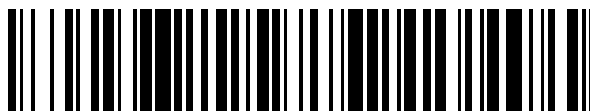


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 073**

51 Int. Cl.:

C07D 201/04 (2006.01)

C07D 201/06 (2006.01)

C01B 21/14 (2006.01)

B01D 3/36 (2006.01)

C01G 9/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2015 PCT/IB2015/054222**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16156932**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2015 E 15731711 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3277664**

54 Título: **Procedimiento eficaz para la síntesis de amidas cíclicas**

30 Prioridad:

02.04.2015 IN 1410MU2015

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

28.04.2020

73 Titular/es:

**ANTHEA AROMATICS PRIVATE LIMITED
(100.0%)
R-81/82 TTC Industrial Area, Rabale Midc
Navi Mumbai, Maharashtra 400701, IN**

72 Inventor/es:

**MOHAPATRA, MANOJ KUMAR;
BENDAPUDI, RAMAMOHANRAO;
MENACHERRY, PAUL VINCENT y
PAUL, VINCENT**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 757 073 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento eficaz para la síntesis de amidas cíclicas

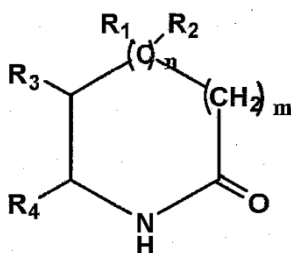
Campo de la tecnología

5 En la presente memoria se divulga un procedimiento eficaz, económico, industrialmente ventajoso y directo para la síntesis de amidas cíclicas, también denominadas lactamas, en forma sustancialmente pura y rendimiento elevado, a partir de las correspondientes cetonas cíclicas y de una sal de hidroxilamonio, usando una combinación de óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero y una base.

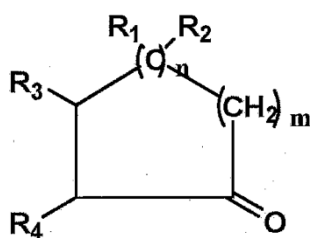
10 En la presente memoria, se define procedimiento químico directo como una secuencia de reacciones que se llevan a cabo *in situ*, con un uso mínimo de disolventes, y que no requiere aislamiento ni/o purificación en etapas intermedias, para dar el producto deseado en forma sustancialmente pura y rendimiento elevado.

15 La presente invención versa sobre un procedimiento para producir amidas cíclicas, también denominadas lactamas. Las lactamas son una clase de compuestos útiles como materias primas y/o compuestos intermedios para fármacos, productos agroquímicos, colorantes y poliamidas. Un uso importante de las lactamas es como monómero en la fabricación de poliamidas. El procedimiento de la presente invención versa sobre un procedimiento directo para producir una amida cíclica/lactama en el que se produce un compuesto amídico de mayor calidad sin generar subproductos por la reacción de transposición *in situ* de una oxima formada a partir de la correspondiente cetona.

La presente invención versa sobre un procedimiento para la preparación de amidas cíclicas/lactamas de Fórmula (I) obtenidas a partir del correspondiente compuesto de Fórmula II.



Fórmula I



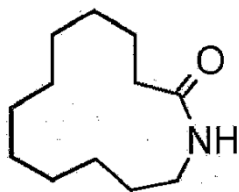
Fórmula II

20 en las que n y m se seleccionan independientemente cada una entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 y la suma de $n + m$ es al menos 2, y los compuestos de Fórmulas I y II tienen sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 ,

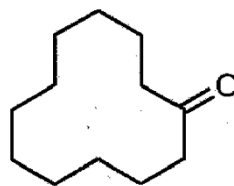
en las que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, aralquilo y heterociclo aromático o no aromático, o

25 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 pueden combinarse entre sí para formar un resto de cicloalquilo o cicloarilo sustituido o insustituido, incluyendo restos bicíclicos o heterocíclicos.

30 Cuando R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son H, n es 1 y m es 8 (la suma de n y m es 9), entonces el compuesto de Fórmula I representa lauro lactama, que está representada por el compuesto de Fórmula III, y dicha lactama es particularmente útil como monómero para poliamidas que presentan una flexibilidad, una resistencia a los disolventes y una resistencia al agua excelentes, y es una materia prima clave para el nailon 12. Dicho compuesto de Fórmula III se prepara usando ciclododecanona de Fórmula IV como material de partida.



