

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 953 674**

51 Int. Cl.:

C07C 253/34 (2006.01)

C07C 255/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2021** **PCT/EP2021/080904**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2022** **WO22122273**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2021** **E 21801145 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2023** **EP 4073031**

54 Título: **Un procedimiento para la purificación de cianhidrina de etileno**

30 Prioridad:

08.12.2020 EP 20212450

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

15.11.2023

73 Titular/es:

EVONIK OPERATIONS GMBH (100.0%)

Rellinghauser Straße 1-11

45128 Essen, DE

72 Inventor/es:

BESTGEN, SEBASTIAN;

GRÄFF, GÜNTHER;

CASPARI, MAIK;

SCHÜTZ, THORBEN y

TRAUTHWEIN, HARALD

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 953 674 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

Un procedimiento para la purificación de cianhidrina de etileno

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de cianhidrina de etileno de alta pureza.

10 **Antecedentes de la invención**

La preparación de cianhidrina de etileno a partir de óxido de etileno y cianuro de hidrógeno es bien conocida en la técnica. Existen diversas soluciones en el estado de la técnica para implementar estos procesos a escala industrial:

El documento US 2.653.162 describe la producción de cianhidrina de alquilo mediante la reacción de óxidos de alquilo con ácido cianhídrico en presencia de una resina de intercambio catiónico con grupos carboxilato de metal alcalino como grupo funcional. En una etapa posterior del proceso, la resina de intercambio catiónico debe regenerarse con gran esfuerzo.

El documento US 2.364.422 (A) divulga un proceso para la preparación de nitrilos de alquilo haciendo reaccionar epóxidos de alquilo terciario con ácido cianhídrico. En una etapa intermedia se forma cianhidrina, que se hidrata inmediatamente.

En el documento DE 1 232 570 (B), se convierten óxido de etileno y ácido cianhídrico líquido en cianhidrina de etileno en un medio alcalino mediante bombeo en un circuito de tubo cerrado y transferencia de la mezcla de reacción a un posreactor.

En el documento WO 2007/144212 (A1) se convierten óxido de etileno y ácido cianhídrico líquido en cianhidrina de etileno en un medio alcalino.

El documento CN 109665974 A enseña adicionalmente que, en general, la síntesis de cianhidrina requiere una determinada cantidad de base para promover la reacción. Los productos de cianhidrina a menudo son inestables en tales condiciones. Los productos de descomposición del ácido cianhídrico o algunos aldehídos son inesperados e impredecibles y, a menudo, se pueden observar directamente en la intensificación del color del producto de cianhidrina. Además, las impurezas y el agua introducidas en la reacción o transportadas por las materias primas también agravan la descomposición y la polimerización del producto. Para garantizar la calidad del producto y los requisitos de almacenamiento estable durante un determinado periodo de tiempo, es necesario adoptar medidas para aumentar su estabilidad. Esto se logra manteniendo, manipulando y almacenando las cianhidrinas en condiciones ácidas con valores de pH < 7.

Las muestras en masa de cianhidrina de etileno de varias plantas suelen ser de alta pureza. La cianhidrina de etileno de este grado de pureza se usa preferentemente como producto preliminar en las industrias farmacéutica y cosmética.

No obstante, incluso la cianhidrina de etileno descrita como de alta pureza, todavía contiene impurezas, especialmente agua y etilenglicol, que impiden su uso en aplicaciones muy sensibles tales como la química médica y la química de ADN/ARN sintético.

La cianhidrina de etileno, además de otras aplicaciones mencionadas anteriormente, se usa comúnmente en la síntesis de nucleósidos, oligonucleósidos, fosforamiditas de nucleósidos y su posterior utilización en la síntesis de secuencias de ARN y ADN. Por ejemplo, la cianhidrina de etileno se utiliza para producir bis(diisopropilamino)(2-cianoetoxi)fosfina, que se utiliza en la preparación de reactivos de fosforamidita necesarios para la síntesis de oligodesoxinucleótidos, como agente fosforilante en la síntesis de 1,2-diacil-sn-glicerofosfatidilserina, para la preparación *in situ* de fosforamiditas de desoxirribonucleósidos, en la preparación de 2'-desoxi-2'-fluoro-3'-O-(β-cianoetil-N,N-diisopropilfosforamidico)-5'-O-(4-metoxitritil)-4'-tio-β-D-arabinouridina y 1-(3-O-(β-cianoetil-N,N-diisopropilfosforamidico)-2-desoxi-2'-fluoro-5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-4'-tio-β-D-arabinofuranosil)-timina, y como reactivo para sintetizar nucleótidos fosfitilados.

La cianhidrina de etileno también es una materia prima fundamental para el derivado disustituido bis(2-cianoetoxi)-N,N-diisopropilaminofosfina, que nuevamente es un reactivo de fosforilación útil en la síntesis de oligonucleótidos para añadir un grupo fosfato terminal a la función hidroxilo 3' o 5'. Otro derivado basado en cianhidrina de etileno es cloro(diisopropilamino)-β-cianoetoxifosfina, que se emplea para la monofosforilación selectiva de carbohidratos y nucleósidos, para la conversión de ribonucleósidos protegidos en fosforamiditas, como reactivo de fosfitilación para los grupos 3'-hidroxilo en la síntesis de oligodesoxirribonucleótidos, y en una síntesis escalable de oligonucleótidos en fase de solución empleando química de fosforamidita y monómeros protegidos con DMT, iBu y Bz.

