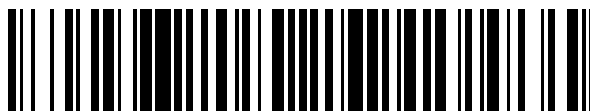


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 003**

51 Int. Cl.:

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 319/20 (2006.01)

C07C 323/25 (2006.01)

C07C 227/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2005 E 05750099 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 1756047**

54 Título: **Procedimiento para preparar aminoácidos utilizando la reacción de amidocarbonilación (1)**

30 Prioridad:

11.06.2004 GB 0413092

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

30.09.2015

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

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 547 003 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

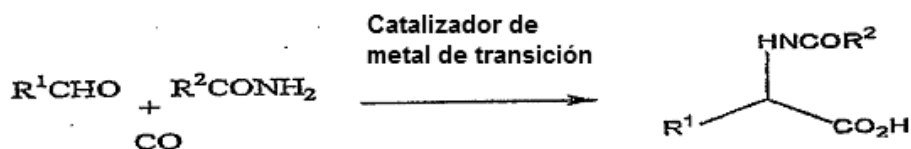
Procedimiento para preparar aminoácidos utilizando la reacción de amidocarbonilación (1)

La presente invención se refiere a una secuencia para la preparación de aminoácidos, por ejemplo alfa-aminoácidos, en particular metionina, haciendo uso de una reacción amidocarbonilación. Durante el proceso, un aminoácido *N*-acilo se sintetiza en una reacción amidocarbonilación haciendo uso de un catalizador, y este aminoácido *N*-acilado se hidroliza subsiguientemente para dar el aminoácido deseado, mientras que el ácido carboxílico formado de este modo se reconvierte en la correspondiente amida de ácido carboxílico por reacción con amoníaco, seguido por deshidratación. Esta amida de ácido carboxílico puede entonces ser re-introducida como un material de partida en la etapa de reacción de amidocarbonilación inicial. De acuerdo con la invención, el catalizador utilizado durante la primera etapa de reacción puede ser recuperado y reciclado en el primer recipiente del reactor. La síntesis puede llevarse a cabo de una manera discontinua, semi-discontinua o, preferiblemente, de una 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 químicos e ingredientes activos finos. En particular, se utilizan como aditivos en el forraje de muchos animales de granja en forma enantioméricamente pura, pero también en la forma racémica.

Se emplean varios métodos a escala industrial para preparar aminoácidos tales como procesos biotecnológicos tales como, por ejemplo, procesos de fermentación, y la hidrólisis de proteínas. También se utilizan síntesis químicas para la producción de aminoácidos. Una posibilidad es la reacción de Strecker o sus variantes, tales como la reacción de Bucherer-Bergs. Aún más, también se conoce que la reacción de amidocarbonilación se utiliza para la preparación de aminoácidos.

La reacción amidocarbonilación fue descubierta por Wakamatsu et al. en 1971 y se describe en la solicitud de patente alemana DE-A-2115985. 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, ya sea en forma pura o como una mezcla con hidrógeno (gas de síntesis) (véase el Esquema 1).



Esquema 1

Esquema de Reacción General de acuerdo con la técnica anterior

Se debe tener en cuenta que la utilización de la reacción de amidocarbonilación debe ser considerada como ventajosa en comparación con la síntesis de Strecker convencional de aminoácidos o sus variantes, ya que la amidocarbonilación requiere monóxido de carbono en lugar de cianuro de hidrógeno como una de sus materias primas integrales. Esto es una ventaja considerable debido al precio más alto y, en particular, debido a la elevada toxicidad del cianuro de hidrógeno.

