



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 404**

51 Int. Cl.:  
**C12P 13/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06754774 .5**

96 Fecha de presentación : **20.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1874943**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **Síntesis enzimática de poli(oxialquilen)acrilamidas.**

30 Prioridad: **22.04.2005 DE 10 2005 018 935**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.11.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.11.2009**

73 Titular/es: **BASF SE**  
**67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es: **Häring, Dietmar;**  
**Hauer, Bernhard y**  
**Becker, Stefan**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

**ES 2 328 404 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**

Síntesis enzimática de poli(oxialquilen)acrilamidas.

5 La invención se refiere a un procedimiento para la síntesis enzimática de poli(oxialquilen)acrilamidas.

**Estado de la técnica**

10 Las poli(oxialquilen)acrilamidas pueden ser obtenidas por diversas vías. La síntesis química de las poli(oxialquilen)acrilamidas se lleva a cabo mediante la esterificación o la transesterificación directa del ácido acrílico o de los ésteres del ácido acrílico con poli(oxialquilen)aminas y transcurre a temperaturas situadas por encima de 100°C bajo catálisis ácida (DE 3130508 Röhm GmbH 1981).

15 Como consecuencia de las elevadas temperaturas se requiere el aporte de grandes cantidades de inhibidores de la polimerización. Debido a las elevadas temperaturas de la reacción se forman aductos de Michael de la amina sobre el doble enlace del compuesto del ácido acrílico. Se forman mezclas complejas de productos y que, frecuentemente son de color oscuro, con un olor molesto. La reacción del cloruro de acrililo con aminas proporciona así mismo N-alquil-acrilamidas. Sin embargo, el procedimiento no es económico debido a los elevados costes del cloruro de acrililo.

20 La síntesis biocatalítica de las amidas del ácido acrílico ha sido descrita en los documentos siguientes. Los autores Puertas *et al.* (Tetrahedron 1993, 49, 4007-4014) describen la reacción del (met)acrilato de metilo con butilamina, con bencilamina, con 2-aminobutano y con 2-aminoheptano. Las síntesis catalizadas con lipasa proporcionaron en el transcurso de 3 a 10 días rendimientos comprendidos entre un 40 y un 95%.

25 Los autores Sánchez *et al.* (Synlett 1994, 529-530) describen la amonólisis del (met)acrilato de metilo con amoníaco para dar (met)acrilamida. La reacción catalizada con lipasa dio un rendimiento de hasta un 91% inclusive al cabo de 93 horas.

30 Los autores Margolin *et al.* (J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 4693-4694) describen la reacción del metacrilato de trifluoretilo con 1-(1-naftil)etilamina o con fenilalaninamida. La reacción se catalizó por medio de la proteasa constituida por la subtilisina.

35 Los autores Egraz *et al.* (US 5,973,203) reivindican la síntesis enzimática de las (met)acrilamidas que contienen grupos amino terciarios. En este caso se hace reaccionar un éster de alquilo del ácido (met)acrílico con una diamina, que tiene un grupo amino primario y un grupo amino terciario.

**Breve descripción de la invención**

40 La tarea de la invención consistía, por lo tanto, en desarrollar un procedimiento para la obtención de poli(oxialquilen)acrilamidas. La síntesis debería posibilitar, de manera especial, la obtención de poli(oxialquilen)acrilamidas con elevada pureza y con buenos rendimientos y debería reprimirse la aparición de reacciones secundarias, no deseadas.

**Descripción detallada de la invención**

45 Un primer objeto de la invención se refiere a un procedimiento para la síntesis enzimática de poli(oxialquilen)acrilamidas, según el cual se hace reaccionar una poli(oxialquilen)amina alifática, en presencia de una hidrolasa, en sustancia o en un medio líquido de la reacción, que comprenda un disolvente orgánico, con un compuesto del ácido acrílico o con un éster de alquilo del mismo y se aísla(n) de la mezcla de la reacción, en caso dado, la (las) poli(oxialquilen)acrilamida(s) formada(s), una vez concluida la reacción.

