

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 269**

51 Int. Cl.:

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2010** **E 10170562 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013** **EP 2420486**

54 Título: **Método para la producción de anhídrido de ácido 2-cianoacético y otros productos de reacción correspondientes.**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.02.2014

73 Titular/es:

LOCTITE (R & D) LIMITED (100.0%)
Tall Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

HYNES, STEPHAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 444 269 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

Método para la producción de anhídrido de ácido 2-cianoacético y otros productos de reacción correspondientes.

La presente invención se refiere a un proceso para la producción de anhídrido de ácido 2-cianoacético. Además, la presente invención se refiere a un proceso para producir los ésteres del ácido 2-cianoacético, las amidas del ácido 2-cianoacético y/o los tioésteres del ácido 2-cianoacético a partir del anhídrido del ácido 2-cianoacético.

- 5 Los adhesivos de cianoacrilato se conocen por su rápida adherencia y capacidad para enlazarse a una amplia variedad de sustratos. Son comercializados como adhesivos tipo "super glue". Son útiles como adhesivos para todo tipo de aplicaciones ya que se trata de un adhesivo de un solo componente, muy económico puesto que solamente se necesita una cantidad pequeña y generalmente no requiere ningún equipo para llevar a cabo el endurecimiento.
- 10 Tradicionalmente, los monómeros de cianoacrilato se han fabricado mediante una reacción de condensación de Knoevenagel entre un precursor de formaldehído como el paraformaldehído, y un éster de ácido 2-cianoacético con un catalizador básico. Durante la reacción, se forma el monómero de cianoacrilato y se polimeriza in situ para dar un prepolímero. El prepolímero sufre un craqueo térmico o bien es depolimerizado, lo que da lugar a un monómero de cianoacrilato.
- 15 Este método se ha mantenido esencialmente el mismo durante mucho tiempo pero se han introducido variantes y se ha mejorado.
- 20 Se conocen una diversidad de procesos para la producción de ésteres de ácido 2-cianoacético, algunos de los cuales se describen a continuación.
- 25 Por ejemplo, la WO 1992/01296 A1 describe la oxidación de propionitrilos parcialmente oxidados (por ejemplo, ciano-acetaldehídos o acetales de los mismos) por medio de oxígeno u otros oxidantes en presencia de catalizadores como el cloruro de hierro o el cloruro de paladio, siendo el ácido cianoacético el primero en formarse, que luego se tendrá que convertir en un éster de ácido cianoacético mediante la esterificación, catalizada por ácidos, con el alcohol apropiado.
- 30 La WO2006/02128 A1 y el Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, (17), 884 revelan ambos un método sintético para la producción de ésteres del ácido 2-cianoacético.
- 35 La US 6.700.010 B1 revela un proceso para la preparación de ésteres del ácido cianoacético, que comprende la etapa de oxidación de los alcoxipropionitrilos usando oxígeno o un reactivo formador de oxígeno, en presencia de un catalizador basado en el plomo o en uno de los metales de transición.
- 40 Otros procesos se basan en reacciones de transesterificación del ácido 2-cianoacético. Por ejemplo, la US 5.756.807 muestra un proceso para preparar 2-cianoacetatos de alquilo haciendo reaccionar el ácido cianoacético en un medio acuoso con un alcohol $R(OH)_n$, de manera que la esterificación se lleve a cabo en presencia de un agente arrastrador inerte distinto del agua y, durante la reacción, el agua y el agente arrastrador sean destilados fuera a presión atmosférica o reducida. El método descrito requiere normalmente una temperatura de reacción elevada y unos tiempos de reacción largos y a menudo se forman productos secundarios no deseados como los malonatos de dialquilo.
- 45 Independientemente del estado de la tecnología, sería deseable lograr un método alternativo para la producción de ésteres de ácido 2-cianoacético y derivados de los mismos, como amidas del ácido 2-cianoacético o tioésteres del ácido 2-cianoacético. En particular sería deseable lograr un método para la producción selectiva de los compuestos antes mencionados, que sea económico, utilice materiales de partida baratos, se lleve a cabo en unas condiciones suaves y aporte excelentes resultados.
- 50 La presente invención proporciona un método para la producción selectiva de los ésteres del ácido 2-cianoacético y de sus derivados, que se basa en la formación selectiva del anhídrido del ácido 2-cianoacético en un disolvente inorgánico.
- 55 Por lo tanto, un aspecto de la presente invención es un proceso para fabricar anhídrido del ácido 2-cianoacético (primer proceso), que comprenda las etapas de a) preparación de una mezcla de reacción, que contenga como reactantes el ácido 2-cianoacético, y al menos un anhídrido de ácido carboxílico C_{4-20} en al menos un disolvente orgánico, en el que el cociente molar del ácido 2-cianoacético respecto al anhídrido del ácido carboxílico C_{4-20} en dicha reacción molar es superior a 1,5:1; y b) someter la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C a 100°C para formar el anhídrido del ácido 2-cianoacético.
- 60 Utilizando el ácido 2-cianoacético y al menos un anhídrido del ácido carboxílico C_{4-20} como materiales de partida baratos en una proporción molar superior a 1,5:1, se puede producir el anhídrido de ácido 2-cianoacético de forma económica y en unas condiciones suaves.

Otro aspecto de la presente invención es un proceso para fabricar ésteres del ácido 2-cianoacético, amidas del ácido 2-cianoacético y/o tioésteres del ácido 2-cianoacético (segundo proceso), que comprenda las etapas de i) llevar a cabo el primer proceso de la presente invención para preparar una mezcla de reacción que contenga anhídrido de ácido 2-cianoacético en un disolvente orgánico, ii) añadir al menos un reactivo a la mezcla de reacción, de forma que dicho reactivo se elija del grupo formado por compuestos que contienen grupos hidroxilo, compuestos que contienen aminas y compuestos que contienen tioles, y iii) someter dicha mezcla a una temperatura de -20°C hasta 80°C para formar los ésteres del ácido 2-cianoacético, las amidas del ácido 2-cianoacético y/o los tioésteres del ácido 2-cianoacético.