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



R^1 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 de 1 a 6 átomos de carbono que contiene uno o más sustituyentes de grupo o grupos amido, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoalquilamido, dialquilamido, alcoxi, alquiltio, hidroxio, tiol, ácido carboxílico o éster

alquílico de ácido carboxílico, o un residuo 1H-imidazol, fenilo o 3'-indolilo, p-hidroxifenilo o p-alcoxifenilo, con lo cual dicho o dichos grupos alquilo (alcoxi) tiene (tienen) 1 a 3 átomos de carbono,

5 lo más preferido para R¹ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10, especialmente de 1 a 6 átomos de carbono que contiene uno o más sustituyentes amido, alcoxi, alquiltio o un residuo fenilo o p-alcoxifenilo, con lo cual dicho grupo o dichos grupos alquilo tiene o tienen de 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

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

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

15 Dichos aminoácidos *N*-acilados son materiales de partida especialmente para los α -aminoácidos:

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

20 En lugar de los aminoácidos *N*-acilados se pueden preparar también hidantoínas sustituidas. En tal caso, las ureas se utilizan como materiales de partida tal como se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente europea EP 1 048 656 A2.

La solicitud de patente europea EP 338 330 A1 y la solicitud de patente alemana DE 19629717 también describen la síntesis de diversos aminoácidos *N*-acilados a través de la reacción de amidocarbonilación. Los documentos DE 4415712 y DE 195456416 tratan de esa reacción así como, por ejemplo, en el caso de la preparación industrial de sarcosinatos. El documento US 3 766 266 trata asimismo de esa reacción, en combinación con la hidrólisis.

25 Sin embargo, ninguna técnica anterior sugiere un procedimiento para preparar aminoácidos, en particular metionina, que comprende la reacción de amidocarbonilación, la hidrólisis del aminoácido *N*-acilado formado, la reutilización del catalizador y disolvente de la reacción de amidocarbonilación y la conversión del ácido carboxílico formado durante la hidrólisis en una amida de ácido carboxílico para ser reutilizado en la primera etapa.

30 Con respecto a esto, se debe tener en cuenta que el aspecto del reciclaje de catalizador del catalizador de metal de transición caro utilizado en la amidocarbonilación es también un objetivo importante desde un punto de vista económico, que es evitar los altos costos implicados en la adquisición de nuevo catalizador y la eliminación de catalizador gastado. El reciclaje del catalizador es ventajoso, además, con respecto a razones medioambientales debido a la frecuente alta toxicidad de metales de transición y compuestos relacionados con los mismos.

35 Un proceso para la recuperación de catalizadores de carbonilo de cobalto se describe, por ejemplo, en la patente europea EP 779 102 B1. De acuerdo con esa técnica anterior, el catalizador activo se oxida inicialmente después de la reacción para dar la forma de cobalto(II) más estable, que después se extrajo en una disolución acuosa, precipitó en forma del hidróxido y subsiguientemente se convirtió en una masa fundida que consistía en el hidróxido y derivado amino *N*-acilado que puede ser utilizado para la regeneración del catalizador activo bajo una atmósfera de gas de síntesis.

40 Sin embargo, la misma desventaja como la que se ha mencionado anteriormente se produce de acuerdo con esa técnica anterior. Por ejemplo, se producen problemas de manipulación durante la precipitación y el secado de hidróxido de cobalto. Aún más, si el procedimiento fuera a ser ejecutado de una manera continua, se incurriría en mayores gastos. En resumen, los procedimientos sugeridos en la técnica anterior para la recuperación del catalizador durante una reacción amidocarbonilación no son adecuados para la síntesis industrial a gran escala de aminoácidos, especialmente metionina, debido a la diversidad de problemas de manipulación, que se producen, en particular, para este tipo de aminoácidos que contienen azufre tal como metionina.

45 Hay, sin embargo, una gran necesidad de encontrar una manera de reciclar el catalizador utilizado durante la síntesis de aminoácidos a través de la amidocarbonilación. El catalizador de carbonilo hace que sea posible hacer uso de 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 la producción de aminoácidos que proporcione un método de reutilizar y reciclar el catalizador empleado en la reacción de

amidocarbonilación para aumentar la eficiencia de la reacción de amidocarbonilación y para limitar las emisiones nocivas y daños al medio ambiente.