En la síntesis de nucleósidos, el grupo 2-cianoetilo se considera un poderoso grupo protector, así como un sustituyente modificable en un átomo de fósforo. En general, los fosfitos suelen estar protegidos por el grupo 2-cianoetilo, que es

lábil a las bases. Dado que el grupo 2-cianoetilo se introduce a través de la alcoholisis de precursores básicos que contienen fósforo y cianhidrina de etileno, este alcohol tiene una enorme importancia industrial.

Generalmente, las moléculas que contienen fósforo con sustituyentes $-OCH_2CH_2CN$ se obtienen a partir de la reacción de precursores que contienen fósforo con uno o varios grupos salientes (básicos) apropiados y cianhidrina de etileno, o de la reacción de precursores que contienen fósforo con otros sustituyentes (tales como haluros: Cl, Br, I), cianhidrina de etileno y, por ejemplo, un eliminador de ácido tal como una amina. De forma más general, una molécula que contiene fósforo reacciona con la cianhidrina de etileno o su alcoholato correspondiente. Obviamente, pueden producirse reacciones secundarias si otros contaminantes que contienen R-OH o R-O⁻ están presentes durante la reacción, ya que pueden reaccionar igualmente y unirse al átomo de fósforo. Las consecuencias de ello son, por ejemplo, nucleósidos contaminados, que no están debidamente funcionalizados y pueden dar lugar, por ejemplo, a estructuras defectuosas de ADN/ARN. El agua, el metanol, el etanol y el etilenglicol (y sus alcoholatos correspondientes) son importantes, ya que todos contienen restos $-OH/O^-$ y se mencionarán explícitamente en el presente documento.

Por lo tanto, la disponibilidad de cianhidrina de etileno altamente pura es significativa, especialmente los grados de pureza que no contienen agua y/o etilenglicol. Solo cuando se usa sintéticamente cianhidrina de etileno altamente pura, es posible una síntesis mejorada de fosforamidas y sus derivados. Desafortunadamente, los procesos industriales de producción de cianhidrina de etileno proporcionan productos que contienen cantidades variables de agua y/o etilenglicol.

Las dos formas más destacadas de sintetizar cianhidrina de etileno son

- A) la reacción del óxido de etileno con ácido cianhídrico (HCN)
- B) la adición (catalítica) de agua al acrilonitrilo

Especialmente en la ruta (B), la contaminación del producto con agua es obvia, mientras que la ruta A permite la formación de etilenglicol a partir de óxido de etileno.

Por lo tanto, ambas variantes conducen a productos con perfiles de impurezas deficientes. Para las aplicaciones mencionadas anteriormente, se requiere un esfuerzo adicional significativo para la purificación y el tratamiento.

En vista de los inconvenientes anteriores, el objetivo de la presente invención era proporcionar un proceso simple, económico y rentable para purificar cianhidrina de etileno que sea aplicable a escalas de producción industrial.

Sumario de la Invención

Este objetivo se logra mediante el proceso según la presente invención. Los inventores han descubierto inesperadamente que la cianhidrina de etileno (ECH) de grado industrial puede purificarse de una forma sencilla y rentable mediante incubación de dicha ECH de grado industrial con al menos un alcóxido de titanio (IV).

El término "ECH de grado industrial" en el contexto de la invención se refiere a ECH en masa comercialmente disponible obtenido directamente de la reacción de óxido de etileno con ácido cianhídrico (HCN), o de la adición (catalítica) de agua a acrilonitrilo. El término "grado industrial" se refiere a una calidad de producto adecuada para muchas aplicaciones industriales, con un producto que normalmente contiene pequeñas cantidades de impurezas (etilenglicol, agua) y es menos puro que los grados de pureza farmacéutica.

El término "incubación de la ECH de grado industrial con al menos un alcóxido de titanio (IV)" se refiere a poner en contacto la ECH de grado industrial durante un determinado periodo de tiempo con al menos un alcóxido de titanio (IV).

De acuerdo con lo anterior, la invención se refiere a un proceso para purificar ECH, comprendiendo el proceso la incubación de la ECH de grado industrial con al menos un alcóxido de titanio (IV).

El proceso según la presente invención permite, a diferencia de los procedimientos de purificación conocidos comúnmente en la técnica (véanse los ejemplos comparativos incluidos en el presente documento) la producción de productos de ECH con calidad de producto nuevo, es decir, con purezas.

Más específicamente, el procedimiento según la presente invención permite la producción de ECH con purezas > 99% y que comprenden menos del 0,05% de etilenglicol (EG), preferentemente una cantidad igual o inferior al 0,01%, y/o que comprenden un contenido de agua inferior a 1000 ppm, generalmente inferior a 500 ppm.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a nuevos procesos para producir y/o purificar ECH que comprenden incubar un producto de ECH de grado industrial con al menos un alcóxido de titanio (IV); y a productos de ECH de alta pureza que se pueden obtener mediante dichos procesos.

5 Los alcóxidos de titanio (IV) son ésteres del ácido ortotitánico H_4TiO_4 .

Los alcóxidos de titanio (IV) adecuados para el proceso según la invención son, por ejemplo, alquilalcóxidos de titanio(IV) $Ti(OR)_4$ con $R=C_1-C_{20}$ lineal o ramificado, que consisten en, por ejemplo, $Ti(OMe)_4$, $Ti(OEt)_4$, $Ti(OiPR_4)$ y $Ti(OBu_4)$. El $Ti(OiPR_4)$ es particularmente preferido.

10 Ventajosamente, el alcóxido de titanio (IV) utilizado en la etapa de incubación está presente en cantidades de entre el 1% y el 15% en peso, y preferentemente entre el 5% y el 10% en peso.

15 La incubación de la ECH de grado industrial con el, al menos un, alcóxido de titanio (IV) puede tener lugar preferentemente con agitación, encontrándose la velocidad de agitación de forma particularmente preferida en el intervalo de 50 a 2000 rpm, de forma muy particularmente preferida en el intervalo de 100 a 500 rpm.

