

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 172**

51 Int. Cl.:

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2022** **E 22184081 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024** **EP 4209484**

54 Título: **Proceso para preparar monómeros de olefina deficientes en electrones**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2024

73 Titular/es:

AEARDIS LTD. (100.0%)
C/o Causeway Tower, 9 James Street Sout
Belfast County Antrim BT2 8DN, GB

72 Inventor/es:

MCARDLE, CIARAN y
YOU, SHULI

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ POVEDA, Sara

ES 2 983 172 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 preparar monómeros de olefina deficientes en electrones

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso para preparar monómeros de olefina deficientes en electrones que comprenden grupos funcionales nitrilo, éster carboxílico o ácido carboxílico, que encuentran aplicación en el campo de los adhesivos de curado rápido.

10

Antecedentes técnicos

Los monómeros deficientes en electrones llevan dos grupos aceptores de electrones (EWG) en el mismo átomo de carbono de su enlace olefínico. Estos monómeros son altamente susceptibles a la polimerización iniciada por especies ricas en electrones debido a la polarización de su doble enlace. Los monómeros de cianoacrilato (CA) son ejemplos, representados por la fórmula general (I), en donde R es normalmente un grupo alquilo. Aunque se conocen diversos CA, solo el cianoacrilato de etilo, (ECA) de fórmula (II) se produce en masa a escala significativa debido a la demanda, ya que es el componente principal de los adhesivos instantáneos comercialmente importantes.

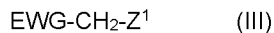
15



20

La alta reactividad de los monómeros deficientes en electrones es atractiva para fines de aplicación como adhesivos de rápida solidificación, pero presenta desafíos en la producción, especialmente a escala. El método de producción tradicional de larga data para CA aprovecha una condensación de Knoevenagel catalizada por base de nitrógeno (base de N/basada en N) de un material de partida de cianoacetato con paraformaldehído para formar primero un oligómero que posteriormente se termoliza nuevamente a monómero. Los cianoacetatos pertenecen a la clase de compuestos de metileno activos, representados por la fórmula general (III) en donde EWG y Z¹ son grupos aceptores de electrones que pueden ser iguales o diferentes:

25



30

Por ejemplo, el cianoacetato de etilo (NC-CH₂-CO₂Et) es el material de partida utilizado para producir ECA.

Esta clase de materiales de partida se considera "activo" debido a la acidez de los átomos de hidrógeno de metileno centrales que las bases eliminan fácilmente. Por lo tanto, la reactividad relativa de los compuestos de metileno activos depende de las condiciones en las que se utilizan, así como del tipo, potencia y combinaciones de los EWG geminales que poseen, como se explica en Sankar *et al.*, Current Chemistry Letts., 2012, 1(3), 123-132.

35

Los cianoacetatos son altamente reactivos en condiciones de reacción catalizada por bases.

40

El uso de diversos tipos de aminas y organocatalizadores de sales de amonio y/o iminio en el proceso de formación de los compuestos α,β -insaturados mediante la reacción de aldehídos con compuestos de metileno activos en reacciones de Knoevenagel se han descrito ampliamente en la química orgánica sintética general y, particularmente recientemente en, por ejemplo, van Beurden *et al.*, Green Chemistry Letts, and Reviews, 2020, 13(4), 349-364, y en List, B., Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49, 1730-1734. Estos organocatalizadores basados en N activan los compuestos de metileno activos y forman nucleófilos de carbaniones.

45

En la síntesis de monómeros deficientes en electrones a partir de compuestos de metileno activos surge una dicotomía, ya que, por un lado, la reactividad de estos últimos se favorece mediante bases, pero, por otro lado, los monómeros derivados de ellos son muy inestables cuando están presentes bases. En el caso de los CA, el método de producción tradicional resuelve esta situación problemática produciendo primero oligómeros, no monómeros, neutralizar catalizadores de amina básica y posteriormente termolizar o "craquear" oligómeros en condiciones ácidas para liberar sólo entonces el monómero. Este proceso de dos etapas reduce la posibilidad de que el monómero libre interactúe con trazas de base. Por tanto, el craqueo o termólisis de los oligómeros antes mencionados es un método de producción "indirecto", ya que el monómero no se obtiene del medio de la reacción inicial. Se han aplicado enfoques de craqueo similares a la síntesis de varias otras olefinas deficientes en electrones, por ejemplo monómeros de vinil dicetona y cianovinil cetona como se describe en los documentos US 9.828.324 y GB 1.168.000 respectivamente. Sin embargo, debido a su importancia comercial, la mayor parte de la atención al utilizar este método se ha dirigido al procesamiento de CA como se describe, por ejemplo, en los documentos US 2.721.858, US 2.756.251, US 2.763.677, US 4.364.876, US 5.455.369, US 5.624.699, US 6.245.933 y US 9.828.324. Dichas patentes divulgan que los catalizadores basados en N promueven específicamente la oligomerización de materiales de partida en la síntesis de AC y vinildicetonas. Dicho proceso de oligomerización se explica con más detalle en Chorbadjiev. *et al.*, Eur. Polym. J., 1991, 27(4/5), 439-443.

50

55

60

Aunque el craqueo resuelve el problema de exponer el monómero libre a la base, la dureza de las condiciones de termólisis crea desventajas. Este enfoque no es práctico para ésteres de CA con puntos de ebullición más altos y no es aplicable en absoluto a la síntesis de monómeros con restos térmicamente sensibles, incluidos monómeros con funcionalidades polimerizables múltiples o mixtas cuyos oligómeros se reticularan. Además, el método de producción tradicional de CA genera una cantidad significativa de polímero intratable, o el llamado residuo de craqueo, que limita el rendimiento de monómero, es caro de eliminar y no es respetuoso con el medio ambiente.

Para abordar algunas de estas deficiencias, los esfuerzos se han centrado en formas de producir monómeros deficientes en electrones mediante síntesis "directa" y en descubrir condiciones más suaves para acceder a una gama más amplia de esta importante clase de monómeros. Estos enfoques generalmente aprovechan reacciones de metilación que implican la formación de un grupo metileno con doble enlace ($\text{CH}_2=$) directamente sobre un sustrato de compuesto de metileno activo después de la transferencia de un grupo metileno saturado ($-\text{CH}_2-$) de un agente de transferencia de metileno. A diferencia del enfoque indirecto tradicional, los métodos directos se enfrentan a distintos desafíos asociados con el mantenimiento de la estabilidad del monómero reactivo libre en el medio de reacción, así como en todas las etapas posteriores del proceso.

En el caso de los CA, los documentos US 8.022.251 y US 8.053.589 divulgan un enfoque directo mediante el uso de aductos de Mannich, que aprovecha la diferencia de volatilidad entre el monómero destilable y los subproductos no destilables derivados del aducto. Los aductos se derivan de la reacción del cianoacetato con cantidades estequiométricas de (re)activos de transferencia de metileno de tipo iminio especializados ($\text{CH}_2=\text{N}^+\text{HR X}^-$, en donde R = alquilo ramificado, X= sulfonato) que se preparan en un proceso independiente a partir de aminas. El método produce cantidades estequiométricas de subproductos voluminosos de sal de amonio. También se ha informado del uso de sales de iminio en reacciones de metilación en Möhrle *et al.*, Pharmazie, 1985, 40(10), 697-701, para monómeros de vinildicetona.

En otro enfoque directo, se utilizan en cambio sales de iminio o amonio como organocatalizadores, en lugar de reactivos, para la reacción entre compuestos de metileno activos y al menos una cantidad estequiométrica de un diacetato de metileno, $\text{MeCOOCH}_2\text{OOCMe}$ (un acilal, es decir, un compuesto con un resto *gem*-dicarboxi o *gem*-bis(aciloxi) que actúa como reactivo de transferencia de metileno, como se divulga en el documento US 9.670.145. Este método reporta los mayores rendimientos de monómeros aislados para CA cuando el acilal se prepara por primera vez en un proceso separado.

Dado que todos los enfoques directos o indirectos antes mencionados se basan en algunas especies o catalizadores basados en nitrógeno (basados en N), se deben aplicar grandes excesos de ácido en algún punto de cualquier tipo de proceso para evitar la interacción con aminas básicas libres que son altamente desestabilizadoras hacia los monómeros de olefina diana deficientes en electrones. Estos excesos generan importantes residuos y grandes cantidades de subproductos, que también deben eliminarse por completo. Los ácidos protónicos se usan generalmente para neutralizar o acidificar la reacción o el entorno del proceso. Aunque los monómeros deficientes en electrones son desestabilizados por bases, su polimerización es inhibida por ácidos y dado que también se sabe que la reacción de Knoevenagel es posible mediante catálisis ácida de Lewis, se han descrito enfoques catalizados por ácido para la síntesis directa de CA en tres patentes relacionadas que utilizan paraformaldehído para transferir grupos metileno.