Fórmula III



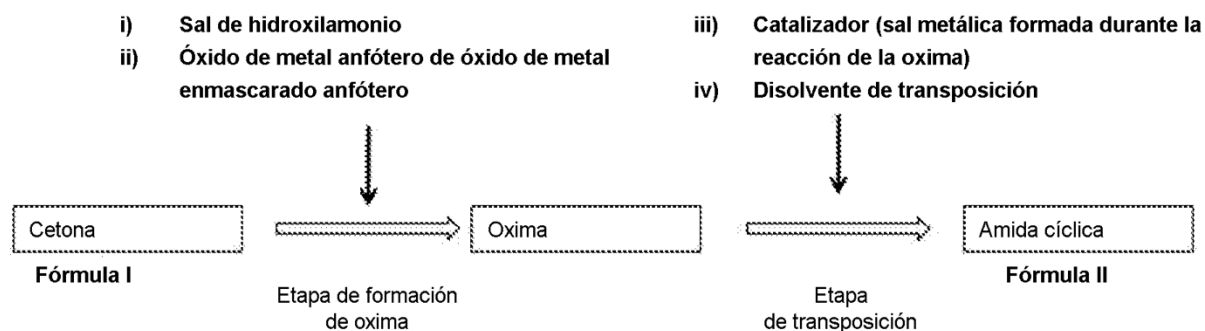
Fórmula IV

El procedimiento divulgado en la presente memoria requiere un mínimo uso de disolventes, y no requiere aislamiento/purificación en una etapa intermedia, minimizando así las operaciones unitarias y las pérdidas por manipulación durante operaciones a escala industrial. Además, en estas condiciones simplificadas de procesamiento, el producto se obtiene con rendimientos elevados y elevada pureza.

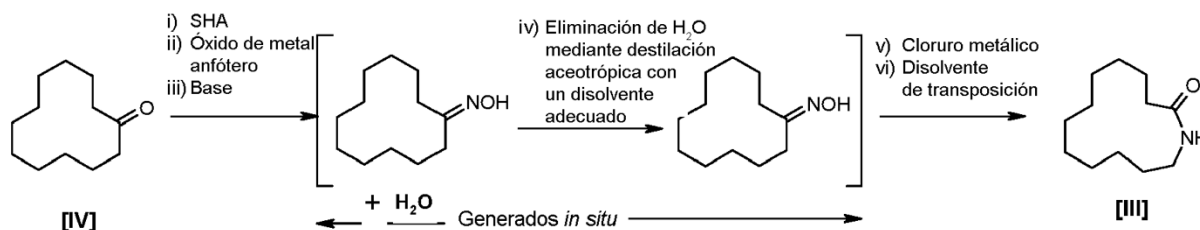
- 5 El método de la invención se caracteriza por el hecho de que la cetona cíclica de Fórmula II es puesta en contacto con sal de hidroxilamonio en presencia de un óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero y una base, dando lugar a la formación de una oxima como compuesto intermedio (que no requiere aislamiento ni/o purificación), con la formación simultánea de la correspondiente sal metálica como subproducto, que cataliza adicionalmente la transposición de Beckmann de la oxima, formando la correspondiente amida cíclica/lactama de Fórmula I en la etapa subsiguiente de reacción *in situ* del proceso químico. La característica más destacada de la invención es el uso de un óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero en combinación con una base, lo que no solo aumenta el rendimiento en la transformación al compuesto intermedio de oxima, sino que también el óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero es convertido *in situ* en la correspondiente sal metálica, que cataliza la etapa subsiguiente de la síntesis para formar la lactama, lo que se denomina reacción de transposición.

En particular, la presente invención versa sobre un procedimiento para crear la lauro-lactama de Fórmula III, útil como material de partida para el nylon 12, por transposición de Beckmann de ciclododecanona oxima formada *in situ* poniendo en contacto ciclododecanona de Fórmula IV con clorhidrato de hidroxilamina, usando una combinación de óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero y una base.

- 20 El procedimiento de la invención se entiende de forma óptima considerando la presentación esquemática general mostrada a continuación:



El procedimiento de la invención se ilustra adicionalmente considerando la preparación de lauro-lactama como ejemplo específico dada a continuación:



En el que

- 25 i) La SHA (sal de hidroxilamonio) es clorhidrato de hidroxilamina

- ii) El óxido de metal anfótero es óxido de cinc
- iii) La base es carbonato sódico
- 5 iv) El disolvente adecuado para la destilación aceotrópica es tolueno
- v) El cloruro metálico es cloruro de cinc formado como subproducto
- vi) El disolvente de transposición es acetonitrilo
- 10 Para facilitar la reacción de transposición de Beckmann es preciso eliminar el agua formada como subproducto durante la formación del compuesto intermedio de oxima. Esto se consigue fácilmente por destilación aceotrópica usando un disolvente apropiado, antes de proceder a dicha transposición.

Antecedentes de la invención

- 15 En la técnica anterior hay diversos procedimientos químicos divulgados para la síntesis de dichas amidas cíclicas, también denominadas lactamas, de Fórmula I.

J. Chem. Soc., Chem. Communication, 1995, 1101-1101 da a conocer la reacción de hidroxilamina-O-ácido sulfónico con cetonas alicíclicas sobre SiO_2 y sin disolvente alguno bajo irradiación de microondas, dando una sal de aminoácido, que se cicla con alto rendimiento en la correspondiente lactama después de su extracción en un medio básico.