Tal como se ha mencionado antes, un aspecto de la presente invención es un primer proceso para fabricar anhídrido de ácido 2-cianoacético, que comprenda las etapas de a) preparación de una mezcla de reacción, que contenga como reactantes el ácido 2-cianoacético, y al menos un anhídrido de ácido carboxílico C₄₋₂₀ en al menos un disolvente orgánico, en el que el cociente molar del ácido 2-cianoacético respecto al anhídrido del ácido carboxílico C₄₋₂₀ en dicha reacción molar es superior a 1,5:1; y b) someter la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C a 100°C para formar el anhídrido del ácido 2-cianoacético

EL cociente molar del ácido 2-cianoacético respecto al anhídrido del ácido carboxílico C₄₋₂₀ superior a 1,5:1 es crucial para la formación selectiva del anhídrido del ácido 2-cianoacético en el primer proceso de la presente invención. Utilizando ácido 2-cianoacético y ácido carboxílico C₄₋₂₀ en un cociente molar superior a 1,5:1, se fabrica el anhídrido del ácido 2-cianoacético en un rendimiento elevado y se reduce la formación de los productos no deseados como la mezcla del ácido 2-cianoacético y el ácido carboxílico C₄₋₂₀.

En particular, se prefiere que el cociente molar del ácido 2-cianoacético respecto al anhídrido del ácido carboxílico C₄₋₂₀ en la mezcla de reacción de la presente invención se encuentre entre 2:1 y 3:1. Al preparar una mezcla de reacción que contiene los reactantes en una proporción molar de 2:1 a 3:1, la selectividad de la formación del anhídrido del ácido 2-cianoacético en el primer proceso de la presente invención se puede ver incrementada de forma significativa, lo que significa que en algunas configuraciones de la presente invención el producto principal deseado o sea el anhídrido del ácido 2-cianoacético se puede obtener en un exceso molar superior a 5:1, más preferiblemente superior a 7:1, y más preferiblemente superior a 9:1 respecto a la mezcla de anhídrido del ácido 2-cianoacético y el ácido carboxílico C₄₋₂₀ como un producto secundario no deseado del proceso de la invención.

Normalmente, no se desea utilizar el ácido 2-cianoacético frente al anhídrido del ácido carboxílico C₄₋₂₀ en una proporción molar superior a 3:1, porque es difícil de eliminar el exceso del ácido 2-cianoacético y una retirada incompleta previa a la adición de al menos un reactivo en el segundo proceso de la presente invención podría ocasionar la formación de productos secundarios no deseados.

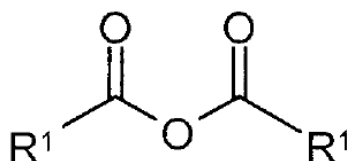
Para obtener la selectividad máxima en el proceso de producción de anhídrido del ácido 2-cianoacético de la invención, se prefiere que el cociente molar del ácido 2-cianoacético respecto al anhídrido del ácido carboxílico C₄₋₂₀ en la mezcla de reacción de la presente invención se sitúe en el intervalo de 2:1 a 2,5:1, preferiblemente en el intervalo de 2:1 hasta 2,4:1, y más preferiblemente en el intervalo de 2,1:1 a 2,3:1.

El término "anhídrido del ácido carboxílico C₄₋₂₀" tal como se ha utilizado en la presente invención hace referencia a un anhídrido simétrico o mixto de ácidos carboxílicos, en el que dicho anhídrido comprende el número total de 4 a 20 átomos de carbono.

El término "anhídrido simétrico", tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un anhídrido de fórmula R-C(O) O-C(O)-R, en el que los residuos R y R' son idénticos, mientras que el término "anhídrido mixto" se refiere a un anhídrido de fórmula R-C(O)O-C(O)-R', donde los residuos R y R' son diferentes.

En una configuración preferida de la presente invención el anhídrido del ácido carboxílico C₄₋₂₀ es un anhídrido del ácido carboxílico C₄₋₂₀ simétrico. El uso de los anhídridos del ácido carboxílico C₄₋₂₀ simétricos como reactantes en el primer método de la presente invención es una ventaja porque la estructura simétrica de dicho anhídrido limita el número de posibles productos laterales, como el número de anhídridos mixtos de los ácidos 2-cianoacéticos y de los ácidos carboxílicos C₄₋₂₀ que se pueden formar en el transcurso del primer método.

Los anhídridos adecuados del ácido carboxílico C₄₋₂₀ se pueden seleccionar entre los anhídridos simétricos del ácido carboxílico de fórmula (I),



fórmula (I)

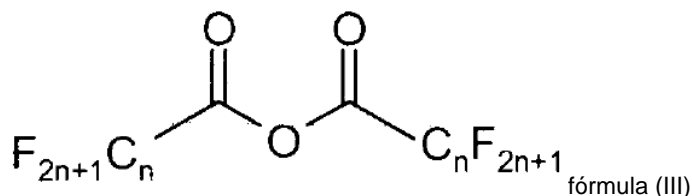
donde R^1 representa el C_{1-10} -halógenoalquilo o representa un grupo fenilo que es sustituido por al menos un sustituyente elegido entre el flúor, cloro, bromo, ciano y/o nitro.

5 Tal como aquí se utiliza, el término " C_{1-10} halógenoalquilo" se refiere a un grupo C_{1-10} alquilo sustituido por uno o más átomos halógenos, donde el término " C_{1-10} alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburos alifático que puede ser lineal o ramificado, teniendo 1 a 10 átomos de carbono, como el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butil, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, octilo, etc. Los grupos halógenoalquilos incluyen grupos perhalógenoalquilos, como los grupos perfluoralquilo de fórmula C_nF_{2n+1} , donde n es un entero entre 1 y 10. Ejemplos de los grupos halógenoalquilos preferidos incluyen el trifluormetilo (CF_3).

