoxi)etilo, un grupo 2-(etoxi)etilo, un grupo 2-(isopropiloxi)etilo, un grupo 2-(butiloxi)etilo, un grupo 2-(isobutiloxi)etilo, un grupo 2-(sec-butiloxi)etilo, un grupo 2-(terc-butiloxi)etilo, un grupo 2-(fenoxi)etilo, un grupo 2-(2-metilfenoxi)etilo, un grupo 2-(4-metilfenoxi)etilo, un grupo 2-fenilciclopropilo y un grupo 4-fenilciclohexilo.

R¹ es preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente, y más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo terc-butilo o un grupo bencilo, y particularmente preferiblemente un grupo metilo.

Los ejemplos específicos del compuesto (2) incluyen ácido 3-metiltio-2-oxopropiónico, ácido 3-terc-butiltio-2-oxopropiónico, ácido 3-benciltio-2-oxopropiónico, ácido 3-etiltio-2-oxopropiónico, ácido 4-metiltio-2-oxobutanoico, ácido 4-etiltio-2-oxobutanoico, 2-oxo-4-(propiltio)butanoico, ácido 4-benciltio-2-oxobutanoico, ácido 5-metiltio-2-oxopentanoico, ácido 5-(etiltio)-2-oxopentanoico, ácido 2-oxo-5-(propiltio)pentanoico, ácido 5-(benciltio)-2-oxopentanoico, ácido 6-metiltio-2-oxohexanoico, ácido 6-(etiltio)-2-oxohexanoico, ácido 2-oxo-6-(propiltio)hexanoico, ácido 6-(benciltio)-2-oxohexanoico y las sales de los mismos.

En cuanto al compuesto (2), se puede utilizar un producto asequible comercialmente, y también se puede sintetizar de acuerdo con, por ejemplo, el método descrito en Bull. Agr. Chem. Soc. Japón, vol. 21, Núm. 6, págs. 333-336, 1957, o Journal of Labelled Compounds y Radiopharmaceuticals, vol. XXXVI, Núm. 5, págs. 431-437, 1995.

Los ejemplos específicos del compuesto (1) incluyen ácido 2-amino-3-(metiltio)propiónico, 2-amino-3-(terc-butiltio)propiónico, ácido 2-amino-3-(benciltio)propiónico, ácido 2-amino-3-(etiltio)propiónico, ácido 2-amino-4-(metiltio)butanoico (es decir, metionina), ácido 2-amino-4-(etiltio)butanoico, ácido 2-amino-4-(propiltio)butanoico, ácido 2-amino-4-(benciltio)butanoico, ácido 2-amino-5-(metiltio)pentanoico, 2-amino-5-(etiltio)pentanoico, ácido 2-amino-5-(propiltio)pentanoico, ácido 2-amino-5-(benciltio)pentanoico, ácido 2-amino-6-(metiltio)hexanoico, ácido 2-amino-6-(etiltio)hexanoico, ácido 2-amino-6-(propiltio) hexanoico, ácido 2-amino-6-(benciltio)hexanoico y las sales de los mismos.

El procedimiento de la presente invención comprende una etapa en la que el compuesto (2) se hace reaccionar con amoníaco e hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición. En esta etapa, el compuesto (2) se convierte en el compuesto (1).

Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen catalizadores de níquel tales como un catalizador de níquel reducido, y una esponja de níquel (níquel Raney[®], etc.); catalizadores de cobalto tales como un catalizador de cobalto reducido, y una esponja (cobalto Raney[®], etc.); catalizadores de cobre tales como una esponja de cobre (cobre Raney[®], etc.); y un catalizador de metal noble tal como rutenio, rodio, paladio, platino e iridio. Los catalizadores de metales reducidos tales como el catalizador de níquel reducido, el catalizador de cobalto reducido y el catalizador de cobre reducido son catalizadores obtenidos mediante reducción del propio óxido o hidróxido

metálicos u obtenidos mediante reducción de un óxido o hidróxido metálico soportados sobre un soporte. El catalizador de metal de transición es preferiblemente uno o más catalizadores seleccionados del grupo que consiste en una esponja de níquel, una esponja de cobalto, una esponja de cobre y un catalizador de metal noble.