En el documento US 10.913.707, la conversión relativa de cianoacetato a cianoacrilato en disolventes mixtos de nitrometano-acetonitrilo fue sólo del 14 % después de 6 horas a 90 °C cuando se empleó una carga alta (10 % en moles) de un catalizador ácido de Lewis de lantánido. La conversión de materiales de partida a monómero también fue baja (<27 %). Un enfoque similar se describió en el documento US 10.889.542 y el resultado no mejoró con un tiempo de reacción prolongado. En ambos casos se prepararon los cianoacetatos específicos *in situ* en una primera etapa mediante esterificación del ácido cianoacético o, mediante transesterificación de cianoacetato de etilo respectivamente usando el mismo catalizador, antes de intentar la síntesis de monómeros en una segunda etapa. En una tercera variación del mismo enfoque de reacción descrito en el documento US 10.927.071, en su lugar se utilizó un cianoacetato preformado y con un tiempo de reacción de hasta 23 horas. En el último caso, entre un 20 y un 30 % del material de partida de cianoacetato permaneció sin convertir en monómero y el monómero permaneció en solución. Hasta ahora, estos intentos de síntesis de CA de Knoevenagel catalizada por ácido muestran una baja eficiencia incluso en solución. En ninguna de las tres patentes antes mencionadas se ha demostrado el aislamiento de monómeros deficientes en electrones desprotegidos a partir de sistemas de disolventes miscibles con el agua que se produce en las reacciones descritas.

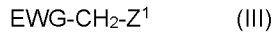
A pesar de los diferentes enfoques divulgados en la técnica anterior para preparar monómeros de olefina deficientes en electrones, falta un proceso eficiente para preparar dichos monómeros en ambientes estables a partir de materiales de partida fácilmente disponibles bajo catálisis ácida para evitar el uso de catalizadores basados en N y permitir el aislamiento de dichos monómeros reactivos directamente del medio de reacción.

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es un proceso para preparar monómeros de olefina deficientes en electrones.

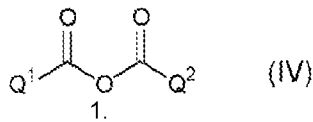
Descripción detallada de la invención

5 El objeto de la presente invención es un proceso para preparar monómeros de olefina deficientes en electrones, en donde un compuesto de metileno activo de fórmula general (III),



10 en donde los dos grupos aceptores de electrones representados por EWG y Z¹, se seleccionan de grupos funcionales nitrilo, éster carboxílico y ácido carboxílico, se hacen reaccionar con cualquiera de

a) una mezcla de una fuente de formaldehído y un anhídrido de ácido carboxílico de fórmula general (IV),

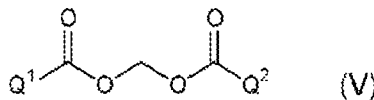


15 en donde cada uno de Q¹ y Q² se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₄ lineal y ramificado, opcionalmente con átomos de H sustituidos por átomos de F, preferentemente son Me o Et, y más preferentemente son Me, en presencia de un sistema catalítico que comprende:

- i) al menos un ácido, o,
- ii) al menos un ácido y al menos un cocatalizador,

20 en donde el ácido se selecciona del grupo de ácidos de Lewis y Brønsted, y el al menos un cocatalizador se selecciona del grupo de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, y compuestos de quinona, o

b) un diéster de metileno de fórmula general (V),



30 en donde Q₁ y Q₂ se seleccionan independientemente de grupos alquilo C₁-C₄ lineales y ramificados, en presencia de un sistema catalítico que comprende un ácido de Brønsted y al menos un cocatalizador seleccionado del grupo de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes y compuestos de quinona.

35 Los autores de la presente invención han desarrollado una solución sencilla para preparar monómeros de olefina deficientes en electrones mediante el uso de sistemas catalíticos basados en ácidos, preferentemente utilizados junto con promotores para reacciones de Knoevenagel, para convertir compuestos de metileno activos en dichos monómeros de olefina.

40 Los autores de la presente invención han desarrollado un proceso de preparación de monómeros de olefinas deficientes en electrones que permite la preparación directa del monómero sin necesidad de incluir una etapa de despolimerización térmica de un prepolímero. Es un proceso eficaz para preparar dichos monómeros en entornos estables a partir de materiales de partida fácilmente disponibles bajo catálisis ácida para evitar el uso de catalizadores basados en N y permitir el aislamiento de dichos monómeros reactivos directamente del medio de reacción. Dado que
45 todos los procesos de AC generan grandes cantidades de subproductos de los diversos reactivos que transfieren o proporcionan grupos metileno saturados, los procesos atómicamente eficientes son los más deseables, en donde los subproductos pueden usarse para regenerar reactivos clave para la propia reacción de formación de monómeros. Dichos compuestos de olefina deficientes en electrones son monómeros reactivos que encuentran aplicación en el campo de los adhesivos de curado rápido. Estos incluyen cianoacrilatos, entre otros compuestos.

50 El proceso de la invención permite la preparación de monómeros de olefinas deficientes en electrones, monofuncionales y polifuncionales, de alta pureza, independientemente de si son líquidos o sólidos.

55 En la presente descripción, así como en las reivindicaciones, las formas en singular "un", "una" y "el" o "la", incluyen la referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. El término "aproximadamente" se refiere a una desviación de más/menos el 10 %, preferentemente más/menos el 5 %. Los porcentajes se expresan en % en peso (% p), a menos que se indique lo contrario. Los intervalos definidos por los términos "entre... y..." o por los términos "desde... hasta..." pretenden incluir también dichos puntos finales indicados de los mismos, y también incluyen cualquier subintervalo más estrecho.

60 La presente invención comprende dos realizaciones principales. Una realización se denomina como "realización de

tres componentes" y otra, como "realización de dos componentes". Por razones de simplicidad, sin embargo, ambas realizaciones comprenden componentes minoritarios adicionales que forman los sistemas catalíticos y estabilizadores que se describen por separado para mayor claridad.

5 La realización de tres componentes

La realización preferida es la realización de tres componentes. Se denomina así porque comprende tres grupos de reactivos, por lo tanto:

- 10 (i) compuesto de metileno activo,
 (ii) una fuente de formaldehído, y
 (iii) un anhídrido de ácido carboxílico.

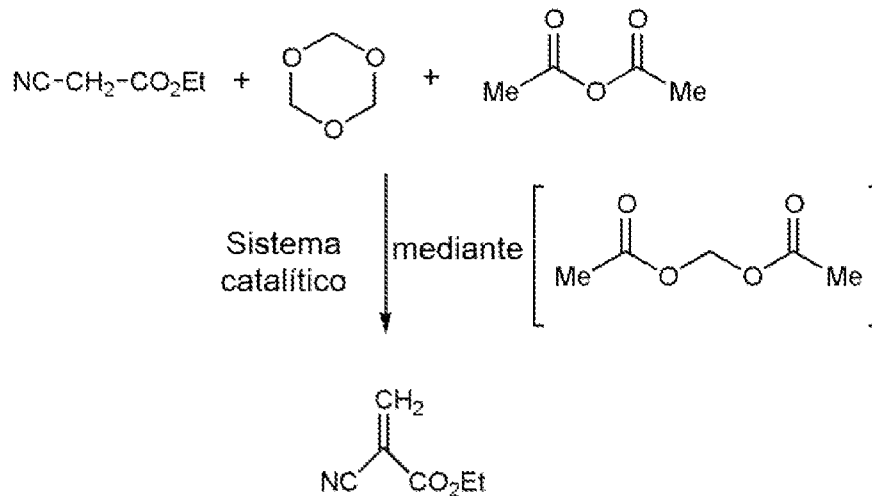
15 En una realización preferida, el compuesto de metileno activo es un cianoacetato, la fuente de formaldehído es 1,3,5-trioxano, el anhídrido de ácido carboxílico es un anhídrido de ácido carboxílico simétrico, por ejemplo, anhídrido acético.

20 La reacción de la realización de tres componentes se cataliza mediante un sistema catalítico que comprende al menos un ácido o, al menos un ácido y al menos un cocatalizador.

El sistema catalítico permite la formación *in situ* de un acilal por reacción de la fuente de formaldehído y el anhídrido de ácido carboxílico. La reacción entre el acilal y el compuesto de metileno activo conduce al monómero de olefina deficiente en electrones.

25 La realización de tres componentes del proceso de la invención para la realización preferida mencionada anteriormente se puede representar según el Esquema I para el caso específico de la preparación de cianoacrilato de etilo:

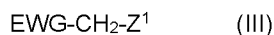
ESQUEMA I



30 *El compuesto de metileno activo*

35 Los compuestos de metileno activos del proceso de la invención son los reactivos que determinan el tipo de monómero de olefina deficiente en electrones que se produce.

En la presente invención los compuestos de metileno activos tienen la fórmula general (III)



45 Los grupos funcionales aceptores de electrones preferidos en los compuestos de metileno activos de la presente invención representados por EWG y Z¹ en compuestos de fórmula general (III) se seleccionan del grupo de nitrilo (-CN), éster carboxílico (-CO₂R), y ácido carboxílico (-CO₂H), especialmente de nitrilo y éster carboxílico. En una realización preferida, el compuesto de metileno activo comprende un nitrilo y un éster carboxílico como grupos funcionales aceptores de electrones.

Los grupos éster carboxílico preferidos (-CO₂R) se seleccionan de aquellos, en donde R se selecciona de alquilo C₁-C₁₈, alquenilo o alquinilo, alquilo C₃-C₈ ramificado, alcoxiethyl C₃-C₂₀ cíclico o cicloalifático fusionado, C₁-C₄ lineal o ramificado, trialquilsiloxietilo C₁-C₄, tetrahidrofurilo, trialquilsililo C₁-C₄, -C₂H₄CO₂H, -(CH₂)_nOC(O)CH₂CN donde n= 2-

4, $-(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ y $-(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$.