10 La reactividad de los anhídridos del ácido carboxílico C_{4-20} simétricos de fórmula (I) puede ser controlada simplemente variando la naturaleza electrónica y a granel estérica del residuo R^1 . Al utilizar grupos perhalógenoalquilo como residuo R^1 el método de la invención se puede llevar a cabo a temperaturas relativamente bajas, inferiores a $50^\circ C$, preferiblemente a una temperatura entre $10^\circ C$ y $40^\circ C$, así como a una temperatura de $15^\circ C$ a $35^\circ C$.

15 Los anhídridos del ácido carboxílico preferidos de fórmula (I), que constan de grupos perhalógenoalquilo se eligen entre los compuestos de fórmula (III),

20



25 donde cada n, independientemente, es un número entero de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, y más preferiblemente de 1 a 3.

30 En una configuración preferida de la presente invención, el anhídrido del ácido carboxílico C_{4-20} es el anhídrido del ácido trifluoroacético ($n=1$). El anhídrido del ácido trifluoroacético se encuentra fácilmente en el comercio y permite la producción selectiva del deseado producto el anhídrido del ácido 2-cianoacético en un exceso molar superior a 6:1, más preferiblemente superior a 7:1, y más preferiblemente superior a 9:1 respecto a la mezcla de anhídrido de ácido 2-cianoacético como un producto secundario no deseado del primer proceso.

35 Para minimizar la descomposición del anhídrido de ácido carboxílico C_{4-20} y la formación de productos secundarios no deseados, es preferible que el primer proceso de la presente invención se lleve a cabo en una atmósfera de gas inerte y/o seca, donde el término de "atmósfera seca" se refiere a una atmósfera que consta de menos de $0,1 \text{ g/m}^3$ de agua a $20^\circ C$ y 1013 mbar.

40 Tal como se ha indicado antes, la temperatura de reacción del primer proceso de la presente invención se sitúa entre $0^\circ C$ y $100^\circ C$, preferiblemente en el intervalo de $10^\circ C$ a $50^\circ C$ y más preferiblemente en el intervalo de $15^\circ C$ a $35^\circ C$. Dependiendo de la reactividad de los reactantes utilizados en el primer proceso de la presente invención, el tiempo de reacción puede variar de 30 segundos a 96 horas, de manera que se prefieren tiempos de reacción de 2 horas a 30 horas, así como tiempos de reacción de 3 horas a 10 horas. Utilizando anhídrido de ácido trifluoroacético en el primer proceso de la presente invención, dicho proceso se puede llevar a cabo en unas condiciones suaves a una temperatura de reacción inferior a $50^\circ C$ en periodos cortos inferiores a 10 horas.

45

En principio el primer proceso de la presente invención se puede llevar a cabo de forma continuada o intermitente. Si la reacción se lleva a cabo en modo discontinuo, entonces la mezcla de reacción se prepara preferiblemente mezclando en un reactor el ácido 2-cianoacético, al menos un anhídrido del ácido carboxílico C_{4-20} , y al menos un disolvente orgánico.

50

El reactor se puede enfriar o calentar desde el interior o preferiblemente desde fuera y/o se puede equipar con un dispositivo agitador. Los dispositivos de agitación adecuados incluyen agitadores a modo de ancla, agitadores tipo hélice, agitadores de pala en cruz, y agitadores tipo Mig o combinaciones de los mismos.

55 En una configuración alternativa, el primer proceso de la presente invención se lleva a cabo de forma continuada en un reactor de flujo, donde la mezcla de reacción fluye de forma continuada a través del reactor de flujo.

"Continuada" significa aquí un tipo de reacción en el que la mezcla de reacción fluye a través del reactor en al menos un periodo de tiempo tal que un volumen total del medio de reacción que es grande en comparación con el volumen

interno del propio reactor ha fluido a través del reactor, antes de que el flujo del medio de reacción se interrumpa. “Grande” en este contexto significa: “al menos el doble de grande”. Naturalmente, una reacción de este tipo que funciona de forma continuada tiene un comienzo y un final.

5 En este proceso continuado en un reactor de flujo, es posible que el reactor tenga una pluralidad de zonas de calentamiento o enfriamiento. Las diferentes zonas de calentamiento o enfriamiento puede ser calentadas o enfriadas de forma distinta.

10 En una configuración, el primer proceso de la presente invención comprende la etapa adicional c) de aislar el anhídrido del ácido 2-cianoacético formado mediante un proceso elegido del grupo compuesto por la extracción, cristalización, cromatografía, destilación y co-destilación y combinaciones de los mismos.

15 Sin embargo, una ventaja especial de la presente invención es que normalmente no se requiere aislar el anhídrido del ácido 2-cianoacético formado, porque el primer proceso de la presente invención da lugar a una solución estable del anhídrido del ácido 2-cianoacético en un disolvente orgánico. La solución estable se puede almacenar en unas condiciones libres de humedad (concentración de agua inferior a $0,1 \text{ g/m}^3$ a 20°C y 1013 mbar) durante 1 a 30 días a una temperatura inferior a 25°C sin observar ninguna degradación importante, lo que significa que menos del 5% de todas las moléculas del anhídrido de ácido 2-cianoacético formado se convierten en sus productos de degradación durante el tiempo de almacenamiento antes indicado.

20 La mezcla de reacción del primer proceso, que contiene anhídrido de ácido 2-cianoacético en un disolvente orgánico, puede ser utilizada directamente en otro proceso (segundo proceso) sin posterior purificación y/o estabilización adicional. Al añadir los compuestos adecuados que contienen hidroxilo, los compuestos que contienen aminas, y/o los compuestos que contienen tiol a dicha mezcla de reacción, se pueden obtener otros productos de reacción como ésteres del ácido 2-cianoacético, amidas del ácido 2-cianoacético y/o tioésteres del ácido 2-cianoacético.