5 El catalizador de metal noble, específicamente un metal de transición seleccionado del grupo que consiste en rutenio, rodio, paladio, platino e iridio, es soportado preferiblemente sobre un soporte. En cuanto al soporte, por ejemplo, es preferible al menos un soporte seleccionado del grupo que consiste en un carbón activado, alúmina, sílice y zeolita. De estos, es preferible paladio soportado sobre carbón activado o rodio soportado sobre carbón activado.

10 En cuanto al catalizador de metal de transición, se puede utilizar un producto asequible comercialmente, y también, se puede preparar mediante el uso de cualquier método conocido. El catalizador de metal de transición se utiliza de tal manera que el átomo de metal de transición está contenido en una cantidad preferiblemente de 0,001 a 2 partes en peso, más preferiblemente de 0,0001-0,2 partes en peso, por parte en peso del compuesto (2).

15 El amoníaco se puede utilizar ya sea en forma de amoníaco líquido, un gas amoníaco o una disolución de amoníaco. Preferiblemente, se utiliza una solución de amoníaco, y se utiliza más preferiblemente agua amoniaca o una disolución de amoníaco/metanol. Si se utiliza agua amoniaca, la concentración es preferiblemente de 10 a 35% en peso. Además, el amoníaco puede formar una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, o con un ácido carboxílico tal como ácido fórmico y ácido acético.

20 La cantidad de amoníaco que se va a utilizar es preferiblemente de 1 mol o más por 1 mol del compuesto (2). El límite superior no está limitado, pero usualmente es de 500 moles por 1 mol del compuesto (2).

25 En cuanto al hidrógeno, se puede utilizar un gas de hidrógeno comercial, y también, se puede utilizar el hidrógeno preparado a partir de, por ejemplo, ácido fórmico o ácido acético mediante cualquier método conocido. Si se utiliza el gas hidrógeno, la presión parcial es preferiblemente menor de o igual a 10 MPa, y más preferiblemente de 0,01 a 5 MPa, y especialmente preferiblemente de 0,02 a 2 MPa, y en particular preferiblemente de 0,05 a 0,8 MPa.

30 La reacción del compuesto (2) con amoníaco e hidrógeno se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. El disolvente es preferiblemente inactivo para la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, isohexano, heptano, isoheptano, octano, isooctano, nonano, isononano, decano, isodecano, undecano, dodecano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, terc-butilciclohexano y éter de petróleo; ésteres disolventes tales como tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, dipentil éter, dihexil éter, diheptil éter, dioctil éter, terc-butil metil éter, ciclopentil metil éter, 1,2-dimetoxietano, dimetil éter de dietilenglicol; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, isobutanol, alcohol terc-butilo, 1-pentanol, 2-pentanol, isopentanol, 1-hexanol, 2-hexanol, isohexanol, 1-heptanol, 2-heptanol, 3-heptanol, isoheptanol, monometil éter de etilenglicol, monoetil éter de etilenglicol, monopropil éter de etilenglicol, monoisopropil éter de etilenglicol, monobutil éter de etilenglicol, monoisobutil éter de etilenglicol, mono-terc-butil éter de etilenglicol, monometil éter de dietilenglicol, monoetil éter de dietilenglicol, monopropil éter de dietilenglicol, monoisopropil éter de dietilenglicol, monobutil éter de dietilenglicol, monoisobutil éter de dietilenglicol, mono-terc-butil éter de dietilenglicol; ésteres disolventes tales como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de terc-butilo, acetato de amilo, acetato de isoamilo; disolventes polares apróticos tales como dimetilsulfóxido, 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-imidazolona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-piridinona; agua; y mezclas de los mismos. Entre ellos, son preferibles los disolventes alcohólicos o el agua, y son más preferibles el metanol o el agua.