50 Una "poli(oxialquilen)acrilamida alifática" en el sentido de la invención está acrilada una o varias veces.

55 La conversión alcanzada de conformidad con la invención (proporción molar en poli(oxialquilen)acrilamidas, que portan, al menos, un grupo amida) se encuentra, de conformidad con la invención, al menos en un 20% en moles, tal como por ejemplo entre un 20 y un 100% en moles, entre un 40 y un 99% en moles, entre un 50 y un 95% en moles o entre un 75 y un 95% en moles, referido respectivamente a los moles empleados de la poli(oxialquilen)amina.

60 El medio de la reacción orgánico líquido puede presentar un contenido inicial en agua de hasta aproximadamente un 10% en volumen inclusive, sin embargo está esencialmente exento de agua, de manera preferente. La reacción puede llevarse a cabo en este caso en sustancia o, en caso en que sea ventajoso, incluso tras adición de un disolvente orgánico adecuado.

65 Como disolventes orgánicos encuentran aplicación, de manera preferente, aquellos que son elegidos entre el terc.-butanol y el alcohol terc.-amílico, la piridina, los poli-alquilenglicoldi-con 1 a 4 átomos de carbono-alquiléteres con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente los polietilenglicoldi-alquiléteres con 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo el dimetoxietano, el dietilenglicoldimetiléter, el polietilenglicoldimetiléter 500, el éster de terc.-butilo del ácido acético, el MTBE, la acetona, el 1,4-dioxano, el 1,3-dioxolano, el THF, el dimetoximetano, el dimetoxietano, el ciclohexano, el metilciclohexano, el tolueno, el hexano así como sus mezclas monofásicas o polifásicas.

## ES 2 328 404 T3

En el procedimiento, de conformidad con la invención, se emplean los compuestos del ácido acrílico y las poli(oxialquilen)aminas, en general, en una relación molar comprendida aproximadamente entre 100 : 1 y 1 : 1, tal como, por ejemplo, en el intervalo comprendido entre 30 : 1 y 3 : 1 o comprendido entre 10 : 1 y 5 : 1.

5 La concentración inicial de las poli(oxialquilen)aminas se encuentra, por ejemplo, en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,1 y 20 mol/l, de manera especial en el intervalo comprendido entre 0,15 y 10 mol/l.

De manera preferente, las poli(oxialquilen)aminas se elige entre las polioxialquilenaminas, de manera preferente entre las polioxietilenaminas y las polioxipropilenaminas o las polioxietilen-propilenaminas mixtas, con 1 hasta 250,  
10 de manera preferente con 2 hasta 100, de manera especialmente preferente con 3 hasta 50 unidades de óxido de alquilenos y, al menos, una función amino, con preferencia exactamente con una función amino terminal.

Las poli(oxialquilen)aminas ("poliéteraminas") se preparan mediante alcoxilación de alcoholes y subsiguiente amonación con amoníaco, como se ha descrito, por ejemplo, en la publicación WO 01/98388. Éstas pueden ser adquiridas  
15 en el comercio, por ejemplo, en las firmas BASF o Huntsman ("Jeffamine"®).

El "compuesto del ácido acrílico", que es empleado de conformidad con la invención, se elige, de manera preferente, entre el ácido acrílico, el ácido metacrílico, sus anhídridos, el ácido (met)acrílico substituido por alquilo inferior, es decir substituido por alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono, los ésteres de alquilo con 1 hasta 20 átomos de carbono  
20 del mismo o los diacrilatos de etilenglicol; así como mezclas de estos compuestos. Los grupos alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono preferentes son, de manera especial, los grupos metilo o los grupos etilo. Los grupos alquilo con 1 hasta 20 átomos de carbono preferentes son, por ejemplo, metilo, etilo, i-propilo o n-propilo, n-butilo, i-butilo, sec.-butilo o terc.-butilo, n-pentilo o i-pentilo; además n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo y n-hexadecilo, y n-octadecilo, así como sus análogos ramificados una o varias veces. De manera preferente se utiliza el ácido (met)acrílico o los derivados del ácido (met)acrílico.

