

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 737 890**

51 Int. Cl.:

C07C 317/36 (2006.01)

C07D 265/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2015 PCT/US2015/056802**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016 WO16069358**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2015 E 15791130 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 3212614**

54 Título: **Proceso para producir benzoxazinas**

30 Prioridad:

27.10.2014 US 201462068806 P

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

16.01.2020

73 Titular/es:

**CYTEC INDUSTRIES INC. (100.0%)
504 Carnegie Center
Princeton, NJ 08540, US**

72 Inventor/es:

**GUPTA, RAM, B.;
COHEN, MARTIN y
GUPTA, MANAV**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 737 890 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

Proceso para producir benzoxazinas

5 Las benzoxazinas son una clase importante de resinas termoestables. Esta clase de compuestos ha generado un interés significativo como una alternativa a las resinas fenólicas, epóxicas, bismaleimidadas y otras resinas termoestables en varias áreas de aplicación, incluida la industria aeroespacial y automovilística, principalmente debido a la cantidad de ventajas que ofrecen estas resinas. Estas ventajas incluyen un tiempo de vida útil relativamente prolongado, flexibilidad de diseño molecular, bajos costes, alta temperatura de transición vítrea (T_g), alto módulo, viscosidades relativamente bajas, buenas propiedades piroresistentes, baja absorción de humedad, no se liberan subproductos durante el curado y muy baja contracción durante el curado. Además, las benzoxazinas son capaces de autocurarse cuando se calientan; es decir, no existe necesidad de un agente de curado adicional. 10 Además, las aminas aromáticas a base de benzoxazinas ofrecen un sitio adicional sobre la amina aromática para construir el peso molecular de la polibenzoxazina y/o para proporcionar sitios de reticulación.

Los enfoques tradicionales para sintetizar benzoxazinas tienen un éxito limitado, de este modo, existe la necesidad comercial de un método eficaz para producir benzoxazinas a una escala comercial.

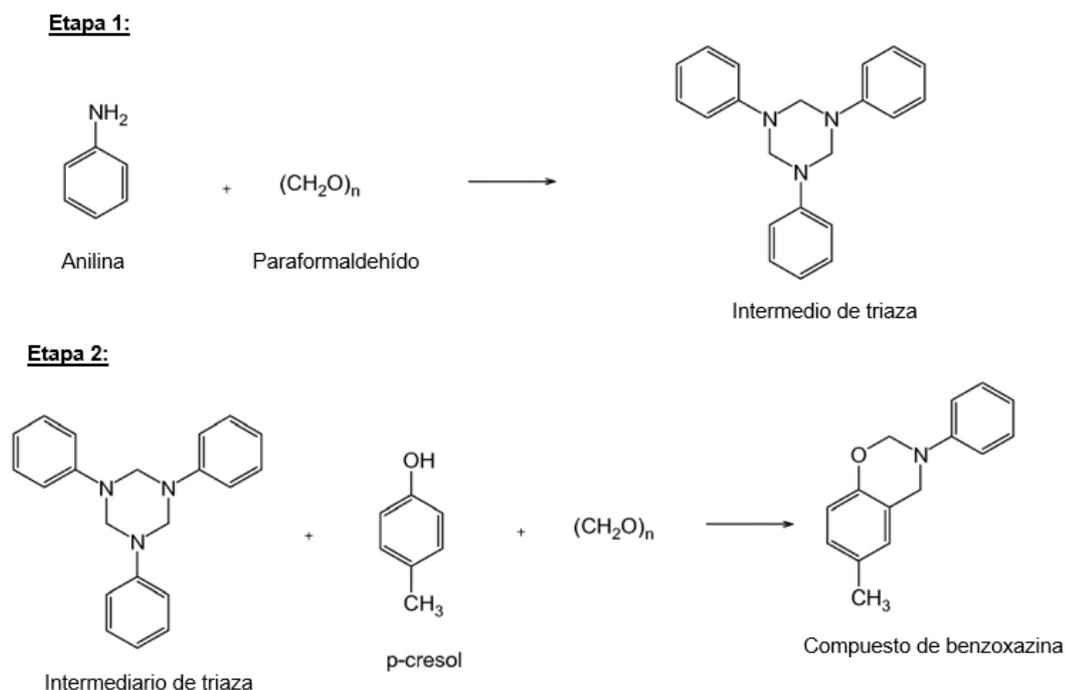
15 Breve descripción del dibujo

La FIGURA ilustra esquemáticamente un sistema de microrreactor para llevar a cabo la síntesis de benzoxazinas de acuerdo con una realización de la presente descripción.

Descripción detallada

20 Las benzoxazinas pueden sintetizarse haciendo reaccionar una amina con exceso de paraformaldehído y fenol. Un enfoque es un método sin disolventes tal como se describe en la patente de los EE. UU. n.º 5.543.516, donde la amina, el paraformaldehído y los fenoles se mezclan juntos y se calientan en ausencia de cualquier disolvente para formar benzoxazina.

El mecanismo ampliamente aceptado para la formación de benzoxazina se produce en dos etapas tal como se muestra en el Esquema 1 a continuación.

**Esquema 1**

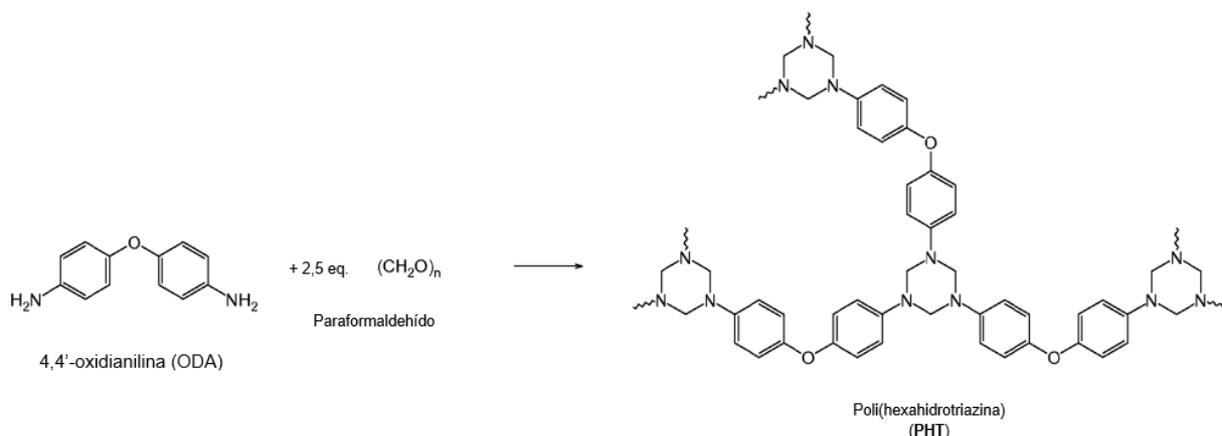
25 En la primera etapa, la amina reacciona con el paraformaldehído para formar la estructura de hexahidrotiazina (también denominado intermediario de triaza). Y en la segunda etapa, este intermediario reacciona con fenol y paraformaldehído para generar la estructura de benzoxazina. Este mecanismo puede establecerse aislando realmente el intermediario de triaza y, a continuación, haciendo reaccionar adicionalmente el intermediario de triaza aislado con meta-cresol para formar la benzoxazina que se muestra en el Esquema 1 (véase, por ejemplo, 30 Macromol. Chem. Phys. 200, 1745 (1999); Angelo G. Giumanini y Giancarlo Verardo, Journal fur. prakt. Chemie, Vol

327, página 739 (1985); R. Andreu, J. A. Reina y J. C. Honda, *Journal of Polymer Science, Part A; Polymer Chemistry*, Vol. 46, página 3353 (2008); R. Andreu, M. A. Espinosa, M. Galia, V. Cadiz, J. C. Ronda y J. A. Reina, *Journal of Polymer Science, Part A; Polymer Chemistry*, Vol. 44, página 1529 (2006); R. Andreu, J. A. Reina y J. C. Ronda *Journal of Polymer Science, Part A; Polymer chemistry*, página 6091 (2008)).

5 Una gran mayoría de las benzoxazinas utilizadas para aplicaciones termoestables se ha basado en aminas aromáticas monofuncionales y fenoles difuncionales (o bisfenoles). Una amplia variedad de bisfenoles disponibles ofrece grandes oportunidades en el diseño molecular para personalizar las polibenzoxazinas para aplicaciones especializadas. Sin embargo, solo se ha dado a conocer una pequeña cantidad de monómeros que proceden de amina aromática difuncional (o diamina aromática) y fenoles monofuncionales a pesar del hecho de que hay
10 comercialmente disponible una gran cantidad de diaminas aromáticas y monofenoles. La razón, como se indica en la bibliografía, ha sido la formación de una red triaza estable formada de la condensación de diaminas aromáticas y formaldehído que suprime la reacción con fenol para continuar con la formación de benzoxazina. Tal red de triaza es, muchas veces, gel insoluble. Además, son posibles otras reacciones de condensación secundarias tal como se describe en Tarek Agag, Lin Jin, Hatsuo Ishida, *Polymer*, 50 (2009), página 5940-5944. Se ha observado que una
15 síntesis exitosa de benzoxazinas a base de diaminas aromáticas con las grandes variedades de diaminas aromáticas disponibles en el mercado podría aumentar la flexibilidad del diseño molecular de las benzoxazinas y, de este modo, expandir su aplicación.

Ishida y Liu también han observado que "el anillo de triaza intermediario puede resultar particularmente problemático, cuando se utilizan diaminas relativamente insolubles, tales como diaminas aromáticas, ya que forma
20 precipitados con peso molecular casi infinito. De este modo, la descomposición de este sólido precipitado se convierte en el proceso limitante de velocidad. La manipulación de los sólidos separados de esta fase añade complicaciones adicionales" (Hatsuo Ishida and Jin-Ping Liu, capítulo 2, página 86 en "Handbook of Benzoxazine Resins" Editado por Hatsuo Ishida and Tarek Agag, 2011, Elsevier publication.

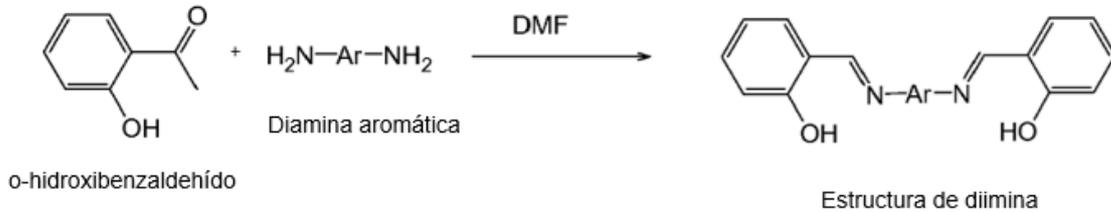
De este modo, no resulta sorprendente que, si se utiliza una diamina aromática como sustrato, esta lleva a la
25 formación de estructuras de hexahidrotiazina poliméricas como se indica en Jeannette et al., *Science* vol. 344, página 732 (2014), donde se prepara un polímero de hexahidrotiazina termoestable reciclable a partir de la condensación de 4,4'-oxidianilina y paraformaldehído, tal como se muestra en el Esquema 2 a continuación.



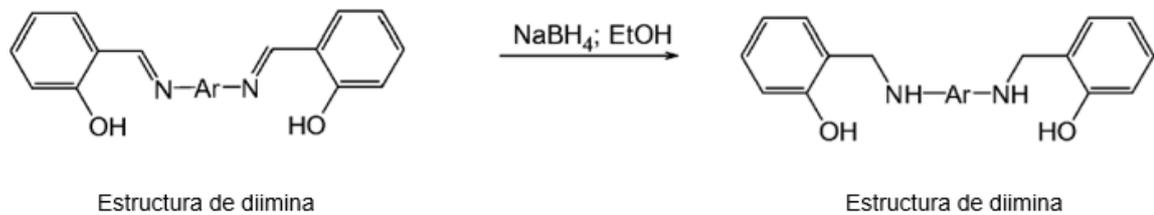
30 Hay informes recientes para resolver el problema de formación de benzoxazinas con diaminas aromáticas. En un enfoque, tal como se da a conocer en el artículo por Ching Hsuan Lin, Sheng Lung Chang, Chau Wei Hsieh, Hao Hsin Lee, *Polymer*, 49, 1220 (2008), las estructuras de bis-benzoxazina a partir de diaminas aromáticas se producen en tres etapas como se muestra en el Esquema 3 a continuación: en primer lugar, haciendo reaccionar orto-hidroxibenzaldehído con diamina aromática en disolvente de DMF para generar la estructura de diimina la cual se aísla y, a continuación, se reduce con NaBH₄ y etanol. En la etapa final, el compuesto dihidroxi de diamina resultante se hace
35 reaccionar con formaldehído en cloroformo para formar la estructura de bis-benzoxazina final.

Este proceso implica tres etapas y tiene un alcance limitado ya que requiere una variedad de orto-hidroxibenzaldehído sustituido para sintetizar distintas benzoxazinas con sustitución en el anillo fenólico; sin embargo, los compuestos de orto-hidroxibenzaldehído sustituidos no están fácilmente disponibles a escala comercial.

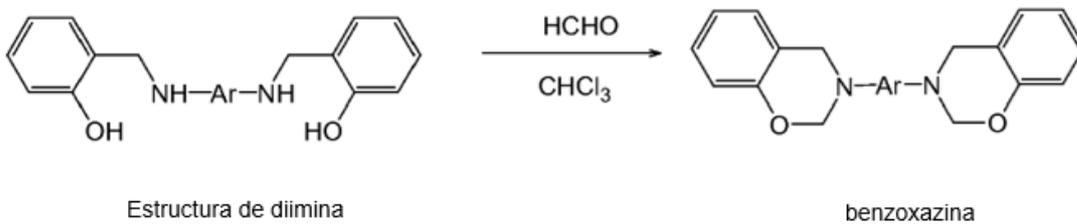
Etapa 1:



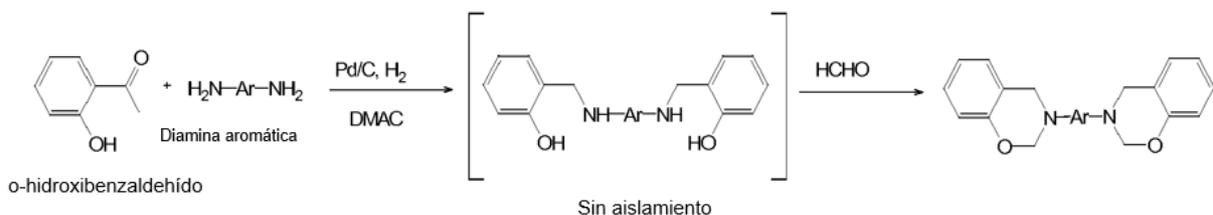
Etapa 2:



Etapa 3:



Más recientemente, el anterior proceso se ha mejorado como indica Sheng Lung Chang and Ching Hsuan Lin, Journal of Polymer Science, Parte A; Polymer chemistry, página 2430 (2010), donde el orto-hidroxibenzaldehído se hace reaccionar con diamina en condiciones reductoras en disolvente de DMAC y Pd/C-hidrógeno para su reducción (Esquema 4 a continuación). La diamina resultante sin aislamiento se hace reaccionar con formaldehído para formar la bisbenzoxazina a partir de una diamina aromática. Esto es una mejora sobre el proceso precedente como un proceso en un único recipiente, pero de nuevo, tiene el alcance limitado ya que los compuestos de orto-hidroxibenzaldehído sustituidos requeridos para sintetizar distintas benzoxazinas con sustitución en el anillo fenólico no están fácilmente disponibles a escala comercial.



Esquema 4

En incluso otro enfoque, la reacción de una diamina aromática, fenol y paraformaldehído se lleva a cabo en un disolvente no polar, tal como xilenos, a alta temperatura, como se indica en Journal Polymer, 50, 5940 (2009). Sin embargo, este proceso aún da como resultado una estructura de poli(triaza) insoluble y el problema de la formación de una red de triaza insoluble como intermediario en la síntesis de benzoxazinas no se aborda completamente.

- 5 Los enfoques anteriores tienen un éxito limitado, de este modo, aún existe la necesidad comercial de un método de síntesis eficaz para producir benzoxazina a base de diaminas aromáticas y fenoles que puedan aumentar la cantidad de resinas de benzoxazinas disponibles y expandir las aplicaciones termoestables de las mismas. La presente descripción ofrece una solución a los problemas asociados con la síntesis de benzoxazinas.

- 10 En vista de la técnica anterior analizada anteriormente, se ha determinado que la causa fundamental de los problemas asociados con la preparación de benzoxazinas a partir de la diamina aromática es la formación de derivado intermediario insoluble de hexahidrotiazina (triaza). Ahora se ha descubierto sorprendentemente que la formación de derivado intermediario de hexahidrotiazina (triaza) puede casi eliminarse. La presente descripción pertenece a un nuevo proceso para producir benzoxazinas sin la intermediación del derivado de hexahidrotiazina (triaza). Se ha descubierto que la reacción de aminas aromáticas con formcel de alquilo en lugar de paraformaldehído o formalina, como se ha practicado tradicionalmente en la técnica, lleva a la formación de N-metoximetilo y sus intermediarios análogos, que tienen un peso molecular inferior y una solubilidad superior al intermediario de hexahidrotiazina (triaza) que puede además reaccionar eficazmente con fenoles para formar exitosamente el compuesto de benzoxazina como un producto de reacción final. En este nuevo proceso, no se observa la formación de derivado de hexahidrotiazina (triaza). Por consiguiente, este proceso proporciona ventajas económicas en costes de producción y, además, puede aplicarse a todas las mono-aminas aromáticas, diaminas aromáticas o poliaminas aromáticas abriendo, de este modo, una amplia variedad de benzoxazinas a escala comercial.

- 25 La síntesis de benzoxazinas de acuerdo con la presente descripción incluye la reacción de una amina aromática que contiene al menos un grupo amino primario con formcel de alquilo y al menos un compuesto fenólico, que contiene al menos un hidrógeno en una posición *orto* con respecto a grupo -OH, en donde el formcel de alquilo comprende ROCH₂OH, en donde R se selecciona del grupo hidrocarbilo C1-C12 de cadena lineal, cadena ramificada, acíclico o cíclico, saturado o insaturado.

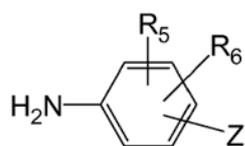
- 30 El producto de reacción de benzoxazina que se obtiene de la reacción es un compuesto que contiene al menos una unidad de benzoxazina (que incluye un anillo de oxazina colgante con respecto a un anillo de benceno). Los compuestos de benzoxazina que pueden sintetizarse incluyen monómeros y oligómeros monofuncionales y multifuncionales de benzoxazina.

- 35 De acuerdo con una realización de la presente descripción, el compuesto de benzoxazina se forma haciendo reaccionar, en primer lugar, una amina aromática con formcel de alquilo para generar un compuesto intermediario de alcoximetilo. Por consiguiente, el compuesto intermediario se hace reaccionar con un fenol que contiene al menos un hidrógeno *orto* con respecto a grupo OH para generar el compuesto de benzoxazina.