Estos objetos se han resuelto mediante un procedimiento tal como se describe en las reivindicaciones. El procedimiento también es adecuado para la producción de aminoácidos que contienen azufre tales como metionina, que se podría esperar que causaran problemas con el catalizador de metal de transición.

Reciclaje del catalizador significa preferiblemente recuperación y reutilización del catalizador, específicamente después de la separación del producto de la mezcla de reacción, y la reutilización del catalizador recuperado. De acuerdo con un aspecto de la invención, la regeneración del catalizador a partir de la disolución de reacción tiene lugar por medio de una conversión química en un compuesto intermedio, a partir del cual el catalizador activo puede ser regenerado más tarde, si es necesario en una etapa separada adicional, y reutilizado. De acuerdo con la invención, el catalizador se separa, se recupera y se reutiliza subsiguientemente.

De acuerdo con una realización preferida, la preparación de aminoácidos se produce de una manera continua. Un procedimiento particularmente preferido está dirigido a la producción de metionina.

El procedimiento de acuerdo con la invención comprende las siguientes etapas:

- a) Amidocarbonilación de un aldehído con una amida de ácido carboxílico para dar un aminoácido *N*-acilado en presencia de un catalizador de metal de transición, monóxido de carbono e hidrógeno,
- b) recuperación de la mezcla de reacción del aminoácido *N*-acilado formado; y
- c) hidrólisis de dicho aminoácido *N*-acilado en un medio acuoso para obtener el aminoácido correspondiente; y
- d) reutilización de la mezcla de reacción restante de la etapa a), que comprende el catalizador y disolvente, después de la separación de dicho aminoácido *N*-acilado mediante la alimentación en la etapa de amidocarbonilación a), opcionalmente después de complementar cualquier cantidad perdida de disolvente y catalizador gastado; y
- e) reacción del ácido carboxílico que resulta de la hidrólisis con amoníaco, resultando en la regeneración de la amida de ácido carboxílico a utilizar en la etapa a).

Este procedimiento global se ilustra en la Figura 1 para el caso preferido de la síntesis de metionina. Como es evidente a partir de la Figura 1, las materias primas necesarias son un aldehído, para el caso de la síntesis de metionina según se demuestra en la Figura 1, 3-(metiltio)propanal, monóxido de carbono y amoníaco. El amoníaco es transportado a la reacción en forma de acetamida utilizada en la etapa a) y tiene la función de un soporte de nitrógeno. El ácido acético formado durante la etapa de hidrólisis se reconvierte en acetamida mediante reacción con amoníaco y subsiguiente deshidratación.

La hidrólisis que se produce durante la etapa c) es conocida por la persona experta y está descrita, por ejemplo, en la solicitud de patente WO 02/14260. Detalles de la etapa de reacción de regeneración de la amida pueden ser tomados del documento EP 919 539 A1.

En la primera etapa el aldehído y la amida se mezclan en un disolvente bajo una atmósfera inerte. La relación molar del aldehído a la amida puede estar en el intervalo de 1:1 a 1:5, preferiblemente en el intervalo de 1:1 a 1:1,5.

Un disolvente adecuado y preferido es dipolar y aprótico. Ejemplos de éstos son sulfonas; dimetilsulfóxido; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de butilo; cetonas tales como acetona o metil-isobutil-cetona; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter metil-terc.-butílico, éter de diisopropilo; amidas tales como dimetilacetamida, DMF y *N*-metilpirrolidina, compuestos aromáticos tales como tolueno; nitrilos tales como acetonitrilo y ácidos carboxílicos.