- 20 El documento WO/2009/153470 da a conocer un procedimiento para preparar lactamas en el que se lleva a cabo la fotonitrosación de un cicloalcano usando cloruro de nitrosilo (NOCl). Según la invención, dicha fotonitrosación se lleva a cabo por medio de LED que emiten una luz monocromática. El procedimiento según la invención también incluye una etapa que comprende la transposición de Beckmann/descoloración del clorhidrato de oxima generado durante dicha fotonitrosación, preferiblemente llevada a cabo en un micro reactor de vidrio. El inconveniente asociado con este procedimiento es el uso de luz monocromática, que hace difícil proceder a gran escala y, por lo tanto, limita la comercialización del procedimiento.

- 30 El documento US4054562 da a conocer un procedimiento para fabricar una lactama que incluye la transposición de una cicloalcanona-oxima con ácido sulfúrico para formar la lactama, neutralizando la mezcla de transposición con amoniaco para formar sulfato amónico, y separando la lactama y el sulfato amónico. La mejora comprende el reciclado de los subproductos que se generan durante la reacción. Sin embargo, un inconveniente fundamental de este procedimiento está en las altas temperaturas requeridas, en el intervalo de $240^\circ - 1250^\circ\text{C}$ para la descomposición del sulfato amónico para generar ácido sulfúrico y su reutilización subsiguiente.

- 35 El documento US2988546A da a conocer un procedimiento para la conversión de cetonas cíclicas C_{10} a C_{18} en las lactamas correspondientes en el cual se hace reaccionar una cetona cíclica con ácido hidrazoico en presencia de un ácido fuerte para obtener lactama, generándose el ácido hidrazoico a partir de una azida alcalina, como la azida de sodio. El inconveniente asociado con este procedimiento es el uso de una azida alcalina peligrosa e insegura.

- 40 El documento US8309714B2 da a conocer un procedimiento que comprende a) la reacción de ciclododecanona con hidroxilamina en una solución acuosa en presencia de un disolvente de formación de oxima para producir ciclododecanona oxima; b) separar la mezcla de reacción obtenida después de la etapa de formación de oxima dando lugar a fases oleosa y acuosa y recoger una solución de ciclododecanona oxima en la fase oleosa; (c) eliminar parte o la totalidad del disolvente de formación de oxima y el agua disuelta de la solución de ciclododecanona oxima que se recoge como fase oleosa en la etapa de separación de las fases oleosa/acuosa, preparando con ello una solución que contiene un disolvente para ser usado en una reacción de transposición en una etapa posterior y la ciclododecanona oxima; (d) producir laurólactama a partir de la ciclododecanona oxima mediante reacción de transposición usando un compuesto que contiene un anillo aromático como catalizador de transposición; y (e) separar y eliminar el disolvente y el catalizador de transposición a partir de la mezcla de reacción después de la etapa de transposición, y purificar la laurólactama. Un inconveniente fundamental de este procedimiento es que, según se ha dicho anteriormente en la presente memoria, implica múltiples operaciones unitarias.

- 50 El documento JP2001019670A, 2001-01-23 da a conocer un uso de un catalizador que comprende una mezcla de zeolita-ZnO para la reacción de transposición. La estructura de la zeolita está compuesta de al menos silicio, cinc y oxígeno y la proporción Si/Zn de la estructura de la zeolita es, preferiblemente, 10-2.000. El catalizador se obtiene poniendo en contacto una materia prima de óxido de silicio, una materia prima de óxido de cinc y una materia prima de un metal alcalino con una base orgánica, tal como tetraetilamonio catiónico, etc., para preparar una solución mixta y manteniendo la solución mixta en una condición específica para formar el catalizador de zeolita-ZnO como un cristal. Una transposición de Bamberger, una transposición de Chapman, etc., pueden ser citadas como reacciones de transposición que usan el catalizador, además de una reacción de transposición de Beckmann para producir un compuesto amídico a partir del correspondiente compuesto de oxima.
- 55

Tetrahedron Letters, 48(40), 7218-7221 (2007) da a conocer el uso de cloruro de cinc mediado por ácido p-tolueno sulfónico como catalizador muy eficaz para una transposición de Beckmann de fase líquida de cetoximas en acetonitrilo. El rendimiento documentado de la amida cíclica a partir de la correspondiente ciclododecanona oxima es 93%.

- 5 El documento EP2275407 da a conocer un procedimiento para producir una amida o una lactama en el que se usan cantidades catalíticas de un cloruro ácido, tal como cloruro de tionilo, y un ácido de Lewis en la transposición de Beckmann de un compuesto de oxima. Según el procedimiento, las reacciones secundarias durante la transposición de Beckmann pueden ser controladas de forma que pueda mejorar la selectividad y pueda minimizarse la decoloración del producto debida a la presencia de impurezas, dando una amida o una lactama de alta calidad.
- 10 Synthesis, 2002, 1057-1059 da a conocer una transposición de Beckmann, en una etapa y libre de disolventes, de cetonas y aldehídos que usa óxido de cinc. Divulga la reacción de la cetona o el aldehído con clorhidrato de hidroxilamina y ZnO, en la que los reactivos se mezclaron completamente y la mezcla fue calentada en un baño de aceite a 140-170°C sin usar ningún otro disolvente adicional. Cuando una ciclohexanona o una cicloheptanona reacciona con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de óxido de cinc a una temperatura de 140-170°, los rendimientos documentados de las correspondientes amidas cíclicas (lactamas) son 85% y 83%, respectivamente.
- 15 En este caso se el ZnO es usado en exceso de la cantidad estequiométrica.