Los compuestos de metileno activos de fórmula general (III) son ampliamente conocidos. Muchos de estos compuestos están disponibles comercialmente, por ejemplo, diversos cianoacetatos de alquilo y compuestos de 1,3-dicarbonilo y la bibliografía está repleta de referencias a la preparación de otros. La preparación de cianoacetatos especializados que también pueden ser multifuncionales o comprender funcionalidades mixtas, se describe, por ejemplo, en los documentos US 3.092.611, US 4.202.920, US 4.364.876, US 4.528.357, US 5.140.084, US 5.175.337, US 6.096.848, US 6.271.410, US 6.281.310, US 7.262.313, EP-A-0 459 617, WO-A-2007/046647, WO-A-2008/069515, WO-A-2009/053482, Vijayalaskhmi *et al.*, J. Adhesion Sci. Tech., 1990, 4(9), 733-750, Guseva *et al.*, Izv. Akad. Nauk., Ser. Khim., 1993, 3, 523-525, Kotzev *et al.*, Die Makromol. Chem., 1980, 92(1421), 41-52, Blanco *et al.*, Bull. Soc. Chim. Belg., 1989, 98(12), 923-929, Renner *et al.*, J. Polym. Sci., Polym. Chem Ed., 1985, 23, 2341-2359, Senchenya *et al.*, Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim., 1993, 42(5), 909-911, Urankar *et al.*, J. Chem. Mater., 1997, 9, 2861-2868, Nicolas *et al.*, *Macromolecules*, 2008, 41, 8418-8428 o Nakanishi *et al.*, *Chemistry Letts.*, 2007, 36(3), 452-453.

En algunas realizaciones de la invención, los compuestos de metileno activos de fórmula general (III) comprenden un grupo ácido carboxílico dentro de un grupo éster, por ejemplo producido por la reacción de $\text{NCCH}_2\text{COO}^- \text{Na}^+$ con ácido bromoacético.

En algunas realizaciones de la invención, los compuestos de metileno activos de fórmula general (III) comprenden un grupo aceptor de electrones que es el grupo ácido carboxílico mientras que el otro grupo aceptor de electrones se selecciona preferentemente de nitrilo y éster carboxílico. Algunos de estos últimos compuestos están disponibles comercialmente, tales como ácido cianoacético. La preparación de otros ha sido descrita, por ejemplo, por Levonis, *et al.*, Aust. J. Chem., 2007, 60, 821-82, Xia *et al.*, J. Chem. Res., 2005, 332-334, Kimura, M., *Tetrahedron Lett.*, 2018, 59, 1295-1300, Mao *et al.*, Eur. J. Org. Chem., 2020, (5), 525-538 o Bew *et al.*, *Chemistry*, 2017, 23(19), 4557-4569.

Independientemente del tipo, se pueden usar uno o más compuestos de metileno activos en la realización de tres componentes.

La concentración de compuesto(s) de metileno activo sirve como referencia para la concentración de otros componentes expresada en % en moles o relación estequiométrica/molar con respecto al(a los) compuesto(s) de fórmula general (III).

En una realización, el compuesto de metileno activo preferido es un cianoacetato, o una mezcla de cianoacetatos, o una mezcla de cianoacetato y ácido cianoacético. En una realización más preferida, el compuesto de metileno activo preferido es un cianoacetato.

La fuente del formaldehído

La realización de tres componentes depende de la formación del acilal, lo que requiere la presencia de una fuente de un aldehído y un anhídrido de ácido carboxílico. En la presente invención, la fuente del aldehído es una fuente de formaldehído.

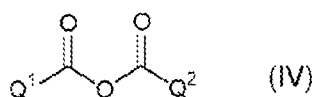
La fuente de formaldehído se selecciona de gas formaldehído seco, paraformaldehído y 1,3,5-trioxano. La fuente preferida de formaldehído es el 1,3,5-trioxano, ya sea recristalizado o no, más preferentemente en forma seca lograda a través de cualquier medio conveniente, tal como recristalización en acetona, acetato de etilo, éteres de petróleo y mezclas de los mismos, o sublimación.

Una concentración molar preferida de 1,3,5-trioxano con respecto al compuesto de fórmula general (III) es 1,25:1, más preferentemente 1,1:1, y aún más preferentemente 1:1.

El anhídrido de ácido carboxílico

Como se ha expuesto anteriormente, la realización de tres componentes en el proceso de la invención requiere la presencia de una fuente de formaldehído y un anhídrido de ácido carboxílico para obtener el acilal *in situ*, lo que, en las condiciones de reacción de Knoevenagel, reacciona además con el compuesto de metileno activo de fórmula (III) para obtener monómeros de olefina deficientes en electrones.

En el proceso de la invención se utilizan anhídridos de ácidos carboxílicos de fórmula general (IV),



en donde cada uno de Q^1 y Q^2 se selecciona independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal y ramificado, opcionalmente con átomos de H sustituidos por átomos de F, preferentemente son Me o Et, y más preferentemente son Me.

En una realización preferida, Q¹ y Q² son el mismo grupo, es decir, el anhídrido de ácido carboxílico es simétrico. En una realización más preferida, el anhídrido de ácido carboxílico se selecciona de anhídrido acético y anhídrido propiónico. En una realización aún más preferida, el anhídrido de ácido carboxílico es anhídrido acético.

5 También se puede utilizar anhídrido tríflico en la presente invención y promueve una reacción aún más rápida que el anhídrido acético. Sin embargo, el anhídrido acético es más cómodo de manipular.

10 Como se conoce bien en la técnica, los anhídridos de ácidos carboxílicos se pueden preparar fácilmente a partir de ácidos carboxílicos, por ejemplo, mediante los métodos suaves descritos en Kim *et al.*, Synthetic Comm., 2001, 31(3), 395-399, y referencias citadas en ese documento.

15 En la realización preferida, en donde se utiliza anhídrido acético, el ácido acético se genera como subproducto en el proceso de la invención y, por tanto, puede reutilizarse para reproducir anhídrido acético para su uso nuevamente en dicho proceso mediante el uso de dichos métodos.

20 El proceso de la invención es atómicamente eficiente en este sentido, a diferencia de los métodos indirectos o directos que emplean paraformaldehído o los métodos directos que producen sales, todo lo cual genera residuos como desperdicio.

25 En el proceso de la invención, el anhídrido de ácido carboxílico para la realización de tres componentes se emplea habitualmente en una relación de intervalo de concentración molar de 1:5, preferentemente en el intervalo de concentración molar en una relación de 1:3, más preferentemente en la relación del intervalo de concentración molar 1:2,5, y aún más preferentemente en la relación 1:2, donde las relaciones se refieren a compuesto de metileno activo de fórmula general (III) a compuesto de anhídrido de ácido de fórmula general (IV), esa es la relación de (III) a (IV).

El sistema catalítico

30 En el proceso de la invención, la reacción de la realización de tres componentes está catalizada por un sistema catalítico que comprende al menos un ácido o al menos un ácido y al menos un cocatalizador seleccionado del grupo de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes y compuestos de quinona.

35 El sistema catalítico también funciona como un sistema estabilizador aunque también se pueden incorporar inhibidores de polimerización adicionales.

Un objetivo de la presente invención es la preparación directa de monómeros olefínicos deficientes en electrones mediante reacción entre compuestos de metileno activos y acilales, ya sea formado *in situ* o preformado, con novedosos sistemas catalíticos eficientes de base ácida.

40 La promoción de la reacción por formación *in situ* de acilales contribuye a la eficiencia de la reacción al igual que el uso de catalizadores que desempeñan más de una función. Pueden surgir situaciones en donde un catalizador conocido por facilitar la formación de acilal no sea un catalizador eficaz para la reacción de Knoevenagel o *viceversa*. Por ejemplo, los ácidos de Brønsted catalizan fácilmente la formación de acilal, pero no son catalizadores de elección para reacciones de Knoevenagel independientes.

45 Por otra parte, los compuestos tales como hidroquinona utilizados en concentraciones tan bajas como 0,05 % en moles pueden catalizar la adición nucleofílica de compuestos de metileno activos activados por benzoquinona en concentraciones similares a aldehídos sustituidos en reacciones de Knoevenagel como se indica en, por ejemplo, Takakura *et al.*, Org. Biomol. Chem., 2020, 18, 6594-6597, pero ni la hidroquinona ni la benzoquinona catalizan de forma independiente la formación de acilal.

50 En la presente invención, los sistemas catalíticos basados en ácido producen monómeros de olefina deficientes en electrones facilitando la reacción entre acilales y compuestos de metileno activos, ya sea que los componentes que comprenden el sistema catalítico catalicen independientemente la formación de acilal o la reacción de Knoevenagel. Los sistemas catalíticos, adecuados para ser utilizados en el proceso de la invención, proporcionan múltiples medios de activación de todos los reactivos y se proporcionan preferentemente mediante la combinación de catalizadores ácidos con cocatalizadores, especialmente cuando el catalizador ácido o el cocatalizador no pueden influir independientemente tanto en la formación de acilal como en la reacción de Knoevenagel. Los sistemas catalíticos que comprenden tales combinaciones también facilitan la reacción directa entre compuestos de metileno activos y acilales preformados. Sorprendentemente se ha descubierto que los cocatalizadores eficaces para los catalizadores ácidos de Lewis o Brønsted se seleccionan de compuestos fenólicos y compuestos de quinona.

65 Los sistemas catalíticos descritos en el presente documento comprenden, por tanto, ácidos de Lewis específicos, combinaciones de ácidos de Lewis y ácidos de Brønsted, combinaciones de ácidos de Lewis o ácidos de Brønsted con los cocatalizadores antes mencionados, o combinaciones de ácidos de Lewis y ácidos de Brønsted y dichos cocatalizadores.

