



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 298**

51 Int. Cl.:
C07C 213/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07814019 .1**

96 Fecha de presentación : **13.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2054371**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2009**

54 Título: **Procedimiento para preparar haluros de alquilamonio cuaternario.**

30 Prioridad: **15.08.2006 US 837759 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2011

73 Titular/es: **DOW GLOBAL TECHNOLOGIES Inc.**
2040 Dow Center
Midland, Michigan 48674, US
DOW GLOBAL TECHNOLOGIES L.L.C.

72 Inventor/es: **Deavenport, Joseph L. y**
Posey, Rhonda C.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 298 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

Campo

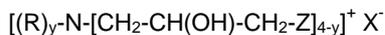
La presente invención se refiere a haluros de alquilamonio cuaternario de alta pureza y a métodos para preparar los mismos.

5 Antecedentes

Los compuestos de alquilamonio cuaternario tienen diversas aplicaciones comerciales, que incluyen la industria textil y la industria del cuidado personal. En muchas de estas aplicaciones, es deseable proporcionar el compuesto de alquilamonio cuaternario en una forma de alta pureza. Las composiciones convencionales, o bien poseen cantidades indeseables de impurezas, o bien requieren etapas de concentración o purificación que aumentan los costes de producción. Por consiguiente, se necesitan mucho y serían muy útiles procedimientos para preparar composiciones que tengan concentraciones más altas del haluro de alquilamonio cuaternario y niveles reducidos de impurezas. La solicitud de patente británica GB-A-2090877 y el artículo "Preparation, Surface-Active and Antielectrostatic Properties of Multiple Quaternary Ammonium Salts" Wegrzynska et al, Journal of Surfactants and Detergents 2006, vol. 9, nº 3, págs. 221-226, describen la reacción de la epiclorohidrina con una sal de amina.

15 Resumen

La invención proporciona haluros de alquilamonio de la fórmula (I):

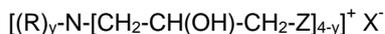


(I)

20 en la que y es 1 ó 2; Z es halógeno; X⁻ es haluro; y R en cada caso es independientemente H o alquilo C₁-C₆, a condición de que al menos un R sea alquilo C₁-C₆, y en donde el haluro de alquilamonio se prepara haciendo reaccionar una sal de hidrohalaro de alquilamina y su correspondiente amina libre con al menos dos equivalentes de una epihalohidrina, en donde la sal de hidrohalaro de alquilamina y su correspondiente amina libre se combinan en una proporción para alcanzar un pH menor que aproximadamente 8 en la premezcla resultante, y en donde la premezcla contiene menos que 0,1% de disolvente alcohólico.

25 Descripción detallada

La presente invención se refiere a métodos de producción de haluros de alquilamonio de la fórmula (I):



(I) en la que y es 1 ó 2, Z es halógeno, X⁻ es haluro, y R en cada caso es independientemente H o alquilo C₁-C₆, a condición de que al menos un R sea alquilo C₁-C₆.

30 El término "alquilo", como se emplea en la presente memoria, pretende incluir grupos que contienen hidrocarburos que tienen 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo grupos alquilo lineales, grupos alquilo sustituidos, grupos alquilo ramificados y grupos alquilo cíclicos. Los grupos alquilo preferidos son lineales o ramificados.

Los haluros de alquilamonio de la fórmula (I) preferidos incluyen aquellos en los que y es 2.

Los haluros de alquilamonio de la fórmula (I) preferidos incluyen aquellos en los que Z es cloro.

35 Más preferiblemente, R es alquilo C₁-C₃. Un grupo R particularmente preferido es metilo. Aunque el grupo R en cada caso puede ser el mismo o diferente, se prefiere que, cuando está presente más que un grupo R, todos los grupos R sean los mismos. Aunque algunas realizaciones incluyen cualquier combinación de grupos alquilo como los grupos R, en realizaciones particulares cada grupo R (cuando está presente más que uno) es el mismo grupo alquilo, por ejemplo, proporcionando un compuesto de dimetilamonio, dietilamonio o di-n-propilamonio. Un compuesto de alquilamonio cuaternario preferido es el cloruro de bis(3-cloro-2-hidroxipropil)dialquilamonio.

Los haluros de alquilamonio de la fórmula (I) preferidos incluyen aquellos en los que X es cloruro.