Además, es sabido por el documento US6649747 que durante la producción de lauro lactama, que comprende la conversión de ciclododecanona en una oxima y el sometimiento de dicha ciclododecanona oxima a la reacción de transposición de Beckmann, si la temperatura de la reacción de transposición de Beckmann es demasiado elevada,

20 la ciclododecanona oxima se descompone y la lauro lactama resultante es insatisfactoria debido a la baja calidad de la misma.

Por lo tanto, se ve que los problemas técnicos asociados con la técnica anterior incluyen:

1. Uso de múltiples disolventes y de aislamiento/purificación en etapas intermedias, aumentando con ello las operaciones unitarias y dando lugar a un rendimiento reducido y a mayores costes del procedimiento.
- 25 2. Descomposición de la oxima a alta temperatura.
3. Formación de impurezas durante la reacción de transposición de Beckmann debida a la alta temperatura y a la elevada acidez, dando lugar a bajos rendimientos.
- 30 4. Decoloración del producto debida a la formación de impurezas durante la etapa de transposición de Beckmann.

Los procedimientos divulgados en la técnica anterior y descritos en lo que antecede adolecen de diversos inconvenientes, como la necesidad de múltiples operaciones unitarias como la recuperación del disolvente y/o el aislamiento/la purificación en una etapa intermedia, un menor rendimiento y una calidad deficiente del producto, o que sean inadecuados de otro modo para una producción industrial a gran escala. Esto necesita el desarrollo de un procedimiento mejorado para la preparación de amidas cíclicas de Fórmula I, también denominadas lactamas, que minimice el uso de disolventes y el número de operaciones unitarias, proporcione un mejor rendimiento y mayor pureza del producto y que sea adecuado para una fabricación a gran escala de escala industrial.

35

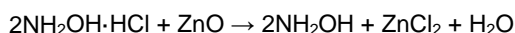
Aunque el procedimiento documentado en Synthesis, 2002, 1057-1059 da a conocer una transposición de Beckmann, en una etapa y libre de disolventes, de cetonas y aldehídos que usa óxido de cinc, se ha descubierto que la lactama formada experimenta la polimerización, dando lugar a un bajo rendimiento y a baja pureza, con un polímero como impureza.

40

Los inventores de la presente invención, basándose en su pericia, y los experimentos revelaron que cuando la sal de hidroxilamonio reacciona con el óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero para producir la correspondiente sal metálica, la presencia de la sal metálica en exceso puede reducir la pureza y el rendimiento del producto final en la subsiguiente reacción de transposición, según se entiende por el ejemplo ilustrado aquí a continuación.

45

Por ejemplo, cuando el óxido de cinc reacciona con clorhidrato de hidroxilamina, produce agua y cloruro de cinc.



50 Los inventores de la presente invención han observado que la cantidad en exceso de ZnCl₂ provoca la polimerización de la lactama así producida durante la reacción en una etapa posterior. Por lo tanto, es esencial controlar la cantidad de sal metálica presente en el medio de reacción para evitar la polimerización de dicha lactama y aislar una lactama cíclica de gran pureza con un elevado rendimiento.

Los inventores de la presente invención han abordado el problema proporcionando una solución que comprende el uso de una base en combinación con el óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero, lo que da lugar a un rendimiento y a una pureza mayores de la amida cíclica formada.

5 No ha habido ninguna enseñanza ni motivación en la técnica anterior que pueda abordar las deficiencias de la técnica anterior para preparar amidas cíclicas de Fórmula I que comprendan óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero en combinación con una base para la formación de la correspondiente oxima, y que, después de la formación de la oxima, proporcione un medio de reacción adecuado con el nivel deseado de la correspondiente sal metálica para facilitar la subsiguiente transposición *in situ* que dé lugar a la correspondiente lactama sin causar un exceso de polimerización, que comprenda el uso de óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero en cantidades menores que las estequiométricas, el uso de una base para neutralizar el ácido restante y dejando, opcionalmente, una pequeña cantidad de ácido libre para catalizar la reacción posterior, con lo que se obtiene la correspondiente lactama con un rendimiento sustancialmente elevado, y libre de impureza de polímeros.

15 Mientras trabajaban en el desarrollo de la presente invención, los inventores observaron que cuando una cetona cíclica reacciona con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de un óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero en la cantidad estequiométrica, daba solo un 61% de la correspondiente amida cíclica (p/p con respecto a la cetona cíclica).

Se descubrió que cuando se usaba el óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero en combinación con una base, la producción de amida cíclica aumentaba de forma significativa.

20 Se descubrió también que cuando la cantidad de óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero en combinación con la base usada daba lugar a una completa neutralización del componente ácido de la sal de hidroxilamonio, la subsiguiente reacción de transposición era lenta, y que se requería la presencia de cierta acidez para facilitar la subsiguiente reacción de transposición.