Los derivados adecuados de los compuestos del ácido acrílico, que han sido citados precedentemente, tales como, por ejemplo, el ácido acrílico y el ácido (met)acrílico, son los ésteres con monoalcoholes con 1 hasta 10 átomos de carbono saturados y no saturados, cíclicos o de cadena abierta, de manera especial sus ésteres de metilo, de etilo,  
30 de butilo y de 2-etilhexilo. Los monoalcoholes con 1 hasta 10 átomos de carbono, de conformidad con la invención, abarcan, de manera preferente, los grupos alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono que tienen la definición dada precedentemente o sus homólogos de cadena más larga, en caso dado ramificados, con hasta 10 átomos de carbono inclusive o los grupos cicloalquilo con 4 hasta 6 átomos de carbono, tales como el ciclopropilo, el ciclopentilo o el ciclohexilo, que en caso dado pueden estar substituidos por uno o varios grupos alquilo con 1 hasta 3 átomos de  
35 carbono.

Cuando no se de ninguna indicación, alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono, de conformidad con la invención, significará metilo, etilo, n-propilo o i-propilo, n-butilo, sec.-butilo o terc.-butilo; n-amilo o terc.-amilo, así como hexilo de cadena lineal o de cadena ramificada. De manera especial, alquilo con 3 hasta 6 átomos de carbono significa n-propilo o i-propilo, n-butilo, sec.-butilo o terc.-butilo, n-amilo o terc.-amilo, así como hexilo de cadena lineal o de  
40 cadena ramificada. Alquilenos con 1 hasta 4 átomos de carbono significa, de manera preferente, metileno, etileno, propileno o 1-butileno o 2-butileno.

Las hidrolasas, que son empleadas de conformidad con la invención, se eligen entre las esterasas (E.C. 3.1.-.-),  
45 tales como, de manera especial, las lipasas (E.C. 3.1.1.3), las glicosilasas (E.C. 3.2.-.-) y las proteasas (E.C. 3.4.-.-) en forma libre o en forma inmovilizada. Son especialmente adecuadas las Novozyme 435 (lipasas procedentes de *Candida antarctica* B) o las lipasas procedentes de *Aspergillus sp.*, *Burkholderia sp.*, *Candida sp.*, *Pseudomonas sp.*, o de páncreas de cerdo.

50 El contenido enzimático del medio de la reacción se encuentra situado especialmente en el intervalo comprendido entre aproximadamente un 0,1 y un 10% en peso, referido al poliol empleado. Los enzimas pueden ser empleados en la conversión, de conformidad con la invención, en forma pura o en forma soportada (inmovilizada).

El procedimiento, de conformidad con la invención, se lleva a cabo preferentemente de tal manera, que la temperatura de la reacción se encuentre situada en el intervalo comprendido entre 0 y aproximadamente 100°C tal como  
55 especialmente en el intervalo comprendido entre 20 y 80°C. La duración de la reacción se sitúa, de manera usual, en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1 y 72, de manera preferente entre 6 y 24 horas.

El alcohol, que se forma en caso dado durante la reacción (por regla general un alcohol monovalente, tal como por ejemplo el metanol o el etanol) o el agua de la reacción, que se forma durante la amidación, pueden ser eliminados,  
60 en caso necesario, de manera adecuada a partir del equilibrio de la reacción, de manera continua o de manera escalonada. Con esta finalidad, son adecuados de manera preferente los tamices moleculares (tamaños de poro situados, por ejemplo, en el intervalo comprendido entre 3 y 10 Angströms), o una separación por destilación, mediante membranas semipermeables adecuadas o mediante pervaporación.