Un haluro de alquilamonio de la fórmula (I) especialmente preferido es el cloruro de bis(3-cloro-2-hidroxipropil)dimetilamonio.

45 En una realización, la presente invención proporciona métodos de preparación del haluro de alquilamonio de la fórmula (I) en los que el haluro de alquilamonio de la fórmula (I) se prepara haciendo reaccionar una sal de hidrohalaro de alquilamina y su correspondiente amina libre con al menos dos equivalentes de una epihalohidrina.

50 Se debe entender que la alquilamina es una mono-alquilamina o una di-alquilamina. El procedimiento es adecuado para cualquier mono- o di-alquilamina y el correspondiente hidrohalaro, tal como metilamina, dimetilamina, n-propilamina, di-n-propilamina, n-butilamina, di-n-butilamina, n-hexilamina, di-n-hexilamina y otras aminas primarias y secundarias que tengan grupos hidrocarbonados lineales, ramificados o cíclicos, conteniendo

cada uno independientemente de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferiblemente, el procedimiento es adecuado para la dimetilamina y sus hidroháluros, particularmente su hidrocloreuro.

5 Las mono- y di-alquilaminas y sus sales están disponibles en el mercado, o se forman en reacciones que están dentro de la experiencia en la técnica, tal como la reacción de la correspondiente mono- o di-alquilamina libre con un ácido, preferiblemente un ácido halohídrico, para formar la sal de hidroháluro de amina. Alternativamente, se podría partir de la sal y añadir la amina libre (o una base fuerte para formar la amina libre a partir de la sal). Es adecuado cualquier medio que esté dentro de la experiencia en la técnica para formar mezclas de la amina libre y su sal en los intervalos de pH preferidos.

10 El pH de la sal de hidroháluro de alquilamina y su correspondiente amina libre combinadas está por debajo de 8. En una realización, se mezcla suficiente amina, o está presente de otro modo, con la sal de amina, preferiblemente hidroháluro, para alcanzar un pH inicial (antes de la adición de epihalohidrina) de entre 7-8.

En una realización preferida, la correspondiente mono- o di-alquilamina libre se trata con un ácido, más preferiblemente con ácido clorhídrico para disminuir el pH y formar la sal. Aunque se prefiere el hidroháluro, cualquier ácido neutralizaría de manera suficiente la base para ser útil en la práctica de la invención.

15 En una realización, la sal de hidroháluro de alquilamina y su correspondiente amina libre se combinan antes de la adición de la epihalohidrina para formar una premezcla. En una realización, la premezcla se mezcla justo antes de la reacción con la epihalohidrina. Alternativamente, la premezcla se prepara de antemano o se obtiene en el mercado. Si la premezcla se almacena, es ventajoso almacenar la premezcla en un recipiente cerrado para impedir que se escape la amina libre cuando la amina es volátil.

20 En una realización preferida, la premezcla (mono- o di-alquilamina y la correspondiente sal de mono- o di-alquilamonio, formada preferiblemente por introducción de hidroháluro) está preferiblemente en disolución acuosa, lo más preferiblemente tanto la amina como el hidroháluro están en disolución acuosa. La premezcla está sustancialmente exenta de disolvente alcohólico. "Sustancialmente exenta" significa concentraciones menores que 0,1%, preferiblemente menores que 0,01%, o más preferiblemente, menores que 0,001%.

25 Se usa adecuadamente cualquier epihalohidrina, pero la epiclorohidrina es la epihalohidrina preferida porque está fácilmente disponible y el ión cloruro es considerado más aceptable para el medio ambiente que otros haluros. Cuando la amina es una monoalquilamina, se hacen reaccionar al menos aproximadamente dos equivalentes de epihalohidrina con la premezcla. En particular, dos equivalentes de epihalohidrina proporcionarán un haluro de amonio de la fórmula (I) en el que y es 2, y un R es hidrógeno. Tres o más equivalentes de epihalohidrina proporcionarán un haluro de amonio de la fórmula (I) en el que y es 1 y R es alquilo. Cuando la amina es una dialquilamina, se hacen reaccionar al menos aproximadamente dos equivalentes de epihalohidrina con la premezcla, de tal modo que la amina reacciona completamente con la epihalohidrina para formar el producto deseado. Preferiblemente, la relación molar de epihalohidrina a amina más hidroháluro es al menos 2,05:1, más preferiblemente aproximadamente 3:1.