25 Se descubrió, además, que la acidez requerida se logra ajustando la cantidad de óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero en combinación con una base usada en la preparación de oxima en una cantidad menos que la estequiométrica requerida para la completa neutralización del componente ácido de la sal de hidroxilamonio. Alternativamente, se introduce por separado un material ácido, tal como ácido p-tolueno sulfónico, después de la preparación de la oxima para facilitar la subsiguiente transposición.

30 Además, cuando no se usa ningún óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero y se permite que la reacción de la cetona cíclica y la sal de hidroxilamina tenga lugar en presencia de una base únicamente, el rendimiento obtenido de la amida correspondiente es bajo, sustanciando la observación de los inventores de que es ventajoso usar la combinación de óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero y una base en una proporción adecuada para obtener una lactama de gran pureza con un rendimiento elevado y sin la formación de polímero.

35 Los resultados para la preparación de lauro lactama se ilustran a continuación en la Tabla 1, en la que el óxido de cinc representa el óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero y el carbonato sódico representa la base.

Tabla 1

Condición	Ciclododecanona (mol)	NH ₂ OH·HCl (mol)	ZnO (mol)	Na ₂ CO ₃ (mol)	Producción de lauro lactama (p/p de ciclododecanona)
En la reacción se usa únicamente ZnO	1,0	1,1	0,5	-	61%
En la reacción se usa una combinación de ZnO y Na ₂ CO ₃	1,0	1,1	0,05	0,45	63,7% (se añadió ZnCl ₂ adicional en la segunda etapa para completar la reacción)
	1,0	1,1	0,1	0,4	96,1
	1,0	1,1	0,2	0,3	87,9%
En la reacción se usa únicamente Na ₂ CO ₃	1,0	1,1	-	0,5	34%

40 La presente invención da a conocer un procedimiento directo para la fabricación de amidas cíclicas, también denominadas lactamas, y proporciona un procedimiento excelente que proporciona solución a los problemas asociados con los procedimientos divulgados en la técnica anterior para la preparación de amidas cíclicas de Fórmula I y los detalles son descritos posteriormente en la presente memoria en la descripción.

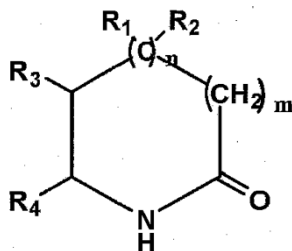
45 El objeto de la presente invención es proporcionar una solución a los problemas técnicos asociados con los procedimientos dados a conocer en la técnica anterior para la preparación de amidas cíclicas de Fórmula I, también denominadas lactamas. Teniendo presente dicho objetivo, la presente invención proporciona un procedimiento

viable industrialmente y económico que, por lo tanto, elimina las deficiencias anteriormente mencionadas asociadas con los procedimientos divulgados en la técnica anterior para la preparación de amidas cíclicas de Fórmula I.

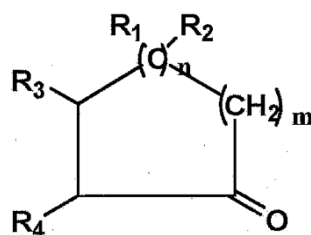
Objeto y sumario de la invención

- 5 Los inventores de la presente invención dan a conocer en la presente memoria un procedimiento eficaz y selectivo para la preparación de compuestos de Fórmula I a partir de la correspondiente cetona cíclica de Fórmula II que comprende una secuencia de reacciones que se llevan a cabo *in situ*, y que no requiere aislamiento/purificación en una etapa intermedia para dar el producto deseado en forma sustancialmente pura y rendimiento elevado.

El primer aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento directo mejorado para la preparación de amidas cíclicas, también denominadas lactamas, de Fórmula I a partir del compuesto de Fórmula II.



Fórmula I



Fórmula II

- 10 en las que n y m se seleccionan independientemente cada una entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 y la suma de $n + m$ es al menos 2, y los compuestos de Fórmulas I y II tienen sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 ,

- 15 en las que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, aralquilo y heterociclo aromático o no aromático, o

- 15 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 pueden combinarse entre sí para formar un resto de cicloalquilo o cicloarilo sustituido o insustituido, incluyendo restos bicíclicos o heterocíclicos.

- 20 El segundo aspecto de la presente invención es evitar el aislamiento y la purificación de una etapa intermedia, reduciendo con ello el número de operaciones unitarias a escala industrial, minimizando las pérdidas por manipulación y aumentando la eficacia.

El tercer aspecto de la presente invención es usar óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero durante la preparación de oxima que genera *in situ* la correspondiente sal metálica como subproducto que cataliza la subsiguiente reacción de transposición de oxima dando lugar a la correspondiente lactama.

- 25 El cuarto aspecto de la presente invención es usar una base en combinación con óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero que mantiene el nivel requerido de acidez para la subsiguiente reacción de transposición, y evita con ello la polimerización de la lactama así formada durante la reacción.

El quinto aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso químico directo mejorado, económico e industrialmente viable para la preparación de lactama de la Fórmula I con un rendimiento elevado de aproximadamente el 95%.

- 30 El sexto aspecto de la invención es proporcionar un proceso químico directo mejorado, económico e industrialmente viable para la preparación de lactama de la Fórmula I a partir de una cetona de Fórmula II que tiene una pureza de aproximadamente el 99%.