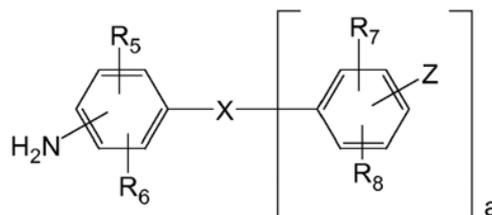
En una realización alternativa, el compuesto de benzoxazina se forma mezclando la amina aromática, el formcel de alquilo y el fenol, y haciendo reaccionar simultáneamente calentando la mezcla resultante para influir en una reacción.

Aminas aromáticas

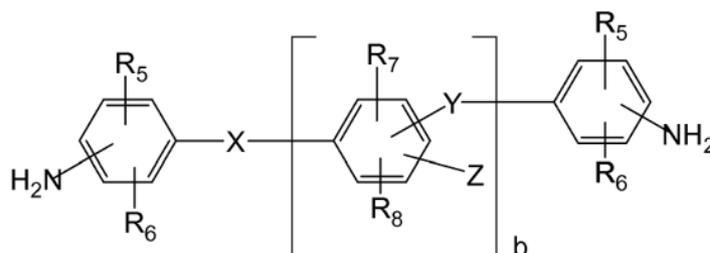
- 40 En algunas realizaciones, la amina aromática incluye las siguientes estructuras generales representadas por las Fórmulas I, II y III:



Fórmula I



Fórmula II

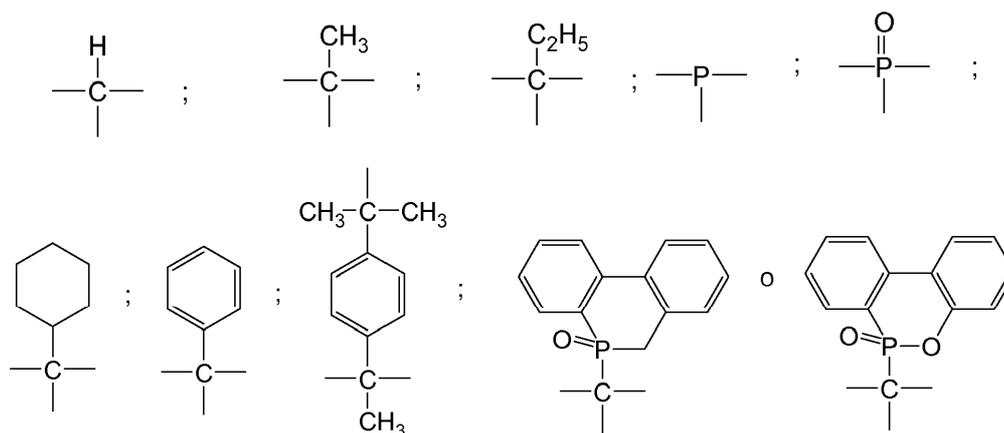


Fórmula III

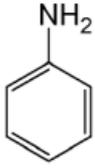
en donde a = 1 o 2; y b = 0-50;

- 5 en la Fórmula III, X e Y son grupos de enlace que se seleccionan independientemente de un enlace directo, O, S, SO₂, P=O, (Ph)P=O, OP(=O)O, C=O, alquileo sustituido o no sustituido, alquilideno sustituido o no sustituido, oxoalquileno, grupo cicloalifático o aromático sustituido o no sustituido, donde Ph es fenilo; Z es H o NH₂; R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, alquinilo o alcoxi de átomos de carbono C1 a C20, carboxilo, ciano, arilo, aralquilo o grupo ariloxi y, opcionalmente, R₅ y R₆ tomados juntos y/o R₇ y R₈ tomados juntos que son una parte de un anillo carbocíclico fusionado saturado o insaturado, que contiene opcionalmente átomos O, N o S en el anillo;
- 10

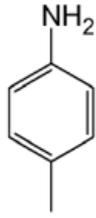
en la Fórmula II, cuando a = 1, X es como se define para la Fórmula III y cuando a = 2, X es uno de los siguientes:



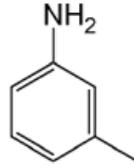
- 15 Aminas aromáticas adecuadas incluyen monoaminas así como poliaminas. Ejemplos de monoaminas aromáticas incluyen:



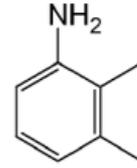
Anilina



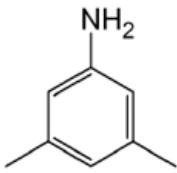
p-Toluidina



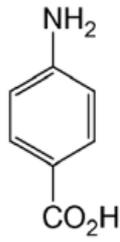
m-Toluidina



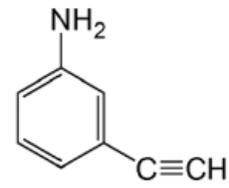
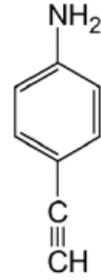
2,3-dimetilanilina



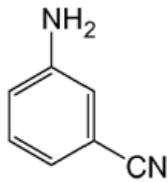
3,5-dimetilanilina



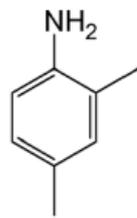
ácido p-aminobenzoico



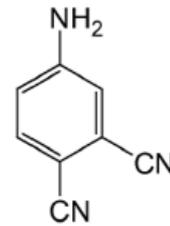
p-cianoanilina



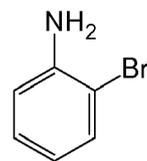
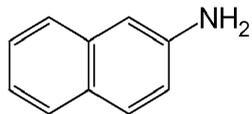
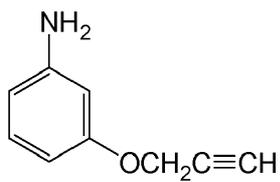
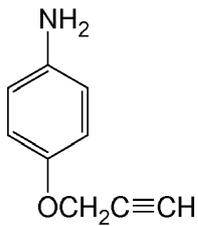
m-cianoanilina



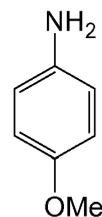
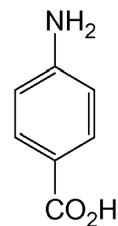
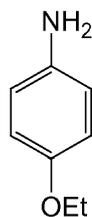
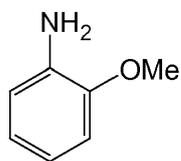
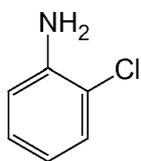
2,4-dimetilanilina

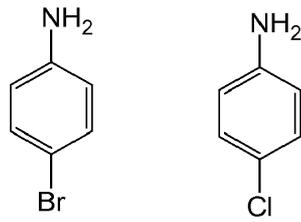


3,4-dicianoanilina

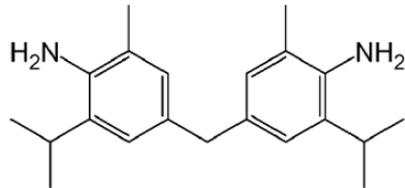


5

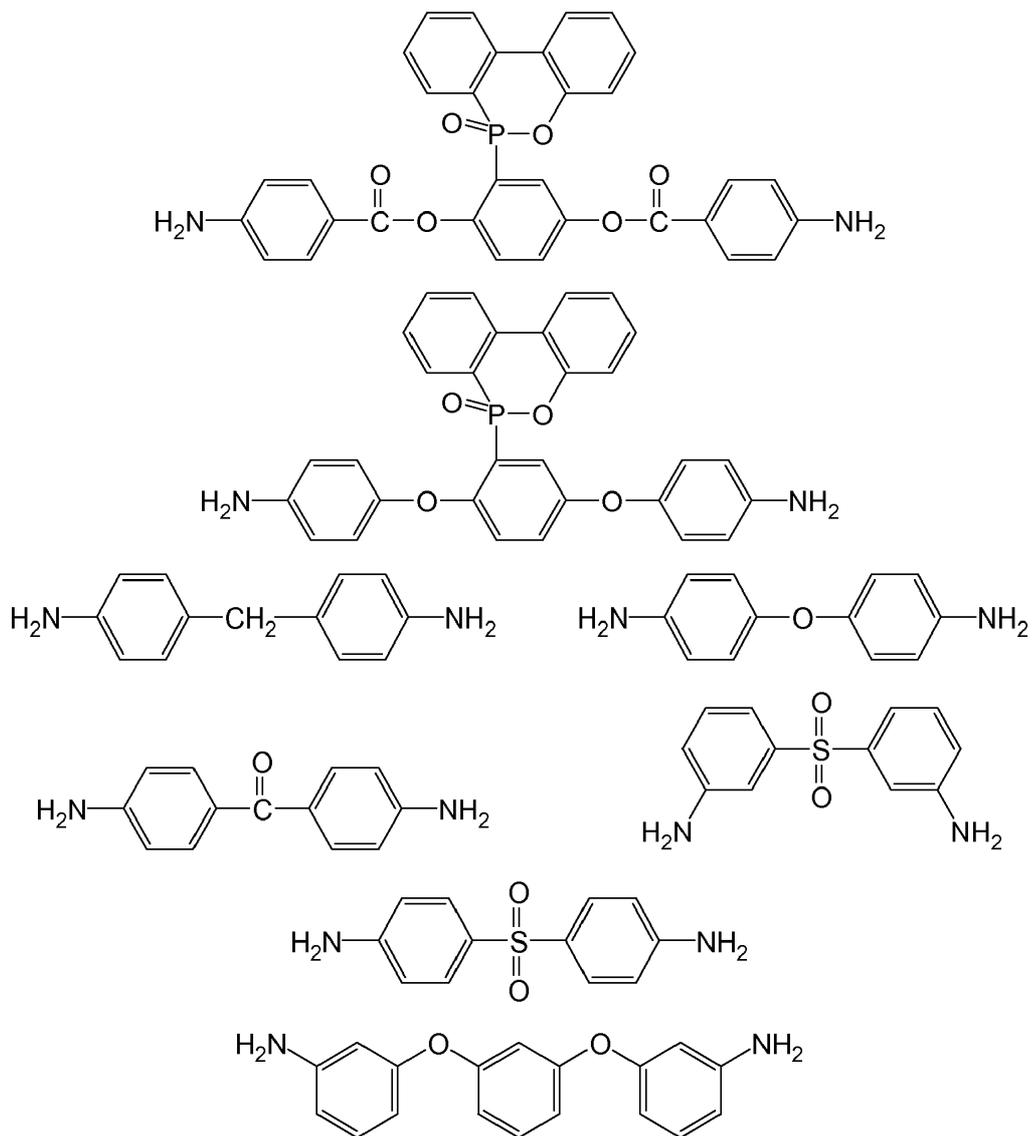


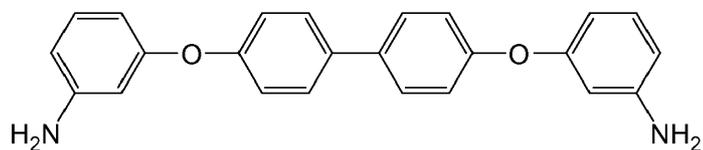
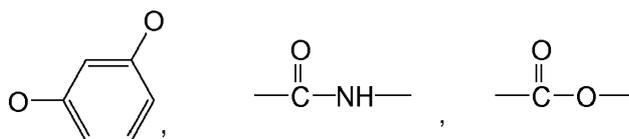
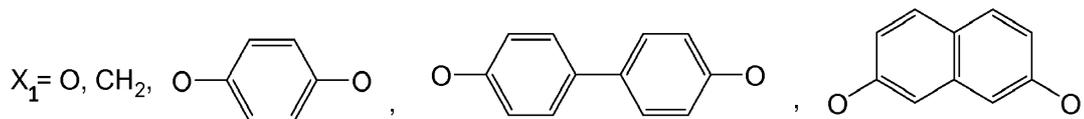
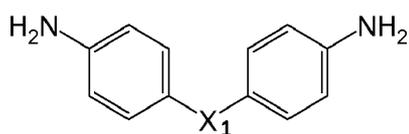
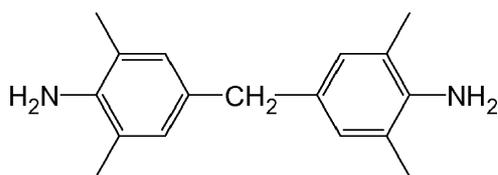
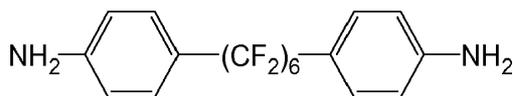
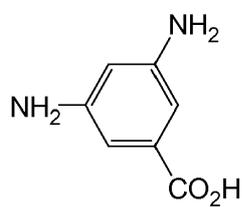
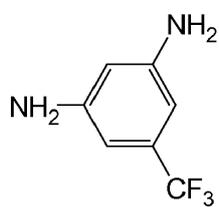
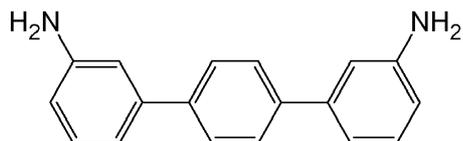
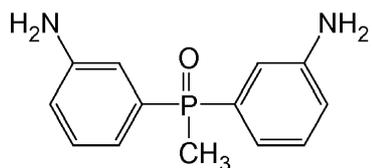
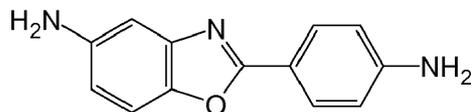
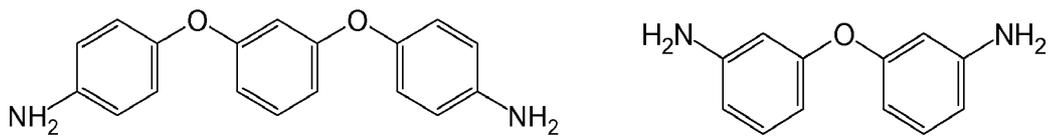


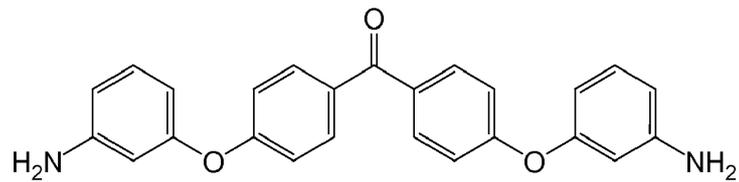
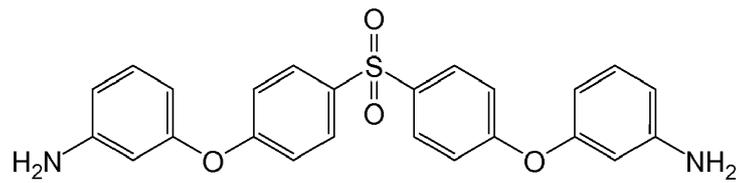
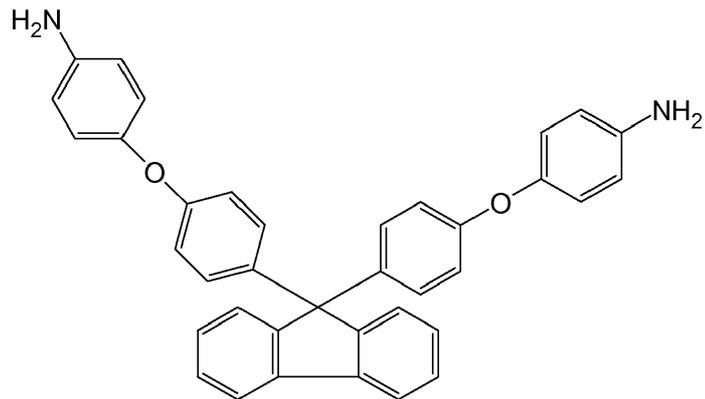
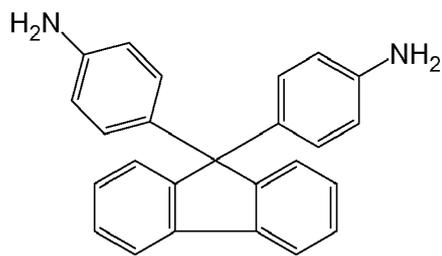
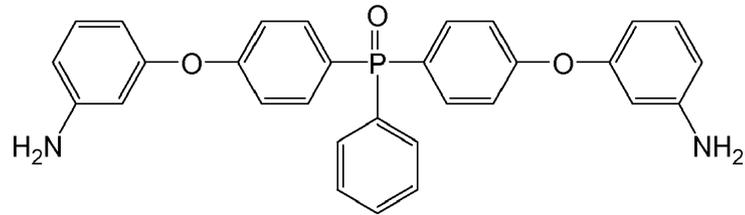
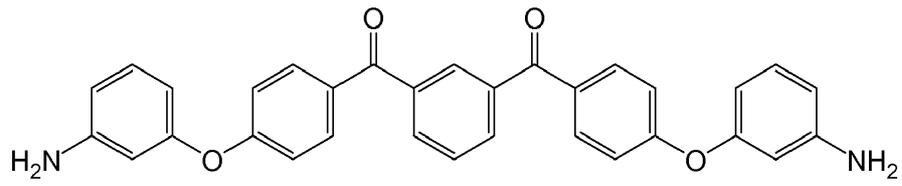
Ejemplos de diaminas aromáticas incluyen:



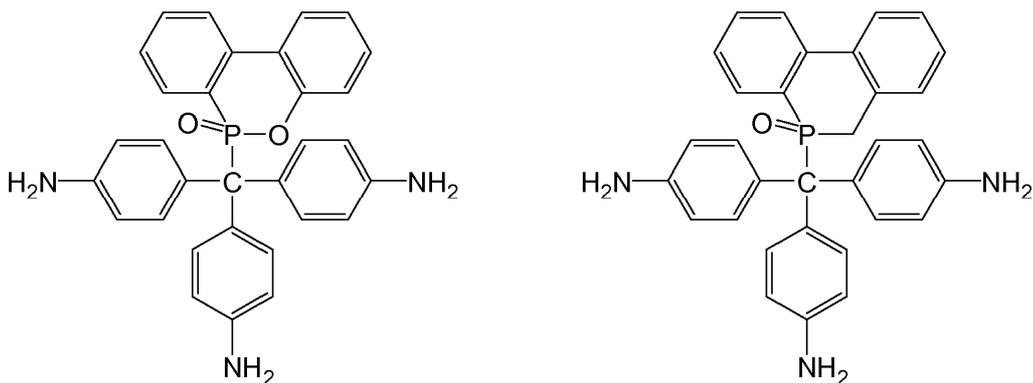
4,4'-metilenobis(2-isopropil-6-metilnilina)





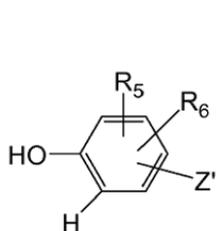


Ejemplos de triaminas aromáticas incluyen:

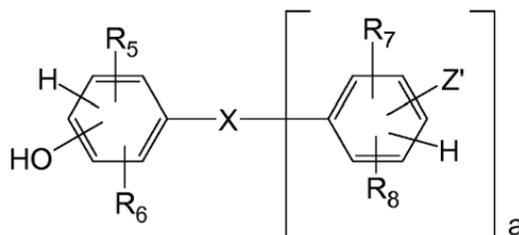


Fenoles

En algunas realizaciones, el fenol incluye estructuras representadas por las siguientes Fórmulas IV, V y VI:

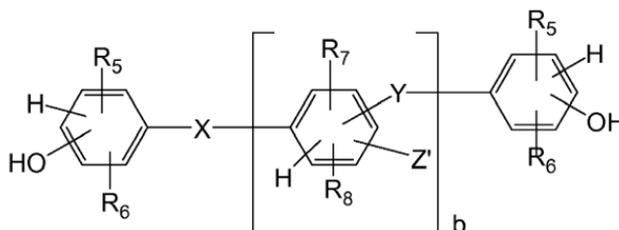


Fórmula IV



Fórmula V

5



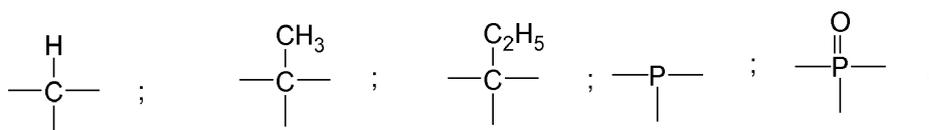
Fórmula VI

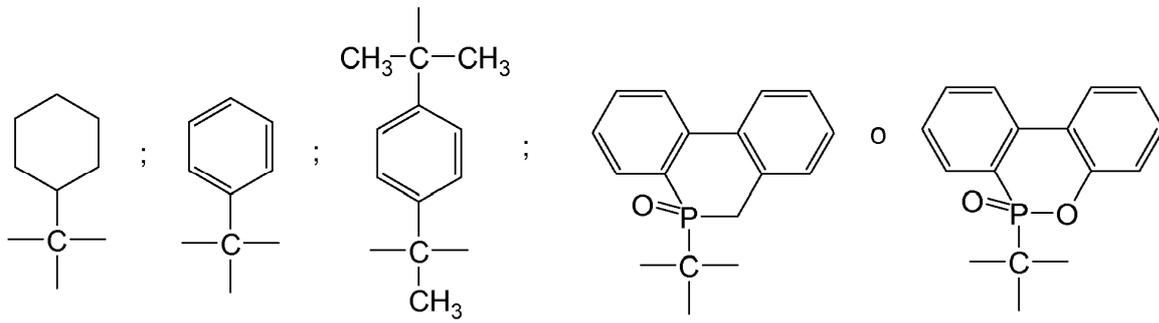
en donde a = 1 o 2; y b = 0-50;

10 en la Fórmula VI, X e Y son grupos de enlace que se seleccionan independientemente de un enlace directo, O, S, SO₂, P=O, (Ph)P=O, OP(=O)O, C=O, alquileo sustituido o no sustituido, alquilideno sustituido o no sustituido, oxoalquileo, grupo cicloalifático o aromático sustituido o no sustituido, donde Ph es fenilo; Z es H u OH; R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales y/o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno, alquino o alcoxi de átomos de carbono C1 a C20, carboxilo, ciano, arilo, aralquilo o grupo ariloxi y, opcionalmente, cuando R₅ y R₆ y/o R₇ y R₈ tomados juntos que son una parte de un anillo carbocíclico fusionado saturado o insaturado, que contiene opcionalmente átomos O, N o S en el anillo, con la condición de que cada OH fenólico tiene al menos un hidrógeno *orto* en el anillo aromático;

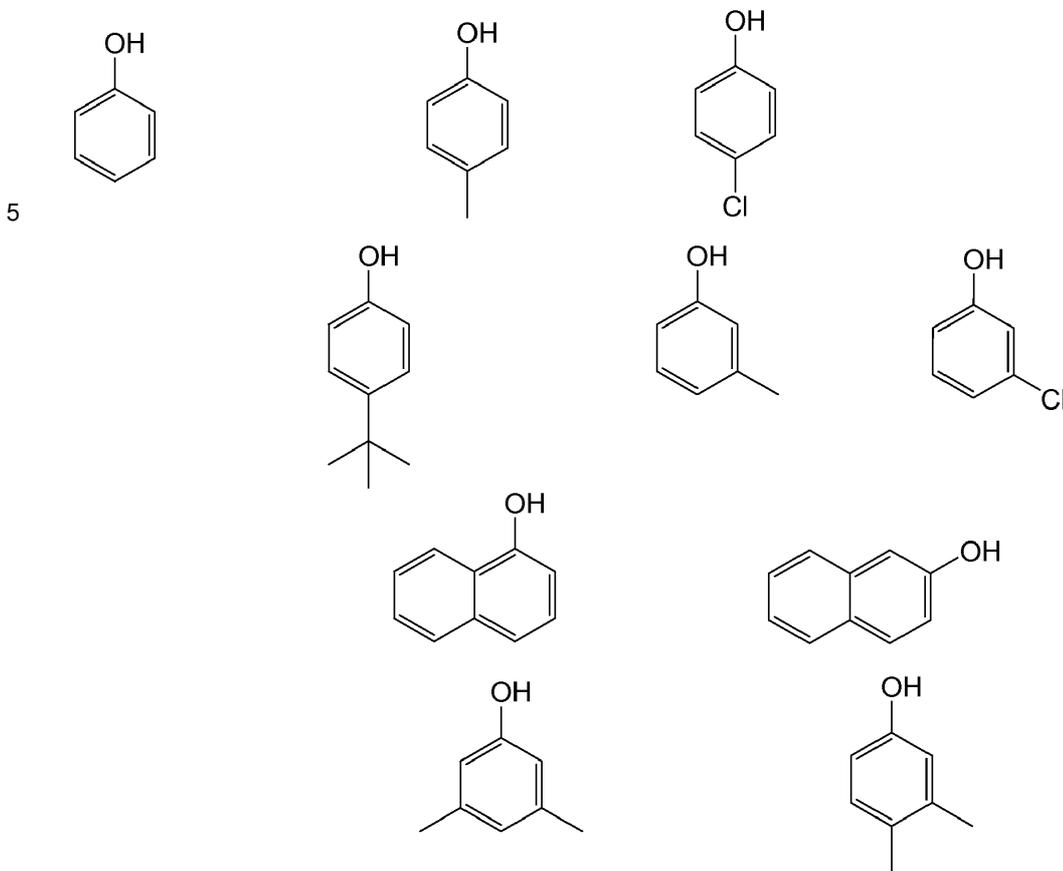
15

en la Fórmula V, cuando a = 1, X es como se define para la Fórmula VI, y cuando a = 2, X es uno de los siguientes:

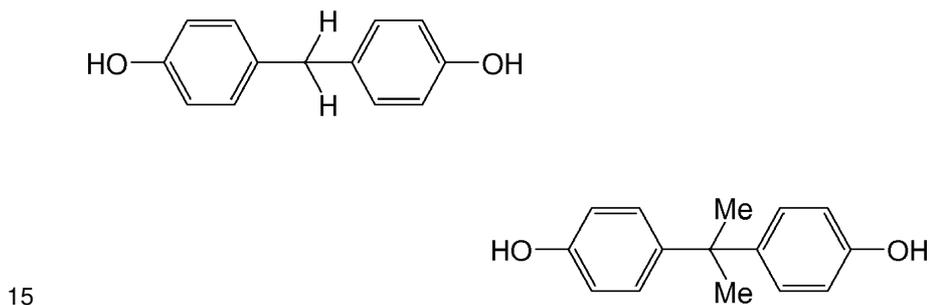


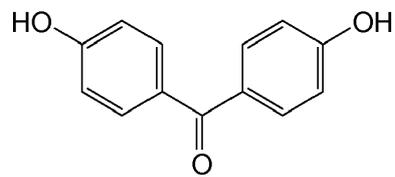
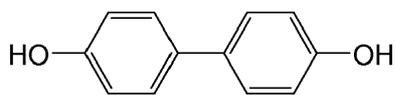
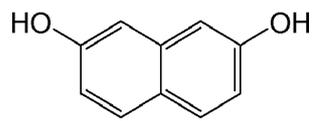
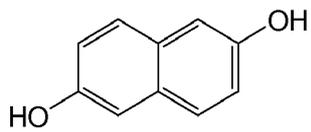
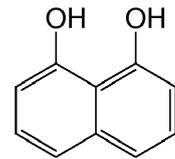
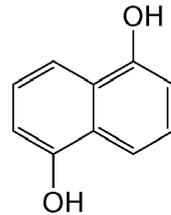
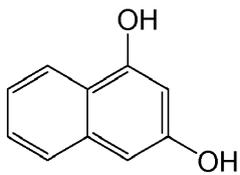
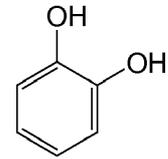
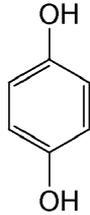
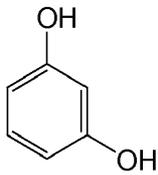
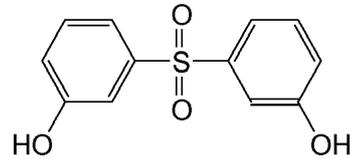
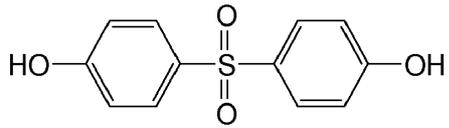
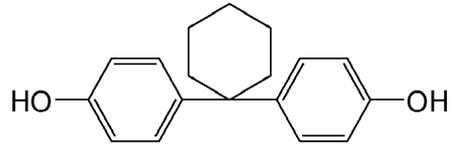
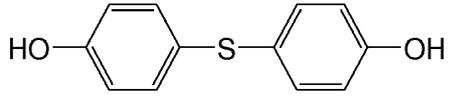


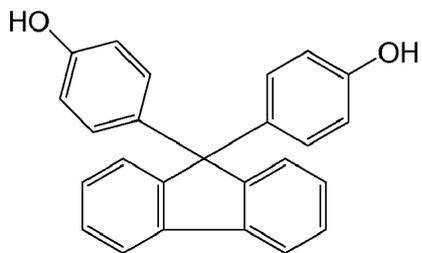
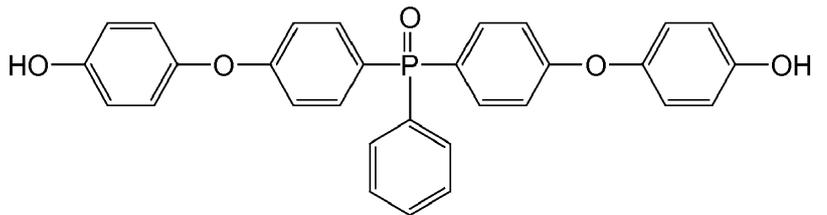
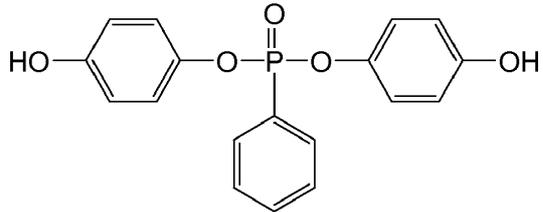
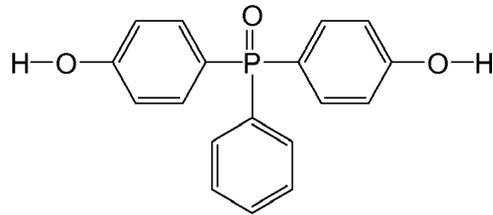
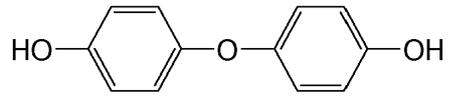
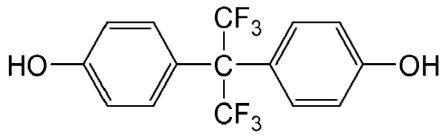
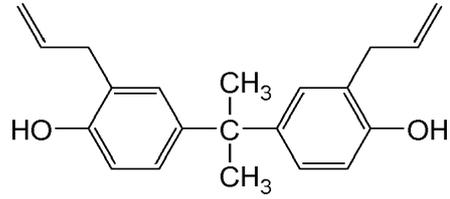
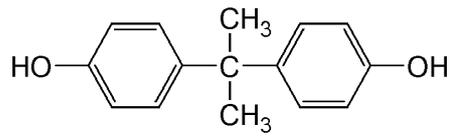
De este modo, fenoles adecuados incluyen compuestos monofenólicos y polifenólicos. Algunos ejemplos específicos de compuestos monofenólicos incluyen:

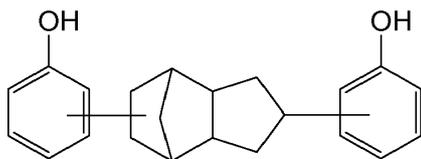
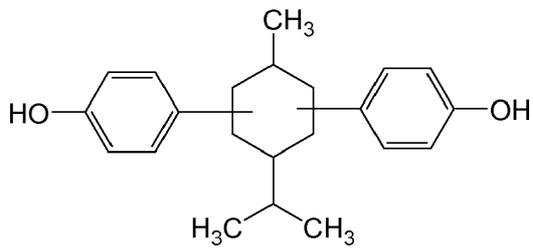
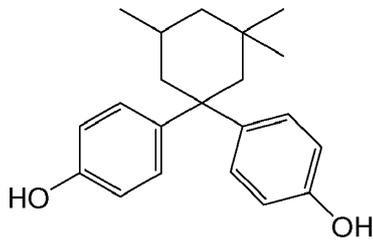
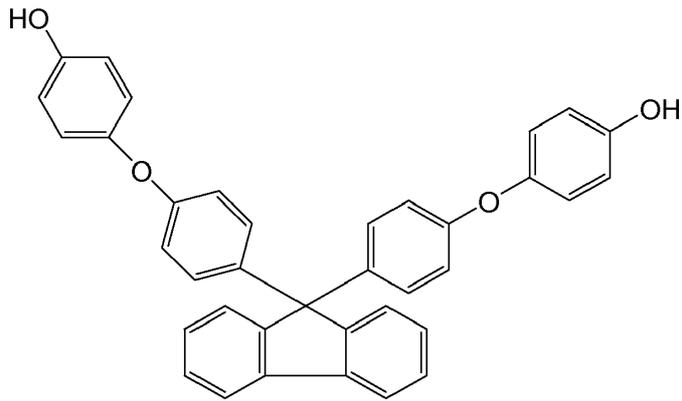
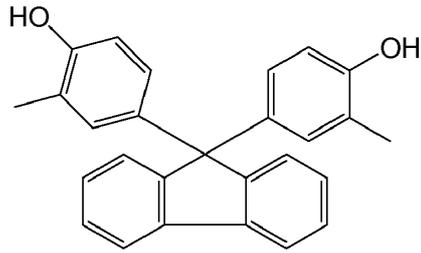


10 Ejemplos de compuestos bisfenólicos adecuados incluyen:

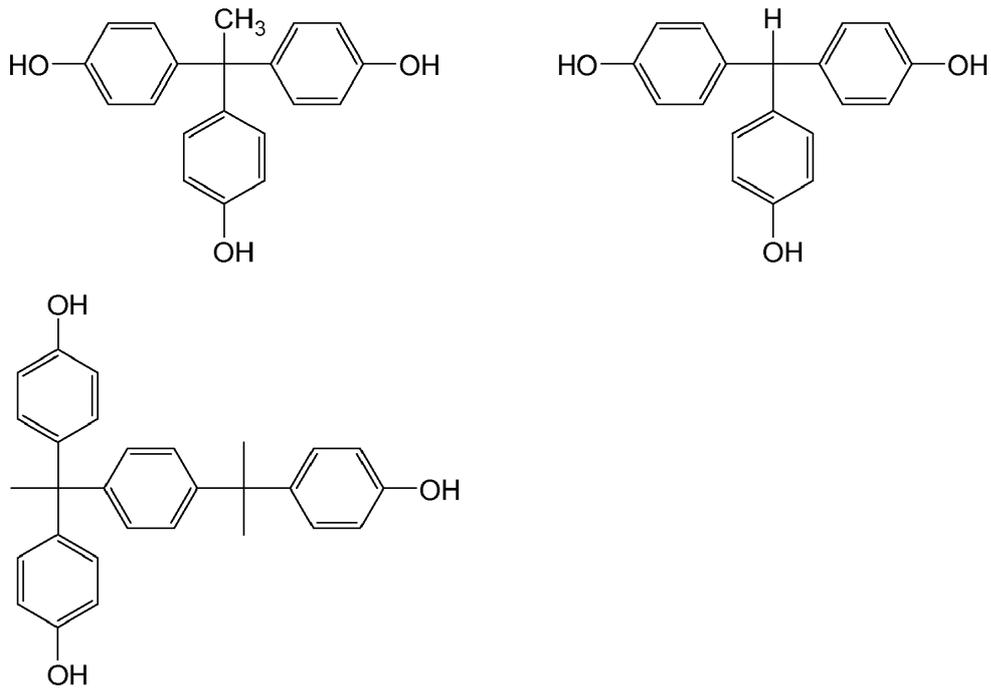




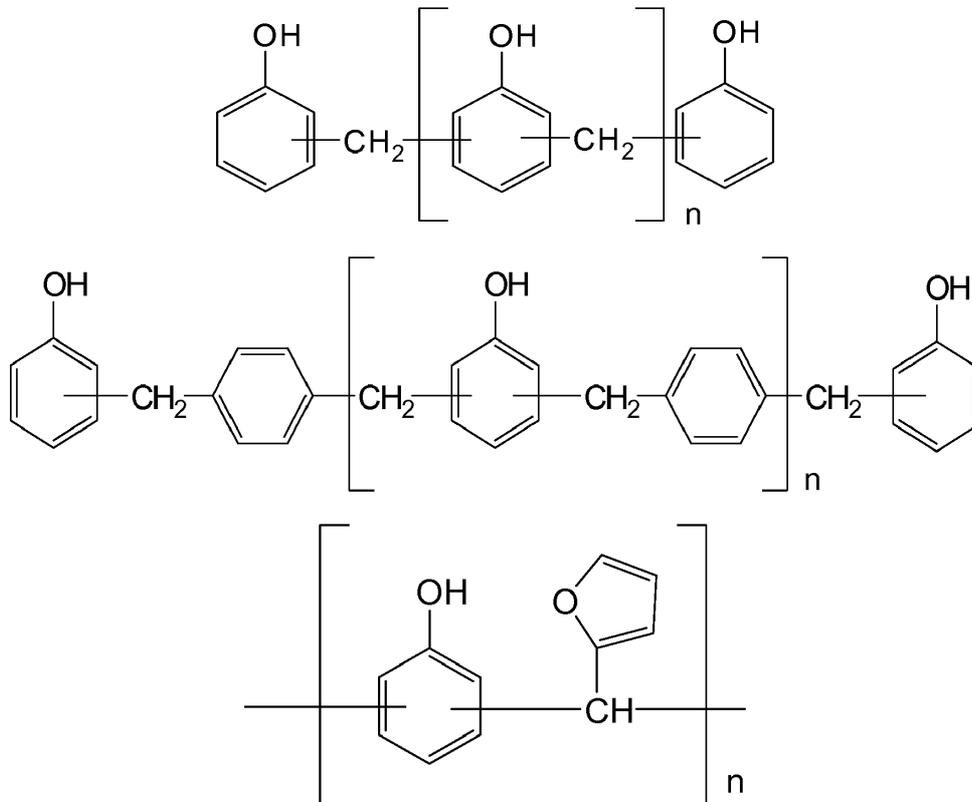




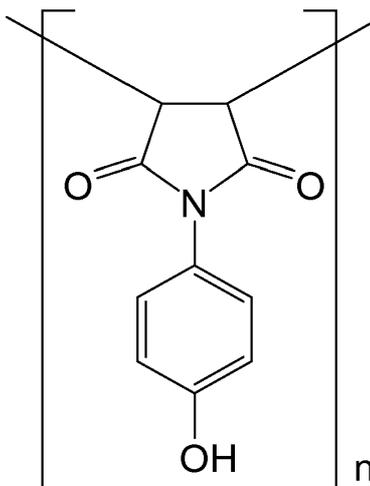
Ejemplos de compuestos trisfenólicos adecuados incluyen:



5 También son adecuados compuestos polifenólicos representados por las siguientes fórmulas:



10



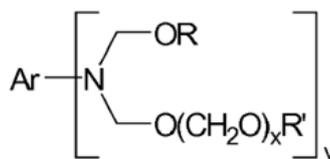
donde $n = 1-50$ para los compones polifenólicos anteriores.