25 Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un segundo proceso para fabricar ésteres del ácido 2-cianoacético, amidas del ácido 2-cianoacético y/o tioésteres del ácido 2-cianoacético, que comprenda las etapas de
30 i) llevar a cabo el primer proceso de la presente invención para preparar una mezcla de reacción que contenga anhídrido de ácido 2-cianoacético en un disolvente orgánico, ii) añadir al menos un reactivo a la mezcla de reacción, de forma que dicho reactivo se elija del grupo formado por compuestos que contienen grupos hidroxilo, compuestos que contienen aminas y compuestos que contienen tioles, y iii) someter dicha mezcla a una temperatura de -20°C hasta 80°C para formar los ésteres del ácido 2-cianoacético, las amidas del ácido 2-cianoacético y/o los tioésteres del ácido 2-cianoacético. Tal como se ha indicado antes, el segundo proceso de la presente invención comprende como etapa i) el proceso para fabricar anhídrido del ácido 2-cianoacético (primer proceso) de la presente invención. Después de llevar a cabo el primer proceso de la presente invención como etapa i) del segundo proceso de la presente invención se añade al menos un reactivo adecuado en la etapa ii) del segundo proceso de la presente invención para formar los ésteres del ácido 2-cianoacético, las amidas del ácido 2-cianoacético y/o los tioésteres del ácido 2-cianoacético.

40 Tal como se ha mencionado antes, todas las características o rasgos revelados para el primer proceso de la presente invención se aplican también a la etapa i) del segundo proceso de la presente invención.

45 El término “compuesto que contiene hidroxilo” tal como se ha utilizado en la presente invención, se refiere a cualquier compuesto orgánico que comprende al menos un grupo hidroxilo y es capaz de reaccionar con el anhídrido del ácido 2-cianoacético.

50 El término “compuesto que contiene amina”, tal como se ha utilizado en la presente invención, se refiere a cualquier compuesto orgánico que comprende al menos un grupo amino primario o secundario y es capaz de reaccionar con el anhídrido del ácido 2-cianoacético.

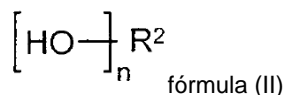
55 El término “compuesto que contiene tiol” tal como se ha utilizado en la presente invención, se refiere a cualquier compuesto orgánico que comprende al menos un grupo tiol y es capaz de reaccionar con el anhídrido del ácido 2-cianoacético.

60 Los compuestos preferidos que contienen un grupo hidroxilo incluyen los oligómeros o polímeros que contienen un grupo hidroxilo, como los poliuretanos que contienen un grupo hidroxilo, los alcoholes monohídricos y/o los alcoholes polihídricos.

65 El término “alcohol monohídrico”, tal como se ha utilizado en la presente invención, se refiere a los alcoholes que comprenden un grupo hidroxilo. El término “alcohol polihídrico”, tal como se utiliza en la presente invención se refiere a los alcoholes que comprenden al menos dos grupos hidroxilo, como los alcoholes que comprenden dos, tres o cuatro grupos hidroxilo.

En una configuración de la presente invención al menos un reactivo es un alcohol primario monohídrico o dihidrico. Se prefieren los alcoholes primarios porque estos compuestos exhiben una elevada reactividad y se encuentran fácilmente disponibles en el comercio.

- 5 Los alcoholes primarios monohídricos o dihidricos preferidos incluyen compuestos de fórmula general (II),



- 10 Donde n es 1 ó 2 y R² equivale a C₁₋₄₀ alquilo (para n=1), C₃₋₄₀ alqueno (para n=1), C₃₋₄₀ cicloalquilo (para n=1), C₆₋₄₀ arilo (para n=1), C₇₋₄₀ aralquilo (para n=1), C₂₋₄₀ alcoxilquilo (para n=1), C₁₋₄₀ alqueno (para n=2), C₃₋₄₀ cicloalqueno (para n=2) o bien C₆₋₄₀ arileno (para n=2).

- 15 El término "C₁₋₄₀ alquilo" tal como se ha utilizado en la presente invención indica o designa grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 40 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquilo con 1 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo o hexilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo. Las definiciones propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo y dodecilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos considerados. Así, por ejemplo, el grupo propilo incluye n-propilo e isopropilo, el grupo butilo incluye iso-butilo, sec-butilo y tert-butilo etc. A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo pueden ser sustituidos por uno o más grupos seleccionados preferiblemente entre los grupos hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

- 25 El término "C₃₋₄₀ alqueno" tal como se ha utilizado en la presente invención indica o designa grupos alqueno ramificados y no ramificados con 3 a 40 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alqueno con 3 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: propeno, buteno, penteno o hexeno. A menos que se indique lo contrario, las definiciones propeno, buteno, penteno y hexeno incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propeno incluye 1-propeno y 2-propeno, buteno incluye 1-, 2-, y 3-butenilo, 1-metilo-1-propeno, 1-metilo-2-propeno etc.

- 30 El término "C₃₋₄₀ cicloalquilo" tal como se ha utilizado en la presente invención indica o designa grupos alquilo cíclicos con 3 a 40 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo cíclicos pueden ser sustituidos por uno o más grupos seleccionados preferiblemente entre metilo, etilo, iso-propilo, tert-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo e yodo.

- 35 El término "C₆₋₄₀ arilo" tal como se ha utilizado en la presente invención indica sistemas de anillo aromático con 6 a 40 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: fenilo, naftilo y antraceno, siendo el grupo arilo preferido el fenilo y el naftilo. A menos que se indique lo contrario, los grupos aromáticos pueden ser sustituidos por uno o más grupos seleccionados preferiblemente entre el metilo, etilo, iso-propilo, tert-butilo, hidroxilo, alcoxi, como el metoxi o etoxi, flúor, cloro, bromo, yodo y nitro.