35 Sorprendentemente, se ha encontrado que el procedimiento, sin etapas adicionales, proporciona compuestos con no más que aproximadamente 20 por ciento en peso de impurezas después de la extracción. El término "impurezas", como se emplea en la presente memoria, significa subproductos de reacción y/o materiales de partida distintos a agua o disolvente. Más preferiblemente, no están presentes más que aproximadamente 15 por ciento en peso de impurezas. Aún más preferiblemente, no están presentes más que aproximadamente 10 por ciento en peso de impurezas. Otras realizaciones preferidas tienen concentraciones más bajas de impurezas, tal como 7,5 por ciento en peso, 5 por ciento en peso, 4 por ciento en peso, 3 por ciento en peso, 2 por ciento en peso, o 1 por ciento en peso. En una realización, la invención proporciona cloruro de bis(3-cloro-2-hidroxiopropil)dimetilamonio, presente en una cantidad de al menos 90 por ciento en peso. En otras realizaciones, el cloruro de bis(3-cloro-2-hidroxiopropil)dimetilamonio está presente en una cantidad de al menos 95 por ciento en peso. En aún otras realizaciones, el cloruro de bis(3-cloro-2-hidroxiopropil)dimetilamonio está presente en una cantidad de al menos 97,5 por ciento en peso.

50 Medir las concentraciones de compuestos cuaternarios está dentro de la experiencia en la técnica, por ejemplo, por cromatografía líquida de una disolución acuosa del producto de haluro de alquilamonio. Tal cromatografía líquida, preferiblemente cromatografía de emparejamiento de iones, se realiza adecuadamente en un sistema tal como el Waters Liquid Chromatograph System disponible en el mercado en Millipore, Waters, Chromatography Division. Tal sistema tiene una bomba, sistema de inyección de muestras, sistema de compresión de columnas radiales, y un detector del índice de refracción. Las columnas adecuadas incluyen, por ejemplo, columnas de fase inversa C-18. Un reactivo de cromatografía de emparejamiento de iones tal como el preparado a partir de 3,98 g (gramos) de ácido 1-octanosulfónico, 143 g de perclorato de sodio, 132 g de metanol y 1750 g de agua de alta pureza, filtrado a través de, p.ej. papel de 0,45 micrómetros y desgasificado 15 minutos a vacío, se usa adecuadamente como disolvente cromatográfico, y una disolución tal como metanol al 5 por ciento en agua (filtrado y desgasificado de manera similar) se usa adecuadamente para lavar la columna antes de periodos de inactividad. Estas concentraciones de disolución se optimizan opcionalmente para algunas columnas de cromatografía líquida. Determinar los parámetros del cromatógrafo está dentro de la experiencia en la técnica, pero para el sistema sugerido, las combinaciones adecuadas incluyen un caudal de bombeo de 0,8 ml/min y usar un

5 detector que tenga una temperatura interna de 40°C. El sistema del cromatógrafo se usa preferiblemente con un integrador, tal como el disponible en el mercado en Hewlett-Packard y designado como Modelo 3393. El sistema se purga preferiblemente con el reactivo de cromatografía de emparejamiento de iones al menos hasta que se obtiene una línea de base plana. Después, se introduce en el sistema una muestra pesada, p.ej. usando una jeringa y válvula de inyección de muestras. Las áreas de los picos se obtienen usando el sistema y un integrador. Este procedimiento está dentro de la experiencia en la técnica.

10 Ventajosamente, la epihalohidrina se añade a la premezcla. Alternativamente, la epihalohidrina, la amina libre acuosa, y el hidroháluro de amina se añaden de manera simultánea para formar el producto deseado. Cuando se añade la epihalohidrina, la temperatura es, ventajosamente, suficiente para dar como resultado una velocidad de reacción deseada, convenientemente para que la reacción tenga lugar con una mínima acumulación de reaccionantes y un exotermo lento, pero lo suficientemente lenta para evitar la formación apreciable de compuestos dicuaternarios y subproducto de dihaloalcohol. Por apreciable se quiere decir menos que 1 por ciento en peso de compuesto dicuaternario en base al peso del producto deseado más compuesto dicuaternario, y menos que 10 por ciento en peso de subproducto de dihaloalcohol en base al peso del producto deseado más dihaloalcohol. La temperatura de adición es preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, más preferiblemente de aproximadamente 5°C a aproximadamente 20°C, lo más preferiblemente de aproximadamente 10°C a aproximadamente 15°C.