En la realización de tres componentes de la presente invención, el sistema catalítico se selecciona de:

- 5 1) un ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional,
- 2) una combinación de un ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional y un ácido de Brønsted,
- 3) una combinación de un ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional y un cocatalizador seleccionado de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, compuestos de quinona y mezclas de los mismos,
- 10 4) una combinación de un ácido de Brønsted y un cocatalizador seleccionado de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, compuestos de quinona y mezclas de los mismos, y
- 5) una combinación de un ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional, y un ácido de Brønsted y un cocatalizador seleccionado de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, compuestos de quinona y mezclas de los mismos.

15 Preferentemente el cocatalizador se selecciona de fenol, hidroquinona, *p*-metoxifenol, *p*-trifluorometilfenol, 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el cocatalizador es hidroquinona.

20 En una realización preferida de tres componentes de la presente invención, el sistema catalítico cataliza una reacción entre un compuesto de metileno activo con cianoacetato y diacetato de metileno (un acilal), producido *in situ*, por reacción catalizada por ácido entre anhídrido acético y una fuente de formaldehído, preferentemente 1,3,5-trioxano.

El uso de dichos sistemas catalíticos junto con un anhídrido de ácido carboxílico no se ha descrito previamente para la síntesis directa de cianoacrilatos a partir de cianoacetatos.

25 El sistema catalítico ácido presente en el proceso de la invención también se estabiliza frente a la polimerización de cianoacrilato.

30 En una realización de tres componentes mucho más preferida de la presente invención, el sistema catalítico comprende una combinación de ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional, un ácido de Brønsted y un cocatalizador seleccionado de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, compuestos de quinona y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionado de fenol, hidroquinona, *p*-metoxifenol, *p*-trifluorometilfenol, 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona y mezclas de los mismos.

35 En una realización muy preferida del proceso de la invención, se utiliza un cianoacetato de alquilo como compuesto de metileno activo, una fuente de formaldehído, preferentemente 1,3,5-trioxano, anhídrido acético, y el sistema catalítico comprende una combinación de ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional, un ácido de Brønsted y un cocatalizador seleccionado de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, compuestos de quinona y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionado de fenol, hidroquinona, *p*-metoxifenol, *p*-trifluorometilfenol, 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona y mezclas de los mismos.

En los sistemas catalíticos en la realización de tres componentes del proceso de la invención se pueden utilizar diversos ácidos de Lewis y Brønsted o mezclas de los mismos.

45 Los ácidos de Lewis adecuados para usarse en el proceso de la invención se seleccionan de haluros de metales de transición, haluros basados en metales postransicionales, preferentemente trihaluros, percloratos basados en metales alcalinotérreos, tales como $Mg(ClO_4)_2$, y basados en metales lantánidos, tales como $Yb(OTf)_3$. En una realización preferida, los ácidos de Lewis se seleccionan del grupo de metales postransicionales, más preferentemente de trihaluro de indio (III) y trihaluro de galio (III), preferentemente tricloruros, y lo más preferentemente el ácido de Lewis es $InCl_3$.

50 En la realización de tres componentes, el catalizador ácido de Lewis se puede utilizar en el intervalo de concentración comprendido entre 0,05 % en moles y 10 % en moles con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III). Preferentemente se usa en el intervalo comprendido entre 0,1 % en moles y 5 % en moles, y lo más preferentemente en el intervalo comprendido entre 0,5 % en moles y 1,5 % en moles. El uso de cargas de catalizador tan bajas añade aún más comodidad en el procesamiento, ya que no es necesario separar los catalizadores de las mezclas de reacción para destilaciones posteriores, y las reacciones pueden realizarse en modo continuo.

60 Son adecuados diversos ácidos de Brønsted para su uso en el proceso de la invención. Preferentemente se seleccionan de ácido *p*-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácidos aralquilsulfónicos. Lo más preferentemente el ácido de Brønsted es ácido *p*-toluenosulfónico, ya sea en forma anhidra o como monohidrato.

65 En la realización de tres componentes, el catalizador ácido de Brønsted se puede utilizar en el intervalo de concentración comprendido entre 2,5 % en moles y 15 % en moles, con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III), preferentemente se utiliza en el intervalo comprendido entre 4 % en moles y 6 % en moles.

Como se mencionó anteriormente, en la mayoría de los casos se prefiere la combinación de un ácido de Lewis y/o de Brønsted con al menos un cocatalizador.

5 Los cocatalizadores se utilizan preferentemente en el intervalo de concentración comprendido entre 0,01 % en moles y 10 % en moles, con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III), más preferentemente entre 0,01 % en moles y 6 % en moles.

10 En sistemas de catalizadores combinados, el ácido de Lewis y los ácidos de Brønsted se utilizan preferentemente en concentraciones comprendidas entre 0,5 % en moles y 1 % en moles y entre 2 % en moles y 8 % en moles, respectivamente, con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III). Los ácidos de Lewis y los cocatalizadores se utilizan preferentemente en concentraciones comprendidas entre 0,5 % en moles y 1 % en moles y entre 0,02 % en moles y 8 % en moles, respectivamente, con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III), el ácido de Brønsted y los cocatalizadores se utilizan preferentemente en concentraciones comprendidas entre 1 % en moles y 5 % en moles y entre 0,02 % en moles y 8 % en moles, respectivamente, con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III), y los ácidos de Lewis y los ácidos de Brønsted y los cocatalizadores se usan preferentemente en concentraciones comprendidas entre 0,5 % en moles y 1 % en moles y entre 2 % en moles y 8 % en moles y entre 0,02 % en moles y 8 % en moles, respectivamente, con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III).

20 *Estabilizantes*

25 Los monómeros de olefina deficientes en electrones, tales como CA, son fácilmente polimerizados por especies ricas en electrones. Dado que son monómeros de vinilo, los CA también son susceptibles a la polimerización por radicales libres, incluso aunque este sea un mecanismo menos preferido. La síntesis y manipulación de estos monómeros reactivos en todas las etapas del proceso requiere especial atención a la estabilización tanto en la fase líquida como en la fase de vapor. A su vez, esto requiere el uso de estabilizadores volátiles y no volátiles para evitar la polimerización por cualquier mecanismo.

30 Adicionalmente, como bien sabrá un experto en la materia, los equipos que están en contacto directo con los monómeros deben pasivarse, por ejemplo, la cristalería o los componentes de acero inoxidable se lavan previamente con ácidos de Brønsted fuertes tales como ácido sulfúrico, se enjuagan bien con agua destilada y se secan.

35 Los monómeros de CA líquidos aislados por destilación generalmente se recogen en una cantidad de estabilizadores ácidos y de radicales libres combinados predeterminada según el volumen esperado de monómero a recoger. Considerando que el sistema catalítico de la realización inventiva de tres componentes posee inherentemente propiedades de estabilización que inhiben la polimerización de monómeros altamente reactivos, opcionalmente se pueden emplear estabilizadores adicionales en los procesos de reacción y destilación, así como en los destilados finales de la reacción.

40 En una realización, el proceso de la invención comprende el uso de estabilizadores seleccionados de estabilizadores ácidos y estabilizadores de radicales.

45 Los estabilizadores de ácidos volátiles se conocen bien en la técnica anterior por limitar la polimerización en la estela de vapor en procesos de destilación con monómeros deficientes en electrones. Los ácidos de Lewis o Brønsted tales como éterato de trifluoruro de boro, SO₂, ácido trifluoroacético, más preferentemente éterato de trifluoruro de boro, se pueden usar en intervalos de concentración comprendidos entre 0 % en peso y 0,05 % en peso en medios de reacción a granel y recipientes de destilación, y comprendidos entre 0,0005 % en peso y 0,005 % en peso en destilados monoméricos.

50 Los estabilizadores de radicales libres no volátiles tales como, por ejemplo, 2,2'-metileno-bis-(6-*terc*-butil-p-cresol) (Estabilizante "2246"), tetrakis[3-[3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil]propionato de pentaeritritol (Irganox® 1010) se pueden utilizar en intervalos de concentración comprendidos entre 0,01 % en peso y 3,0 % en peso, preferentemente entre 0,01 % en peso y 1,5 % en peso, en medios de reacción a granel y recipientes de destilación.

55 También se pueden usar estabilizadores de radicales libres volátiles en el proceso de la invención. Dichos estabilizadores incluyen, por ejemplo, hidroquinona (HQ), 4-metoxifenol (MeHQ), hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT), y pueden usarse en intervalos de concentración comprendidos entre 0,01 % en peso y 3,0 % en peso, preferentemente entre 0,01 % en peso y 1,5 % en peso, en medios de reacción a granel y recipientes de destilación, y comprendidos entre 0,1 % en peso y 0,5 % en peso en destilados monoméricos.

60 *Disolvente*

65 La realización de tres componentes se puede realizar sin disolventes o en presencia de disolventes tales como, por ejemplo, tolueno, *p*-xileno o 1,4-dioxano.

Los disolventes de hidrocarburo también proporcionan un medio útil para secar previamente los componentes de la

reacción, si es necesario, mediante formación de azeótropos con cualquier agua que pueda estar presente y uso del equipo Dean-Stark bien conocido por los expertos en la materia.

5 Si se utiliza un disolvente, normalmente, la mezcla de reacción se diluye de 1,5 a 10 veces en volumen, preferentemente 2 veces en volumen.