El catalizador se pre-conforma preferiblemente en un recipiente del reactor separado a partir del precursor de cobalto deseado con monóxido de carbono e hidrógeno. Cantidades preferidas del catalizador activo están en el intervalo de 0,1% en moles a 5% en moles, con respecto al aldehído que reacciona, de manera particularmente preferida en el intervalo de 1 a 2% en moles. Se puede utilizar una amplia gama de catalizadores, ya sea como carbonilos pre-conformados o formados *in situ*, incluidos compuestos de metales de transición de los siguientes metales, Fe, Co, Ni, Ru, Rh, Pd, Ir o Pt. Se prefieren compuestos de Co, Pd o Rh, especialmente preferidos son compuestos de cobalto. La presencia de heteroátomos, especialmente de azufre, en el aldehído de partida no influye negativamente en el rendimiento del producto, cuando se utiliza cobalto como el metal en el catalizador.

Para la etapa a), la reacción de amidocarbonilación, la disolución de la amida y el aldehído se alimentan a un recipiente resistente a la presión, y el recipiente se presuriza con monóxido de carbono o gas de síntesis, dependiendo del catalizador utilizado. El monóxido de carbono se aplica preferiblemente cuando se utilizan

catalizadores basados en paladio. En el caso de catalizadores basados en otros metales de transición, se prefiere el gas de síntesis.

En el caso de monóxido de carbono, el intervalo preferido de presiones es de 20 a 130 bares (20.000 a 130.000 hPa) y en el caso de gas de síntesis, el intervalo preferido de presiones es de 20 a 200 bares (20.000 a 200.000 hPa), especialmente preferidos son 80 a 130 bares (80.000 a 130 000 hPa).

Se puede utilizar el gas de síntesis con relaciones de H_2/CO de 1:1 a 1:9, con lo que se prefiere la relación de 1:8 a 1:9. La presión se mantiene constante durante la reacción.

Después de haberse completado la presurización, el recipiente se calienta hasta una temperatura en el intervalo de 40 °C a 150 °C, preferiblemente entre 60 °C y 120 °C, más preferiblemente entre 60 °C y 80 °C.

Durante todo el período de reacción, la disolución de reacción se agita, preferentemente por medio de agitación, lo que permite una absorción máxima de gas en la disolución.

De acuerdo con una realización preferida del procedimiento de la presente invención, una disolución de la amida de partida y el catalizador se añaden a un disolvente orgánico en un recipiente a presión. Después de la presurización a la presión arriba mencionada y del calentamiento a la temperatura arriba mencionada, el material de partida de aldehído se alimenta al recipiente a presión por medio de una bomba a una velocidad lineal constante, o más preferiblemente a una velocidad no lineal durante la reacción. De esta manera, puede incrementarse la selectividad de la reacción y puede disminuirse la cantidad de productos secundarios no deseados.

Al final de la reacción, que tarda entre 20 minutos y 6 horas, o, si el procedimiento se ejecuta de forma continua, después de un tiempo medio de permanencia de la misma, la disolución de reacción se enfría a 10 °C hasta 40 °C, preferiblemente a 20 °C hasta 30 °C y se despresuriza a entre 4 y 8 bares. El aminoácido *N*-acilado formado precipita de la disolución y se separa mediante filtración.

Los residuos del catalizador activo se separan a continuación mediante lavado de la torta de filtración de aminoácido *N*-acilado bajo una presión de entre 4 a 6 bares con el disolvente utilizado para la reacción. Estos lavados que contienen los residuos de catalizador activo se reciclan entonces al recipiente a presión inicial, evitando así la necesidad de la destrucción y la regeneración del catalizador activo. Se ha de tener en cuenta que la forma activa del catalizador es volátil y, por lo tanto, una cierta cantidad de catalizador puede perderse durante la despresurización. Para evitar este efecto, los gases liberados tras la despresurización son devueltos, después de la recompresión, al recipiente de reacción a presión. Catalizador disuelto en la disolución de reacción se recicla a dicho recipiente después de haber separado el aminoácido *N*-acilado de la disolución de reacción tal como se describe arriba. Algo de esta disolución se desecha con el fin de evitar el enriquecimiento del catalizador gastado y tiene que ser reemplazada por disolvente de reciente aportación y catalizador de carbonilo de cobalto de reciente aportación. Los experimentos demuestran una pérdida de actividad de no más de 10-15%.