La temperatura de incubación puede encontrarse entre 20 °C y 70 °C, preferentemente entre 25 °C y 50 °C.

20 El tiempo de incubación depende, entre otras cosas, de los parámetros seleccionados, por ejemplo la temperatura. Generalmente, el tiempo de incubación debe encontrarse entre 0,5 h y 20 h, preferentemente entre 2 h y 18 h. El experto en la técnica puede encontrar más información sobre los tiempos de reacción en los ejemplos adjuntos.

25 La ECH de grado industrial puede obtenerse a partir de la reacción de óxido de etileno con ácido cianhídrico (HCN) o de la adición (catalítica) de agua al acrilonitrilo.

30 Para aumentar aún más la pureza de la ECH, la incubación con alcóxido de titanio (IV) puede venir seguida de una etapa de destilación. La destilación se puede realizar por medio de múltiples técnicas, tales como el uso de evaporadores de película fina, evaporadores de recorrido corto, dispositivos de destilación fraccionada con o sin columnas.

La destilación se puede realizar a temperatura ambiente o elevada y a presión ambiente o reducida, estando ajustados ambos parámetros a las propiedades físicas de la ECH.

35 Con el proceso de la presente invención, se puede obtener ECH con una pureza > 99% y que comprende menos del 0,05% de etilenglicol (EG), preferentemente que comprende menos del 0,01% de etilenglicol (EG). La pureza de la cianhidrina de etileno, así como las impurezas, tales como el contenido de EG, se pueden medir y cuantificar mediante cromatografía de gases (CG). Por ejemplo, se puede utilizar un cromatógrafo de gases GC6890, 7890 (Agilent) o dispositivos similares con detectores FID, en combinación con columnas capilares de cuarzo (DB-FFAP, DB-WAX u otras fases de separación, 30 m). Se puede utilizar helio como gas portador, con temperaturas de inyector y detector de 250 °C. El porcentaje de área de los componentes se determina (automáticamente) mediante las opciones de informes de % de área de los sistemas de control del cromatógrafo. Los % se convierten en ppm multiplicando por 10.000.

45 En una forma de realización de la invención, la ECH tiene un contenido de agua inferior a 1000 ppm. Es especialmente ventajoso un contenido de agua inferior a 500 ppm. El contenido de agua de la cianhidrina de etileno se puede determinar mediante valoración coulombimétrica de Karl Fischer o, alternativamente, mediante valoración volumétrica. Preferentemente, se utiliza un coulómetro Karl Fischer (por ejemplo, tipo 756 de Metrohm) junto con balanzas analíticas, jeringas calibradas y reactivos de valoración calibrados.

50 Preferentemente, la ECH tiene un valor del color APHA (Pt/Co) inferior a 30, preferentemente inferior a 5. El valor del color puede determinarse fotométricamente. En dicha técnica, la comparación visual con soluciones de patrones de color de la escala de platino-cobalto se reemplaza por la medición de la extinción de la muestra a longitudes de onda de 460 y 620 nm. La diferencia de extinción $E_{460\text{ nm}} - E_{620\text{ nm}} = \Delta E$ está relacionada linealmente con la unidad de color de los patrones de platino-cobalto. El trazado del valor del color frente a ΔE proporciona una línea de calibración cuyo gradiente sirve como un "factor" para el cálculo del valor del color, pero solo con la condición de que la especificación colorimétrica de la muestra que se va a analizar, es decir, su tono, corresponda en gran medida a la escala de platino-cobalto. Se utiliza un espectrofotómetro o fotómetro de filtro con filtros para los intervalos de 460 y 620 nm con cubetas de 5 cm y 1 cm. Las sustancias de calibración son hexacloroplatinato de potasio (K_2PtCl_6), cloruro de cobalto(II) hexahidratado ($CoCl_2 \times 6H_2O$) y ácido clorhídrico conc. p.a., 32%. Se preparan soluciones patrón de Pt/Co y se miden en cubetas de 5 cm a 460 y 620 nm por medio de un espectrofotómetro o fotómetro de filtro con filtros adecuados. (La cubeta de referencia contiene agua desmineralizada). Los valores de color Pt/Co y los coeficientes de extinción establecidos para estos ($E_{460\text{ nm}} - E_{620\text{ nm}}$) muestran una relación lineal. El gradiente de esta línea de calibración recta se puede determinar gráficamente o por regresión y sirve como base para el cálculo del valor del color Pt/Co (valores b y m).

$$\text{Pt/Co color value} = ((E_{480\text{nm}} - E_{620\text{nm}}) - b)/m$$

(b = axis intercept, m = gradient)

- 5 Los sinónimos del valor del color platino-cobalto son el número APHA y Hazen.

Ejemplos

- 10 Se obtuvo cianhidrina de etileno directamente de una planta de producción y se usó tal como se recibió. Las muestras se analizaron mediante CG/CG-EM (pureza), valoración de Karl-Fischer (agua) y escala de Pt/Co (APHA, color). Naturalmente, los datos analíticos de diferentes lotes de producción de ECH varían, razón por la cual se proporcionan intervalos.

Cianhidrina de etileno (%CG)	98,5 - 99,5
Agua (ppm, Karl-Fischer)	200 - 1000
Etilenglicol (%CG)	0,10 - 1,00
Color (Pt/Co, APHA)	20 - 500

15 Ejemplos comparativos

Intentos de purificar cianhidrina de etileno utilizando procedimientos comunes conocidos en la técnica con los requisitos de reducción simultánea del contenido de agua, el contenido de etilenglicol, el valor del color y el enriquecimiento del contenido de etilenglicol:

20 Destilación azeotrópica con codisolventes

La eliminación de agua y/o, por ejemplo, otras sustancias polares de un reactor mediante destilación azeotrópica se conoce en la técnica y se investigó.