- 40 El término "C₇₋₄₀ aralquilo" tal como se ha utilizado en la presente invención indica grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 30 átomos de carbono que son sustituidos por un sistema de anillo aromático con 6 ó 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: el bencilo, 1- ó 2-feniletilo. A menos que se indique lo contrario, los grupos aromáticos pueden ser sustituidos por uno o más grupos seleccionados preferiblemente entre el hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

- 45 El término "C₂₋₄₀ alcoxilquilo" tal como se ha utilizado en la presente invención se refiere a un grupo alcoxi unido por un enlace covalente a un grupo alquilo, donde el grupo alcoxilquilo comprende el número total de 2 a 40 átomos de carbono. El grupo alcoxi contiene de 1 a 12, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alcoxi puede ser sustituido por uno o más grupos hidroxilo o por uno o más átomos halógenos. Ejemplos de grupos alcoxilquilo incluyen: etoxietilo, butoximetilo, butoxibutilo, isopropoxi, pentoximetilo y hexoximetilo.

- 50 El término "C₁₋₄₀ alqueno" tal como se ha utilizado en la presente invención indica grupos alqueno ramificados y no ramificados con 1 hasta 40 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alqueno con 1 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, decileno, dodecileno. A menos que se indique lo contrario, los grupos alqueno pueden ser sustituidos por uno o más grupos seleccionados preferiblemente entre el metilo, etilo, iso-propilo, tert-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, y yodo.

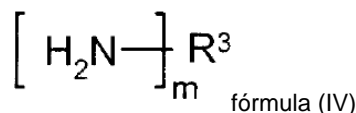
- 60 El término "C₃₋₄₀ cicloalqueno" tal como se ha utilizado en la presente invención indica grupos cicloalqueno con 3 hasta 40 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno o ciclohexileno. A menos que se indique lo contrario, los grupos alqueno cíclicos pueden ser sustituidos por uno o más grupos seleccionados preferiblemente entre el metilo, etilo, iso-propilo, tert-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, y yodo.

El término "C₆-C₄₀ arileno" tal como se ha utilizado en la presente invención indica sistemas divalentes de anillo aromático con 6 a 40 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: fenileno, naftileno y antracenileno, siendo el grupo arileno preferido el fenileno y el naftileno. A menos que se indique lo contrario, los grupos arileno pueden ser sustituidos por uno o más grupos seleccionados preferiblemente entre el metilo, etilo, iso-propilo, tert-butilo, hidroxilo, alcoxi, como el metoxi o etoxi, flúor, cloro, bromo, yodo y nitro.

Los alcoholes primarios monohídricos preferidos contienen 2 a 18 átomos de carbono, preferiblemente 4 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de los alcoholes primarios monohídricos preferidos incluyen el metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 2,2-dimetil-1-propanol, 2-metil-1-propanol, 2,2-dimetil-1-propanol, 2-metil-1-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol, 1-heptanol y 1-octanol.

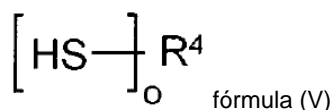
Los alcoholes primarios dihídricos preferidos contienen 2 a 18 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de los alcoholes primarios dihídricos preferidos incluyen: 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,7-heptanodiol, 1,8-octanodiol.

En una configuración de la presente invención al menos un reactivo es una mono- o diamina primaria de fórmula general (IV)



donde m es 1 ó 2 y R³ equivale a C₁₋₄₀ alquilo (para n=1), C₃₋₄₀ alquenilo (para n=1), C₃₋₄₀ cicloalquilo (para n=1), C₆₋₄₀ arilo (para n=1), C₇₋₄₀ aralquilo (para n=1), C₂₋₄₀ alcoxilquilo (para n=1), C₁₋₄₀ alquilenilo (para n=2), C₃₋₄₀ cicloalquilenilo (para n=2) o C₆₋₄₀ arileno (para n=2).

En otra configuración de la presente invención al menos un reactivo es un mono- o ditiol primario de fórmula general (V),



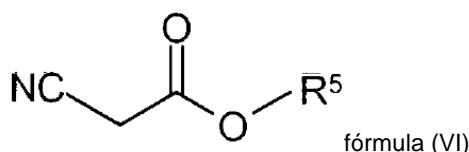
donde o es 1 ó 2 y R⁴ equivale a C₁₋₄₀ alquilo (para n=1), C₃₋₄₀ alquenilo (para n=1), C₃₋₄₀ cicloalquilo (para n=1), C₆₋₄₀ arilo (para n=1), C₇₋₄₀ aralquilo (para n=1), C₂₋₄₀ alcoxilquilo (para n=1), C₁₋₄₀ alquilenilo (para n=2), C₃₋₄₀ cicloalquilenilo (para n=2) o C₆₋₄₀ arileno (para n=2).

Los términos "C₁₋₄₀ alquilo", "C₃₋₄₀ alquenilo", "C₃₋₄₀ cicloalquilo", "C₆₋₄₀ arilo", "C₇₋₄₀ aralquilo", "C₂₋₄₀ alcoxilquilo", "C₁₋₄₀ alquilenilo", "C₃₋₄₀ cicloalquilenilo" y "C₆₋₄₀ arileno" se definen tal como se ha indicado antes.

En una configuración de la invención, las mezclas de los compuestos que contienen hidroxilo y compuestos que contienen amina, o las mezclas de los compuestos que contienen hidroxilo y compuestos que contienen tiol, o las mezclas de los compuestos que contienen amina y compuestos que contienen tiol o las mezclas de compuestos que contienen hidroxilo, compuestos que contienen amina y compuestos que contienen tiol se utilizan como reactivos en la etapa ii) del segundo proceso de la presente invención.

Los ésteres del ácido 2-cianoacético se forman preferiblemente en el segundo proceso de la presente invención, porque estos compuestos son materiales de partida valiosos para la producción de monómeros de 2-cianoacrilato.