El proceso de tres componentes

10 Normalmente, las mezclas de reacción se agitan continuamente por cualquier medio apropiado, tal como agitación y/o cizallamiento en reacciones discontinuas, o, mediante el uso de mezcladoras estáticas o dinámicas o discos giratorios en reactores continuos o de flujo.

15 En reactores discontinuos, las reacciones se llevan a cabo generalmente en un periodo de tiempo de 1 a 10 horas dependiendo de la reactividad de los sustratos, el sistema catalítico y la temperatura de reacción.

20 Normalmente, las temperaturas de reacción preferidas están en el intervalo comprendido entre 60 °C y 140 °C, para un tiempo de reacción en un intervalo comprendido entre 0,5 h y 10 h, preferentemente entre 100 °C y 130 °C para un tiempo de reacción entre 1 h y 5 h, y más preferentemente entre 115 °C y 125 °C para un tiempo de reacción entre 1 h y 2 h.

25 En una realización preferida, las reacciones se llevan a cabo en 2 h a 120 °C empleando un sistema catalítico que comprende InCl_3 al 1 % en moles, ácido *p*-toluenosulfónico al 5 % en moles e hidroquinona al 5 % en moles.

Al escalar el proceso por lotes, el experto puede ajustar las condiciones de reacción utilizando el conocimiento general común.

30 Los parámetros requeridos para optimizar la reacción continua dependen del tipo de reactor empleado y se determinan de maneras conocidas por los expertos en la materia mediante el seguimiento de la conversión en producto a través del muestreo en función del tiempo y la variación sistemática de los caudales y velocidades de agitación de los componentes de la reacción. En este sentido, el uso de RMN de ^1H de sobremesa (Spinsolve 60MHz, Magritek Ltd.) es particularmente útil para obtener información rápida. Un reactor continuo preferido es el reactor SpinPro (Flowid bv) debido a su capacidad para procesar mezclas no homogéneas con una mezcla excepcional.

La realización de dos componentes

35 La realización de dos componentes comprende dos grupos de reactivos, por lo tanto:

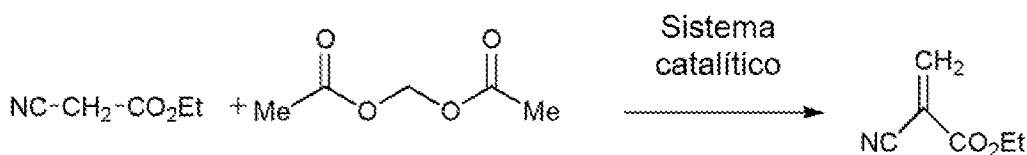
- (i) compuesto de metileno activo, y
- (ii) un diéster de metileno (acilal).

40 En una realización preferida, el compuesto de metileno activo es un cianoacetato, y el diéster de metileno se selecciona de diacetatos de metileno, por ejemplo, diacetato de metileno. La reacción de la realización de dos componentes está catalizada por un sistema catalítico que comprende un ácido de Brønsted y al menos un cocatalizador seleccionado del grupo de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes y compuestos de quinona.

45 El sistema catalítico también funciona como un sistema estabilizador aunque también se pueden incorporar inhibidores de polimerización adicionales.

50 La realización de dos componentes del proceso de la invención para la realización preferida específica mencionada anteriormente puede representarse según el Esquema II para la preparación específica de cianoacrilato de etilo:

ESQUEMA II



55 *El compuesto de metileno activo*

Los compuestos de metileno activos utilizados en la realización de tres componentes también son válidos para la realización de dos componentes.

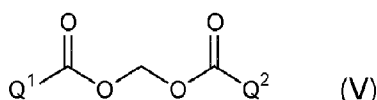
60

El compuesto de acilal

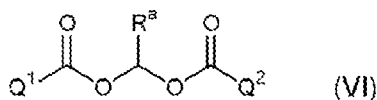
El compuesto de acilal es un compuesto con un resto *gem*-dicarboxi o *gem*-bis(aciloxi), tal como, por ejemplo, diacetato de metileno.

5 Considerando que en la realización de tres componentes de la presente invención, se produce un acilal *in situ*, en la realización de dos componentes, el acilal se proporciona después de su preformación en una reacción independiente. Al igual que con la realización de tres componentes, también se requiere un medio para activar el compuesto de metileno activo con un sistema catalítico adecuado para facilitar su reacción con el acilal.

10 Los términos acilal, diéster de metileno, diacetato de metileno, diacetato 1,1-geminal se usan indistintamente para describir compuestos de fórmula general (V):



15 en donde Q¹ y Q² se seleccionan independientemente de grupos alquilo C₁-C₄ lineales y ramificados, y dichos términos también se refieren a acilales, en donde el grupo metileno central está sustituido como se muestra en la fórmula general (VI):



20 en donde R^a se selecciona de un grupo alquilo, arilo y aralquilo.

25 Los diésteres de metileno de fórmula (VI) que llevan un sustituyente en el grupo metileno central, que resultan de la reacción de anhídridos de ácido carboxílico con aldehídos sustituidos se han revisado exhaustivamente en Sydnés *et al.*, PINSA, 2002, 68(2), 141-174.

30 Los acilales generalmente se preparan mediante la reacción catalizada por ácido de un anhídrido de ácido carboxílico con un aldehído, sin embargo, también se pueden preparar mediante la transferencia de un grupo metileno de donantes tales como dihaluros de metileno (p. ej., dicloro o diyodometano) a carboxilatos.

35 Los diacetatos de metileno que comprenden un grupo central que no está sustituido (por lo tanto, -OCH₂O-) resultan de la reacción de anhídridos de ácidos carboxílicos con fuentes lineales o cíclicas de formaldehído tales como paraformaldehído o 1,3,5-trioxano, respectivamente, en presencia de catalizadores ácidos o metálicos y también se describen, por ejemplo, en el documento US 3.927.078, Hoffmann *et al.*, Catal. Sci. Technol., 2018, 8, 5594-5603 y Tomiška *et al.*, *Angew. Chem. Int. Edn.*, 1962, 1(4), 211. Los acilales preferidos usados en la realización de dos componentes de la presente invención comprenden exclusivamente un grupo metileno central no sustituido (-OCH₂O-). Los grupos Q¹ y Q² son preferentemente equivalentes en los acilales de elección y se seleccionan de grupos alquilo C₁-C₄ lineales y ramificados.

40 Los acilales derivados del anhídrido propiónico se divulgan en Dalpozzo. *et al.*, ARKIVOC, 2006, (vi), 181-189.

45 Los acilales derivados de los anhídridos butírico, isobutírico y pivalico se han descrito en Sumida. *et al.*, Synletts, 2001, 1921-1922 y Samitha *et al.*, Tetrahedron, 2003, 59, 9571-9576. El diéster de metileno más preferido involucrado en cualquier realización de la presente invención es diacetato de metileno en el que Q¹ y Q² en la fórmula general (V) son grupos metilo.

50 Una amplia variedad de catalizadores de ácido prótico, ácido de Lewis y heterogéneos se han descrito en la bibliografía para la síntesis independiente de acilales, tales como, por ejemplo, AlCl₃, Amberlyst, Envirocattsw, montmorillonita, zeolitas, Nafion-H, Dowex®50WX4, ácido de Caro, heteropoliácido de Wells-Dawson, ácido sólido de Mo/TiO₂-ZrO₂, P₂O₅/SiO₂, P₂O₅/montmorillonita, FeSO₄, FeCl₃, AlCl₃, TMSCl-Nal, Sc(OTf)₃, I₂, NBS, PCl₃, H₂SO₄, Cu(OTf)₂, LiBF₄, H₂NSO₃H, BF₃, (NH₄)₂Ce(NO₃)₆, LiOTf, Zn(BF₄)₂, AlPW₁₂O₄₀, ZrCl₄, Bi(NO₃)₃·5H₂O, Bi(CF₃SO₃)₃·4H₂O, fosfonato de sulfohexilo de zirconio, zirconia sulfatada, poli(N,N-dibromo-N-etil-benceno-1,3-disulfonamida) [PBBS], N,N,N,N-tetrabromobenceno-1,3-disulfonamida [TBBDA], tetrabromo-2,5-ciclohexadienona (TABCO), tribromuro de tetrabutilamonio (TBATB), ácido sacarina sulfónico, hidrogenosulfato de zirconio, Fe₂(SO₄)₃·xH₂O, alumbre [KAl(SO₄)₂·12H₂O], zirconia sulfatada, KHCO₃, ácido sulfúrico, H₂SO₄-sílice, HClO₄-SiO₂, perclorato de litio, perclorato de zinc (II), [Hmim][HSO₄] [líquido iónico ácido de Brønsted], Al(HSO₄)₃. Los catalizadores preferidos para la formación de acilales se seleccionan de aquellos que se sabe que funcionan en condiciones suaves en reacciones independientes, tal es como el ácido de Lewis LiBr basado en metal alcalino descrito en Sampath Kumar *et al.*, J. Chemical Research (S), 2000, 86-87, el ácido de Lewis basado en alcalinotérreo Mg(ClO₄)₂ descrito en Yang, en J. Chemical Research, 2006, 199-202, los ácidos de Lewis basados en lantánidos tales como Yb(OTf)₃ y Er(OTf)₃,

descritos en Dalpozzo *et al.*, *op. cit.*, catalizadores ácidos de Lewis de metales de transición tales como FeCl₃ descrito en la revisión Rezayati *et al.*, *Research on Chemical Intermediates*, 2020, DOI: 10.1007/s11164-020-04176-x, y catalizadores ácidos de Lewis de metales postransicionales tales como trihaluros de indio y galio descritos en Yin *et al.*, *Tetrahedron*, 2007, 48, 3119-3122 y Kumar *et al.*, *ARKIVOC*, 2007, 27-33.