El séptimo aspecto de la invención es proporcionar un proceso químico directo mejorado, económico e industrialmente viable para la preparación de laurólactama de la Fórmula III a partir de ciclododecanona de Fórmula IV que tiene un rendimiento de aproximadamente el 95% y una pureza superior al 99%.

Ventajas con respecto a la técnica anterior

5 El procedimiento dado a conocer en el presente documento tiene las siguientes claras ventajas con respecto a la técnica anterior:

10 i) Un proceso químico directo para la preparación de un compuesto de Fórmula I en forma sustancialmente pura y con alto rendimiento, a partir de la correspondiente cetona de Fórmula II, sin aislamiento ni purificación en etapas intermedias, haciendo con ello el proceso más económico e industrialmente viable, y en el que el producto se obtiene con buen rendimiento y en forma sustancialmente pura.

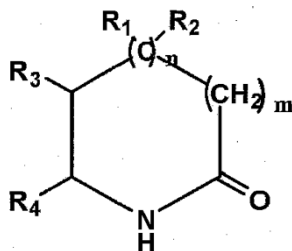
ii) Un proceso químico directo para la preparación de laurólactama que tiene una pureza superior a aproximadamente el 99% con un rendimiento de aproximadamente el 95% usando ciclododecanona como material de partida.

15 Sumario de la invención

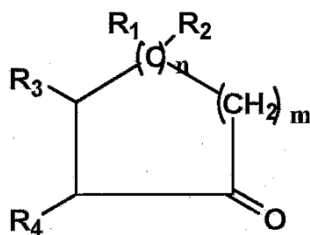
En la presente memoria se da a conocer un proceso directo eficaz, económico e industrialmente ventajoso para la preparación de amidas cíclicas de Fórmula I, también denominadas lactamas, en forma sustancialmente pura y con alto rendimiento, a partir de las correspondientes cetonas cíclicas.

20 En la presente memoria se define un proceso químico directo como una secuencia de reacciones que se llevan a cabo *in situ* sin aislamiento/purificación en etapas intermedias, para dar el producto deseado en forma sustancialmente pura y alto rendimiento.

La presente invención versa sobre un procedimiento para la preparación de amidas cíclicas, también denominadas, de Fórmula (I) obtenidas a partir del correspondiente compuesto de Fórmula II.



Fórmula I



Fórmula II

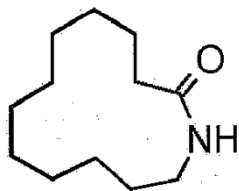
25 en las que n y m se seleccionan independientemente cada una entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 y la suma de $n + m$ es al menos 2, y los compuestos de Fórmulas I y II tienen sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 ,

en las que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, arilo, aralquilo y heterociclo aromático o no aromático, o

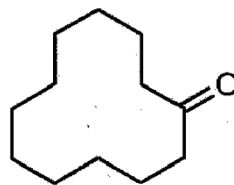
30 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 pueden combinarse entre sí para formar un resto de cicloalquilo o cicloarilo sustituido o insustituido, incluyendo restos bicíclicos o heterocíclicos.

Cuando R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son H, n es 1 y m es 8, entonces el compuesto de Fórmula I representa laurólactama, materia prima clave para el nailon 12, que está representado por un compuesto de Fórmula III, que es

particularmente útil, porque proporciona un polímero que presenta una flexibilidad, una resistencia a los disolventes y una resistencia al agua excelentes. Dicho compuesto de Fórmula III se prepara usando ciclododecanona de Fórmula IV como material de partida.



Fórmula III



Fórmula IV

Descripción detallada

- 5 A no ser que se especifique algo distinto, todas las partes y los porcentajes definidos en la presente memoria son porcentajes en peso. A no ser que se diga algo distinto, tal como se usan en la presente memoria, los términos “uno” o “una” incluyen uno o más componentes, también denominados reactivos o materiales o disolventes. La presente invención puede comprender, consistir o consistir esencialmente en la reacción o las etapas de procesamiento definidas en la presente memoria, a no ser que se diga algo distinto.
- 10 Ahora se hará referencia en detalle a realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, esta invención puede ser implementada de muchas formas diferentes y no debería interpretarse que esté limitada a las realizaciones definidas en la presente memoria. Además, y como también apreciará un experto en la técnica, la invención puede ser implementada como un procedimiento, un sistema o un proceso.

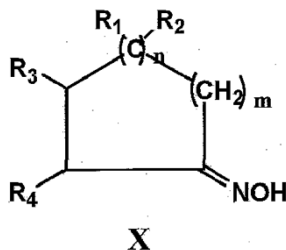
15 También ha de entenderse que la tecnología dada a conocer en la presente memoria tiene únicamente el fin de describir realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitante.

El término “aproximadamente” significa $\pm 10\%$.

La expresión “sustancialmente puro” significa una pureza superior al 95%.