- 25 En condiciones Dean-Stark, 200 g de cianhidrina de etileno y 250 g de tolueno se calentaron a reflujo durante cinco horas. Posteriormente, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y después de la separación de fases, se obtuvo cianhidrina de etileno como un líquido amarillo.

	Antes de la destilación	Después de la destilación	Reducción (%) o enriquecimiento (%)
Agua (ppm, Karl-Fischer)	480	170	-64,6
Etilenglicol (%CG)	0,265	0,279	+5,28
Valor del color (APHA, Pt/Co)	240	> 500	+ >108

- 30 Discusión: Mediante destilación azeotrópica con codisolventes se obtiene un producto en el que se ha reducido el contenido de agua, mientras que se ha enriquecido el etilenglicol. No se logró una reducción simultánea del contenido de agua y etilenglicol. Además, el valor del color aumentó drásticamente. Además, el codisolvente también tiene que destilarse del producto.

35 Absorción

La eliminación de agua y/o, por ejemplo, otras sustancias polares de un líquido (o un gas) con materiales porosos tales como tamices moleculares se conoce en la técnica y se investigó.

- 40 Se mezclaron 100 g de cianhidrina de etileno con tamices moleculares completamente secos (4 Å, 10-20% en peso) y se dejaron reposar/secar durante 10 días. El tamiz molecular se eliminó mediante filtración.

	Antes de la absorción	Después de la absorción	Reducción (%) o enriquecimiento (%)
Cianhidrina de etileno (%CG)	99,494	99,471	-0,024
Agua (ppm, Karl-Fischer)	210	90	-57,15
Etilenglicol (%CG)	0,27	0,20	-25,93
Valor del color (APHA, Pt/Co)	9	22	+ 144,4

Discusión: Por medio de la absorción con tamices moleculares aumenta el valor del color de la cianhidrina de etileno. Se reduce el contenido de agua, y también el de etilenglicol, pero en menor medida. Se logró una reducción simultánea del contenido de agua y etilenglicol, pero también se redujo el contenido de cianhidrina de etileno y aumentó el valor del color.

Adicionalmente se observó la formación de acrilonitrilo.

Nota bene: La utilización de una mayor cantidad de tamices moleculares no es económica y no daría lugar a una pureza y un color mejorados tal como se ha mostrado anteriormente.

Destilación 1

La destilación como procedimiento de purificación se conoce en la técnica y se investigó.

La destilación se llevó a cabo en diversas condiciones, por ejemplo entre 50 °C y 150 °C y de 1 mbar hasta 500 mbar de presión negativa. A continuación se proporciona una muestra representativa:

Se destilaron 100 g de cianhidrina de etileno a 130 °C - 150 °C a presión reducida (10 - 30 mbar). Se recogieron 81 g de destilado transparente e incoloro junto con 18 g de un residuo amarillo-rojo.

	Antes de la destilación	Después de la destilación	Reducción (%) o enriquecimiento (%)
Cianhidrina de etileno (%CG)	99,278	99,266	-0,012
Agua (ppm, Karl-Fischer)	480	240	-50,0
Etilenglicol (%CG)	0,265	0,411	+55,09
Valor del color (APHA, Pt/Co)	240	<5	> -97

Discusión: Por medio de destilación se obtiene un destilado transparente e incoloro, lo que reduce eficazmente el valor del color de la cianhidrina de etileno (eliminación de colorantes por medio de destilación). El contenido de agua se redujo, mientras que el etilenglicol se enriqueció en el destilado. No se logró una reducción simultánea del contenido de agua y etilenglicol. Adicionalmente, se redujo el contenido de cianhidrina de etileno.

Destilación 2

Se destiló una muestra más grande de cianhidrina de etileno (1,5 kg) con una columna y un número de 20 platos teóricos. La muestra se calentó en primer total a reflujo total y, posteriormente, se recogieron y se analizaron diferentes fracciones de destilado (relación de reflujo 2), con reflujo total intermedio entre cada fracción. La presión de la columna se ajustó a 250 mbar. Con cada fracción de destilado, se recogió una sonda de sumidero adicional.

Observación: Durante la fase de calentamiento, se observa un claro cambio de color del sumidero (de incoloro a marrón). A medida que avanza el tiempo de destilación, aumenta el color de la mezcla. Adicionalmente, se recogió una cantidad inesperadamente grande de líquidos en la trampa de enfriamiento (23% de la masa aplicada inicialmente), que también era bifásica.

Se analizó la mezcla y se determinó el contenido de agua (mediante el procedimiento de Karl Fischer):

	% en peso de agua		% en masa
Alimentación	0,025	Primera fracción de trampa	37,1
Sumidero después de la primera fracción	0.051	Quinta fracción de trampa	45,0
Sumidero al final de la destilación	1,65	Trampa al final	40,0

Obviamente, se forma agua durante el procedimiento de destilación, que se enriquece (al tener un punto de ebullición bajo) en la cabeza de la columna. Debido al buen efecto de arrastre por vapor del agua, se recoge una gran fracción de líquidos en la trampa de enfriamiento. Para excluir la incompatibilidad del material del aparato de destilación con la cianhidrina de etileno, las muestras de alimentación se calentaron por separado en viales (> 100 °C). Se observa un cambio de color así como un aumento del contenido de agua (de 250 ppm a 510 ppm, + 104%), lo que demuestra que se producen procesos de descomposición en condiciones de destilación y excluye incompatibilidades de materiales.