Formcel de alquilo

- 5 El formcel de alquilo se define en el presente documento como una clase de compuestos que comprende alcoximetanol, $ROCH_2OH$. El grupo R en el formcel de alquilo se selecciona de grupo hidrocarbilo C1-C12 de cadena lineal, cadena ramificada, acíclico o cíclico, saturado o insaturado; preferentemente, R = grupo alquilo C1-C4 y, lo más preferente, R = metilo. Ejemplos específicos de formcel de alquilo disponible en el mercado incluyen formcel de metilo (metoximetanol, n.º de reg. CAS 4461-52-3) y formcel de butilo (butoximetanol, n.º de reg. CAS 3085-35-6) (Celanese).
- 10

Intermediario de alcoximetilo

El compuesto intermediario de alcoximetilo, que es el producto de reacción de amina aromática y formcel de alquilo, se representa por la siguiente Fórmula VII:



Fórmula VII

- 15 donde $x = 0-10$ e $y = 1-10$; preferentemente $x = 0-5$ e $y = 1-5$; más preferentemente, $x = 0-2$ e $y = 1-3$; R' es H o R; R se selecciona de grupo C1-C12 de cadena lineal, cadena ramificada, acíclico o cíclico, saturado o insaturado; Ar es la parte del resto aromático de la amina de las Fórmulas I, II o III.

Estequiometría

- 20 En la reacción para formar benzoxazina descrita anteriormente, la estequiometría de los reactivos puede ser la siguiente: para cada mol de amina aromática (NH_2), hay aproximadamente de 1,5 a aproximadamente 20 moles, o aproximadamente de 2 a aproximadamente 20 moles, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 moles formcel de alquilo; y aproximadamente de 0,8 a aproximadamente 1,25 moles de fenol monohídrico o aproximadamente de 0,4 a aproximadamente 0,625 moles de fenol dihídrico (bisfenol).

- 25 Condiciones de proceso

- En una realización, el fenol y la amina aromática se mezclan, en primer lugar, a temperatura ambiente ($20^{\circ}C-26^{\circ}C$). A continuación, se añade formcel de alquilo a la mezcla de modo que la reacción exotérmica estaba bien bajo control, preferentemente, la temperatura se controla para que se encuentre en el intervalo de $50^{\circ}C-60^{\circ}C$ sin calentamiento. A continuación, la mezcla de reacción resultante se somete a reflujo a una temperatura de reflujo, que puede variar dependiendo del disolvente, mientras la mezcla de reacción se coloca bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno, durante un período de tiempo para completar la reacción mientras se recoge el disolvente
- 30

5 evaporado. Disolventes adecuados incluyen alcoholes, cetonas dialquílicas, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, éteres de dialquilo, éteres cíclicos o una combinación de los mismos. Disolventes de ejemplo incluyen, metanol, metil etil cetona, metil butil cetona, metil isobutil cetona (MIBK), ciclohexanona, dioxano, tetrahidrofurano (THF), n-heptano, n-octano, tolueno y xilenos. Después de someter a reflujo, el producto de reacción se somete a un procedimiento de tratamiento, que incluye: disolver el producto de reacción en un disolvente orgánico; diluir la mezcla resultante en una disolución acuosa que contiene un disolvente orgánico y agua; permitir que las capas acuosas y orgánicas se separen; lavar con una disolución acuosa que contiene un disolvente orgánico y agua. Los disolventes orgánicos para el proceso de tratamiento pueden incluir diclorometano, 1,2-dicloroetano, metil isobutil cetona (MIBK) y acetato de etilo.

10 En una realización alternativa, el proceso como se ha descrito anteriormente se realiza sin recoger (es decir, retirar) el disolvente evaporado durante su reflujo.

15 En incluso otra realización, el formcel de alquilo y la amina aromática se mezclan, en primer lugar, a temperatura ambiente para formar un producto reaccionado previamente (es decir, hasta que se observa la desaparición de la amina aromática), formando el intermediario de alcoximetilo de la Fórmula VII descrita anteriormente. El producto reaccionado previamente se ha analizado para contener, en general, una mezcla de componentes de la Fórmula general VII. A continuación, se mezcla fenol con el producto reaccionado previamente que comprende el compuesto de Fórmula VII. La mezcla de reacción resultante se somete a reflujo a una temperatura de reflujo mientras la mezcla se coloca bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno, durante un período de tiempo para completar la reacción. Entonces, el producto de reacción se somete a un proceso de tratamiento tal como se ha descrito anteriormente para obtener los monómeros de benzoxazina. En algunos casos, el producto de reacción puede contener cantidades menores de otros subproductos o impurezas.

20 En incluso otra realización, el intermediario de N-alcoximetilo formado a partir de la amina aromática y el formcel de alquilo se aísla después de formarse. El intermediario de N-alcoximetilo puede, entonces, utilizarse más tarde como un reactivo en la síntesis de benzoxazina o en una síntesis completamente distinta. Por ejemplo, el intermediario de N-alcoximetilo puede usarse como un reticulante para resinas termoestables o para su aplicación de revestimiento.

Proceso de microrreactor

30 Las reacciones descritas en el presente documento pueden llevarse a cabo utilizando tecnología de microrreactor. El dibujo de la FIGURA ilustra un sistema de microrreactor de ejemplo, que funciona, en general, en un modo de flujo continuo. La Bomba A, una bomba de jeringa de alta presión y alta capacidad, se carga con solución A (p. ej., el intermediario de formcel de alquilo previamente preparado) y la Bomba B, una segunda bomba de jeringa similar, se carga con disolución B (por ejemplo, fenol). Estas bombas están conectadas a una mezcladora estática ternaria, la salida de la cual está conectada a un serpentín de reacción de acero inoxidable (p. ej., 1/16" OD x 0,04" ID x 10 metros de entubado) y, a continuación, a un regulador de contrapresión y una línea de salida corta. Todo el entubado de conexión es del mismo material que se ha usado para el serpentín de reacción. El entubado desde la salida del serpentín de reacción hasta la línea de salida se traza con calor con una cinta térmica, se aísla (por ejemplo, con lana de vidrio) y se mantiene a una temperatura deseada mediante el uso de un controlador de temperatura. El serpentín de reacción se sumerge en un medio de calentamiento (p. ej., un baño de aceite) mantenido a un intervalo de temperatura adecuado para afectar la reacción.

40 En una condición de reacción típica, los caudales se ajustan en las Bombas A y B para proporcionar una relación molar deseada de reactivo y tiempo de residencia en el serpentín de reacción. Se toman las muestras, normalmente, después de permitir que el sistema se equilibre durante dos veces el tiempo de residencia y, a continuación, se analizan las muestras mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía de exclusión por tamaño de alto rendimiento (HPSEC), cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS) y resonancia magnética nuclear (RMN).

45 Aplicaciones de benzoxazinas

Los compuestos de benzoxazina descritos en la presente memoria se polimerizan fácilmente mediante polimerización de apertura de anillo. Tal polimerización se inicia, normalmente, catiónicamente (utilizando iniciadores catiónicos) o térmicamente.

50 Además, los compuestos de benzoxazina de la presente descripción podrían mezclarse con otros monómeros u oligómeros de benzoxazina u otras resinas termoestables para formar mezclas poliméricas con propiedades deseadas. Otras resinas termoestables que podrían utilizarse con una mezcla de los compuestos de benzoxazina incluyen: resinas epóxicas, de bismaleimida (BMI), resinas de condensado de formaldehído tales como resina de formaldehído-fenol, éster de cianato, poliéster insaturado, resinas fenólicas y combinaciones de los mismos.

55 Las mezclas de benzoxazina descritas anteriormente pueden combinarse con componentes adicionales tales como catalizadores y agentes de endurecimiento para formar una composición curable adecuada para la producción de películas resinosas (p. ej., películas adhesivas, películas de preparación de superficies) o compuestos reforzados con fibras (p. ej., preimpregnados).

más máximos debido a los materiales de partida en HPLC. El calentamiento se continuó durante 1 hora adicional, pero no se observó ningún cambio en la HPLC. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se sometió a un proceso de tratamiento disolviéndose, en primer lugar, en 100 ml de diclorometano y transfiriéndose a un embudo de separación y, a continuación, diluyéndose con 50 ml de metanol y 15 ml de agua. Se mezclaron los contenidos y se dejó que las capas se separaran. La capa inferior se lavó dos veces con disolución de metanol/agua (50 ml/15 ml) y, a continuación, se retiró el disolvente con presión reducida para proporcionar una mezcla de dos benzoxazinas isoméricas Estructuras 1 y 2 y algunos oligómeros como un líquido espeso de color amarronado, las cuales se caracterizaron mediante LCMS; RMN y HPSEC. El nuevo procedimiento de tratamiento resolvió el problema de aislamiento, pero el exotermo repentino durante la fase de reacción permaneció.

10 Ejemplo 3

Síntesis de benzoxazinas monofuncionales mediante el uso de formcel de metilo y procedimiento de aislamiento

Se prepararon benzoxazinas monofuncionales Estructuras 1 y 2, como se describe en el Ejemplo 1, usando formcel de metilo de acuerdo con una realización de la presente descripción.



15 Se agregaron 50 g (1 equivalente) de *m*-toluidina y 66 g (1,05 equivalentes) de *m*-clorofenol a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas equipado con un agitador de hélice, un termopar, un condensador de reflujo, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. En esta fase, se agregaron gradualmente 100 ml (3,5 equivalentes) de formcel de metilo (Methaform 55A, suministrado por Momentive Specialty Chemicals, Inc., que contenía una disolución de formaldehído al 55 %, agua al 10 % y metanol al 35 % con un pH de 5-6) de modo que la reacción exotérmica estaba bien bajo control, y la temperatura se dejó aumentar a 55 °C-60 °C. Una vez se completó la adición de formcel de metilo, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. utilizando un baño de aceite mantenido a 110 °C mientras se recogía metanol utilizando un aparato de Dean-Stark. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se sometió a un procedimiento de tratamiento disolviendo, en primer lugar, la mezcla de reacción en 100 ml de diclorometano y transfiriendo la mezcla a un embudo de separación y, a continuación, diluyendo el producto separado con 50 ml de metanol y 15 ml de agua. Se mezclaron los contenidos y se dejó que las capas orgánicas y acuosas se separaran. La capa inferior se lavó dos veces con metanol/agua (50 ml/15 ml) y, a continuación, se retira el disolvente con presión reducida para proporcionar una mezcla de dos benzoxazinas isoméricas de Estructuras 1 y 2 y algunos oligómeros como un líquido espeso de color amarronado. Este procedimiento resolvió el problema del exotermo repentino asociado con el uso de paraformaldehído y el proceso de aislamiento funcionó bien.

Ejemplo 4

Síntesis de benzoxazinas monofuncionales mediante el uso de formcel de metilo sin retirada de metanol durante la reacción

35 La reacción tal como se describe en el Ejemplo 3 se repitió con la diferencia de que el aparato de Dean-Stark no se usó y el metanol no se retiró durante el transcurso de la reacción. El tratamiento del producto de reacción tal como se ha descrito anteriormente proporcionó una mezcla de producto que contenía monómeros de benzoxazina de Estructuras 1 y 2 con algunos oligómeros. Esta mezcla de producto fue similar a la sintetizada en el Ejemplo 3.

Ejemplo 5

Síntesis de benzoxazinas monofuncionales haciendo reaccionar previamente m-toluidina con formcel de metilo

40 Se agregaron 90 ml (3 equivalentes) de formcel de metilo a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas equipado con un agitador de hélice, un termopar, un condensador de reflujo, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno. A este matriz, se agregaron a gotas 50 g (1,0 equivalente) de *m*-toluidina a temperatura ambiente con un control eficaz del exotermo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 120 minutos,

dando como resultado la formación de un producto reaccionado previamente ("pre-reaccionado") que contenía intermediario de N-metoximetilo. Se agregaron a gotas 66 g (1,05 equivalentes) de m-clorofenol al producto reaccionado previamente con agitación enérgica. La velocidad de adición se ajustó para controlar la temperatura de la reacción entre 40 °C-50 °C sin calentamiento externo. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente 90 °C (usando un baño de aceite mantenido a 110 °C) y se controló el progreso de la reacción mediante HPLC para la desaparición de los materiales de partida y la formación del producto de reacción deseado. Después de 3-4 horas, se interrumpió el calentamiento y la mezcla se sometió al proceso de tratamiento descrito en el Ejemplo 3 para proporcionar un líquido altamente viscoso de color naranja que se caracterizó mediante LCMS y HPSEC que contenía benzoxazinas de Estructuras 1 y 2 con algunos oligómeros.

10 Ejemplo 6

Proceso de microrreactor/reactor de flujo para producir benzoxazina

Preparación de pre-reaccionado

Se agregaron 3,5 equivalentes de formcel de metilo a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas equipado con un agitador de hélice, un termopar, un condensador de reflujo, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno. Se agregó a gotas 1,0 equivalente de *m*-toluidina al matraz a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 120 minutos. En esta fase, se formó un producto reaccionado previamente que contenía intermediario de N-metoximetilo.

Alimentación a la bomba

Se conectaron dos bombas de jeringa de alta presión y alta capacidad (Bombas A y B) a una mezcladora estática ternaria (como se muestra en la Fig. 1). La salida de la mezcladora estática se conectó a un serpentín de reacción de acero inoxidable (1/16" OD x 0,04" ID x 10 metros de entubado), a continuación, a un regulador de contrapresión de acero inoxidable y una línea de salida corta. Todo el entubado era del mismo acero inoxidable que el serpentín de reacción. El entubado desde la salida del serpentín de reacción hasta la línea de salida se trazó con calor con una cinta térmica, se aisló con lana de vidrio y se mantuvo a 45°C mediante el uso de un controlador de temperatura. El serpentín de reacción se sumergió en el aceite de un baño de aceite cargado con fluido de silicio e inicialmente a 75 °C. Se cargó la Bomba A con 294,84 g del intermediario de N-metoximetilo y la Bomba B con 135,8 g de m-clorofenol y cada bomba se despojó de su aire de los espacios vacíos.

La Tabla 1 proporciona las condiciones para el proceso de microrreactor.

TABLA 1

Relación molar de fenol con respecto a toluidina	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05
Flujo total (µL/min)	2.000	1.000	1.000	405	1.000	405	1.000
Tiempo de residencia en serpentín de reacción (min)	4,1	8,1	8,1	20,0	8,1	20,0	8,1
Temperatura de baño de aceite (°C)	75,0	75	90	90	100	100	110
Presión de reactor (nominal, psig)	40	40	40	40	40	40	40

Se recogieron muestras representativas cuando se consiguió un estado estable en cualquier conjunto particular de condiciones y se analizaron las muestras usando HPLC, LCMS, SEC y RMN después del proceso de tratamiento estándar descrito en el Ejemplo 3. El análisis confirmó la formación de benzoxazinas de Estructuras 1 y 2 y algunos oligómeros.

35 Ejemplo 7

Resultados comparativos de proceso de reactor discontinuo y proceso de reactor de microrreactor/reactor de flujo

Se prepararon muestras de benzoxazina de acuerdo con el método de síntesis descrito en el Ejemplo 5 (muestras n.º 1 y 2) y usando el proceso de microrreactor tal como se describe en el Ejemplo 6 (muestras n.º 3-8). La siguiente Tabla 2 resume los resultados basados en el análisis de HPSEC y LCMS. Los resultados demostraron que el microrreactor puede usarse eficazmente para producir benzoxazinas con la ventaja de un tiempo más corto y más rendimiento.