5

El sistema catalítico

En la realización de dos componentes del proceso de la invención, el sistema catalítico permite la reacción entre el acilal y el compuesto de metileno activo que conduce al monómero de olefina deficiente en electrones.

10

El sistema catalítico comprende un ácido de Brønsted y al menos un cocatalizador.

Son adecuados varios ácidos de Brønsted para su uso en el proceso de la invención. Preferentemente se seleccionan de ácido *p*-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácidos aralquilsulfónicos. Lo más preferentemente el ácido de Brønsted es ácido *p*-toluenosulfónico, ya sea en forma anhídrido o como monohidrato.

15

El cocatalizador se selecciona de compuestos fenólicos con uno o más sustituyentes y compuestos de quinona. Preferentemente el cocatalizador se selecciona de fenol, hidroquinona, *p*-metoxifenol, *p*-trifluorometilfenol, 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona y mezclas de los mismos. Más preferentemente el cocatalizador es hidroquinona.

20

Los catalizadores y cocatalizadores presentes son también estabilizadores de la polimerización. El uso combinado de un catalizador ácido de Brønsted con hidroquinona como cocatalizador no se ha descrito previamente para la síntesis directa de monómeros de olefinas deficientes en electrones, tales como cianoacrilatos.

25

Las concentraciones preferidas de catalizador ácido de Brønsted y cocatalizador están comprendidas entre 2 % en moles y 5 % en moles de ácido de Brønsted y entre 0,02 % en moles y 8 % en moles de cocatalizador, con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III).

30

Las condiciones aplicadas en la realización de tres componentes también se aplican a la realización de dos componentes. La relación preferida de compuesto de metileno activo a acilal es 1:1.

La realización de dos componentes también puede desplegar opcionalmente estabilizadores adicionales como se describe para la realización de tres componentes.

35

Aplicabilidad industrial

El proceso de la presente invención tiene ventajas sobre los métodos directos e indirectos de la técnica anterior además de evitar el craqueo agresivo que necesitan los primeros.

40

En primer lugar, el uso de catálisis ácida proporciona salvaguardias en los procesos, especialmente cuando se logran altos niveles de conversión de materiales de partida en altas concentraciones de monómeros reactivos en reacciones relativamente rápidas e incluso sin disolventes como en la presente invención. El sistema catalítico inventivo también comprende compuestos que se sabe que funcionan como estabilizadores de radicales libres que son cocatalizadores. Los ácidos inhiben la polimerización, lo cual es especialmente deseable en métodos en donde el monómero está desprotegido en los medios de reacción y en las etapas posteriores del proceso. Es deseable evitar el uso de catalizadores basados en N ya que la liberación inadvertida de compuestos básicos de sales de amonio o iminio en las condiciones del proceso presenta un riesgo, incluso en presencia de excesos de ácidos protónicos. Incluso niveles traza de compuestos básicos son potentes iniciadores para la polimerización de tales monómeros. Las reacciones de tipo eliminación de Hofmann, Knoevenagel y Mannich se conocen bien en donde las sales basadas en N existen en cierto equilibrio con las aminas libres originales, como se revisa o informa, por ejemplo, en van Beurden *et al.*, *op. cit.* y Dalessandro, *et al.*, *Phys. Chem.*, B, 2017, 121(20), 5300-5307, y dichas reacciones forman la base de varios de los procesos directos mencionados anteriormente.

45

50

El uso preferencial de catalizadores ácidos adecuados en lugar de catalizadores basados en N en la presente invención no es la única ventaja, ya que el despliegue y modo de operación usando algunos catalizadores ácidos de Lewis específicos en reacciones de Knoevenagel no promovidas no ha conducido a un proceso eficiente para aislar monómeros de CA sintetizados directamente en la técnica anterior. La presente invención utiliza cargas de catalizador más bajas que las utilizadas en cualquier proceso informado anteriormente, lo que reduce los costes, los residuos y los desechos de reacción, mejora la eficiencia y selectividad de la reacción y facilita las etapas de procesamiento ininterrumpidas, incluido el aislamiento de monómeros. Aún se pueden reutilizar subproductos de reacción adicionales en los procesos inventivos para producir promotores o reactivos para la propia reacción de formación de monómeros.

55

60

El proceso de la invención es aplicable a la industria para la fácil preparación en un solo recipiente de monómeros reactivos para su uso en adhesivos, selladores y revestimientos. Los métodos descritos implementan cargas bajas de catalizadores y cocatalizadores simples disponibles comercialmente que también ayudan a la estabilización de la reacción incluso en condiciones concentradas. Se conocen métodos convencionales que convierten ácidos

65

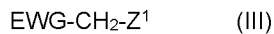
carboxílicos en sus anhídridos, y se ha demostrado que estos últimos son promotores de la propia reacción de formación de monómeros o son reactivos conocidos que a su vez pueden usarse para preformar acilales que pueden usarse en la reacción de formación de monómeros.

5 El producto obtenido de cualquier realización de la invención desde reactores discontinuos o de flujo puede alimentarse directamente a sistemas continuos de destilación o evaporación al vacío. Los monómeros deficientes en electrones se aíslan mediante destilación fraccionada, empleando preferentemente estabilización de la estela de vapor usando radicales libres volátiles y estabilizadores de ácidos de Lewis y recogiendo el monómero sobre estabilizadores a niveles de concentración previamente indicados. Los componentes de reacción volátiles, tales como disolventes y/o
10 exceso de reactivos, si están presentes, y subproductos, tales como ácidos carboxílicos, se eliminan fácilmente mediante evaporación y destilaciones fraccionadas, ya que sus puntos de ebullición son mucho más bajos que los de los monómeros diana. Todos los equipos de evaporación o destilación utilizados para condensar vapor y recolectar monómero reactivo generalmente se pasivan antes de su uso mediante un prelavado con, por ejemplo, ácido sulfúrico al 10 %, enjuagando con agua destilada y secando completamente antes de su uso.

15 El proceso demuestra el aislamiento de monómero puro altamente reactivo mediante destilación directa del medio de reacción cuando los materiales de partida se convierten sin necesidad de etapas de procesamiento intermedias. Evitar la necesidad de interrumpir el procesamiento desde la síntesis hasta la destilación permite que los métodos inventivos se puedan procesar de manera continua o discontinua. El método tiene un alto rendimiento incluso para el monómero de cianoacrilato de etilo más reactivo, con o sin el uso de disolventes adicionales. El método no produce grandes cantidades de residuos o desechos, como residuos de craqueo o masas de sales intratables que deben eliminarse.

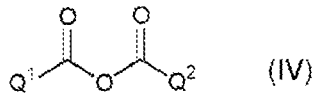
La invención comprende las siguientes realizaciones:

25 1.- Un proceso para preparar monómeros de olefinas deficientes en electrones, caracterizado por que un compuesto de metileno activo de fórmula general (III),



30 en donde los dos grupos aceptores de electrones representados por EWG y Z¹, se seleccionan de grupos funcionales nitrilo, éster carboxílico y ácido carboxílico, se hacen reaccionar con cualquiera de

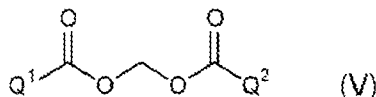
35 a) una mezcla de una fuente de formaldehído y un anhídrido de ácido carboxílico de fórmula general (IV),



40 en donde cada uno de Q¹ y Q² se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₄ lineal y ramificado, opcionalmente con átomos de H sustituidos por átomos de F, preferentemente son Me o Et, y más preferentemente son Me, en presencia de un sistema catalítico que comprende:

45 i) al menos un ácido, o,
ii) al menos un ácido y al menos un cocatalizador, en donde el ácido se selecciona del grupo de ácidos de Lewis y Brønsted, y el al menos un cocatalizador se selecciona del grupo de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, y compuestos de quinona, o

50 b) un diéster de metileno de fórmula general (V),

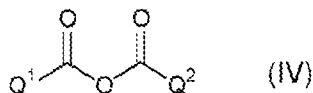


55 en donde Q₁ y Q₂ se seleccionan independientemente de grupos alquilo C₁-C₄ lineales y ramificados, en presencia de un sistema catalítico que comprende un ácido de Brønsted y al menos un cocatalizador seleccionado del grupo de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes y compuestos de quinona.

2.- El proceso según la realización 1, caracterizado por que el compuesto de metileno activo de fórmula general (III),



en donde los dos grupos aceptores de electrones representados por EWG y Z¹, se seleccionan de grupos funcionales nitrilo, éster carboxílico y ácido carboxílico, se hace reaccionar con una mezcla de una fuente de formaldehído y un anhídrido de ácido carboxílico de fórmula general (IV),



en donde cada uno de Q¹ y Q² se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₄ lineal y ramificado, opcionalmente con átomos de H sustituidos por átomos de F, preferentemente son Me o Et, y más preferentemente son Me,

en presencia de un sistema catalítico que comprende:

- i) al menos un ácido, o,
- ii) al menos un ácido y al menos un cocatalizador,

en donde el ácido se selecciona del grupo de ácidos de Lewis y Brønsted, y el al menos un cocatalizador se selecciona del grupo de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes y compuestos de quinona.