Además, el destilado y el sumidero se analizaron mediante CG y CG-EM. Los resultados indican la formación de nuevos componentes durante el procedimiento de destilación, ya que surgen picos que no se observaron en el material de partida.

Tab. 2: Porción de cianhidrina de etileno y etilenglicol en el sumidero

	Porción evaporada [%]	Etilenglicol [ppm]	Cianhidrina de etileno [% en peso]
Alimentación	0,00	4583	98,5258
Fracción 1	3,43	478	99,4258
Fracción 2	4,08	240	99,5121
Fracción 3	6,51	117	99,1834
Fracción 4	10,97	45	98,7654
Fracción 5	22,24	20	96,9994

5 **Tab. 3:** Porción de cianhidrina de etileno y etilenglicol en el destilado

	Porción evaporada [%]	Etilenglicol [% en peso]	Cianhidrina de etileno [% en peso]
Fracción 1	3,43	9,6908	82,2246
Fracción 2	4,08	5,8213	85,8175
Fracción 3	6,51	1,598	89,0743
Fracción 4	10,97	0,3692	89,3493
Fracción 5	22,24	0,0892	89,5579

10 Mientras que el contenido de etilenglicol en el sumidero disminuye (y se enriquece en el destilado), el contenido de cianhidrina de etileno disminuye a medida que se producen más reacciones secundarias y se forman productos secundarios. Adicionalmente, el valor del color del sumidero aumenta constantemente. Por lo tanto, no es posible lograr una cianhidrina de etileno de alta pureza como residuo de destilación obtenido por medio de la evaporación de contaminantes.

15 Adicionalmente, el destilado obtenido en estas condiciones muestra un contenido de cianhidrina de etileno significativamente reducido. También está contaminado con etilenglicol y agua, que se enriquecen en la fase gaseosa. Además, como se forma constantemente agua durante la exposición a la temperatura del sumidero, no se puede obtener un destilado anhidro.

20 En resumen, la destilación continua de cianhidrina de etileno bruta no dio lugar a una cianhidrina de etileno de alta pureza adecuada para reacciones posteriores en aplicaciones bioquímicas.

La figura 1 muestra el contenido de etilenglicol en el sumidero.

La figura 2 muestra el contenido de cianhidrina de etileno en el sumidero.

25 Purificación cromatográfica en columna

La cromatografía en columna se conoce en la técnica como procedimiento para purificar sustancias químicas o para separar sustancias químicas entre sí.

30 La purificación por cromatografía en columna de grandes cantidades de líquidos (>> 100 toneladas) no es económica en comparación con procedimientos tales como la destilación. Sin embargo, se intentó la purificación cromatográfica de la cianhidrina de etileno.

35 Óxido de aluminio: Se cargó una columna con óxido de aluminio (90). La columna se cargó con cianhidrina de etileno utilizando una bomba de alimentación (velocidad de flujo de 2 ml/min, tiempo de permanencia ~ 5 minutos, 25 °C). Se cromatografiaron 650 g de cianhidrina de etileno bruta y se recogieron y se analizaron 16 fracciones (cada una de aproximadamente 40 g).

	Cianhidrina de etileno [%]	Etilenglicol [% en peso]	Agua [ppm]	Color [APHA]
Material de partida	99,47	0,26	294	115
Fracción 4	99,36	0,27	468	125
Fracción 7	99,40	0,27	436	122
Fracción 10	99,40	0,28	431	121
Fracción 13	99,42	0,28	484	120
Fracción 16	99,42	0,28	423	119

Discusión: Por medio de la cromatografía en columna no fue posible lograr una purificación eficaz de la cianhidrina de etileno en las condiciones aplicadas. En todas las fracciones recogidas, se observaron mayores contenidos de agua así como un mayor valor del color. Además, no se observó ningún efecto sobre el contenido de cianhidrina de etileno y de etilenglicol.

Tonsil 312 FF: Se cargó una columna con Tonsil 312 FF. La columna se cargó con cianhidrina de etileno utilizando una bomba de alimentación (caudal de 2 ml/min, tiempo de permanencia ~ 3,8 minutos, 25 °C).

Discusión: El relleno de la columna se comprimió/condensó de modo que no se pudiera obtener eluato. Por lo tanto, la purificación cromatográfica de la cianhidrina de etileno utilizando arcillas como absorbentes no es posible.

Tamices moleculares (3Å): Una columna se cargó con tamices moleculares (3Å). La columna se cargó con cianhidrina de etileno utilizando una bomba de alimentación (caudal de 2 ml/min, tiempo de permanencia ~ 4,7 minutos, 25 °C). Se cromatografiaron 660 g de cianhidrina de etileno bruta y se recogieron y se analizaron 16 fracciones (cada una de aproximadamente 40 g).

	Cianhidrina de etileno [%]	Etilenglicol [% en peso]	Agua [ppm]	Color [APHA]
Material de partida	99,47	0,26	294	115
Fracción 4	99,35	0,28	422	105
Fracción 7	99,42	0,27	522	108
Fracción 10	99,39	0,27	508	110
Fracción 13	99,39	0,28	521	110
Fracción 16	99,40	0,28	549	112

Discusión: Por medio de la cromatografía en columna no fue posible lograr una purificación eficaz de la cianhidrina de etileno en las condiciones aplicadas. En todas las fracciones recogidas, se observó un aumento en el contenido de agua, mientras que el valor del color solo disminuyó ligeramente. Además, no se observó ningún efecto sobre el contenido de cianhidrina de etileno y de etilenglicol. Adicionalmente se observó la formación de acrilonitrilo.