Después de la separación de las últimas trazas de disolvente por medio de secado, el producto aminoácido *N*-acilado se transfiere a un recipiente a presión que contiene agua. La concentración del aminoácido *N*-acilado en el agua está en el intervalo de 0,1 molar a 5 molar. La disolución de reacción se calienta luego a una temperatura en el intervalo de 120 °C a 180 °C, preferentemente a entre 140 °C y 160 °C. Detalles adicionales de un procedimiento de este tipo son conocidos por la persona experta y se describen, por ejemplo, en el documento WO 02/14260.

Después de un tiempo de reacción de entre 4 y 6 horas, la disolución acuosa se enfría a una temperatura en el intervalo de 10 a 40 °C, tras lo cual precipita el aminoácido producto. Después de la filtración y del secado, se obtiene el aminoácido deseado.

En una realización preferida de la invención, el filtrado que contiene el ácido carboxílico formado durante la hidrólisis, así como cantidades trazas de los aminoácidos *N*-acilados de partida, se mezclan con un disolvente orgánico inmiscible con agua en una columna de extracción a contracorriente. Disolventes orgánicos preferidos son ciclohexanona, butanona, acetato de etilo y MIBK, particularmente preferido es MIBK (metil-isobutil-cetona). El ácido carboxílico se transfiere a la capa orgánica y la disolución acuosa que contiene impurezas y el material de partida restante se devuelve al recipiente de reacción de la hidrólisis. Una parte de dicha disolución también se desecha en forma de una purga, con el fin de prevenir la acumulación de productos secundarios no deseados. El disolvente orgánico que contiene el ácido carboxílico (en particular ácido acético) se alimenta luego a una segunda columna de extracción a contracorriente, en la que se utiliza una disolución acuosa de amoníaco como el flujo de contracorriente. 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 la persona experta o, por ejemplo, se describen en el documento EP 919 539 A1. El disolvente orgánico de la capa orgánica se separa y después del secado se recicla a la columna de la primera extracción.

Los procesos individuales se realizan preferiblemente como procesos conectados, lo cual es una ventaja durante la producción a gran escala.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención, sin tener un efecto limitante.

Ejemplos

Ejemplo 1

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

	Conversión de MMP	100%
10	Rendimiento (<i>N</i> -acetil-metionina)	92,2%
	Selectividad (<i>N</i> -acetil-metionina)	92,2%
	Productos secundarios incluían aproximadamente 5% de 1,3-bis(metiltio)propano.	

- 15 El producto *N*-acetil-metionina se recuperó mediante filtración de la disolución de producto. Lavando el sólido con acetato de etilo enfriado rápidamente y secando en vacío dio *N*-acetil-metionina en forma de un sólido blanco.

El filtrado y las fracciones de lavado se recuperan, las cantidades de catalizador agotado se complementan y el conjunto se introduce en la etapa a) del procedimiento.

Ejemplo 2

- 20 3,02 g de acetamida y 0,142 g de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, el precursor de 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 bares (130.000 hPa) con un gas de síntesis 1:1 de H_2/CO y se calentó a 80 °C mientras se agitaba. Al cabo de 5 minutos, una disolución de 5,36 g de MMP (97%) en 25 ml de acetato de etilo se añadió lentamente utilizando una bomba de HPLC a una velocidad de 0,42 ml/min hasta una adición de 50%, 0,21 ml/min hasta una adición de 75%, 0,13 ml/min hasta una adición de 91% y 0,08 ml/min hasta una adición de 100%. Subsiguientemente, se añadieron a la reacción 5 ml de acetato de etilo con el fin de lavar la bomba y la tubería de adición. La reacción se continuó durante 2,5 horas adicionales, después de lo cual el recipiente del reactor se enfrió a temperatura ambiente y se liberó la presión. El análisis de la mezcla de reacción utilizando HPLC dio:

	Conversión de MMP	96%
	Rendimiento (<i>N</i> -acetil-metionina)	89,9%
30	Selectividad (<i>N</i> -acetil-metionina)	93,6%

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

Ejemplo 3

- 35 *N*-acetil-metionina formada de acuerdo con el ejemplo 1 se hidrolizó en metionina y el ácido acético formado se hizo reaccionar con amoníaco para dar acetamida.