65 Con objeto de llevar a cabo el removido de la carga de la reacción pueden ser empleados procedimientos de cualquier tipo. No se requieren dispositivos agitadores especiales. El medio de la reacción puede ser monofásico o po-

## ES 2 328 404 T3

lifásico y los reactivos pueden disponerse inicialmente en el mismo de manera disuelta, suspendida o emulsionada, en caso dado junto con el tamiz molecular. Para la iniciación de la reacción puede combinarse el medio con el preparado enzimático. La temperatura se regula durante la reacción al valor deseado.

5 De manera alternativa, la reacción puede llevarse a cabo así mismo de tal manera que se disponga inicialmente el enzima en forma inmovilizada en un reactor de lecho fijo y se bombea la carga de la reacción a través del enzima inmovilizado, en caso dado en circuito cerrado. En este caso, puede ser eliminado de manera continua o de manera escalonada, así mismo, el agua de la reacción y/o el alcohol de la reacción a partir de la mezcla de la reacción.

10 El procedimiento, de conformidad con la invención, puede llevarse a cabo de manera discontinua, de manera semicontinua o de manera continua en reactores tradicionales (por ejemplo cubas con agitador, reactores de lecho fijo).

15 Una vez concluida la reacción puede aislarse a partir de la carga de la reacción la poli(oxialquilen)acrilamida deseada, por ejemplo puede purificarse mediante cromatografía, y a continuación puede emplearse para la obtención de los polímeros o de los copolímeros deseados. La mezcla de la reacción puede ser empleada a continuación directamente, así mismo, tras la separación del enzima (filtración, decantación).

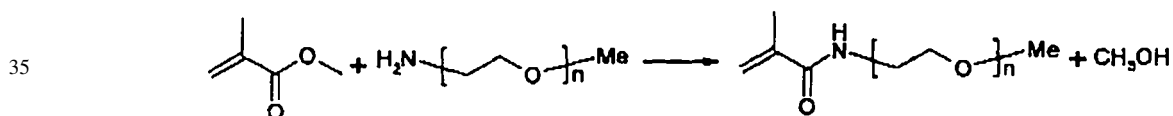
### 20 Parte experimental

Se emplearon las siguientes poli(oxialquilen)aminas:

- 25 • “Poliéteramina 520”: polietilenglicolamina-monometiléter (aproximadamente 520 g/mol)
- “Poliéteramina 750”: polietilenglicolamina-monometiléter (aproximadamente 750 g/mol)

#### Ejemplo 1

30 *Obtención de las poli(oxialquilen)acrilamidas (variación de la relación entre los reactivos)*



40 Se agitaron 5 mmoles de poliéteramina 750 (3,75 g), 25 o 50 mmoles de metacrilato de metilo (MMA), en caso dado 1,0 g de tamiz molecular (5 Å) y 200 mg de Novozym 435 (lipasa soportada de Candida antarctica de la firma Novozymes, Dinamarca) durante 24 horas a 60°C. El enzima se separó por filtración, se lavó ulteriormente con un poco de metil-terc.-butiléter y el exceso de MMA y de MTBE se eliminó en vacío en el evaporador rotativo. La conversión dependía del exceso de metacrilato de metilo como muestra la tabla siguiente.

45

Relación en moles	Conversión [%]	Conversión [%]
Amina / MMA	sin tamiz molecular	con tamiz molecular
1/10	98	98
1/5	83	84

#### 60 *Análisis del producto*

En el análisis de H-RMN en CD<sub>3</sub>OD<sub>3</sub> desaparece la señal del “educto de amina” a 2,75 ppm (CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) y aparece una nueva “señal de amida” a 3,43 ppm (CONH-CH<sub>2</sub>). La conversión se calculó a través de integrales de la manera siguiente: (amida\*100%) / (amida+amina).