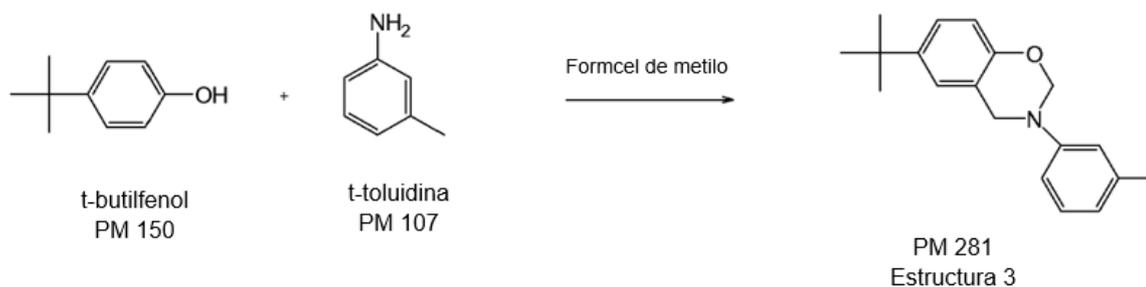
5

TABLA 2

Muestra n.º	Identidad	Temp. de reacción	Tiempo de lote/de residencia	% de zona de HPSEC					% de zona de aducto de amina de LCMS
				Oligómero	Isómeros Cl-Benzoxazina		Relación isomérica		
					Principal (1)	Secundario (2)	Principal (1)	Secundario (2)	
1	Reactor discontinuo	90 °C	30 min	24	57	19	75	25	5
2	Reactor discontinuo	90 °C	60 min	29	52	19	73	27	2
3	Microrreactor	75°C	8 min	24	50	27	67	33	18
4	Microrreactor	90 °C	8 min	10	51	39	57	44	21
5	Microrreactor	90 °C	20 min	22	57	21	73	27	7
6	Microrreactor	100°C	8 min	10	50	40	56	44	16
7	Microrreactor	100°C	20 min	17	55	28	66	34	6
8	Microrreactor	110°C	8 min	19	55	26	68	32	15

Ejemplo 8

Síntesis de benzoxazina monofuncional mediante el uso de formcel de metilo

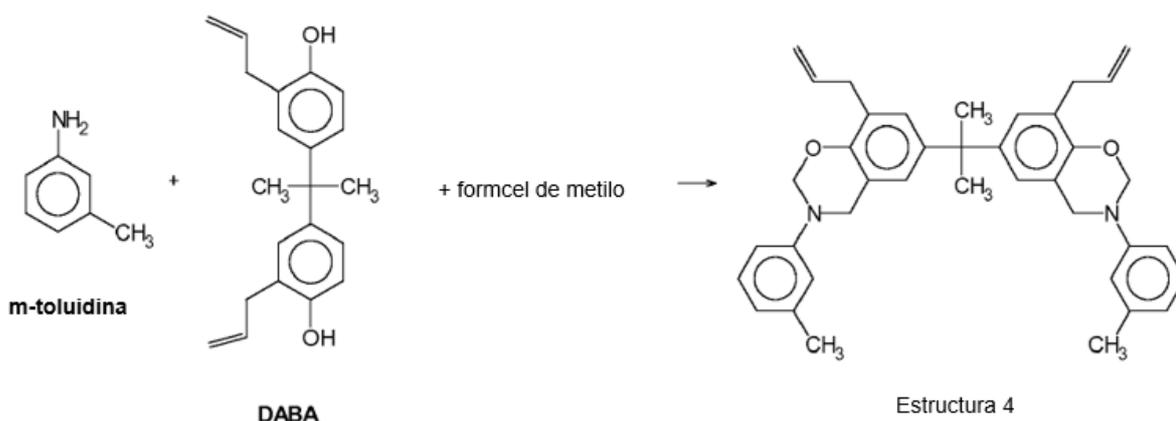


- 10 Se agregaron 45 ml (~ 3 equivalentes) de formcel de metilo a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas equipado con un agitador de hélice, un termopar, un condensador de reflujo, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno. Se agregaron a gotas 27 g (0,25M) de m-toluidina al matraz a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 120-180 minutos (o hasta que se observó el consumo de la m-toluidina y la formación de un producto reaccionado previamente). Se agregaron a gotas 42 g (0,27 M) de t-butilfenol en porciones durante 15 minutos con agitación enérgica. No se observó ningún exotérmico y la temperatura de reacción durante la adición de t-butilfenol fue de aproximadamente 20 °C. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente 90 °C (usando un baño de aceite mantenido a 110 °C) y se controló el progreso de la reacción mediante TLC y HPLC para la desaparición de los materiales de partida y la formación del producto
- 15

5 deseado. Después de 6 horas, se interrumpió el calentamiento y la mezcla se sometió a un procedimiento de tratamiento estándar, es decir, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con 100 ml de diclorometano y 50 ml de metanol y, a esta disolución, se agregaron 15 ml de agua seguido por la retirada de la capa superior; la capa inferior se lavó con mezcla de metanol/agua (50 ml/15 ml) tres veces; la capa inferior orgánica se lavó, a continuación, con disolución de salmuera, se secó usando $MgSO_4$, se filtró; se retiró el diclorometano con presión reducida para proporcionar un líquido altamente viscoso de color naranja, que se caracterizó basándose en RMN y LCMS para que fuera el compuesto de benzoxazina de Estructura 3. El peso de producto final formado fue de 57 gm (% de rendimiento 0 81 %).

Ejemplo 9

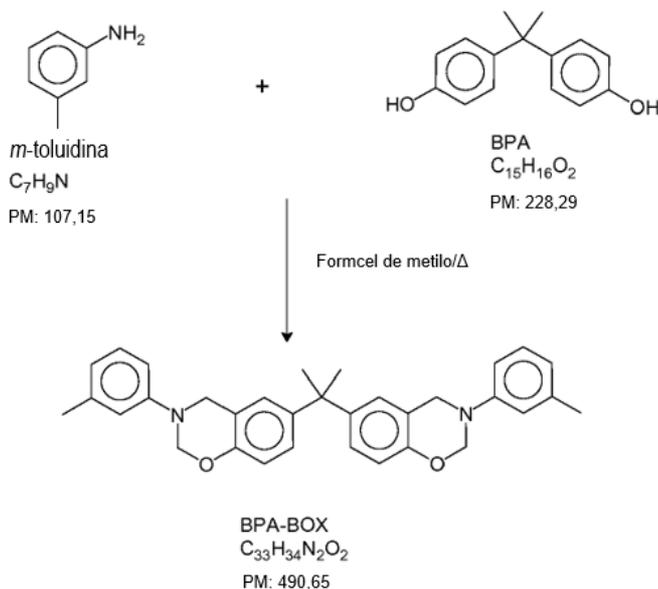
10 *Síntesis de benzoxazina difuncional mediante el uso de formcel de metilo*



15 Se agregaron 325 g (2 equivalentes) de *m*-toluidina y 450 g (1,05 equivalentes) de DABA (dialilbisfenol-A) a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas equipado con un agitador de hélice, un termopar, un condensador de reflujo, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. A continuación, se agregaron a gotas 450 ml (5,5 equivalentes) de formcel de metilo con agitación enérgica. La reacción fue exotérmica, pero la velocidad de adición se ajustó para controlar la temperatura de la reacción entre 50 °C-60 °C sin calentamiento externo. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente 85 °C-100 °C (usando un baño de aceite mantenido a 110 °C) y se controló el progreso de la reacción mediante HPLC para la desaparición de los materiales de partida y la formación del producto de reacción deseado. Después de 5 horas (una vez no se observaron más máximos debido a la *m*-toluidina y se había destilado casi todo el metanol), se interrumpió el calentamiento y la mezcla se sometió al procedimiento de tratamiento estándar. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con 1 l de diclorometano y se lavó con 250 ml de metanol y 75 ml de agua, seguido por la retirada de la capa superior. La capa inferior que contenía el producto se lavó dos veces con mezcla de metanol/agua (250 ml/75 ml). A continuación, la capa orgánica se lavó con disolución de salmuera, se secó, filtró y se retiró el diclorometano con presión reducida para proporcionar un líquido altamente viscoso de un color amarillo pálido que se caracterizó mediante LCMS para que contuviera benzoxazina difuncional de Estructura 4 como el único componente principal.

Ejemplo 10

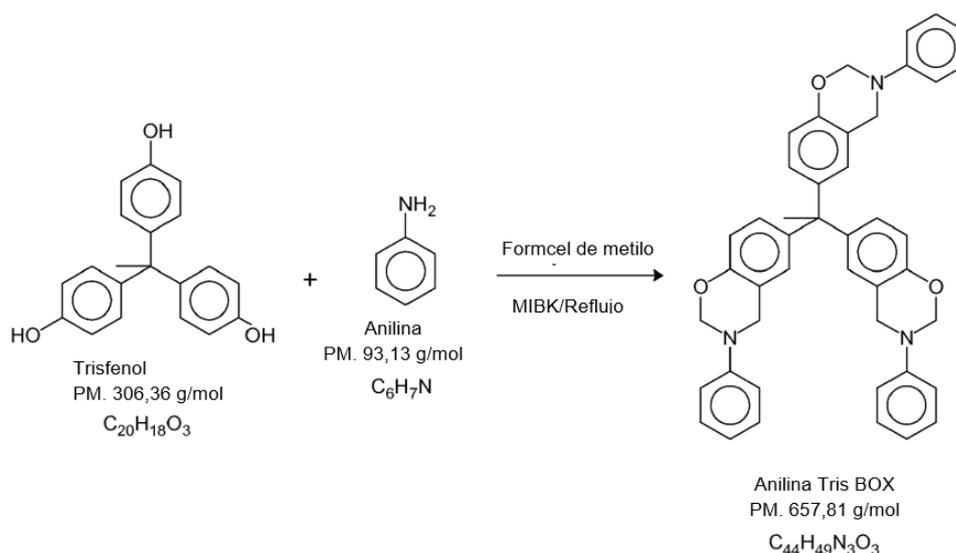
Síntesis de benzoxazina difuncional mediante el uso de formcel de metilo

**Estructura 5**

- Se cargaron 360 ml (6,0 mol) de formcel de metilo a un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 3 l equipado con un condensador de reflujo, una trampa de Dean-Stark, agitador de hélices, un termopar, un embudo de adición y una entrada de N_2 . A continuación, se agregaron a gotas 216 g (2,0 mol) de *m*-toluidina con agitación a través del embudo de adición. Se observó una reacción exotérmica pero la velocidad de adición de *m*-toluidina se controló para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 40 °C. Después de la adición de *m*-toluidina, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 40 °C. A continuación, se agregaron 230 g (1,0 mol) de bisfenol-A (BPA) en porciones de 15 g durante 40 minutos a 40 °C con agitación. Después de la adición de BPA, la reacción se agitó a 80-85 °C durante 6 horas. El calentamiento se apagó y la mezcla de reacción se dejó enfriar a 50 °C.
- Posteriormente, la mezcla de reacción se sometió a procedimiento de tratamiento estándar. Se agregaron 900 ml de cloruro de metileno a la mezcla de reacción y se agitó durante 20 minutos. A continuación, se agregaron 220 ml de agua y 215 ml de metanol y se agitaron durante 15 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación de 2 l y se dejó que las capas orgánicas se separaran. La capa orgánica inferior, que contenía el producto de reacción, se separó retirando la capa acuosa. La capa orgánica se lavó dos veces con mezcla de metanol/agua (220 ml/215 ml). Se retiró el disolvente al vacío para obtener 400g - 430g (82-88 % de rendimiento) de la *m*-bis-BPA-Benzoxazina de Estructura 5 como un líquido de color ámbar. El compuesto de benzoxazina se analizó mediante LC-MS para que tuviera un pm de 490,65 g/mol.

Ejemplo 11

Síntesis de benzoxazina trifuncional mediante el uso de formcel de metilo



Estructura 6

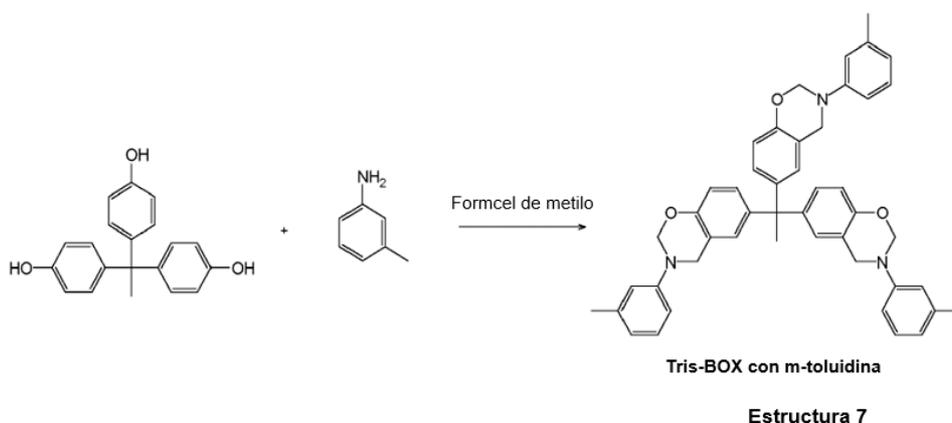
En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 1 l equipado con un agitador de hélice, un termopar, un condensador de reflujo, una trampa de Dean-Stark, un embudo de adición y una entrada de N_2 , se combinaron 324 ml (9,00 equivalentes) de formcel de metilo con 100 ml de MIBK (metil isobutil cetona). A esta mezcla, se agregaron a gotas 186 ml (3,00 equivalentes) de anilina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y, a continuación, se agregaron 200 g (1,02 equivalente) de trisfenol en masa mediante un embudo de polvo. La reacción se sometió a reflujo durante 9,5 horas y se retiraron aproximadamente 130 ml de condensado mediante la trampa de Dean-Stark. El calentamiento se apagó y el producto de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente.

Posteriormente, el producto de reacción se sometió a procedimiento de tratamiento estándar. Se agregaron 200 ml de diclorometano a la reacción y se agitó durante una hora. A continuación, la mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación de 2 l. Se agregaron 100 ml de metanol a la mezcla en un embudo de separación y se agitó enérgicamente. Se agregaron 30 ml de agua desionizada (DI) al embudo de separación para ayudar en la descomposición de la emulsión formada durante la agitación enérgica. La capa acuosa superior se retiró y descartó mientras que la capa inferior se devolvió al embudo de separación. Esta etapa de tratamiento de metanol/agua se repitió tres (3) veces más, seguida por extracciones consecutivas con 100 ml de agua y 200 ml de disolución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un producto de reacción en forma de un líquido viscoso.

Posteriormente, se llevó a cabo un procedimiento de tratamiento. El líquido viscoso resultante se redisolvió usando 100 ml de diclorometano. Esta disolución se vertió en 500 ml de metanol en un vaso de precipitados de 1 l y se agitó con un agitador de hélice para obtener una pasta de color blanco como precipitado. El disolvente se decantó y se agregó más metanol y se agitó adicionalmente. De nuevo, se decantó el disolvente. Este tratamiento de metanol se repitió una vez más y el material se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente para retirar cualquier cloruro de metileno/metanol restante para obtener 379,8 g (90 % de rendimiento) de un producto de reacción en forma de un sólido. El producto de reacción se caracterizó mediante TLC, LC-MS y RMN para ser principalmente benzoxazina trifuncional de Estructura 6 con un pm de 657,81 g/mol.

Ejemplo 12

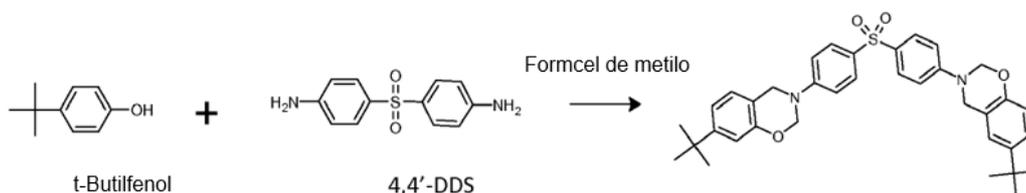
Síntesis de benzoxazina trifuncional mediante el uso de formcel de metilo



Se agregaron 81 ml de formcel de metilo (1,48 moles) a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas equipado con un condensador de reflujo, un termopar, agitador de hélice y una entrada de nitrógeno. Al matraz, se agregaron a gotas 54 g (0,5 moles) de m-toluidina. A continuación, se agitó la disolución durante 2 h a temperatura ambiente. Se observó la desaparición de m-toluidina mediante TLC. En esta fase, se agregó en porciones 1,1,1-tris (4-hidroxifenil) etano. La mezcla de reacción se calentó, a continuación, a reflujo. La reacción se controló mediante HPLC que mostró un máximo de producto principal. La mezcla de reacción se enfrió y, a continuación, se sometió al procedimiento de tratamiento tal como se ha analizado en el anterior Ejemplo 11 diluyendo la mezcla de reacción con cloruro de metileno. La disolución resultante se lavó, a continuación, con mezcla de metanol/agua. La capa de cloruro de metileno (que contenía producto de reacción) se secó con Na₂SO₄, se filtró y se retiró el disolvente con presión reducida. El resto se trató con metanol para obtener un sólido de color blanco, que se filtró, se lavó con metanol y se secó. El sólido resultante se caracterizó mediante LCMS y mediante espectroscopia de RMN, mostrando la benzoxazina trifuncional de Estructura 7 como el componente principal con pm de 699 g/mol.

Ejemplo 13

15 *Preparación de benzoxazina a base de 4,4'-DDS a partir de formcel de metilo y t-butilfenol*



Se agregaron 45 g (0,8 M) de formcel de metilo a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas equipado con un agitador de hélice, un termopar, un condensador de reflujo, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno. A este matraz, a temperatura ambiente, se agregó 4,4'-DDS (31 g; 0,12 M) en porciones durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 120-180 minutos (hasta que se observó el consumo de 4,4'-DDS). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 h. Se agregó en porciones T-butilfenol (42 g; 0,27 M) durante 15 minutos con agitación energética. No se observó ningún exotermo. La mezcla de reacción se calentó, a continuación, a aproximadamente 90 °C (temperatura de baño de aceite 110 °C) y se controló el progreso de la reacción mediante TLC. Después de 8 horas, se interrumpió el calentamiento y la mezcla se trató del siguiente modo.

Procedimiento de tratamiento

Se agregaron 150 ml de metanol a la mezcla de reacción lo cual llevó a la precipitación del producto. El producto se filtró y secó con presión reducida. Se llevó a cabo el análisis de RMN y HPLC de la muestra. El peso de producto filtrado fue de 31 g (% de rendimiento = 0,55 %). El agua madre también contenía algo del producto.

30 Ejemplo 14

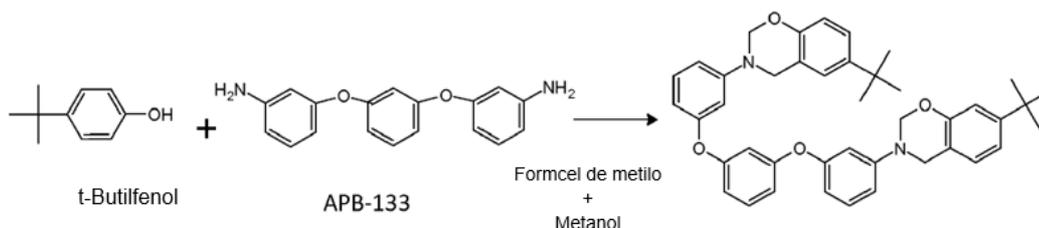
Reacción de 4,4'-DDS con formcel de metilo y aislamiento del intermediario de N-metoximetilo



Se agregaron 60 g de formcel de metilo a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 500 ml equipado con un agitador de hélice, un termopar, un condensador de reflujo, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno. El contenido se calentó a 50 °C con agitación. A este matraz, se agregaron 30 g de 4,4'-DDS en porciones durante 15 minutos. Se agregaron aproximadamente 80 ml de metanol durante el transcurso de la adición de 4,4'-DDS. La temperatura se aumentó a 60 °C y se mantuvo durante 2 horas. A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. A continuación, se dejó enfriar y se filtró el precipitado formado, se lavó con metanol y se secó para proporcionar 31,6 g de un producto, que se caracterizó mediante LCMS para consistir principalmente en derivado de N,N'-tetra(metoximetil)-4,4'-DDS. El filtrado se concentró para proporcionar otros 19,6 g del producto caracterizado mediante LCMS para que consistiera principalmente en N,N'- tetra(metoximetil)-4,4'-DDS y un componente secundario que contenía una unidad de CH₂ adicional en uno del grupo de metoximetilo.