20 La epihalohidrina se añade preferiblemente a la premezcla a lo largo de un periodo de tiempo en lugar de todo de una vez, para evitar un exotermo que es difícil de controlar y conduce a altos niveles de subproductos acuosos y orgánicos. De manera conveniente, se añade a lo largo de un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas.

25 Alternativamente, el procedimiento es continuo y comprende añadir la epihalohidrina y la premezcla de un modo continuo. El procedimiento continuo tiene ventajosamente un corto tiempo de residencia en un mezclador, con un tiempo de residencia más largo en un reactor. Un procedimiento discontinuo tiene ventajosa- mente la epihalohidrina añadida lentamente a la premezcla, con una mezcla continua durante y después de la adición.

30 Después de la adición de la epihalohidrina, la mezcla de epihalohidrina, amina e hidroháluro de amina se digiere preferiblemente durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que se forme el producto. Como se emplea en la presente memoria, "tiempo de digestión" se refiere al tiempo después de que se ha completado la adición de epihalohidrina, durante el cual tiene lugar una reacción adicional. El tiempo de digestión es, preferiblemente, aproximadamente 1-20 horas a aproximada- mente 10-50°C. Más preferiblemente, la reacción es digerida durante 1-15 horas a aproximadamente 10°C y después aproximadamente 1-3 horas a aproximadamente 50°C. Aún más preferiblemente, la reacción es digerida durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10°C y después aproximadamente 1 hora a aproxima- mente 50°C. Después del tiempo de digestión, el pH es disminuido a entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3. Preferiblemente, se usa ácido clorhídrico para disminuir el pH y detener la reacción. Algunos subproductos se producen inevitablemente, y se hacen reaccionar opcionalmente de manera adecuada antes, después o cuando sea posible durante el procedimiento de la invención. Por ejemplo, el subproducto de epoxi puede ser opcionalmente hidroclorado con ácido clorhídrico.

40 Después de que el tiempo de digestión se ha completado, la epihalohidrina se retira por cualquier medio que esté dentro de la experiencia en la técnica, tal como por extracción con disolventes orgánicos o destilación de vapor. Otros subproductos, tal como 1,3-dicloro-2-propanol, también son retirados. La retirada se realiza adecuada- mente por cualquier método que esté dentro de la experiencia en la técnica, pero preferiblemente por extracción con disolventes, tal como con cloruro de metileno. Por ejemplo, en una realización preferida, la disolución de reacción se extrae seis veces con una relación de pesos 2:1 de un disolvente halogenado, tal como cloruro de metileno. Después, el cloruro de metileno puede ser retirado por métodos conocidos en la técnica, tal como purga con nitrógeno.

45 Después de la retirada del cloruro de metileno, y sin purificación adicional, el producto comprende preferiblemente no más que aproximadamente 20 por ciento en peso, preferiblemente no más que aproximadamente 15 por ciento en peso, aún más preferiblemente no más que 10 por ciento en peso, de impurezas.

50 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la invención, y no deben ser interpretados como limitantes de la misma. Todos los porcentajes, partes y relaciones son en peso, a menos que se indique de otro modo.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

55 Se añadieron 253,24 ml de dimetilamina acuosa al 40% en peso (2,00 mol) a un matraz de fondo redondo con camisa, de 1 L, equipado con un condensador, embudo de adición y sonda de pH. El pH fue disminuido a 9 usando 195,73 g (1,99 mol) de HCl concentrado. Se añadieron 470,34 ml de epiclohidrina (6,00 mol) a la disolución de hidrocloreto de dimetilamina a lo largo de un periodo de dos horas, a una temperatura entre 15-20°C. La disolución de reacción se agitó durante 16 horas adicionales a 15°C. La disolución se extrajo con cloruro de

metileno usando una relación de pesos 2:1 seis veces para retirar el 1,3-dicloro-2-propanol que se generó a partir de la epiclorohidrina en exceso. Después, la disolución se purgó con nitrógeno para retirar el cloruro de metileno residual de la disolución. Los espectros de ^{13}C NMR y el análisis por HPLC mostraron la presencia de la forma epóxido del producto deseado. La disolución de reacción se llevó a pH 2 y la temperatura se aumentó a 70°C durante una hora para hidroclicar el epóxido residual. Los espectros de ^{13}C NMR y el análisis por HPLC después de la hidroclicación mostraron cantidades muy pequeñas de la forma epóxido. Los cromatogramas de HPLC muestran un pico doblete tanto para la forma clorohidrina como para la forma epóxido del producto, debido a que la molécula tiene dos átomos de carbono quirales. El análisis por HPLC mostró una pureza de 91,7%, con 8,3% de impurezas.