Los ésteres preferidos del ácido 2-cianoacético fabricados en el segundo proceso de la presente invención vienen representados por la fórmula general (VI)



donde R⁵ corresponde al grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo o alcoxilquilo sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado. Si dichos grupos están en la forma sustituida, los sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos metilo, etilo, iso-propilo, tert-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo más opcionalmente uno o más

átomos de oxígeno. Si R⁵ es un residuo alquilo, entonces contiene preferiblemente 1 a 16 átomos de carbono, especialmente 1 a 8 átomos de carbono. Si R⁵ es un residuo cicloalquilo, preferiblemente tendrá 3 a 8 átomos de carbono. R⁵ corresponde preferiblemente a un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, alilo, metalilo, crotilo, propargilo, ciclohexilo, bencilo, fenilo, cresilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, 2-clorobutilo, trifluoretilo, 2-metoxietilo, 3-metoxibutilo y 2-etoxietilo o bien éter metílico trietilenglicol.

La elevada selectividad de la etapa i) del segundo proceso de la presente invención tiene una importancia particular para la etapa ii) y para todas las siguientes etapas del segundo proceso de la presente invención, especialmente en aquellos casos donde la mezcla de reacción, que contienen anhídrido del ácido 2-cianoacético, se utiliza directamente en la etapa ii) del segundo proceso de la presente invención sin ninguna otra purificación. Al fabricar el ácido 2-cianoacético de forma selectiva en la etapa i) el número de posibles productos secundarios formados en la etapa ii) y en la etapa iii) es limitado y se pueden obtener ésteres del ácido 2-cianoacético, amidas del ácido 2-cianoacético y/o tioésteres del ácido 2-cianoacético en unos rendimientos y purezas muy elevados.

Por ejemplo, el segundo proceso de la presente invención permite producir cianoacetato de n-octilo con un rendimiento del 96% y una pureza del 95% (en base a la cantidad de alcohol añadido), y cianoacetato 3-metoxibutilo con un rendimiento del 95% y una pureza del 95% (en base a la cantidad de alcohol añadido).

Para minimizar la formación de los productos secundarios no deseados que son difíciles de eliminar, se prefiere que una mezcla se prepare en la etapa ii) que comprende la proporción de reactivo frente a anhídrido del ácido 2-cianoacético en un cociente molar de 0,4:1 a 1,8:1, preferiblemente de 0,8 a 1,4 y más preferiblemente de 0,9 a 1,1.

Para acelerar la formación del producto deseado en el segundo proceso de la presente invención, es preferible que al menos un reactivo se añada en la etapa ii) en presencia de al menos un catalizador, de manera que el catalizador sea capaz de catalizar la formación del éster del ácido 2-cianoacético, de las amidas del ácido 2-cianoacético y/o de los tioésteres del ácido 2-cianoacético.

En la presente invención se considera que un catalizador es capaz de catalizar la formación del éster del ácido 2-cianoacético, de las amidas del ácido 2-cianoacético y/o de los tioésteres del ácido 2-cianoacético, si dicho catalizador acelera la formación de dichos compuestos en comparación con un proceso idéntico en idénticas condiciones, donde el catalizador antes mencionado no está presente en la mezcla de reacción.

Los catalizadores adecuados para el segundo proceso de la presente invención incluyen ácidos fuertes como los ácidos sulfónicos, como los ácidos sulfónicos aromáticos y las sales de los mismos, óxidos, hidróxidos, hidruros, carbonatos, carboxilatos, alcóxidos, aminas, como la piridina o derivados de los mismos, álcalis o metales alcalinotérreos así como óxidos metálicos básicos como los óxidos de zinc, sales de ácidos débiles como el estearato de litio y el organotitanio, organoaluminio y organoestaño como el titanato de tetraoctilo y mezclas de los mismos. Otros catalizadores preferidos incluyen, por ejemplo, las poli (4-vinilpiridinas).

La concentración de al menos un catalizador debería situarse preferiblemente entre un 0,1 y un 20% en peso, preferiblemente entre un 0,5 y un 10% en peso y más preferiblemente entre un 0,6 y un 3% en peso, en base a la cantidad total de anhídrido de ácido 2-cianoacético en la mezcla de reacción de la etapa ii).

Tal como se ha indicado antes, la temperatura de reacción de la etapa iii) del segundo proceso de la presente invención se sitúa en el intervalo de -20°C a 80°C, preferiblemente en el intervalo de 0°C a 70°C, y más preferiblemente en el intervalo de 15°C a 60°C. Dependiendo de la reactividad de al menos un reactivo utilizado en la etapa ii) del segundo proceso de la presente invención, el tiempo de reacción puede variar de 30 segundos a 96 horas, donde se prefieren los tiempos de reacción de 1 a 10 horas, como los tiempos de reacción de 1,5 horas a 5 horas.

Al igual que el primer proceso, el segundo proceso de la presente invención se puede llevar a cabo de forma continua o discontinua.

Por motivos de coste/utilidad, es preferible que todas las etapas del segundo proceso de la presente invención se lleven a cabo en el mismo reactor discontinuo o en el mismo reactor de flujo. Utilizando solamente un reactor discontinuo o de flujo, el anhídrido del ácido 2-cianoacético formado en la etapa i) del segundo proceso de la presente invención se puede transformar directamente en la etapa ii) y en la etapa iii) sin ninguna etapa adicional de purificación.

En una configuración, el segundo proceso de la presente invención comprende la etapa adicional iv) de aislamiento del éster del ácido 2-cianoacético, de la amida del ácido 2-cianoacético y/o del tioéster del ácido 2-cianoacético formados mediante un proceso que se elige entre los procesos de extracción, cristalización, cromatografía, destilación y co-destilación y combinaciones de los mismos. Si se ha utilizado un catalizador sólido en el segundo proceso de la presente invención, dicho catalizador debe ser simplemente filtrado.