Tamices moleculares (4Å): Una columna se cargó con tamices moleculares (4Å). La columna se cargó con cianhidrina de etileno utilizando una bomba de alimentación (caudal de 2 ml/min, tiempo de permanencia ~ 5,3 minutos, 25 °C). Se cromatografiaron 655 g de cianhidrina de etileno bruta y se recogieron y se analizaron 16 fracciones (cada una de aproximadamente 40 g).

	Cianhidrina de etileno [%]	Etilenglicol [% en peso]	Agua [ppm]	Color [APHA]
Material de partida	99,47	0,26	294	115
Fracción 4	99,28	0,28	436	108
Fracción 7	99,38	0,29	507	111
Fracción 10	99,39	0,28	521	114
Fracción 13	99,32	0,29	496	115
Fracción 16	99,36	0,28	553	113

Discusión: Por medio de la cromatografía en columna no fue posible lograr una purificación eficaz de la cianhidrina de etileno en las condiciones aplicadas. En todas las fracciones recogidas, se observó un aumento en el contenido de agua, mientras que el valor del color solo disminuyó ligeramente. Además, no se observó ningún efecto sobre el contenido de cianhidrina de etileno y de etilenglicol. Adicionalmente se observó la formación de acrilonitrilo.

Tamices moleculares (13X): Una columna se cargó con tamices moleculares (13X). La columna se cargó con cianhidrina de etileno utilizando una bomba de alimentación (caudal de 2 ml/min, tiempo de permanencia ~ 5,2 minutos, 25 °C). Se cromatografiaron 661 g de cianhidrina de etileno bruta y se recogieron y se analizaron 16 fracciones (cada una de aproximadamente 40 g).

5

	Cianhidrina de etileno [%]	Etilenglicol [% en peso]	Agua [ppm]	Color [APHA]
Material de partida	99,47	0,26	294	115
Fracción 4	99,31	0,27	596	101
Fracción 7	99,36	0,28	600	105
Fracción 10	99,38	0,27	585	108
Fracción 13	99,35	0,27	605	109
Fracción 16	97,93	0,28	635	110

Discusión: Por medio de la cromatografía en columna no fue posible lograr una purificación eficaz de la cianhidrina de etileno en las condiciones aplicadas. En todas las fracciones recogidas, se observó un aumento en el contenido de agua, mientras que el valor del color solo disminuyó ligeramente. Además, no se observó ningún efecto sobre el contenido de cianhidrina de etileno y de etilenglicol. Adicionalmente se observó la formación de acrilonitrilo.

10

Carbón activado (Epibon Y 12x40 spezial (Donau Carbon)): Una columna se cargó con carbón activado. La columna se cargó con cianhidrina de etileno utilizando una bomba de alimentación (caudal de 2 ml/min, tiempo de permanencia ~ 5,4 minutos, 25 °C). Se cromatografiaron 662 g de cianhidrina de etileno bruta y se recogieron y se analizaron 16 fracciones (cada una de aproximadamente 40 g).

15

	Cianhidrina de etileno [%]	Etilenglicol [% en peso]	Agua [ppm]	Color [APHA]
Material de partida	99,47	0,26	294	115
Fracción 4	99,33	0,28	506	71
Fracción 7	99,35	0,28	502	82
Fracción 10	99,37	0,29	500	90
Fracción 13	99,40	0,28	573	94
Fracción 16	97,36	0,28	586	95

Discusión: Por medio de la cromatografía en columna no fue posible una purificación eficaz de la cianhidrina de etileno en las condiciones aplicadas. En todas las fracciones recogidas, se observó un aumento en el contenido de agua, mientras que el valor del color solo disminuyó ligeramente, y solo inicialmente. Además, no se observó ningún efecto sobre el contenido de cianhidrina de etileno y de etilenglicol.

20

Gel de sílice (Silicagel 60, 0,060 - 0,2nm): Una columna se cargó con gel de sílice. La columna se cargó con cianhidrina de etileno utilizando una bomba de alimentación (caudal de 2 ml/min, tiempo de permanencia ~ 3,8 minutos, 25 °C). Se cromatografiaron 655 g de cianhidrina de etileno bruta y se recogieron y se analizaron 16 fracciones (cada una de aproximadamente 40 g).

25

	Cianhidrina de etileno [%]	Etilenglicol [% en peso]	Agua [ppm]	Color [APHA]
Material de partida	99,47	0,26	294	115
Fracción 4	99,37	0,28	531	115
Fracción 7	99,38	0,28	547	121
Fracción 10	99,42	0,28	593	123
Fracción 13	99,40	0,28	646	124
Fracción 16	97,36	0,28	688	124

Discusión: Por medio de la cromatografía en columna no fue posible lograr una purificación eficaz de la cianhidrina de etileno en las condiciones aplicadas. En todas las fracciones recogidas, se observó un aumento en el contenido de agua, mientras que el valor del color solo disminuyó ligeramente, y solo inicialmente. Además, no se observó ningún efecto sobre el contenido de cianhidrina de etileno y de etilenglicol. Adicionalmente se observó la formación de acrilonitrilo.

30

35

Recristalización

La recristalización como procedimiento para purificar sustancias es conocida en la técnica. Sin embargo, la recristalización de cianhidrina de etileno líquida (pf: -46 °C) para purificar la sustancia no es un proceso viable por razones obvias.

Ejemplos según la presente invención**Purificación de ECH por adición de alcóxidos de titanio (IV)**

Se agitan ésteres de ácido ortotitanico H_4TiO_4 , tales como $Ti(O_4)$ (R=Me, Et, iPr, Bu, 2-etilhexilo, neopentilo, etc.) con cianhidrina de etileno durante dos horas en condiciones ambientales.