Ejemplo 15:

Preparación de bis-benzoxazina a base de APB-133 a partir de formcel de metilo y t-butilfenol



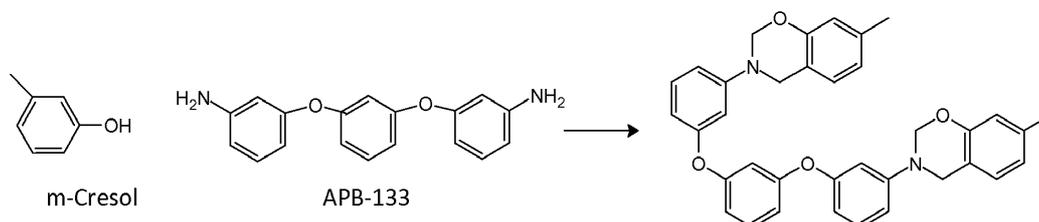
Se agregaron 60 g de formcel de metilo a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas equipado con un agitador de hélice, un termopar, un condensador de reflujo, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno. A este matraz, a temperatura ambiente, se agregaron 0,125 M de APB-133 [1,3'-Bis (3-aminofenoxi) benceno] (36,5 g) en porciones. Según aumenta la viscosidad de la mezcla en esta fase, se agregaron 150 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 120-180 minutos (hasta que se observó el consumo de APB mediante TLC). Se agregaron en porciones 42 g de t-butilfenol (0,27 M) durante 15 minutos con agitación enérgica. No se observó ningún exotermo. Se agregaron 100 ml adicionales de metanol. La mezcla de reacción se calentó, a continuación, a aproximadamente 90 °C (temperatura de baño de aceite 110 °C) y se controló el progreso de la reacción mediante TLC. A continuación, se retiraron 100 ml de metanol de la mezcla de reacción mediante el uso del aparato de Dean-Stark. Después de 6 horas, se interrumpió el calentamiento y la mezcla se trató usando el procedimiento estándar.

Procedimiento de tratamiento

La mezcla de reacción se tomó en un embudo de separación con 300 ml de diclorometano y 100 ml de metanol. A esta disolución, se agregaron 100 ml de agua seguido por la retirada de la capa superior. La capa inferior se trató con mezcla de metanol/agua tres veces. A continuación, la capa orgánica se lavó con una disolución de salmuera, se secó usando MgSO₄ y se filtró. Se retiró el diclorometano con presión reducida para proporcionar un líquido altamente viscoso de color naranja. El peso del producto formado fue de 65 g (% de rendimiento = 81 %), el cual se caracterizó mediante LCMS para que fuera la bis-benzoxazina basada en APB-133 deseada.

Ejemplo 16

Preparación de bis-benzoxazina a base de APB-133 a partir de formcel de metilo y m-cresol



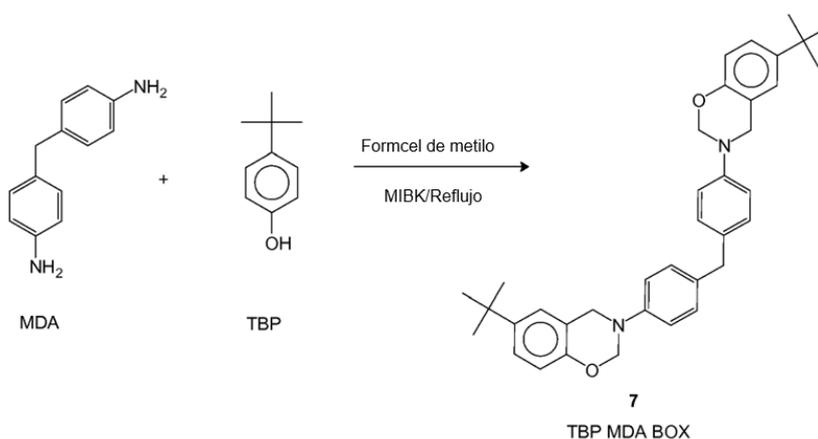
- Se agregaron 120 ml (~ 8 equivalentes) de formcel de metilo a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas equipado con un agitador de hélice, un termopar, un condensador de reflujo, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno. Se calentó previamente formcel de metilo a 50 °C antes de añadir 73 g (0,25 M) de APB-133 en porciones. La mezcla se agitó a 50 °C durante aproximadamente 120 minutos (hasta que se observó el consumo de APB mediante TLC). Se agregaron a gotas 58,4 g de m-cresol (0,54 M) durante 15 minutos con agitación enérgica. La mezcla de reacción se calentó, a continuación, a aproximadamente 90 °C (temperatura de baño de aceite 110 °C) y se controló el progreso de la reacción mediante TLC. Después de 6 horas, se interrumpió el calentamiento y la mezcla se trató usando procedimiento estándar.

Procedimiento de tratamiento

- 10 La mezcla de reacción se tomó en un embudo de separación con 300 ml de diclorometano y 100 ml de metanol, a esta disolución se agregaron 100 ml de agua seguido por la retiración de la capa superior. La capa inferior se trató con mezcla de metanol/agua tres veces. A continuación, la capa orgánica se lavó con una disolución de salmuera y se secó al vacío. El peso del producto formado fue de 160 g.

Ejemplo 17:

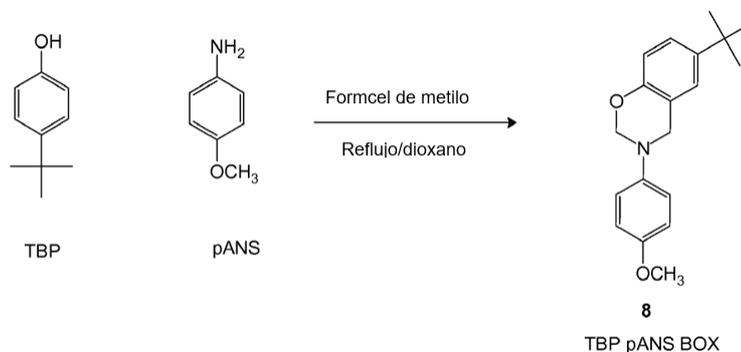
- 15 *Síntesis de bis-benzoxazina a base de metilendiamina (MDA) mediante el uso de formcel de metilo y t-butilfenol*



- Se agregaron 160 ml (8,0 equivalentes) de formcel de metilo a un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 1 l equipado con un agitador de hélice, condensador de reflujo, trampa de Dean-Stark, termopar y entrada de N₂, y se calentó hasta 50 °C. A esta disolución, se agregaron 74,8 g (1,0 equivalente) de 4,4'-metilendianilina (MDA) en porciones de 8,0 g mediante un embudo de polvos con agitación constante. Se agregaron 50 ml de MIBK como un codisolvente. La reacción se calentó a 50 °C durante 10 horas hasta que desapareció la mancha de MDA en el TLC. Se tomó una muestra y se analizó mediante LCMS. La LCMS confirmó la formación de intermediario de N-metoximetilo. A continuación, se agregaron 119,1 g (2,1 equivalentes) de t-butilfenol (TBP) a la reacción en lotes y se sometió a reflujo durante 6 horas mientras se removía continuamente la mezcla de metanol/agua/MIBK mediante la trampa de Dean-Stark. La formación de producto se controló mediante TLC y se confirmó mediante LCMS. El producto se aisló para proporcionar 198 g (99 % de rendimiento) precipitándose en metanol.

Ejemplo 18

Síntesis de benzoxazina monofuncional mediante el uso de formcel de metilo



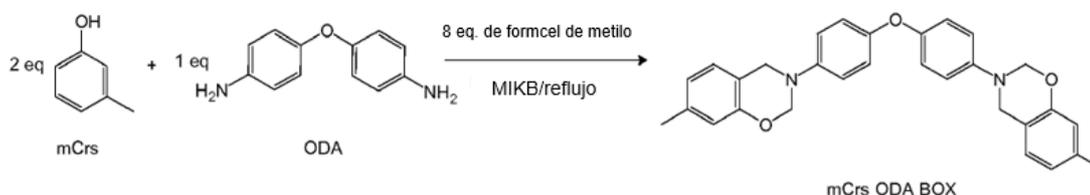
;

TBP pANS BOX

Se agregaron 89,0 ml (4,0 equivalentes) de formcel de metilo a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 500 ml equipado con un agitador de hélice, un termopar, un condensador de reflujo, una trampa de Dean-Stark y una entrada de N₂, a temperatura ambiente. A este matraz, se agregaron 50,0 g (1,0 equivalente) de para-anisidina en porciones de aproximadamente 10 g durante 10-15 minutos. Se observó un exotermo (19°C→37°C) cuando se añadió para-anisidina y el color de la mezcla de reacción se volvió de un color verde aceituna. La reacción se calentó a 50 °C durante 5 horas. En este punto, se tomó una muestra y se analizó mediante LCMS. La LCMS confirmó la formación de intermediario de N-metoximetilo. A esta mezcla, se agregaron en lotes 61,0 g (1,0 equivalente) de terc-butilfenol (TBP). La reacción se volvió de un color vino cuando se añadió TBP y, a continuación, se empezó a formar un precipitado de color blanco. La reacción se sometió a reflujo durante 3 horas; se retiraron aproximadamente 35 ml de MeOH/agua mediante la trampa de Dean-Stark. Se agregaron 100 ml de MIBK a la reacción y se sometió a reflujo durante 3 horas. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregaron aproximadamente 100 ml de MeOH para obtener el producto como un precipitado de color blanco. Se filtró y lavó con metanol frío 3-4 veces y se secó al vacío. La estructura del producto se confirmó mediante RMN y LCMS.

15 Ejemplo 19

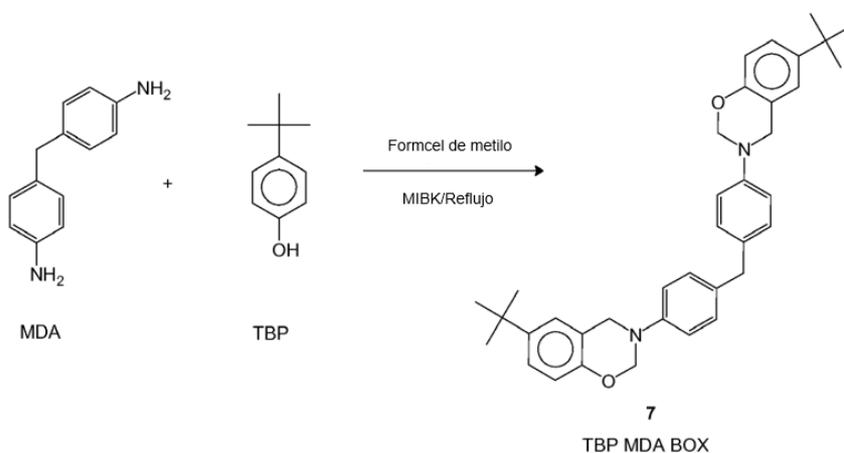
Síntesis de bis-benzoxazina mediante el uso de formcel de metilo



Se agregaron 114 ml de formcel de metilo a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 1 l equipado con un agitador de hélice, un termopar, un condensador de reflujo, una trampa de Dean-Stark y una entrada de N₂, a temperatura ambiente. A este matraz, se agregaron 52,1 g (1,0 equivalente) de 4,4'-oxidianilina (ODA) en porciones de aproximadamente 10 g durante 10-15 minutos. La reacción se calentó a 50 °C durante 5 horas. En este punto, se tomó una muestra y se analizó mediante LCMS. Los datos de LCMS confirmaron la formación de intermediario de N-metoximetilo. En esta mezcla, se agregaron 56,3 g (2,0 equivalentes) de *m*-cresol mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a reflujo. La retirada de 10 ml de destilado de MeOH/agua mediante el aparato de Dean-Stark llevó a la formación del sólido de color blanco. Se agregaron 200 ml de MIBK a la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante un total de 6 horas mientras se retiraba más destilado mediante el uso de la trampa de Dean-Stark. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La adición de aproximadamente 100 ml de MeOH proporcionó un precipitado de color blanco, el cual se filtró y lavó con metanol frío 3-4 veces y se secó al vacío. La estructura del producto de bis-benzoxazina se confirmó mediante RMN y LCMS.

Ejemplo 20

*Síntesis de bis-benzoxazina a base de metilendiamina (MDA) mediante el uso de formcel de metilo y *t*-butilfenol*



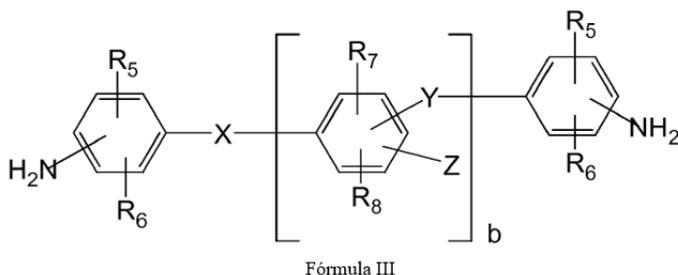
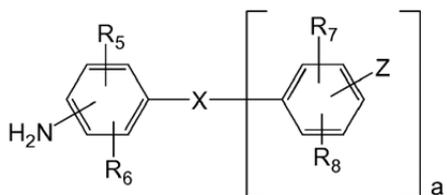
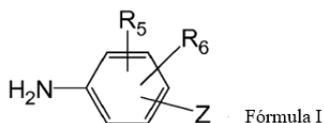
5 Se agregaron 160 ml (8,0 equivalentes) de formcel de metilo a un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 1 l equipado con un agitador de hélice, condensador de reflujo, trampa de Dean-Stark, termopar y entrada de N₂, y se calentó hasta 50 °C. A esta disolución, se agregaron 74,8 g (1,0 equivalente) de 4,4'-metilenedianilina (MDA) en porciones de 8,0 g mediante un embudo de polvos con agitación constante. Se agregaron 50 ml de MINK como un codisolvente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 10 horas hasta que desapareció la mancha de MDA en el TLC. Se tomó una muestra y se analizó mediante LCMS. La LCMS confirmó la formación de intermediario de N-metoximetilo. A continuación, se agregaron 119,1 g (2,1 equivalentes) de *t*-butilfenol (TBP) a la mezcla de reacción en lotes y se sometió a reflujo durante 6 horas mientras se removía continuamente la mezcla de metanol/agua/MIBK mediante la trampa de Dean-Stark. La formación de producto se controló mediante TLC y se confirmó mediante LCMS. El producto se aisló para proporcionar 198 g (99 % de rendimiento) precipitándose en metanol.

15 Los intervalos desvelados en la presente memoria son inclusivos e independientemente combinables y es inclusivo de todos los puntos extremo y todos los valores intermedios dentro de los intervalos. Por ejemplo, el intervalo de " 1 % a 10 %" incluye 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 % así como valores intermedios tales como 1,1%, 1,2%, 1,3%, etc.

20 A pesar de que se describen diversas realizaciones en el presente documento, se apreciará a partir de la memoria descriptiva que los expertos en la técnica pueden realizar diversas combinaciones de elementos, variaciones de realizaciones descritas en el presente documento y se encuentran dentro del alcance de la presente descripción. Además, se pueden realizar muchas modificaciones para adaptarse a una situación o material en particular a las enseñanzas de las realizaciones descritas en el presente documento sin alejarse del alcance esencial del mismo. Por lo tanto, se prevé que la invención reivindicada no quede limitada a las realizaciones particulares que se describen en el presente documento, sino que la invención reivindicada incluirá todas las realizaciones que estén comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

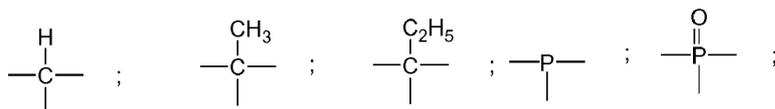
REIVINDICACIONES

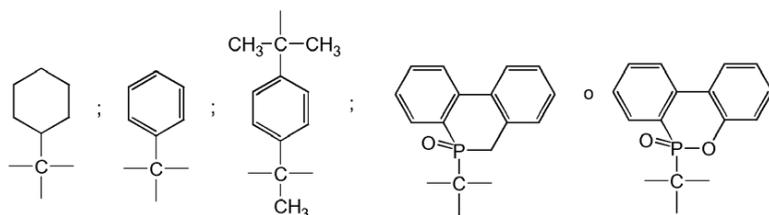
1. Un proceso para producir uno o más compuesto(s) de benzoxazina que comprende hacer reaccionar una amina aromática que contiene al menos un grupo amino primario con formcel de alquilo y al menos un compuesto fenólico, que contiene al menos un hidrógeno en una posición *orto* con respecto a un grupo -OH, en donde el formcel de alquilo comprende ROCH₂OH, donde R se selecciona de grupo hidrocarbilo C1-C12 de cadena lineal, cadena ramificada, acíclico o cíclico, saturado o insaturado, preferentemente, R = grupo alquilo C1-C4.
2. El proceso de la reivindicación 1, en donde la amina aromática contiene al menos 2 grupos amino primarios.
3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, en donde la amina aromática se selecciona de estructuras representadas por las Fórmulas I, II y III:



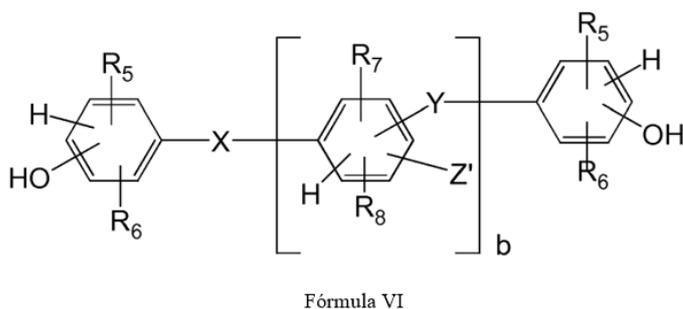
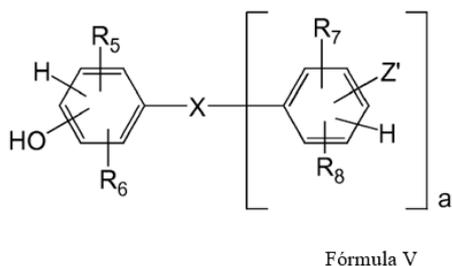
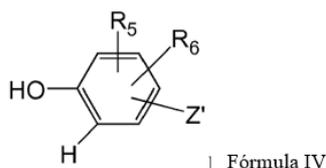
en donde a = 1 o 2; y b = 0-50;

- 15 en la Fórmula III, X e Y son grupos de enlace que se seleccionan independientemente de un enlace directo, O, S, SO₂, P=O, (Ph)P=O, OP(=O)O, C=O, alquileno sustituido o no sustituido, alquilideno sustituido o no sustituido, oxoalquileno, grupo cicloalifático o aromático sustituido o no sustituido, donde Ph es fenilo; Z es H o NH₂; R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno, alquino o alcoxi de átomos de carbono C1 a C20, carboxilo, ciano, arilo, aralquilo o grupo ariloxi y, opcionalmente, R₅ y R₆ tomados juntos y/o R₇ y R₈ tomados juntos que son una parte de un anillo carbocíclico fusionado saturado o insaturado, que contiene opcionalmente átomos O, N o S en el anillo;
- 20 en la Fórmula II, cuando a = 1, X es como se define para la Fórmula III y cuando a = 2, X es uno de los siguientes:





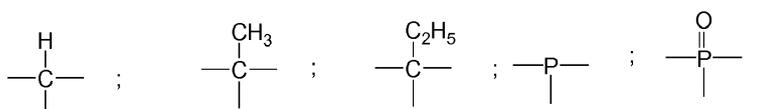
4. El proceso de la reivindicación 1 o 2 o 3, en donde el fenol se selecciona de estructuras representadas por las siguientes Fórmulas IV, V y VI:

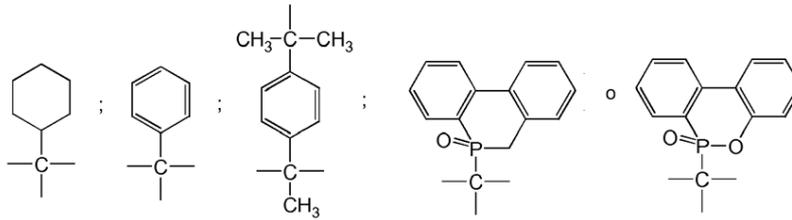


5 en donde a = 1 o 2; y b = 0-50;

10 en la Fórmula VI, X e Y son grupos de enlace que se seleccionan independientemente de un enlace directo, O, S, SO₂, P=O, (Ph)P=O, OP(=O)O, C=O, alquileo sustituido o no sustituido, alquilideno sustituido o no sustituido, oxoalquileo, grupo cicloalifático o aromático sustituido o no sustituido, donde Ph es fenilo; Z es H u OH; R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales y/o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenido, alquinilo o alcoxi de átomos de carbono C1 a C20, carboxilo, ciano, arilo, aralquilo o grupo ariloxi y, opcionalmente, cuando R₅ y R₆ y/o R₇ y R₈ tomados juntos que son una parte de un anillo carbocíclico fusionado saturado o insaturado, que contiene opcionalmente átomos O, N o S en el anillo, con la condición de que cada OH fenólico tiene al menos un hidrógeno *orto* en el anillo aromático;

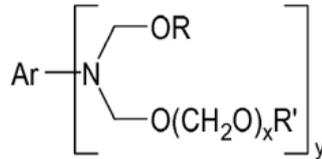
15 en la Fórmula V, cuando a = 1, X es como se define para la Fórmula VI, y cuando a = 2, X es uno de los siguientes:





5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende (i) hacer reaccionar la amina aromática con formcel de alquilo para generar un intermediario de alcoximetilo y, a continuación, (ii) hacer reaccionar adicionalmente el intermediario de alcoximetilo con el compuesto fenólico para formar un producto de reacción que comprende el compuesto de benzoxazina

en donde el intermediario de alcoximetilo se representa por la Fórmula VII:



Fórmula VII

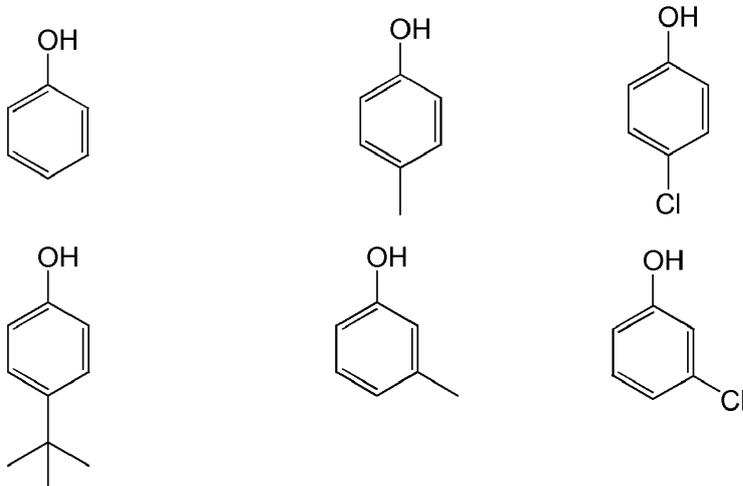
- 10 donde $x = 0-10$ e $y = 1-10$; preferentemente $x = 0-5$ e $y = 1-5$; más preferentemente, $x = 0-2$ e $y = 1-3$; $\text{R}' = \text{H}$ o R ; $\text{R} =$ grupo C1-C12 de cadena lineal, cadena ramificada, acíclico o cíclico, saturado o insaturado; y Ar es la parte del resto aromático de la amina de las Fórmulas I, II o III.

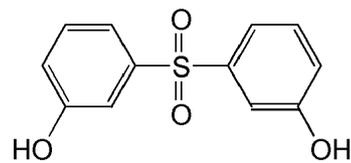
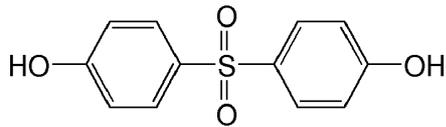
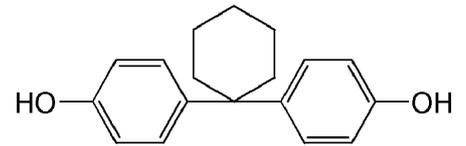
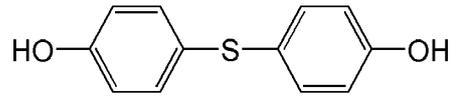
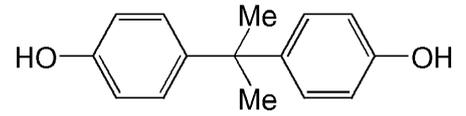
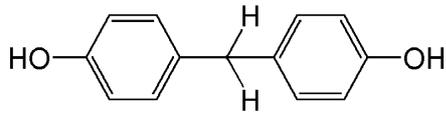
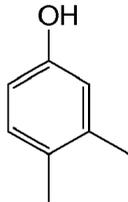
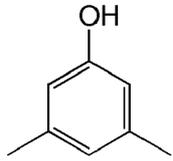
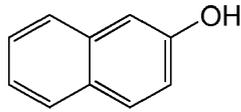
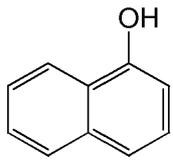
- 15 6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la reacción de la reacción se lleva a cabo mezclando la amina aromática, el formcel de alquilo y el compuesto fenólico y, a continuación, calentando la mezcla resultante.

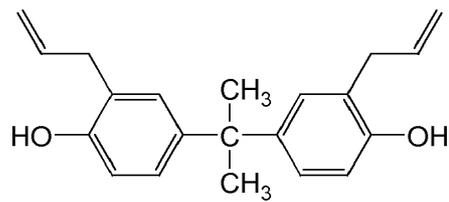
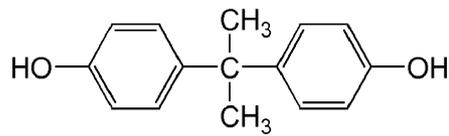
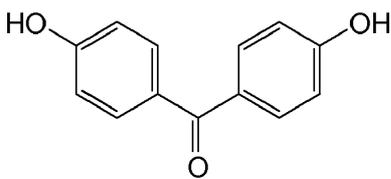
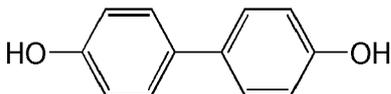
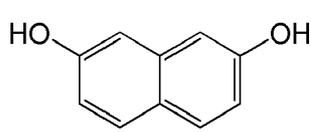
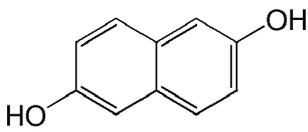
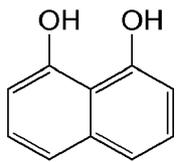
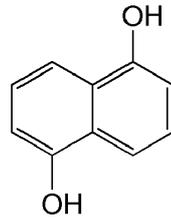
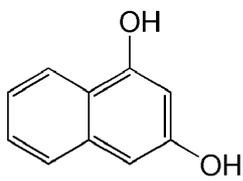
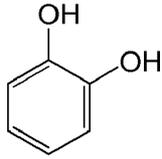
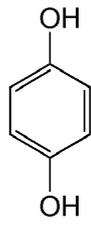
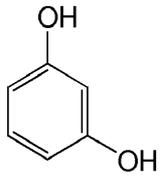
7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el formcel de alquilo es formcel de metilo o formcel de butilo.

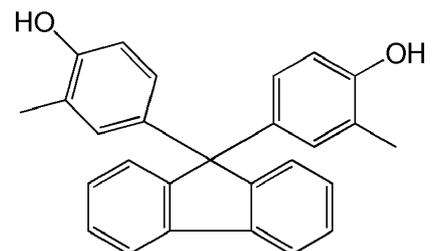
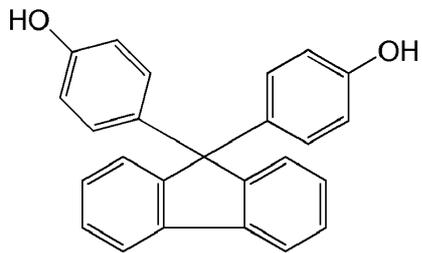
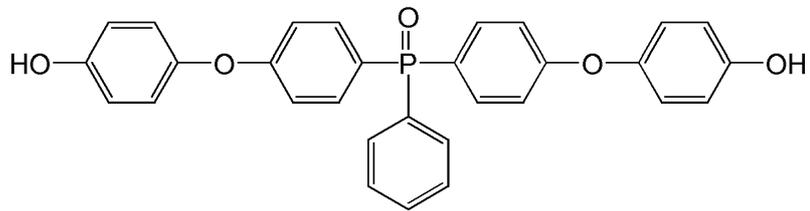
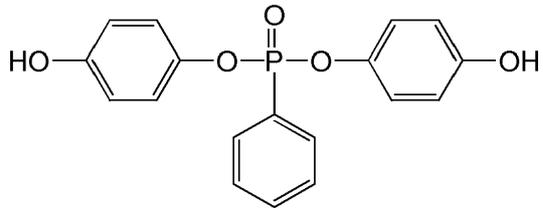
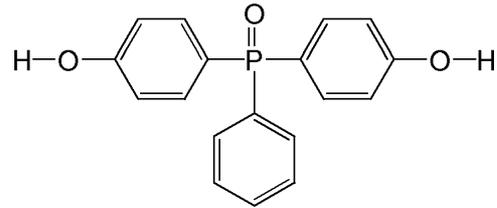
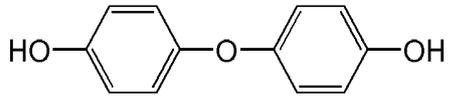
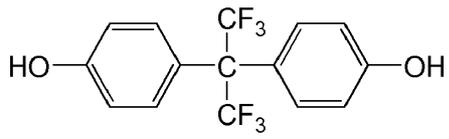
8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto de fenol se selecciona de:

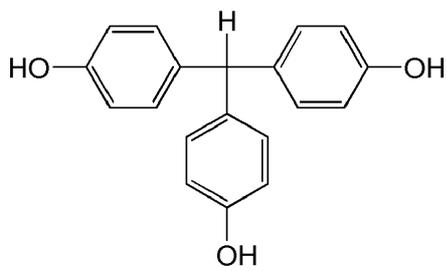
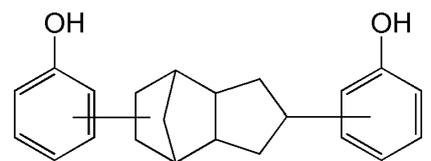
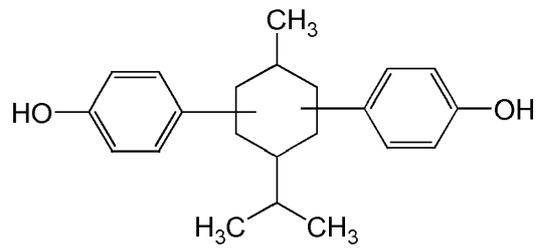
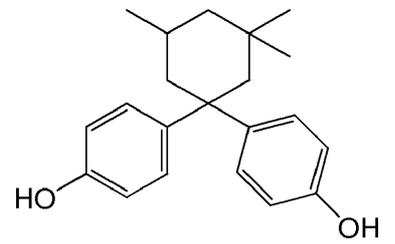
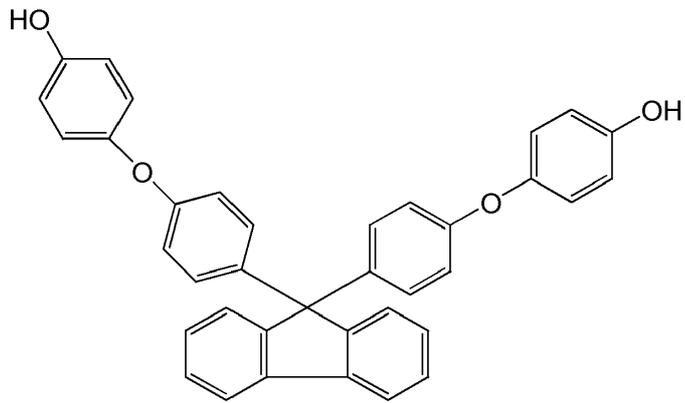
20

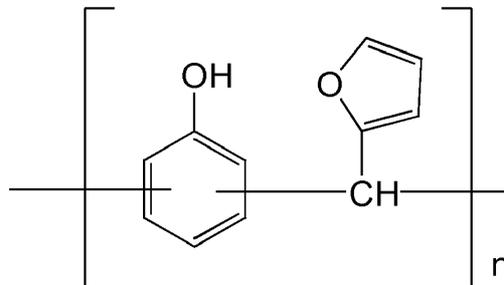
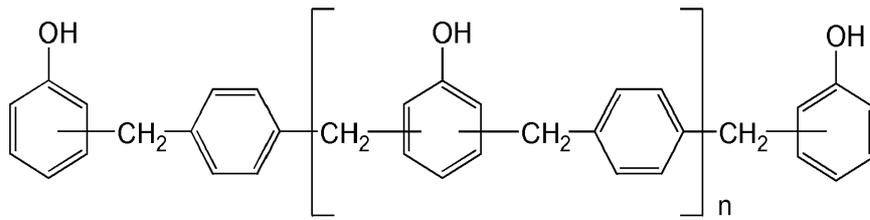
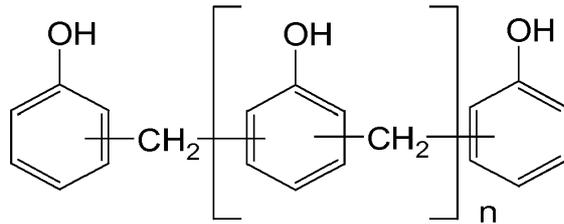
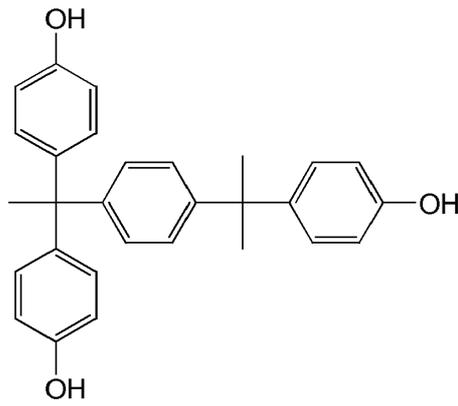
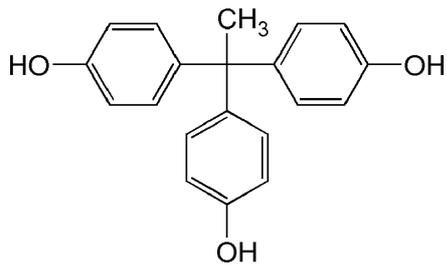


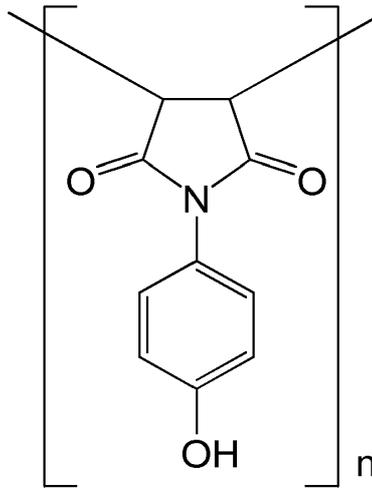






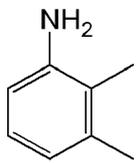
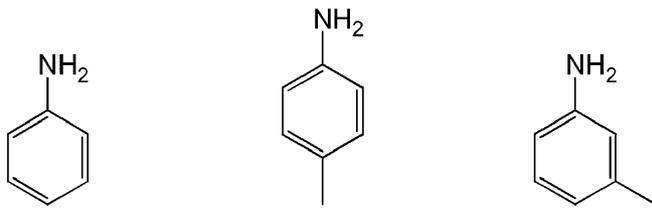




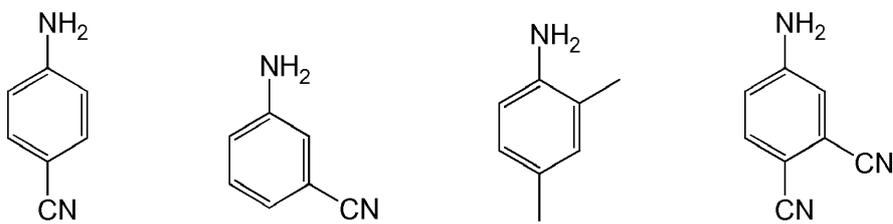
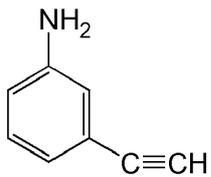
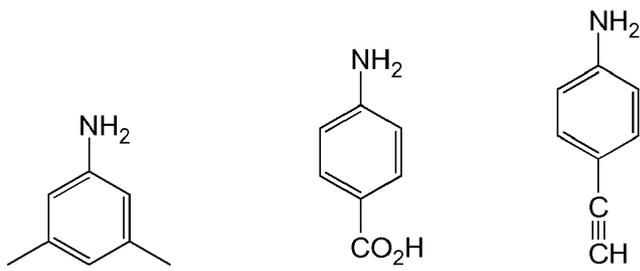


donde $n = 1-50$.