50 La cantidad del disolvente que se va a utilizar es preferiblemente de 1 a 200 ml, más preferiblemente de 10 a 150 ml, por 1 g del compuesto (2).

El orden de mezcla de cada reactivo no está particularmente limitado. Un método para mezclar cada reactivo incluye un método que comprende mezclar el compuesto (2) con amoníaco y un catalizador de metal de transición, y a continuación añadir hidrógeno a la mezcla resultante; o un método que comprende mezclar el compuesto (2) con formiato de amonio, y opcionalmente ajustar a cualquier pH deseado mediante la adición de ácido fórmico, seguido de la adición de un catalizador de metal de transición a la mezcla resultante.

60 La temperatura de reacción es preferiblemente de 0 a 100°C, más preferiblemente de 20 a 90°C. El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, los reactivos a utilizar, la cantidad de disolvente añadido y la presión parcial de hidrógeno etc. El tiempo de reacción es usualmente de 1 a 24 horas. El grado de avance de la reacción se puede confirmar por medio de cromatografía en capa fina, cromatografía de gases, cromatografía líquida de alta resolución o similares.

Después de la terminación de la reacción, el compuesto (1) puede ser obtenido sometiendo la mezcla de reacción resultante a un post-tratamiento tal como filtración, neutralización, extracción y lavado con agua, y a continuación sometiénola a un tratamiento de aislamiento tal como destilación y cristalización. El post-tratamiento y el tratamiento de aislamiento pueden llevarse a cabo opcionalmente después de controlar la temperatura de la mezcla de reacción. Específicamente, en este caso, después de controlar la temperatura de la mezcla de reacción para que esté en torno a la temperatura ambiente, o sin controlar la temperatura, la mezcla de reacción resultante se filtra para eliminar el catalizador de metal de transición de la misma, seguido de neutralización del producto filtrado resultante para precipitar el compuesto (1). Y a continuación, el compuesto (1) precipitado se puede recuperar finalmente por filtración. Si la mezcla de reacción resultante es alcalina, la neutralización se lleva a cabo mezclando la mezcla de reacción con un ácido tal como ácido clorhídrico o un ácido carbónico. Si la mezcla de reacción resultante es ácida, la neutralización 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 metal de transición es eliminado mediante filtración y el compuesto (1) recuperado por filtración se puede lavar con el disolvente antes mencionado. Además, el compuesto (1) recuperado se puede secar a presión reducida. Si la mezcla de reacción contiene amoníaco, el amoníaco se puede eliminar de la mezcla, por ejemplo, por medio de soplado de gas hidrógeno a través de la mezcla.

El compuesto (1) aislado se puede purificar mediante recristalización; purificación extractiva; destilación; tratamiento de adsorción de carbón activado, sílice, alúmina o similares; tratamiento de purificación, por ejemplo, un método de cromatografía tal como cromatografía en columna de gel de sílice.

Ejemplo

La presente invención se describirá en más detalle por medio de los Ejemplos.

En los Ejemplos 1 a 11, la mezcla de reacción se analizó por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento (fabricada por Shimadzu Corporation) bajo las siguientes condiciones. Además, la conversión y la selectividad se calcularon basándose en las siguientes fórmulas. En el Ejemplo 12, el contenido de ácido 2-amino-4-(metiltio)butanoico se determinó mediante un método de patrón interno de cromatografía líquida de alto rendimiento. Como sustrato patrón interno, se utilizó ácido 2-amino-4-(metiltio)butanoico preparado por separado.

Condiciones para el 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 aditivo: 2,5 mmoles/L
 pH de la fase móvil: pH 3
 (ajuste mediante la adición de ácido fosfórico al 40%)
 Velocidad de flujo: 1,5 ml/min.
 Longitud de onda de detección: 210 nm
 Tiempo de medición: 60 min.