## ES 2 328 404 T3

### Ejemplo 2

#### *Adición de ácido metacrílico*

5 Se agitaron 5 mmoles de poliéteramina 520 (2,6 g), 50 mmoles de metacrilato de metilo (MMA), en caso dado  
1,0 g de tamiz molecular (5 Å), diversas cantidades de ácido metacrílico (MAS) y 200 mg de Novozym 435 (lipasa  
soportada procedente de *Candida antarctica* de la firma Novozymes, Dinamarca) durante 24 horas a 20°C. El enzima  
se separó por filtración, se lavó ulteriormente con un poco de metil-terc.-butiléter y el exceso de MMA) y de MTBE se  
10 eliminó en vacío en el evaporador rotativo. La conversión dependía de la adición de ácido metacrílico como muestra  
la tabla siguiente.

Ácido metacrílico [mmol]	Conversión [%]	
	sin tamiz molecular	con tamiz molecular
0	77	79
0,05	78	79
0,5	100	96

### Ejemplo 3

#### *Carga preparativa*

Se agitaron 0,25 moles de poliéteramina 750 (187,5 g), 2,5 moles de metacrilato de metilo (250 g) y 10,0 g  
de Novozym 435 (lipasa soportada procedente de *Candida antarctica* de la firma Novozymes, Dinamarca) durante  
35 24 horas a 60°C. El enzima se separó mediante filtración por succión a través de una nucha de filtración, se lavó  
ulteriormente con un poco de metil-terc.-butiléter y el exceso de metacrilato de metilo y de MTBE se eliminó en vacío  
en el evaporador rotativo. Se obtuvieron 183 g de un aceite claro, ligeramente amarillento, que pudo someterse a una  
polimerización sin purificación adicional. Se obtuvo una conversión > 99%.

### Ejemplo 4

#### *Carga preparativa*

Se agitaron 52,0 g de poliéteramina 520 (0,1 mol), 100,1 g de metacrilato de metilo (1,0 mol) y 4,0 g de Novozym  
435 durante 24 horas a 40°C. Para la elaboración se separó el enzima soportado mediante filtración por succión a través  
45 de una nucha de filtración, se lavó ulteriormente con un poco de MTBE y se eliminó en vacío el disolvente en exceso  
y el MMA en el evaporador rotativo. Se obtuvieron 55,6 g de un líquido incoloro. La amina había reaccionado con el  
MMA en un 95% de acuerdo con el análisis por H-RMN.

50

55

60

65

## ES 2 328 404 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la síntesis enzimática de poli(oxialquilen)acrilamidas, según el cual se hace reaccionar una poli(oxialquilen)amina alifática, en presencia de una hidrolasa, en sustancia o en un medio de la reacción líquido, que comprenda un disolvente orgánico, con un compuesto del ácido acrílico o con un éster de alquilo del mismo y se aísla(n) de la mezcla de la reacción, en caso dado, la (las) poli(oxialquilen)acrilamida(s) formada(s), una vez concluida la reacción.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el medio de la reacción líquido presenta un contenido inicial en agua situado por debajo de un 10% en volumen aproximadamente.
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto del ácido acrílico y la poli(oxialquilen)amina se emplean en una relación molar comprendida aproximadamente entre 100 : 1 y 1 : 1.
- 15 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto del ácido acrílico se elige entre el ácido acrílico, el ácido acrílico substituido por alquilo inferior, y los ésteres de alquilo de estos compuestos, así como sus mezclas.
- 20 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la hidrolasa es una lipasa (E.C. 3.1.1.3.).
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la poli(oxialquilen)amina se elige entre las poli(oxialquilen)aminas con pesos moleculares comprendidos entre 500 y 10.000 g/mol.
- 25 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el contenido enzimático en el medio de la reacción está situado en el intervalo comprendido entre aproximadamente un 0,01 y un 10% en peso, referido a la poli(oxialquilen)amina empleada.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la temperatura de la reacción está situada en el intervalo comprendido entre 0 y aproximadamente 100°C.
- 30 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el medio de la reacción es monofásico o polifásico y en el que están presentes los reactivos en estado disuelto, suspendido o emulsionado.
- 35 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que se eliminan del equilibrio de la reacción el alcohol o el agua de la reacción, que se forman durante la reacción.

40

45

50

55

60

65