Ejemplo 2

Se añadieron 84 ml de dimetilamina acuosa al 40% en peso (0,67 mol) a un matraz de fondo redondo con camisa, de 1 L, equipado con un condensador, embudo de adición y sonda de pH. El pH fue disminuido a 7,29 usando 63,51 g (0,64 mol) de HCl concentrado. Se añadieron 157 ml de epiclorohidrina (2,00 mol) a la disolución de hidroclicuro de dimetilamina a lo largo de un periodo de 1,25 horas, a una temperatura entre 10-15°C. La disolución de reacción se agitó durante 1 hora adicional a 15°C. La temperatura se aumentó a 40°C y se mantuvo durante 1,5 horas. La disolución de reacción se llevó a pH 2 usando ácido clorhídrico concentrado y la temperatura se aumentó a 70°C durante una hora. La disolución se extrajo con cloruro de metileno usando una relación de pesos 2:1 siete veces para retirar el 1,3-dicloro-2-propanol que se generó a partir de la epiclorohidrina en exceso. Después, la disolución se purgó con nitrógeno para retirar el cloruro de metileno residual de la disolución. El análisis por HPLC mostró una pureza de 97,4%.

Ejemplo 3 (Comparativo)

Se añadieron 8,2 g de hidroclicuro de dimetilamina a 70 ml de etanol. Se añadieron lentamente 20,4 g de epiclorohidrina (relación molar de epi:hidroclicuro de amina 2,20:1,00) a la disolución de hidroclicuro de dimetilamina/etanol. No estaba presente amina libre para este ejemplo comparativo.

La reacción se dejó proceder a temperatura ambiente durante 36 horas, después de lo cual el disolvente y la epiclorohidrina residual se evaporaron de la disolución de reacción. El líquido viscoso resultante se analizó por ^{13}C NMR y Cromatografía Líquida de Alta Resolución (procedimiento descrito anteriormente). La pureza del producto resultante fue como sigue:

Tabla 1

Compuesto	%
Cloruro de bis(3-cloro-2-hidroxiopropil)dimetilamonio	59,4%
Cloruro de bis(2,3-epoxipropil)dimetilamonio	8,7%
Cloruro de bis(2,3-dihidroxiopropil)dimetilamonio	8,5%
1,2-dicloro-2-propanol	22,4%

Usar la sal de hidroclicuro sola bajo estas condiciones formó una alta cantidad de dicloropropanol.

En contraste, la presente invención incluye hacer reaccionar una sal de hidrohialuro de mono- o di-alquilamina y su correspondiente amina libre con al menos dos equivalentes de una epihalohidrina. La combinación de sal de hidrohialuro de mono- o di-alquilamina y su correspondiente amina libre da un producto mucho más puro, como se muestra en los Ejemplos 1 y 2.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un haluro de alquilamonio de la fórmula (I):
- $$[(R)_y-N-[CH_2-CH(OH)-CH_2-Z]_{4-y}]^+ X^-$$
- (I)
- 5 en la que y es 1 ó 2;
Z es halógeno;
X⁻ es haluro; y
R, en cada caso, es independientemente H o alquilo C₁-C₆, a condición de que al menos un R sea alquilo C₁ a C₆,
procedimiento que comprende:
- 10 hacer reaccionar una sal de hidrohalaro de mono- o di-alquilamina y su correspondiente amina libre con al menos dos equivalentes de una epihalohidrina, en donde la sal de hidrohalaro de alquilamina y su correspondiente amina libre se combinan en una proporción para alcanzar un pH menor que 8 en la premezcla resultante, y en donde la premezcla contiene menos que 0,1% de disolvente alcohólico.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que y es 2.
- 15 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la alquilamina es una dialquilamina.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el haluro de alquilamonio de la fórmula (I) es cloruro de bis(3-cloro-2-hidroxipropil)dimetilamonio.