Cálculo de conversión:

$$\text{Conversión (\%)} = 100 (\%) -$$

Cálculo de la selectividad:

$$\text{Selectividad (\%)} = [\text{área del pico (\%)} \text{ del compuesto (1)}] / [\text{área del pico (\%)} \text{ de todos los productos}] \times 100$$

(Ejemplo 1)

A un autoclave de 60 ml se le añadieron un 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio (50 mg), disolución de amoníaco/metanol de 7 moles/L (12,6 ml) y Pd/C al 5% en peso de (producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (32 mg), y la mezcla resultante se agitó. Se añadió hidrógeno al autoclave a presión para proporcionar una presión manométrica de 0,5 MPaG y, a continuación, la temperatura se elevó a 50°C y se agitó durante 6 horas. Después, una parte de la mezcla de reacción resultante se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la conversión de 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio fue de 99% o más, y la selectividad del ácido 2-amino-4-(metiltio)butanoico fue de 90%.

(Ejemplo de Referencia 1)

5 A un autoclave de 60 ml se le añaden 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio (50 mg), una disolución de amoniaco/metanol de 7 mol/L (12,6 ml) y Pd/C al 5% en peso (producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (32 mg), y la mezcla resultante se agita. Se añade hidrógeno al autoclave a presión para proporcionar una presión manométrica de 0,5 MPaG y, a continuación, la temperatura se eleva a 50°C y se agita durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente, la presión interna del autoclave se libera a la presión normal y, a continuación, el amoniaco no consumido en la reacción se elimina de la mezcla de reacción mediante la introducción de gas nitrógeno a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se neutraliza mediante soplado de dióxido de carbono en la mezcla. Opcionalmente se añade agua a la mezcla, y el producto filtrado obtenido por filtración de la mezcla se concentra para aislar el ácido 2-amino-4-(metiltio)butanoico.

(Ejemplo 2)

15 A un autoclave de 60 ml se le añadieron 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio (50 mg), una disolución de amoniaco/metanol de 7 mol/L (12,6 ml) y Pd/C al 5% en peso (producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (32 mg), y la mezcla resultante se agitó. Bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal), la mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 50°C. A continuación, una parte de la mezcla de reacción resultante se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la conversión de 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio fue de 99% o más, y la selectividad del ácido 2-amino-4-(metiltio)butanoico fue de 83%.

20 (Ejemplo 3)

25 A un autoclave de 60 ml se le añadieron 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio (50 mg), agua amoniacal al 28% en peso (5,4 g) y Pd/C al 5% en peso (producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (32 mg), y la mezcla resultante se agitó. Se añadió hidrógeno al autoclave a presión para proporcionar una presión manométrica de 1,0 MPaG y, a continuación, se elevó la temperatura a 50°C y se agitó durante 6 horas. A continuación, una parte de la mezcla de reacción resultante se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la conversión de 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio fue de 99% o más, y la selectividad del ácido de 2-amino-4-(metiltio)butanoico fue de 34%.

30 (Ejemplo 4)

35 A un autoclave de 60 ml se le añadieron 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio (44 mg), agua amoniacal al 28% en peso (5,4 g) y Pd/C al 5% en peso (producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (32 mg), y la mezcla resultante se agitó. Se añadió hidrógeno al autoclave a presión para proporcionar una presión manométrica de 0,5 MPaG y, a continuación, se elevó la temperatura a 50°C y se agitó durante 6 horas. A continuación, una parte de la mezcla de reacción resultante se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la conversión de 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio fue de 99% o más, y la selectividad del ácido de 2-amino-4-(metiltio)butanoico fue de 70%.

40 (Ejemplo 5)

45 A un matraz de 10 ml se le añadieron 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio (50 mg), formiato de amonio (370 mg) y agua (5,0 g), y el pH de la mezcla resultante se ajustó a pH 5,0 mediante la adición de ácido fórmico a la mezcla. Después de añadir Pd/C al 5% en peso (producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (60,5 mg) a la mezcla, la temperatura se elevó a 80°C, seguido de agitación de la mezcla a la misma temperatura durante 15 horas. A continuación, una parte de la mezcla de reacción resultante se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la conversión de sodio 4-(metiltio)-2-oxobutilato fue de 84%, y la selectividad del ácido de 2-amino-4-(metiltio)butanoico fue de 42%.