20 La presente invención versa sobre un proceso mejorado industrialmente aceptable para la preparación de lactama de Fórmula I. La presente invención no solo reduce etapas de procedimiento y minimiza la operación unitaria, sino que también minimiza la pérdida de rendimiento evitando el aislamiento y/o la purificación de compuestos intermedios, para fabricar lactama de Fórmula I de forma sustancialmente pura y con rendimiento elevado.

25 Una realización dada a conocer en la presente memoria es un proceso químico directo para la preparación de un compuesto de Fórmula I, en el que los valores de m y n y los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son iguales que lo descrito anteriormente, y que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula II con sal de hidroxilamonio, óxido de metal anfótero u óxido de metal enmascarado anfótero y una base sin disolvente alguno, y calentar la mezcla a aproximadamente 85°C durante aproximadamente hora y media para la preparación *in situ* de un compuesto de Fórmula X,



30 en la que n y m se seleccionan independientemente cada una entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 y la suma de $n + m$ es al menos 2, y los compuestos de Fórmulas I y II tienen sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 ,

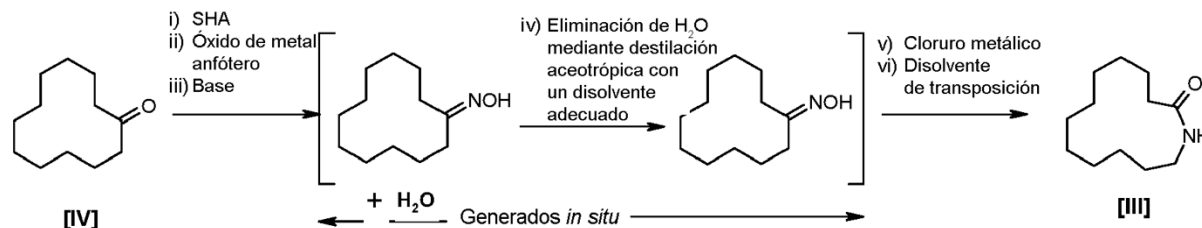
en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, aralquilo y heterociclo aromático o no aromático, o

35 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 pueden combinarse entre sí para formar un resto de cicloalquilo o cicloarilo sustituido o insustituido, incluyendo restos bicíclicos o heterocíclicos.

alguno, calentar a aproximadamente 85°C durante aproximadamente hora y media, dando lugar a la formación *in situ* de agua y ciclododecanona oxima como compuesto intermedio, que ni se aísla ni se purifica, sino que, en vez de ello es puesto en contacto con tolueno como disolvente aceotrópico para eliminar el agua a aproximadamente 100°C a 130°C para obtener ciclododecanona oxima anhidra.

- 5 A continuación, dicha ciclododecanona oxima anhidra es puesta en contacto con acetonitrilo como disolvente de transposición y calentada a aproximadamente 80°C dando lugar a una reacción de transposición catalizada por cloruro de cinc formado *in situ* durante la preparación de oxima, para obtener el producto deseado de lauro lactama sustancialmente pura de Fórmula III.

La secuencia de reacción se representa a continuación:



- 10 Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención. Resultará evidente para los expertos en la técnica que pueden practicarse muchas modificaciones, alteraciones, variaciones a la presente divulgación, tanto en materiales, procedimientos como en condiciones de reacción. Se pretende que tales modificaciones, alteraciones y variaciones estén dentro del espíritu y el alcance de la presente invención. Debería entenderse que no debe interpretarse que la presente invención esté limitada a ello.

15 Ejemplos de trabajo

La presente invención se describe adicionalmente según los siguientes ejemplos de trabajo. El análisis se realiza por cromatografía de gases.

Ejemplo 1: Preparación de lauro lactama

- 20 Se cargan 182 g (1 mol) de ciclododecanona en un matraz de 1 litro dotado de bolsillo térmico, agitador y contenido, y calentado hasta la temperatura de fusión a 80°C, seguido por la adición de 76,4g (1,1 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 8,14 g (0,1 moles) de óxido de cinc y 42,4 g (0,4 moles) de carbonato sódico bajo agitación. Una vez que la conversión de cetona alcanza el 90%, se añade tolueno a la masa de reacción y la temperatura se eleva hasta aproximadamente 112°C y el agua formada se elimina por destilación aceotrópica en una disposición de destilación de tipo aparato de Dean-Stark. A continuación, la ciclododecanona oxima anhidra es mezclada con acetonitrilo y la masa de reacción se calienta a 80°C hasta que la reacción de transposición se completa. Se recupera el acetonitrilo y la lauro lactama deseada es purificada a continuación por cristalización a partir de tolueno. La producción de lauro lactama aislada obtenida es 175 g (96,1%, p/p con respecto a la ciclododecanona) con una pureza del 99,7% GC.