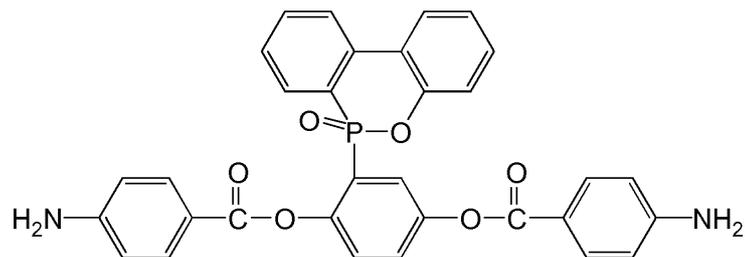
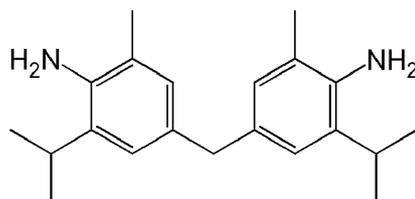
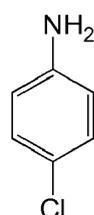
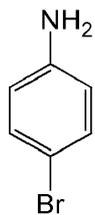
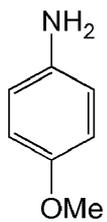
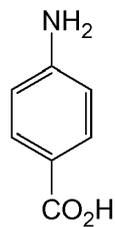
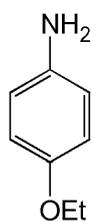
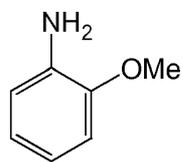
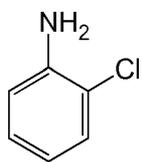
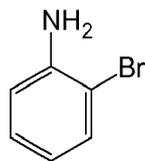
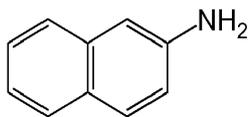
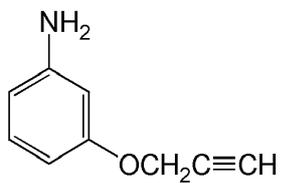
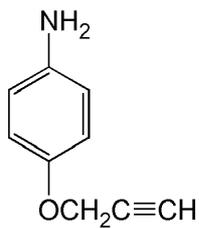
5 9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto de amina se selecciona de:

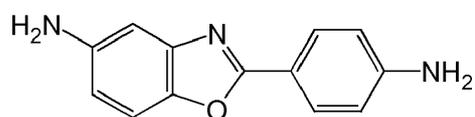
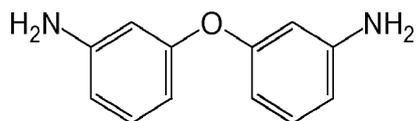
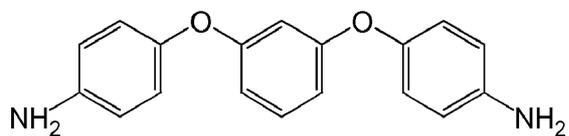
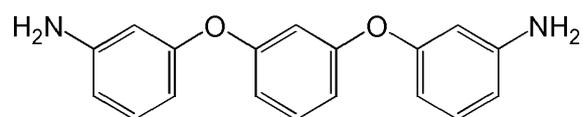
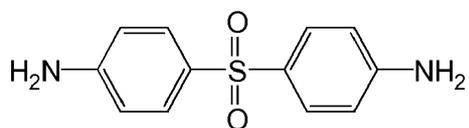
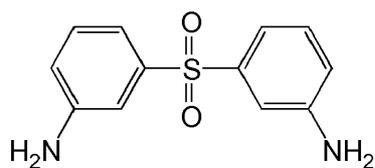
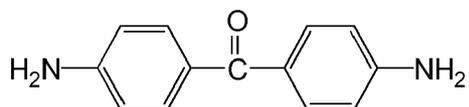
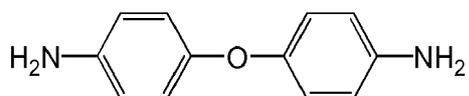
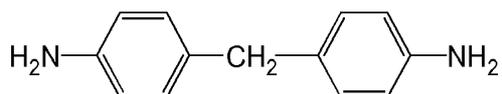
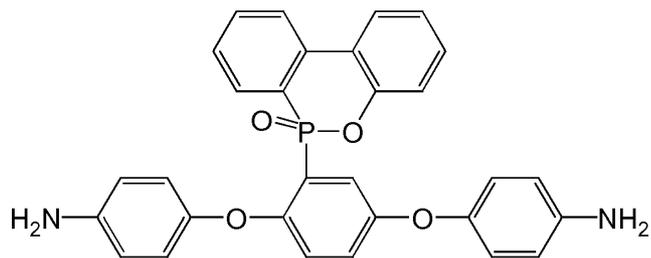


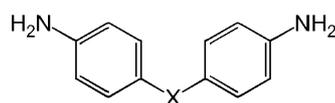
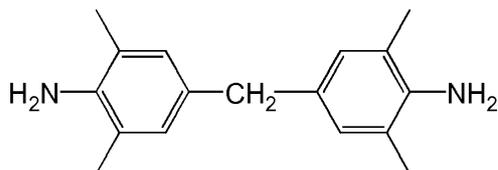
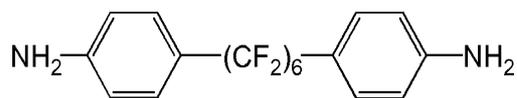
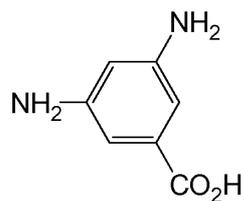
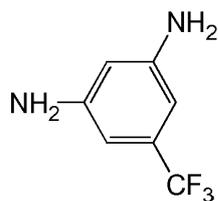
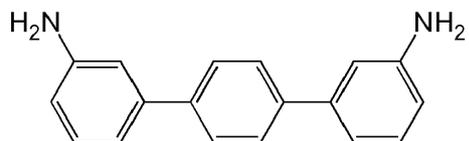
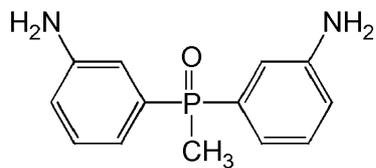
10



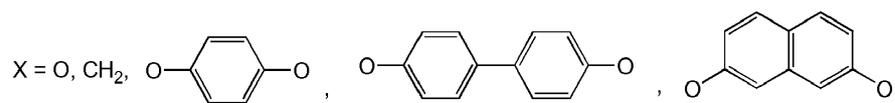
15



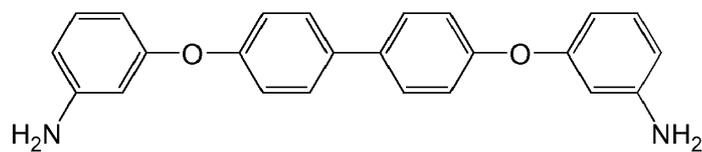
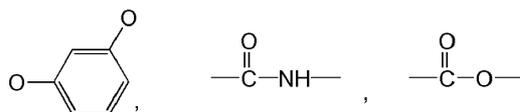
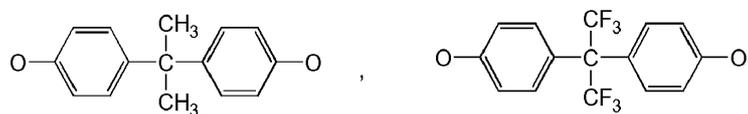


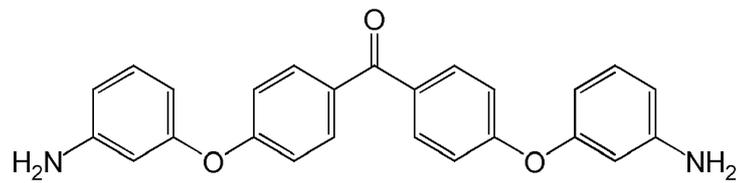
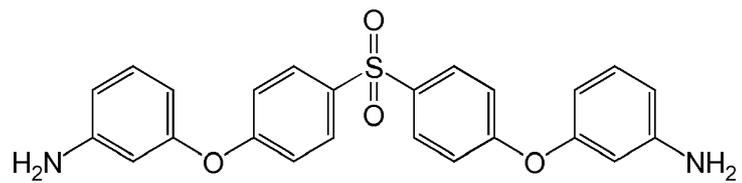
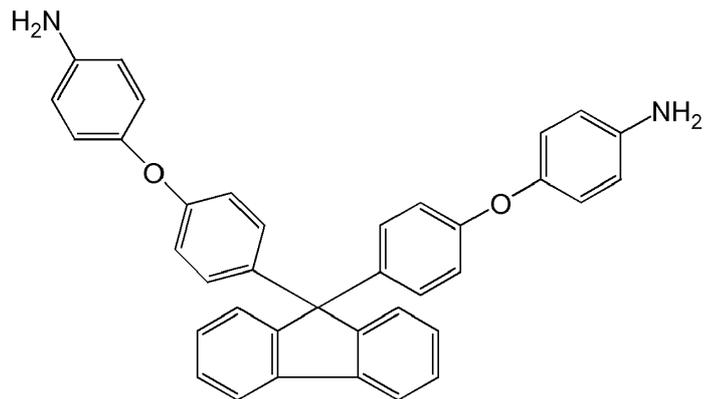
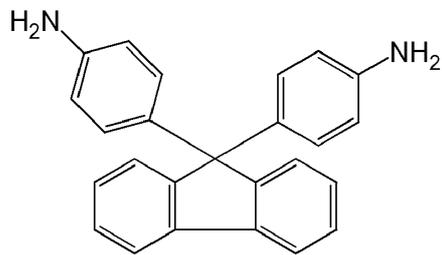
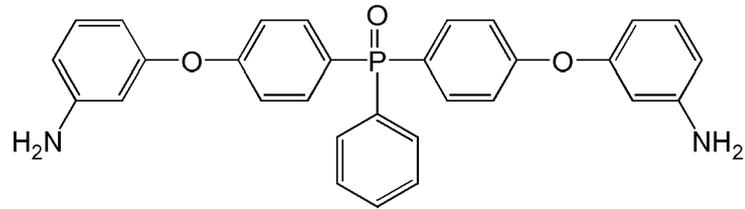
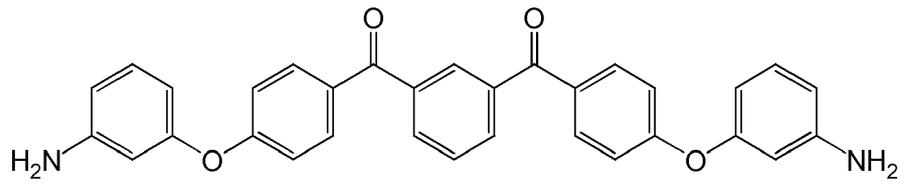


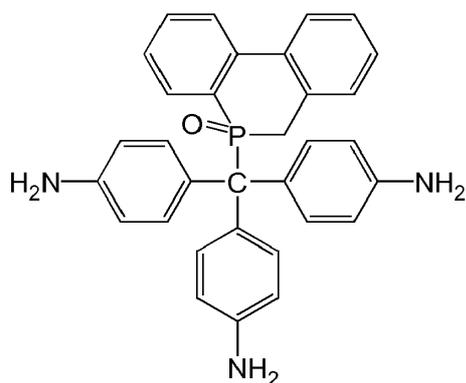
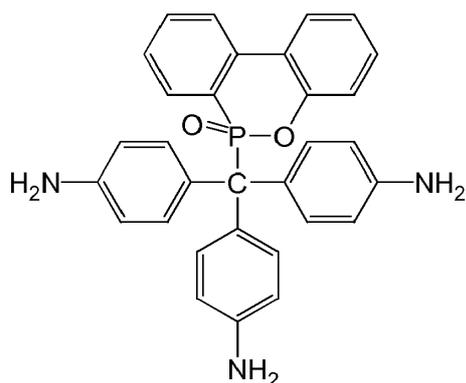
1



1







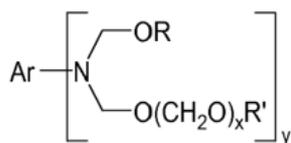
5 10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde las cantidades relativas de amina aromática, formcel de alquilo y fenol son tales que, para cada mol de amina aromática, hay aproximadamente de 1,5 a aproximadamente 20 moles, o aproximadamente de 2 a aproximadamente 20 moles, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 moles formcel de alquilo y aproximadamente de 0,8 a aproximadamente 1,25 moles de fenol monohídrico o aproximadamente de 0,4 a aproximadamente 0,625 moles de un fenol dihídrico (o bisfenol).

10 11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5, 7 a 10, en donde la reacción del compuesto intermediario de alcoximetilo con el fenol se lleva a cabo en un proceso discontinuo o un proceso continuo.

15 12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de: alcoholes, cetona dialquílica, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, éteres de dialquilo, éteres cíclicos y combinaciones de los mismos.

13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de: metanol, metil etil cetona, metil isobutil cetona, ciclohexanona, dioxano, tetrahidrofurano, n-heptano, n-octano, tolueno o xilenos.

20 14. Un proceso de síntesis que comprende hacer reaccionar una amina aromática con un formcel de alquilo ROCH₂OH durante un tiempo suficiente para el consumo de la amina aromática para formar un compuesto intermediario de alcoximetilo o una mezcla de compuestos intermediarios de alcoximetilo, en donde el intermediario de alcoximetilo se representa por la Fórmula VII:

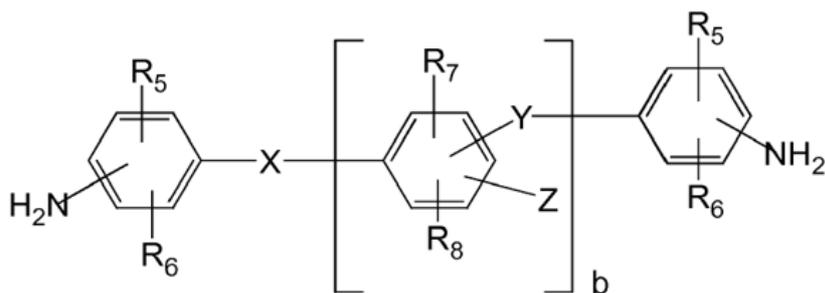
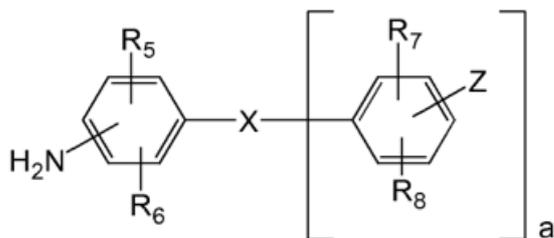
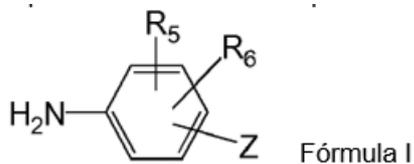


Fórmula VII

25 donde x = 0-10 e y = 1-10; preferentemente x = 0-5 e y = 1-5; más preferentemente, x = 0-2 e y = 1-3; R' = H o R; R = grupo C1-C12 de cadena lineal, cadena ramificada, acíclico o cíclico, saturado o insaturado; y Ar es la parte del resto aromático de la amina de las Fórmulas I, II o III.

15. El proceso de síntesis de la reivindicación 14, en donde

la amina aromática se selecciona de estructuras representadas por las Fórmulas I, II y III:

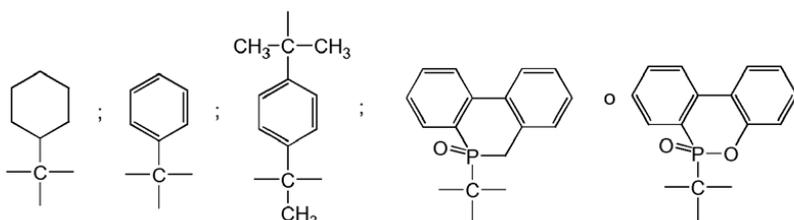
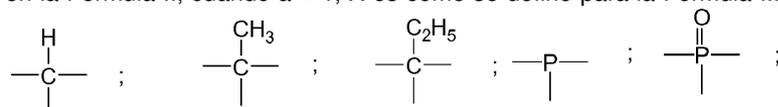


5

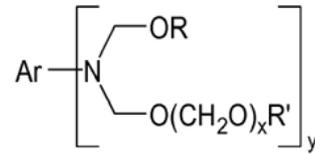
en donde a = 1 o 2; y b = 0-50;

en la Fórmula III, X e Y son grupos de enlace que se seleccionan independientemente de un enlace directo, O, S, SO₂, P=O, (Ph)P=O, OP(=O)O, C=O, alquileo sustituido o no sustituido, alquilideno sustituido o no sustituido, oxoalquileo, grupo cicloalifático o aromático sustituido o no sustituido, donde Ph es fenilo; Z es H o NH₂; R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueniilo, alquinilo o alcoxi de átomos de carbono C1 a C20, carboxilo, ciano, arilo, aralquilo o grupo ariloxi y, opcionalmente, R₅ y R₆ tomados juntos y/o R₇ y R₈ tomados juntos que son una parte de un anillo carbocíclico fusionado saturado o insaturado, que contiene opcionalmente átomos O, N o S en el anillo;

en la Fórmula II, cuando a = 1, X es como se define para la Fórmula III y cuando a = 2, X es uno de los siguientes:

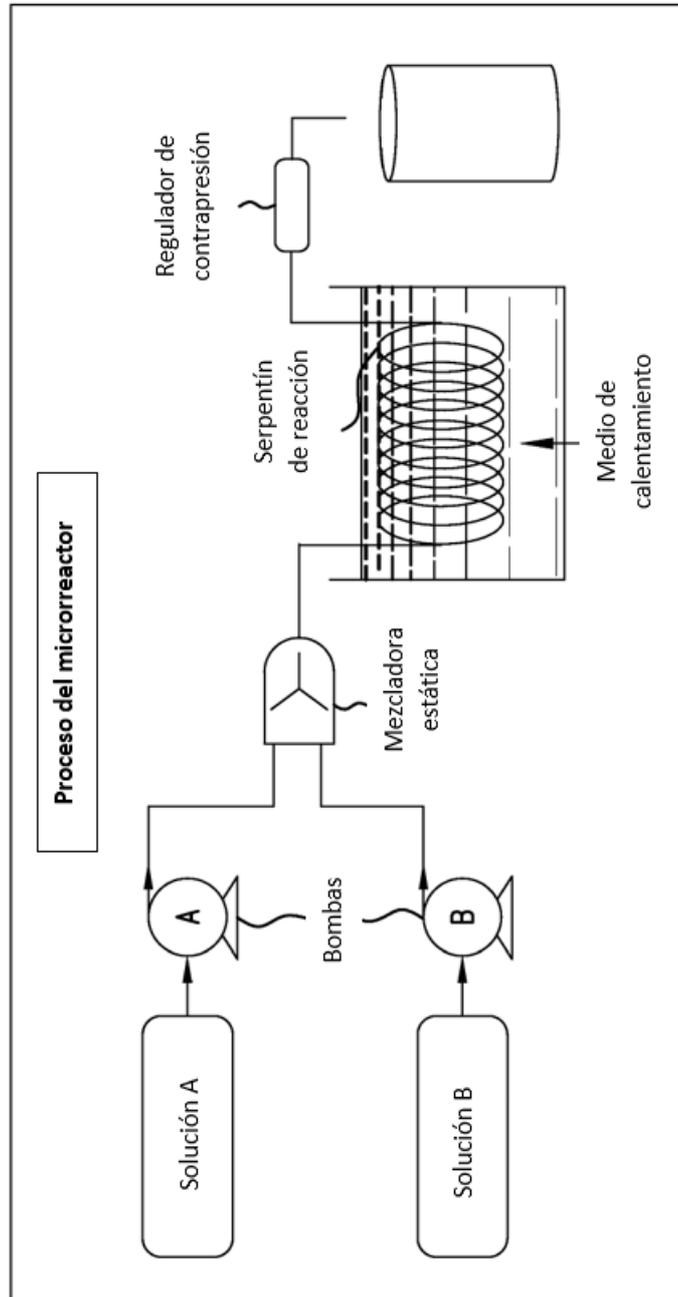


el compuesto intermediario de alcoximetilo se representa por la siguiente fórmula:



Fórmula VII

- 5 donde $x = 0-10$ e $y = 1-10$; preferentemente $x = 0-5$ e $y = 1-5$; más preferentemente, $x = 0-2$ e $y = 1-3$; $R' = H$ o R ; $R =$ grupo C1-C12 de cadena lineal, cadena ramificada, acíclico o cíclico, saturado o insaturado; y Ar es la parte del resto aromático de la amina de las Fórmulas I, II o III.



FIGURA