50 (Ejemplo 6)

55 A un autoclave de 50 ml se le añadieron 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio (51 mg) y agua amoniacal al 28% en peso (5,4 g), y la mezcla resultante se agitó. A continuación, se añadió níquel Raney® (producto de Degussa Co., Ltd.) (51 mg; peso húmedo) a la mezcla resultante. Se añadió hidrógeno al autoclave a presión para proporcionar una presión manométrica de 0,5 MPaG y, a continuación, se elevó la temperatura a 50°C y se agitó durante 6 horas. A continuación, una parte de la mezcla de reacción resultante se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la conversión de 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio fue de 94%, y la selectividad del ácido de 2-amino-4-(metiltio)butanoico fue de 10%.

60 (Ejemplo 7)

A un autoclave de 50 ml se le añadieron 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio (51 mg) y agua amoniacal al 28% en peso (5,4 g), y la mezcla resultante se agitó. A continuación, se añadió cobalto Raney® (producto de Aldrich Co.) (51

mg: peso húmedo) a la mezcla resultante. Se añadió hidrógeno al autoclave a presión para proporcionar una presión manométrica de 0,5 MPaG y, a continuación, se elevó la temperatura a 50°C y se agitó durante 6 horas. A continuación, una parte de la mezcla de reacción resultante se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la conversión de 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio fue de 96%, y la selectividad del ácido de 2-amino-4-(metiltio)butanoico fue de 27%.

(Ejemplo 8)

A un autoclave de 50 ml se le añadieron 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio (51 mg) y agua amoniacal al 28% en peso (5,4 g), y la mezcla resultante se agitó. A continuación, se añadió cobre Raney® (producto de Strem Chemical Inc.) (51 mg: peso húmedo) a la mezcla resultante. Se añadió hidrógeno al autoclave a presión para proporcionar una presión manométrica de 0,5 MPaG y, a continuación, se elevó la temperatura a 50°C y se agitó durante 6 horas. A continuación, una parte de la mezcla de reacción resultante se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la conversión de 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio fue de 93%, y la selectividad del ácido de 2-amino-4-(metiltio)butanoico fue de 9,5%.

(Ejemplo 9)

A un autoclave de 60 ml se le añadieron 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio (50 mg), una disolución de amoniaco/metanol de 7 mol/L (12,6 ml), y la mezcla resultante se agitó. A continuación, se añadió níquel Raney® (producto de Degussa Co., Ltd.) (51 mg: peso húmedo) a la mezcla resultante. Se añadió hidrógeno al autoclave a presión para proporcionar una presión manométrica de 0,5 MPaG y, a continuación, se elevó la temperatura a 50°C y se agitó durante 6 horas. A continuación, una parte de la mezcla de reacción resultante se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la conversión de 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio fue de 95%, y la selectividad del ácido de 2-amino-4-(metiltio)butanoico fue de 50%.

(Ejemplo 10)

A un autoclave de 60 ml se le añadieron 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio (50 mg), una disolución de amoniaco/metanol de 7 mol/L (12,6 ml), y la mezcla resultante se agitó. A continuación, se añadió cobalto Raney® (producto de Aldrich Co.) (51 mg: peso húmedo) a la mezcla resultante. Se añadió hidrógeno al autoclave a presión para proporcionar una presión manométrica de 0,5 MPaG y, a continuación, se elevó la temperatura a 50°C y se agitó durante 6 horas. A continuación, una parte de la mezcla de reacción resultante se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la conversión de 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio fue de 91%, y la selectividad del ácido de 2-amino-4-(metiltio)butanoico fue de 52%.