Ejemplo 2: Preparación de lauro lactama

- 30 Se cargan 182 g (1 mol) de ciclododecanona en un matraz de 1 litro dotado de bolsillo térmico, agitador y contenido, y calentado hasta la temperatura de fusión a 80°C, seguido por la adición de 76,4g (1,1 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 16,28 g (0,2 moles) de óxido de cinc y 31,8 g (0,3 moles) de carbonato sódico bajo agitación. Una vez que la conversión de cetona alcanza el 90%, se añade tolueno a la masa de reacción y la temperatura se eleva hasta aproximadamente 112°C y el agua formada se elimina por destilación aceotrópica en una disposición de destilación de tipo aparato de Dean-Stark. A continuación, la ciclododecanona oxima anhidra es mezclada con acetonitrilo y la masa de reacción se calienta a 80°C hasta que la reacción de transposición se completa. Se recupera el acetonitrilo y la lauro lactama deseada es purificada a continuación por cristalización a partir de tolueno. La producción de lauro lactama aislada obtenida es 160 g (87,9%, p/p con respecto a la ciclododecanona) con una pureza del 99,7% GC.

40 Ejemplo 3: Preparación de lauro lactama

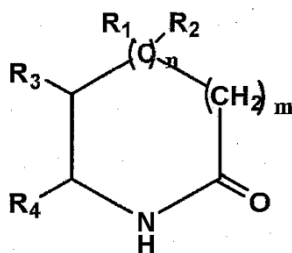
- 45 Se cargan 182 g (1 mol) de ciclododecanona en un matraz de 1 litro dotado de bolsillo térmico, agitador y contenido, y calentado hasta la temperatura de fusión a 80°C, seguido por la adición de 83,3 g (1,2 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 8,14 g (0,2 moles) de óxido de cinc y 47,7 g (0,45 moles) de carbonato sódico bajo agitación. Una vez que la conversión de cetona alcanza el 90%, se añade tolueno a la masa de reacción y la temperatura se eleva hasta aproximadamente 112°C y el agua formada se elimina por destilación aceotrópica en una disposición de destilación de tipo aparato de Dean-Stark. A continuación, la ciclododecanona oxima anhidra es mezclada con acetonitrilo y la masa de reacción se calienta a 80°C hasta que la reacción de transposición se completa. Se

ES 2 757 073 T3

recupera el acetonitrilo y la lauro lactama deseada es purificada a continuación por cristalización a partir de tolueno. La producción de lauro lactama aislada obtenida es 171 g (94,0%, p/p con respecto a la ciclododecanona) con una pureza del 99,7% GC.

REIVINDICACIONES

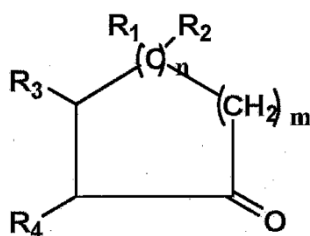
1. Un procedimiento para la preparación de amidas cíclicas de Fórmula I:



Fórmula I

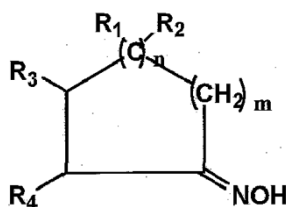
que comprende las etapas de

- a) poner en contacto un compuesto de Fórmula II



Fórmula II

- 5 con una sal de hidroxilamonio, un óxido de metal anfótero o un óxido de metal enmascarado anfótero y una base para la preparación *in situ* del correspondiente compuesto de Fórmula X:



X

- b) eliminar el agua formada; y
- c) poner en contacto el compuesto de Fórmula X con un disolvente de transposición y una sal metálica formada *in situ* como subproducto durante la formación del compuesto de Fórmula X para catalizar una reacción de transposición que da lugar a la formación de la amida cíclica de Fórmula I;

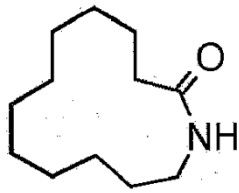
en las que n y m se seleccionan independientemente cada una entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 y la suma de $n + m$ es al menos 2, y los compuestos de Fórmulas I y II tienen sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 ,

- 15 en las que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, aralquilo y heterociclo aromático o no aromático, o

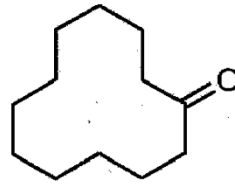
R_1 , R_2 , R_3 y R_4 pueden combinarse entre sí para formar un resto de cicloalquilo o cicloarilo sustituido o insustituido, incluyendo restos bicíclicos o heterocíclicos.

- 20 2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el agua formada es eliminada por destilación azeotrópica usando un disolvente adecuado.
3. El procedimiento de la reivindicación 2 en el que el disolvente es un hidrocarburo aromático seleccionado del grupo constituido por benceno, tolueno y xileno.
4. El procedimiento de la reivindicación 2 en el que el disolvente es tolueno.

5. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la sal de hidroxilamonio es clorhidrato de hidroxilamina.
6. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el óxido de metal anfótero o el óxido de metal enmascarado anfótero es óxido de cinc.
7. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la base se selecciona del grupo constituido por óxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos y bicarbonatos de metales alcalinos, o mezclas de los mismos.
8. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que la base es carbonato sódico.
9. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el disolvente de transposición es un disolvente de nitrilo.
10. El procedimiento de la reivindicación 9 en el que el disolvente de transposición es acetonitrilo.
- 10 11. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el compuesto de Fórmula II es ciclododecanona, representada por la Fórmula IV, y el compuesto de Fórmula I es laurilactama, representada por la Fórmula III.



Fórmula III



Fórmula IV