Preferiblemente se aísla el producto del segundo proceso eliminando o retirando al menos un disolvente orgánico a una presión reducida y volviendo a disolver el residuo en un disolvente adecuado, como el cloruro de metileno, el acetato de etilo o las mezclas de los mismos. La solución resultante se puede lavar, preferiblemente de forma reiterada, con agua y/o una solución acuosa de bicarbonato sódico. Luego se puede separar la fase orgánica y retirar a presión reducida para obtener el éster del ácido 2-cianoacético, la amida del ácido 2-cianoacético y/o el tioéster del ácido 2-cianoacético.

Los disolventes orgánicos del primer y del segundo proceso de la presente invención se pueden elegir entre las cetonas, ésteres, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, nitrilos, amidas y éteres.

Un disolvente orgánico preferido para el primer y el segundo proceso de la presente invención es el acetonitrilo, porque el acetonitrilo (en comparación con otros disolventes) es capaz de acelerar la velocidad de la reacción en el primer y segundo proceso de la presente invención.

Otros disolventes preferidos incluyen mezclas de tolueno, THF, cloruro de metileno y acetato de etilo. La combinación de disolventes es también ventajosa porque permite la separación nítida del agua del disolvente en un separador por destilación Barrett o Dean-Stark y de ese modo prácticamente todo el disolvente vuelve al recipiente de reacción. Otros disolventes como el xileno, ciclohexano, diclorometano y cloroformo o bien disolventes solubles en agua como el tetrahidrofurano, dioxano, etanol o propanol también se pueden utilizar, pero los disolventes solubles en agua son los menos preferidos ya que no son adecuados so el producto final se tiene que separar y purificar mediante procedimientos de lavado con soluciones acuosas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Primer proceso

A una solución de anhídrido de ácido trifluoracético (19,95 g, 95 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadía ácido 2-cianoacético (19,38 g, 228 mmol). La mezcla se agitaba durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno a 22°C. La solución amarilla resultante se reducía al vacío para obtener 18,6 g de un aceite amarillo. Mediante un análisis de NMR el aceite amarillo se identificaba como una mezcla de 10:1:6 de un anhídrido de ácido 2-cianoacético; anhídrido trifluoracético de ácido 2-cianoacético: ácido 2-cianoacético.

Segundo proceso

El aceite amarillo del primer proceso se disolvía en acetonitrilo seco (20 ml) y se añadía gota a gota a una mezcla de 3-metoxibutanol (7,6 g, 73 mmol) y poli(4-vinilpiridina) (13g, 124 mmol) como un catalizador a 50°C. La mezcla resultante se agitaba durante 2 horas a 50°C. Los disolventes se agitaban a una presión reducida y el residuo resultante se disolvía en cloruro de metileno (100 ml) y se filtraba. La torta de filtro se lavaba con una mezcla 1:1 (50 ml) de cloruro de metileno y acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavaba con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera (50 ml cada una) y luego se secaba sobre MgSO₄. Los disolventes y componentes volátiles se retiraban bajo presión reducida para conseguir 11,9 g (95%) de éster 2-cianoacético de 3-metoxibutilo (pureza del 95%, determinada mediante GC).

¹H NMR: 4,31(2H, t, J=7,1), 3,91(2H,s), 3,57(1H, qt, J=6,1, J=3,8), 3,4 (s, 3H), 2,0 (2H, td, J=7,1, J=3,8), 1,133 (3H, d, J=6,1).

Ejemplo 2 – Proceso en un crisol (que comprende el primer y el segundo proceso de la presente invención)

A una solución de TFAA (22,4 g, 107 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadía ácido 2-cianoacético (20g, 235 mmol). La mezcla se agitaba durante 3 horas a 22°C en una atmósfera seca. La formación del anhídrido 2-cianoacético se verificaba mediante NMR (s. 385). Gota a gota se añadía (10 min) una solución de 3-metoxibutanol (10 g, 96 mmol) en acetonitrilo (30 ml). Se observaba una ligera reacción exotérmica. La mezcla de un color amarillo pálido se agitaba a 22°C durante 3 horas. Los disolventes se eliminaban al vacío y el aceite amarillo resultante se recogía en 100 ml de cloruro de metileno. La solución se neutralizaba mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se separaba y se extraía con 50 ml de cloruro de metileno. Las sustancias orgánicas combinadas se secaban sobre MgSO₄ y se reducían hasta lograr un líquido color amarillo pálido, unos 15 g (91%) con una pureza del 98,4% mediante GC.

¹H NMR: 4,31(2H, t, J=7,1), 3,91(2H,s), 3,57(1H, qt, J=6,1, J=3,8), 3,4 (s, 3H), 2,0 (2H, td, J=7,1, J=3,8), 1,133 (3H, d, J=6,1).

Ejemplo comparativo – (mezcla de reacción que contiene anhídrido de ácido trifluoracético y ácido 2-cianoacético en una proporción molar de 1:1)

A una solución de anhídrido de ácido trifluoracético (26 g, 123 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadía ácido 2-cianoacético (10g, 118 mmol). La mezcla se agitaba durante 15 min a 22°C en una atmósfera de nitrógeno y la NMR

mostraba un pico (3.95 ppm). La solución amarilla resultante se añadía gota a gota durante 30 min a una solución de 6-hidroximetilhexanoato (17,1 g, 117 mmol) en acetato de etilo (250 ml). La mezcla se agitaba a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se neutralizaba mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se separaba y se extraía con 100 ml de acetato de etilo. Las sustancias orgánicas combinadas se secaban sobre MgSO_4 y se reducían hasta lograr 22,8 g de un líquido claro. Este se destilaba bajo vacío (0,03 mbar) para dar 2 fracciones – 5,7 g de éster de ácido trifluoroacético y 16 g de éster de 6-

5

hidroxi-metilhexanoato de ácido cianoacético (64%).

Ester de 6-hidroxi-metilhexanoato de ácido cianoacético:

$^1\text{H NMR}$: 4,19(2H, t, $J=7,1$), 3,66(s, 3H), 3,49(2H,s), 2,33(2H,t, $J=7,4$), 1,73(2H, tt, $J=7,4$, $J=7,1$), 1,55(2H, tt, $J=7,5$, $J=7,4$), 1,43 (2H, tt, $J=7,5$, $J=7,4$).