(Ejemplo 11)

A un autoclave de 60 ml se le añadieron 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio (50 mg), una disolución de amoniaco/metanol de 7 mol/L (12,6 ml), y la mezcla resultante se agitó. A continuación, se añadió cobre Raney® (producto de Strem Chemical Inc.) (51 mg: peso húmedo) a la mezcla resultante. Se añadió hidrógeno al autoclave a presión para proporcionar una presión manométrica de 0,5 MPaG y, a continuación, se elevó la temperatura a 50°C y se agitó durante 6 horas. A continuación, una parte de la mezcla de reacción resultante se analizó por medio de cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, la conversión de 4-(metiltio)-2-oxobutilato de sodio fue de 82%, y la selectividad del ácido de 2-amino-4-(metiltio)butanoico fue de 13%.

(Ejemplo 12)

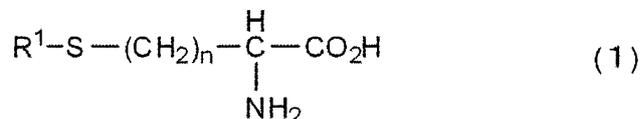
A un autoclave de 60 ml se le añadieron una disolución acuosa de 4-(metiltio)-2-oxobutilato de potasio (2,116 g, contenido: 14,5%), agua amoniacal al 28% en peso (1,58 g) y Pd/C al 5% en peso (producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (95 mg), y la mezcla resultante se agitó. Se añadió hidrógeno al autoclave a presión para proporcionar una presión manométrica de 0,5 MPaG y, a continuación, se elevó la temperatura a 40°C y se agitó durante 13 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el residuo se lavó con agua. Cuando se introdujo gas CO₂ en la disolución resultante (7,921 g, rendimiento de DL-metionina: 72,9%) durante 30 minutos, se confirmó un depósito sólido. Después de filtrar el sólido resultante, el residuo se lavó con agua (0,5 g) y se secó a vacío para obtener 0,121 g de DL-metionina (contenido: 96%, rendimiento: 68%). El análisis se llevó a cabo mediante un método de patrón interno, y se calcularon el contenido y el rendimiento.

Aplicabilidad industrial

La presente invención es útil como un procedimiento para la producción de aminoácidos que contienen azufre tales como metionina y las sales de los mismos.

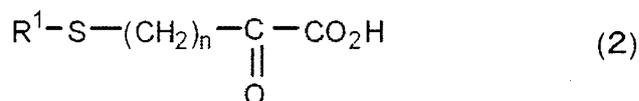
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un aminoácido que contiene azufre representado por la siguiente fórmula (1) o una sal del mismo:



5 en donde R¹ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y que tiene opcionalmente sustituyentes o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 12 átomos de carbono y que tiene opcionalmente sustituyentes, y n es un número entero de 1 a 4,

10 que comprende una etapa en la que se hace reaccionar un ácido 2-cetocarboxílico que contiene azufre representado por la fórmula (2) o una sal del mismo:



15 en donde R¹ y n significan lo mismo que se ha definido anteriormente, y en donde los sustituyentes, que pueden estar incluidos en el grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y el grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, se seleccionan entre grupos arilo que tienen 6 a 20 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, grupos ariloxi que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, grupos perfluoroalquiloxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, con amoníaco e hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición.

20 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la etapa, el ácido 2-cetocarboxílico que contiene azufre representado por la fórmula (2) o la sal del mismo se hacen reaccionar con amoníaco e hidrógeno en presencia de un disolvente además del metal de transición catalizador.

25 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el disolvente es metanol o agua.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el catalizador de metal de transición es un catalizador en donde uno o más metales de transición seleccionados del grupo que consiste de rutenio, rodio, paladio, platino e iridio están soportados sobre un soporte.

30 5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el soporte es uno o más soportes seleccionados del grupo que consiste en un carbón activado, alúmina, sílice y zeolita.

35 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el catalizador de metal de transición es uno o más catalizadores seleccionados entre el grupo que consiste en una esponja de níquel, una esponja de cobalto, una esponja de cobre y un catalizador de metal noble.

40 7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la etapa, el ácido 2-cetocarboxílico que contiene azufre representado por la fórmula (2) o una sal del mismo se hacen reaccionar con amoníaco e hidrógeno a una temperatura de 0 a 100°C.