3.- El proceso según las realizaciones 1 o 2, caracterizado por que el compuesto de metileno activo de fórmula (III) comprende un nitrilo y un éster carboxílico como grupos funcionales aceptores de electrones.

4.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, caracterizado por que los grupos éster carboxílico (-CO₂R) se seleccionan de aquellos, en donde R se selecciona de alquilo C₁-C₁₈, alqueno o alquino, alquilo C₃-C₈ ramificado, alcoxiétilo C₃-C₂₀ cíclico o cicloalifático fusionado, C₁-C₄ lineal o ramificado, trialquilsiloxietilo C₁-C₄, tetrahidrofurilo, trialquilsililo C₁-C₄, -C₂H₄CO₂H, -(CH₂)_nOC(O)CH₂CN donde n= 2-4, -(CH₂)₂OC(O)CH=CH₂ y -(CH₂)₂OC(O)C(CH₃)=CH₂.

5.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, caracterizado por que el compuesto de metileno activo es un cianoacetato, o una mezcla de cianoacetatos, o una mezcla de cianoacetato y ácido cianoacético, preferentemente es un cianoacetato.

6.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 5, caracterizado por que la fuente de formaldehído se selecciona de gas formaldehído seco, paraformaldehído y 1,3,5-trioxano, preferentemente es 1,3,5-trioxano.

7.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, caracterizado por que la concentración molar de 1,3,5-trioxano con respecto al compuesto de fórmula general (III) es 1,25:1, preferentemente 1,1:1, y más preferentemente 1:1.

8.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 7, caracterizado por que se utiliza el anhídrido de ácido carboxílico de fórmula (IV) en donde Q¹ y Q² son el mismo grupo.

9.- El proceso según la realización 8, caracterizado por que el anhídrido de ácido carboxílico de fórmula (IV) se selecciona de anhídrido acético y anhídrido propiónico, preferentemente el anhídrido de ácido carboxílico es anhídrido acético.

10.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, caracterizado por que el anhídrido de ácido carboxílico se emplea en una relación de intervalo de concentración molar de 1:5, preferentemente en el intervalo de concentración molar en una relación de 1:3, más preferentemente en la relación del intervalo de concentración molar 1:2,5, y aún más preferentemente en la relación 1:2, donde las relaciones se refieren al compuesto de metileno activo de fórmula general (III) al compuesto de anhídrido de ácido de fórmula general (IV).

11.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, caracterizado por que el sistema catalítico se selecciona de un ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional; una combinación de un ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional y un ácido de Brønsted; una combinación de un ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional y un cocatalizador seleccionado de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, compuestos de quinona y mezclas de los mismos; una combinación de un ácido de Brønsted y un cocatalizador seleccionado de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, compuestos de quinona, y mezclas de los mismos, y una combinación de un ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional, y un ácido de Brønsted y un cocatalizador seleccionado de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, compuestos de quinona y mezclas de los mismos, preferentemente es una combinación de ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional, un ácido de Brønsted y un cocatalizador seleccionado de compuestos fenólicos, con uno o más

sustituyentes, compuestos de quinona y mezclas de los mismos.

12.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, caracterizado por que el cocatalizador se selecciona de fenol, hidroquinona, *p*-metoxifenol, *p*-trifluorometilfenol, 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona y mezclas de las mismas, preferentemente, es hidroquinona.

13.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, caracterizado por que se utiliza un cianoacetato de alquilo como compuesto de metileno activo, una fuente de formaldehído, preferentemente 1,3,5-trioxano, anhídrido acético, y el sistema catalítico comprende una combinación de ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional, un ácido de Brønsted y un cocatalizador seleccionado de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, compuestos de quinona y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionado de fenol, hidroquinona, *p*-metoxifenol, *p*-trifluorometilfenol, 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona y mezclas de los mismos.

14.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, caracterizado por que el ácido de Lewis se selecciona de haluros de metales de transición, haluros basados en metales postransicionales, preferentemente trihaluros, percloratos basados en metales alcalinotérreos y basados en metales lantánidos, preferentemente seleccionados del grupo de metales postransicionales, más preferentemente de trihaluro de indio (III) y trihaluro de galio (III), preferentemente tricloruros, y aún más preferentemente el ácido de Lewis es InCl_3 .

15.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 14, caracterizado por que el catalizador ácido de Lewis se usa en el intervalo de concentración comprendido entre 0,05 % en moles y 10 % en moles con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III), preferentemente se usa en el intervalo comprendido entre 0,1 % en moles y 5 % en moles, y más preferentemente en el intervalo comprendido entre 0,5 % en moles y 1,5 % en moles.

16.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 15, caracterizado por que el ácido de Brønsted se selecciona de ácido *p*-toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico y ácidos aralkilsulfónicos, preferentemente es ácido *p*-toluenosulfónico, ya sea en forma anhidra o como monohidrato.

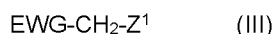
17.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 16, caracterizado por que el catalizador ácido de Brønsted está en el intervalo de concentración comprendido entre 2,5 % en moles y 15 % en moles con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III), preferentemente se utiliza en el intervalo comprendido entre 4 % en moles y 6 % en moles.

18.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 17, caracterizado por que el cocatalizador se utiliza en el intervalo de concentración comprendido entre 0,01 % en moles y 10 % en moles, con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III), más preferentemente entre 0,01 % en moles y 6 % en moles.

19.- El proceso según las realizaciones 1 o 2, caracterizado por que en sistemas catalíticos combinados, el ácido de Lewis y los ácidos de Brønsted se utilizan en concentraciones comprendidas entre 0,5 % en moles y 1 % en moles y entre 2 % en moles y 8 % en moles, respectivamente, con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III); los ácidos de Lewis y los cocatalizadores se utilizan en concentraciones comprendidas entre 0,5 % en moles y 1 % en moles y entre 0,02 % en moles y 8 % en moles, respectivamente, con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III); el ácido de Brønsted y los cocatalizadores se utilizan en concentraciones comprendidas entre 1 % en moles y 5 % en moles y entre 0,02 % en moles y 8 % en moles, respectivamente, con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III); y los ácidos de Lewis y los ácidos de Brønsted y los cocatalizadores se utilizan en concentraciones comprendidas entre 0,5 % en moles y 1 % en moles y entre 2 % en moles y 8 % en moles y entre 0,02 % en moles y 8 % en moles, respectivamente, con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III).

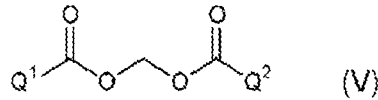
20.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, caracterizado por que comprende el uso de estabilizadores seleccionados de estabilizadores ácidos, preferentemente seleccionados de eterato de trifluoruro de boro, SO_2 , ácido trifluoroacético, más preferentemente eterato de trifluoruro de boro; y estabilizadores de radicales, preferentemente seleccionados de 2,2'-metilenbis-(6-*terc*-butil-*p*-cresol), tetrakis[3-[3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil]propionato de pentaeritritol hidroquinona, 4-metoxifenol, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

21.- El proceso según la realización 1, caracterizado por que el compuesto de metileno activo de fórmula general (III),



en donde los dos grupos aceptores de electrones representados por EWG y Z^1 , se seleccionan de grupos funcionales nitrilo, éster carboxílico y ácido carboxílico,

se hacen reaccionar con un diéster de metileno de fórmula general (V),



5 en donde Q1 y Q2 se seleccionan independientemente de grupos alquilo C₁-C₄ lineales y ramificados, en presencia de un sistema catalítico que comprende un ácido de Brønsted y al menos un cocatalizador seleccionado del grupo de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes y compuestos de quinona.

10 22.- El proceso según la realización 21, caracterizado por que se utiliza un compuesto de metileno activo de fórmula general (III) como se define en una cualquiera de las realizaciones 3 a 5.

23.- El proceso según las realizaciones 21 o 22, caracterizado por que el diéster de metileno es diacetato de metileno.

15 24.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 21 a 23, caracterizado por que se utiliza un ácido de Brønsted como se define en la realización 16.

20 25.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 21 a 24, caracterizado por que se utiliza un cocatalizador como se define en la realización 12.

26.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 21 a 25, caracterizado por que las concentraciones de catalizador ácido de Brønsted y cocatalizador están comprendidas entre 2 % en moles y 5 % en moles y entre 0,02 % en moles y 8 % en moles, respectivamente, con respecto al compuesto de metileno activo de fórmula general (III).

25 27.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 21 a 26, caracterizado por que la proporción de compuesto de metileno activo de fórmula (III) a acilal de fórmula (V) es 1:1.

30 28.- El proceso según una cualquiera de las realizaciones 21 a 26, caracterizado por que comprende estabilizadores como se define en la realización 20.

Seguidamente, se proporcionan varios ejemplos que son ilustrativos de la invención pero que no son limitativos de la misma.

35 Ejemplos

Metodología

40 El proceso de la invención en cualquiera de las realizaciones se llevó a cabo en aire, aunque podría usarse una atmósfera de gas inerte tal como la proporcionada por nitrógeno o gas argón.

Los reactivos y el catalizador simplemente se mezclaron en un solo recipiente y la reacción se llevó a cabo a una temperatura y durante tiempos específicos.