Se disolvieron 6,40 g de la *N*-acetil-metionina en 50,4 g de agua. La disolución se transfirió a un recipiente a presión de 100 ml y se calentó hasta 165 °C mientras se agitaba durante 5 horas, tiempo durante el cual la presión se mantuvo constante en aproximadamente 9 bares (9.000 hPa).

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

40	Conversión de <i>N</i> -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 mediante HPLC (> 0,5 % en total).

- 45 El filtrado que contiene el ácido acético formado durante la hidrólisis, así como cantidades trazas de los aminoácidos *N*-acilados, se mezcla con MIBK en una columna de extracción a contracorriente.

El ácido acético se transfiere a la capa orgánica y la disolución acuosa que contiene impurezas y el material de partida que no ha reaccionado restante se devuelve al recipiente de reacción de hidrólisis. Una parte de dicha

- 5 disolución también se descarta en forma de una purga, con el fin de prevenir la acumulación de productos secundarios no deseados. La capa orgánica que contiene el ácido acético se alimenta luego a una segunda columna de extracción a contracorriente, en la que se utiliza una disolución acuosa de amoníaco como el flujo de contracorriente. La reacción conduce a la formación de un carboxilato de amonio que se somete a una reacción de deshidratación con el fin de obtener acetamida según se describe en el documento EP 919 539 A1. La MIBK se separa a continuación y después del secado se recicla a la columna en la primera columna de extractor.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un aminoácido, que comprende las siguientes etapas de reacción:

- a) reacción de amidocarbonilación, en donde un aldehído se hace reaccionar en un disolvente orgánico con una amida y monóxido de carbono e hidrógeno, para dar un aminoácido *N*-acetilado en presencia de un catalizador de metal de transición-carbonilo,
- b) recuperar de la mezcla de reacción el aminoácido *N*-acilado formado; y
- c) hidrólisis del aminoácido *N*-acilado en un medio acuoso para obtener el aminoácido correspondiente y ácido carboxílico;
- d) reutilizar la mezcla de reacción de la etapa a), que comprende el catalizador y disolvente, después de la separación del aminoácido *N*-acilado mediante la alimentación en la etapa de amidocarbonilación a), opcionalmente después de complementar el disolvente perdido y el catalizador gastado,

caracterizado por que la amida utilizada en la etapa a) se regenera de manera que después de la separación del aminoácido se extrae mediante hidrólisis el ácido carboxílico formado y se pone en contacto con amoníaco acuoso, el carboxilato de amonio formado se separa, dicho carboxilato se somete a una reacción de deshidratación para obtener amida de ácido carboxílico, y dicha amida de ácido carboxílico se alimenta a la reacción de amidocarbonilación.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichos aminoácidos *N*-acilados tienen la fórmula general



R^1 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 de 1 a 6 átomos de carbono que contiene uno o más sustituyentes de grupo o grupos amido, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoalquilamido, dialquilamido, alcoxi, alquiltio, hidroxio, tior, ácido carboxílico o éster alquílico de ácido carboxílico, o un residuo 1H-imidazol, fenilo o 3'-indolilo, p-hidroxifenilo o p-alcoxifenilo, con lo cual dicho o dichos grupos alquilo (alcoxi) tiene (tienen) 1 a 3 átomos de carbono,

R^2 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 contiene uno o más sustituyentes de grupo o grupos amido, monoalquilamido, dialquilamido, hidroxio, tioalcoxi, o

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

3. El procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que la metionina se produce mediante amidocarbonilación a partir de 3-(metiltio)propanal.