Ejemplo 1a: Una muestra de cianhidrina de etileno de grado industrial de 100 g se mezcló con $Ti(OiPr)_4$ (5 g, 5% en peso y se agitó durante dos horas a 25 °C.

	Antes de la adición de $Ti(OiPr)_4$	Después de la adición de $Ti(OiPr)_4$	Reducción (%)
Agua (ppm, Karl-Fischer)	500	260	-48,0
Etilenglicol (% CG)	0,30	0,096	-68,0

Ejemplo 1b: Una muestra de cianhidrina de etileno de grado industrial de 100 g se mezcló con $Ti(OMe)_4$ (5 g, 5% en peso y se agitó durante tres horas a 50 °C.

	Antes de la adición de $Ti(OMe)_4$	Después de la adición de $Ti(OMe)_4$	Reducción (%)
Etilenglicol (% CG)	0,30	0,082	-72,6

Ejemplo 2: Una muestra de cianhidrina de etileno de grado industrial de 20 g se mezcló con $Ti(OiPr)_4$ (2 g, 10% en peso y se agitó durante 18 horas a 25 °C.

	Antes de la adición de $Ti(OiPr)_4$	Después de la adición de $Ti(OiPr)_4$	Reducción (%)
Agua (ppm, Karl-Fischer)	500	330	-34,0
Etilenglicol (% CG)	0,30	0,029	-90,3

Ejemplo 3: Una muestra de cianhidrina de etileno de grado industrial de 537 g se mezcló con $Ti(OiPr)_4$ (50 g, 10% en peso y se agitó durante 18 horas a 25 °C. Posteriormente, la mezcla se evaporó utilizando un evaporador rotatorio. En primer lugar, a temperaturas entre 25 °C y 150 °C y en un intervalo de presión entre 20 mbar y 60 mbar, se recoge una inyección del primer líquido del proceso de destilación (15% en peso). A 150 °C a un intervalo de presión entre 10 mbar y 20 mbar, se recoge la fracción principal (65% en peso). El residuo (20% en peso) se guarda.

	Inicial	Después de la adición de $Ti(OiPr)_4$	Después de la destilación: Primer líquido del proceso de destilación	Después de la destilación: Fracción principal	Reducción (%) o enriquecimiento (%)
Agua (ppm, Karl-Fischer)	300	430	2600	210	-30
Etilenglicol (% CG)	0,30	0,045	0,014	0,027	-91,0
Cianhidrina de etileno (% CG)	99,2	85,75	36,84	99,50	+ 0,30

Ejemplo 4: Una muestra de cianhidrina de etileno de grado industrial de 516,5 g se mezcló con $Ti(OiPr)_4$ (51,7 g, 10% en peso), se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 h - 20 h. Posteriormente, la mezcla se destila fraccionadamente a temperatura elevada (50 °C a 140 °C, principalmente entre 90 °C y 130 °C) al vacío (500 mbar a 1 mbar, principalmente entre 20 mbar y 5 mbar). El rendimiento total de la destilación de la cianhidrina de etileno es > 90 °C, típicamente > 95 %.

Para garantizar la estabilidad a largo plazo del destilado, el valor de pH del producto debe ser ácido y, por lo tanto, inferior a 7.

	Inicial	Después de la destilación: Fracción relevante	Reducción (%) o enriquecimiento (%)
Agua (ppm, Karl-Fischer)	423	416	-2
Etilenglicol (% , CG)	0,34	< 0,01	>> -95,0
Cianhidrina de etileno (% , CG)	99,39	99,60	+ 0,22
Valor del color (APHA, Pt/Co)	88	< 5	>> -90,0

En contraste con todos los intentos anteriores, la cianhidrina de etileno se obtuvo con un contenido reducido de etilenglicol y agua, mientras que simultáneamente aumentaba el contenido de cianhidrina de etileno y disminuía el valor del color.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para purificar cianhidrina de etileno (ECH), comprendiendo el proceso incubar cianhidrina de etileno de grado industrial con al menos un alcóxido de titanio (IV).
2. El proceso según la reivindicación 1, en el que el alcóxido de titanio (IV) utilizado en la etapa de incubación está presente en cantidades de entre el 1% en peso y el 15% en peso.
- 10 3. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el alcóxido de titanio (IV) se selecciona del grupo de alquilalcóxidos de titanio(IV) $Ti(OR)_4$ con $R=C_1-C_{20}$ lineal o ramificado, que consisten en, por ejemplo, $Ti(OMe_4)$, $Ti(OEt_4)$, $Ti(OiPr_4)$ y $Ti(Obu_4)$.
4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el titanato de alquilo es $Ti(OiPr_4)$.
- 15 5. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de incubación se realiza con agitación a una temperatura de entre 20 °C y 70 °C.
6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de incubación se realiza con agitación a una temperatura de entre 25 °C y 50 °C.
- 20 7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tiempo de incubación se encuentra entre 0,5 h y 20 h.
8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cianhidrina de etileno de grado industrial se obtiene haciendo reaccionar óxido de etileno con ácido cianhídrico (HCN).
- 25 9. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cianhidrina de etileno de grado industrial se obtiene mediante la adición catalítica de agua a acrilonitrilo.
- 30 10. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una etapa de destilación.
11. Cianhidrina de etileno (ECH) que tiene una pureza > 99% y que comprende menos del 0,05% de etilenglicol (EG).
- 35 12. La cianhidrina de etileno de la reivindicación 11, que comprende menos del 0,01% de EG.
13. La cianhidrina de etileno de una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, que comprende un contenido de agua inferior a 1000 ppm.
- 40 14. La cianhidrina de etileno de una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 13, que comprende un contenido de agua inferior a 500 ppm.
15. La cianhidrina de etileno de una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 14, que tiene un valor del color APHA (Pt/Co) inferior a 5.
- 45