10

Ester de 6-hidroxi-metilhexanoato de ácido trifluoroacético:

$^1\text{H NMR}$: 4,36(2H, t, $J=7,1$), 3,66(s, 3H), 2,34(2H,t, $J=7,4$), 1,73(2H, tt, $J=7,4$, $J=7,1$), 1,55(2H, tt, $J=7,5$, $J=7,4$), 1,43 (2H, tt, $J=7,5$, $J=7,4$).

REIVINDICACIONES

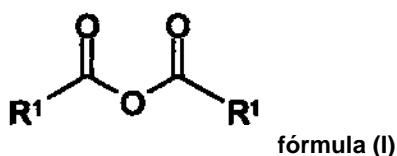
1. Método para la producción de anhídrido de ácido 2-cianoacético, que comprende las etapas de:

- 5 a) Preparación de una mezcla de reacción que contiene como reactantes el ácido 2-cianoacético y al menos un anhídrido del ácido carboxílico C_{4-20} , que comprende la cifra total de átomos de carbono de 4 a 20 en al menos un disolvente orgánico, donde el cociente molar del ácido 2-cianoacético respecto al anhídrido del ácido carboxílico C_{4-20} en dicha mezcla de reacción es superior a 1,5:1; y
- 10 b) Someter la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C a 100°C para formar el anhídrido del ácido 2-cianoacético.

2. Método conforme a la reivindicación 1, donde el cociente molar del ácido 2-cianoacético frente al anhídrido del ácido carboxílico C_{4-20} en dicha mezcla de reacción es de 2:1 a 3:1.

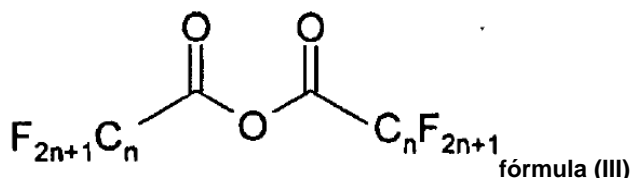
15 3. Método conforme a la reivindicación 1 y/o 2, donde el anhídrido del ácido carboxílico C_{4-20} es un anhídrido simétrico del ácido carboxílico C_{4-20} .

4. Método conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 3, donde el anhídrido del ácido carboxílico C_{4-20} se elige de los anhídridos simétricos del ácido carboxílico de fórmula (I),



25 donde R^1 representa un C_{1-9} -halógenoalquilo o representa un grupo fenilo que se sustituye por al menos un elemento seleccionado entre el flúor, cloro, bromo, ciano y/o nitro.

5. Método conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 4, donde el anhídrido del ácido carboxílico C_{4-20} se elige entre los compuestos de fórmula (III),



30 donde n , independientemente, es un número entero del 1 al 10.

6. Método conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 5, donde el anhídrido del ácido carboxílico C_{4-20} es anhídrido de ácido trifluoroacético.

7. Método conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 6, en el que la temperatura en la etapa b) oscila entre 10°C y 40°C .

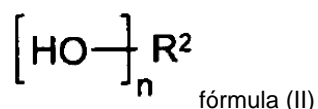
8. Método conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 7, que comprende la etapa adicional c) de concentración del anhídrido del ácido 2-cianoacético retirando al menos una parte del disolvente orgánico.

9. Método para la producción de ésteres del ácido 2-cianoacético, amidas del ácido 2-cianoacético y/o tioésteres del ácido 2-cianoacético, que comprende las siguientes etapas:

- 45 i) Llevar a cabo un método conforme a una de las reivindicaciones 1 a 7 para preparar una mezcla de reacción que contenga anhídrido de ácido 2-cianoacético en un disolvente orgánico;
- 50 ii) Añadir al menos un reactivo a la mezcla de reacción, donde el reactivo se elige del grupo formado por compuestos que contienen hidroxilo, compuestos que contienen aminas y compuestos que contienen un grupo tiol; y
- 55 iii) Someter la mezcla a una temperatura de -20°C hasta 80°C , para formar ésteres de ácido 2-cianoacético, amidas del ácido 2-cianoacético y/o tioésteres del ácido 2-cianoacético.

10. Método conforme a la reivindicación 9, donde el reactivo es un alcohol primario monohídrico o dihídrico.

11. Método conforme a la reivindicación 10, donde el alcohol primario monohídrico o dihídrico tiene la fórmula general (II),



5 donde n es 1 ó 2 y R² comprende entre 1 y 100 átomos de carbono y equivale a C₁₋₄₀ alquilo (para n=1), C₃₋₄₀ alqueno (para n=1), C₃₋₄₀ cicloalquilo (para n=1), C₆₋₄₀ arilo (para n=1), C₇₋₄₀ aralquilo (para n=1), C₂₋₄₀ alcoxilquilo (para n=1), C₁₋₄₀ alqueno (para n=2), C₃₋₄₀ cicloalqueno (para n=2) o bien C₆₋₄₀ arileno (para n=2).

10 12. Método conforme a cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde el cociente molar de reactivo frente a anhídrido de ácido 2-cianoacético en la etapa ii) es de 0,4:1 hasta 1,8:1.

15 13. Método conforme a cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que al menos se añade un reactivo a la etapa ii) en presencia de al menos un catalizador, de manera que el catalizador es capaz de catalizar la formación del éster de ácido 2-cianoacético, de las amidas del ácido 2-cianoacético y/o de los tioésteres del ácido 2-cianoacético.

20 14. Método conforme a cualquiera de las reivindicaciones 9 hasta 13, en el que la temperatura en la etapa ii) oscila entre 0°C y 40°C.

15. Método conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 14, en el que el disolvente orgánico se elige entre cetonas, ésteres, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, nitrilos, amidas y éteres.