4. El procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que los procedimientos individuales se conectan para formar un sistema circular y se realizan de una manera continua.

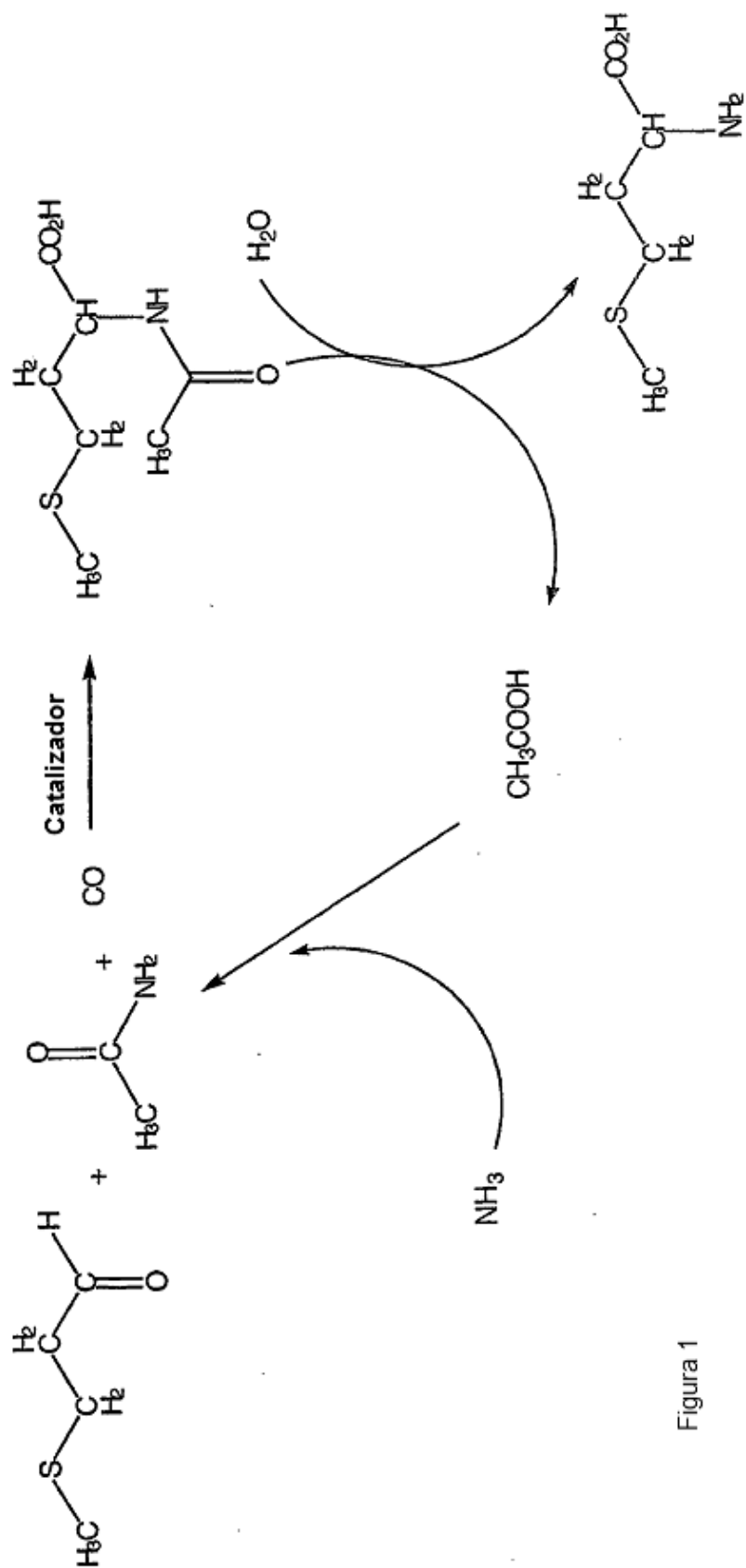


Figura 1