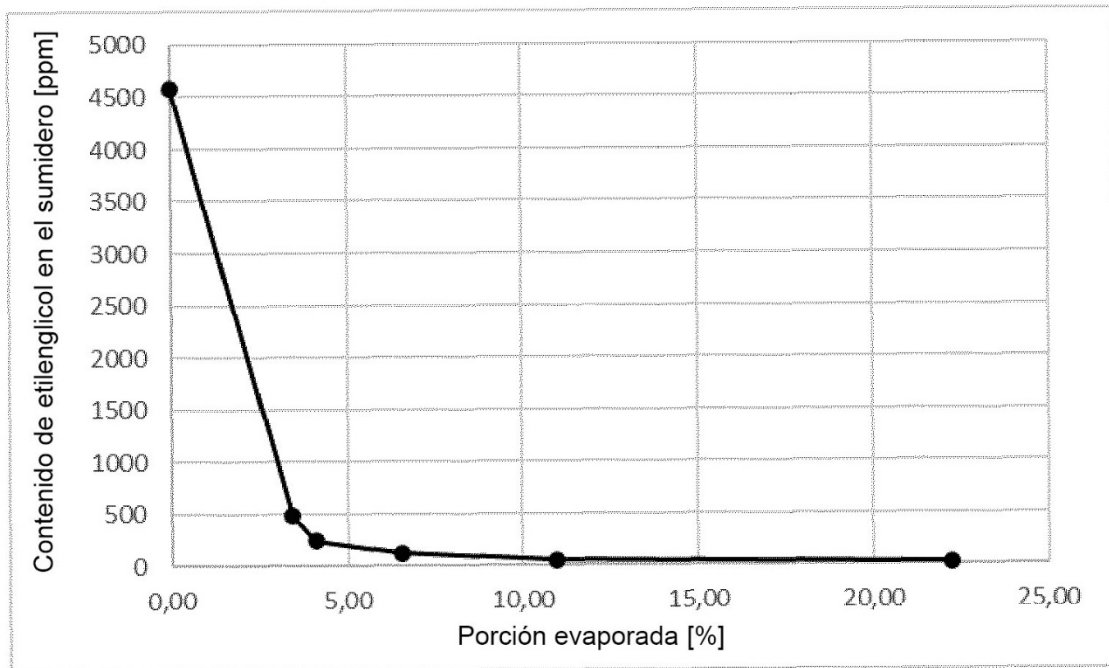


Fig. 1

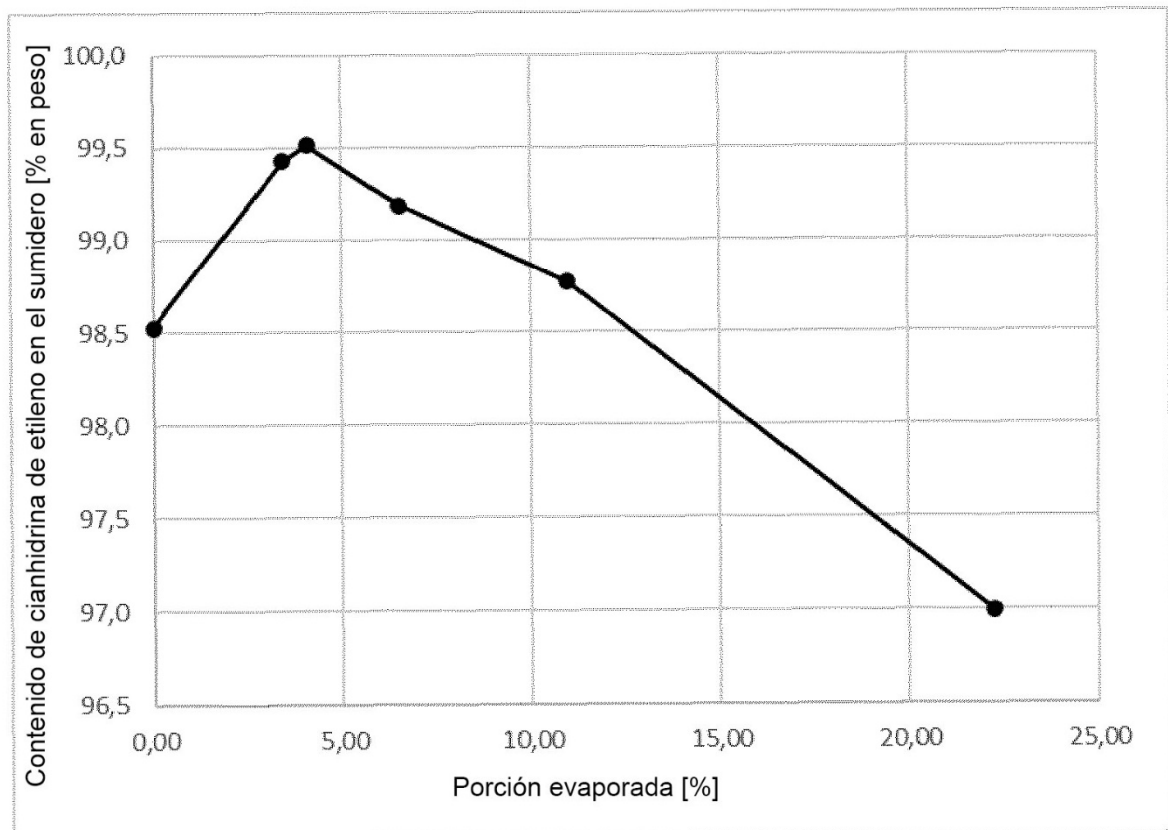


Fig. 2