45 Se tomaron medidas estándar razonables comunes a los expertos en la materia para evitar la humedad excesiva procedente de las materias primas o del ambiente de la reacción en la realización de tres componentes de la invención, ya que los anhídridos ácidos son sensibles a la humedad, sin embargo, no es necesario el uso de condiciones estrictamente anhidras en ninguna realización.

50 Los ácidos de Lewis tales como InCl₃ son sólidos delicuescentes y se utilizaron tal como se recibieron.

El ácido de Brønsted ácido *p*-toluenosulfónico se usó tal como se recibió como monohidrato.

El uso de disolventes no nucleofílicos tales como tolueno, *p*-xileno, es opcional.

55

Las reacciones se llevaron a cabo con agitación.

Ejemplos comparativos 1a-1d: Sistemas reactivos incompletos

60 Se llevaron a cabo experimentos de control, que no incluían todos los elementos técnicos del proceso de la invención.

El progreso de la reacción se supervisó continuamente por RMN de ¹H.

Se llevaron a cabo los siguientes ejemplos comparativos:

- 5 • 1a: Se calentaron juntas cantidades equimolares de cianoacetato de etilo y anhídrido acético o anhídrido tríflico y 1,3,5-trioxano durante 2 horas a 120 °C. No se produjo ningún rastro de monómero.
- 1b: Se calentaron juntas cantidades equimolares de cianoacetato de etilo y diacetato de metileno durante 2 horas a 120 °C. No se produjo ningún rastro de monómero.
- 10 • 1c: Se calentaron juntas cantidades equimolares de cianoacetato de etilo y diacetato de metileno durante 1 hora a 120 °C en presencia de 5 % en moles de *p*-TsOH.H₂O. No se produjo ningún rastro de monómero y quedaron materiales de partida. Este ácido de Brønsted es eficaz en la preformación de acilales en reacciones independientes, pero no cataliza una reacción adicional entre el compuesto de metileno activo y el acilal cuando este último ya está disponible.
- 15 • 1d: Se calentaron juntas cantidades equimolares de cianoacetato de etilo y diacetato de metileno durante 1 hora a 120 °C en presencia de 5 % en moles de hidroquinona. No se produjo ningún rastro de monómero y quedaron materiales de partida. Este compuesto de fenol sustituido, hidroquinona, por sí solo no facilita la reacción con diacetato de metileno preformado, incluso si se sabe que ayuda en las reacciones de Knoevenagel.
- 20 Estos experimentos comparativos muestran que la ausencia de elementos técnicos del proceso de la invención no condujo a la preparación de monómeros de olefina deficientes en electrones.

Ejemplos comparativos 2a-2d: Sistemas reactivos incompletos

25 Según el documento US 10.927.071, se puede preparar una olefina deficiente en electrones haciendo reaccionar un cianoacetato con una fuente de aldehído en presencia de ciertos catalizadores ácidos de Lewis de metales de transición o lantánidos.

30 Dicha patente establece que el compuesto de aldehído se selecciona del grupo paraformaldehído, formalina, 1,3,5-trioxano, diacetato de metileno, dimetoximetano y acroleína. Algunos de estos reactivos, se ensayaron en experimentos comparativos.

- 35 • 2a: Se examinó como catalizador InCl₃, utilizado al 1 % en moles, para una reacción entre cantidades equimolares de cianoacetato de etilo y dimetoximetano. El dimetoximetano tiene un punto de ebullición de aproximadamente 41 °C a presión ambiente. Para permitir temperaturas de reacción más altas así como para intentar promover una reacción de Knoevenagel, anhídrido acético, con un punto de ebullición de aproximadamente 140 °C, se mezcló con dimetoximetano como reactivo y disolvente. No se produjo ninguna reacción y no se observó formación de monómero después de calentar durante 2 horas a 120 °C. El cianoacetato de etilo se recuperó sin convertir. El anhídrido acético no promovió la reacción cuando el dimetoximetano, como fuente de aldehído, se utilizó como reactivo.
- 40 • 2b: Se realizó otro experimento para ensayar el rendimiento de otros ejemplos de fuentes de (form)aldehído de los enumerados anteriormente. En un experimento en el que se usó ácido cianoacético en lugar de cianoacetato como sustrato y paraformaldehído en lugar de dimetoximetano usando 5 % en moles de InCl₃ realizado a 60 °C durante 2 horas, sólo se obtuvieron soluciones viscosas que dieron varios picos amplios y mal resueltos en la región de 3,3-7,6 ppm en los espectros RMN de ¹H indicativos de polímero(s) indefinido(s) y agua/OH. En este experimento no se utilizó anhídrido acético.
- 45 • 2c: Se realizó otro experimento usando cianoacetato de etilo como sustrato y 1,3,5-trioxano en cantidades equimolares usando un sistema catalítico que comprende el ácido de Lewis lantánido Yb(OTf)₃, *p*-TsOH e hidroquinona, todo al 5 % en moles, realizado a 120 °C durante 2 horas. No se produjo ningún monómero a pesar de que el material de partida se convirtió al 100 %. En este experimento no estuvo presente anhídrido acético.
- 50 • 2d: Se obtuvieron resultados similares a los de 2c cuando se empleó el catalizador de metal postransicional InCl₃ junto con *p*-TsOH e hidroquinona como antes incluso aumentando la concentración del catalizador ácido de Lewis al 10 % en moles, reduciendo la temperatura de reacción a 60 °C y ampliando el tiempo de reacción a 18 horas. Cuando no había anhídrido acético, no se podía formar acilal y los sistemas catalíticos usados no facilitaban la producción directa de monómero estable.
- 55

Ejemplos comparativos 3a-3e: Sistemas reactivos incompletos

60 Según los ejemplos divulgados en el documento US 9.670.145 (patente US'145), el compuesto de metileno activo, cianoacetato de *n*-butilo (BCAc), se puede hacer reaccionar con el diacetato de acilal metileno (MDAc) o una fuente del mismo usando un catalizador de sal de amonio o iminio (organocatalizador basado en *N*) con un tiempo de reacción de 2 horas y una temperatura en el intervalo de 120-130 °C. La eficiencia de la reacción es independiente de la forma en que se prepare el organocatalizador basado en *N*, pero depende de la forma en que se prepare el MDAc. Esa

65

patente describe la preparación *in situ* de MDAc a partir de paraformaldehído y anhídrido acético con *p*-TsOH.H₂O en exceso y en presencia de cianoacetato, que es un enfoque de tres componentes descrito en el mismo como el "método directo" en el Ejemplo 3 de dicha patente. El MDAc también se preformó como producto de una reacción independiente usando ácido sulfúrico como catalizador (Ejemplo 1 de dicha patente) y se hizo reaccionar con cianoacetato de *n*-butilo en un enfoque de dos componentes. Cuando el MDAc se preparó según el caso anterior y se utilizó en la reacción organocatalizada basada en *N*, se reveló que la selectividad habitual para el monómero del producto de cianoacrilato de *n*-butilo (BCA) era alta, de aproximadamente 70-75 %. Cuando se preformó el MDAc, se divulgó que la selectividad habitual para el monómero del producto cianoacrilato de *n*-butilo (BCA) de la reacción organocatalizada basada en *N* era muy alta, aproximadamente >90 %. La reacción de dos componentes produjo los mayores rendimientos.

Se realizaron experimentos para establecer un punto de referencia para comparaciones posteriores, en primer lugar utilizando MDAc puro preformado preparado en una reacción independiente. El MDAc se preparó en forma pura mediante el método de Tomiška *et al.*, *op. cit.*, excepto que se usó *p*-TsOH.H₂O como catalizador. El MDAc preformado se hizo reaccionar con una variedad de cianoacetatos diferentes en una estequiometría equimolar usando el organocatalizador basado en *N* preparado como se describe en la patente US'145 (5 % en moles de piperazina, 15 % en moles *p*-TsOH.H₂O) durante un tiempo de reacción de 2 horas a 120 °C. No se usó hidroquinona en la reacción. Los resultados para la conversión de materiales de partida directamente a los correspondientes productos de cianoacrilato, es decir, la selectividad específicamente hacia el monómero, medida por RMN de ¹H usando un patrón interno, para esta reacción de dos componentes en estas condiciones se muestran en la Tabla I:

TABLA I

| Ejemplo Comparativo | Material de partida de cianoacetato | Conversión a monómero de cianoacrilato (% por RMN de ¹ H *) |
|---------------------|-------------------------------------|--|
| 3a | Etil- | 69 |
| 3b | <i>iso</i> -Propil- | 85 |
| 3c | <i>n</i> -Butil- | 73 |
| 3d | <i>n</i> -Octil- | 75 |

*Se utilizan 10 mmol de tetracloroetano como patrón interno

La reacción organocatalizada basada en *N* descrita en los Ejemplos Comparativos 3a-3d anteriores (5 % en moles de piperazina, 15 % en moles *p*-TsOH.H₂O) se repitió nuevamente esta vez en una reacción de tres componentes formando MDAc *in situ* y sólo con cianoacetato de etilo. No se usó hidroquinona en la reacción.

En este experimento de tres componentes (Ejemplo 3e), el MDAc se formó haciendo reaccionar 1,3,5-trioxano recristalizado en una mezcla 1:1 de acetato de etilo-éter de petróleo, con anhídrido acético y el resto *p*-TsOH.H₂O. Se emplearon cianoacetato de etilo, 1,3,5-trioxano y anhídrido acético usando equivalentes molares a 1:1:2, respectivamente, en una mezcla. La mezcla se calentó a 120 °C y se mantuvo a esta temperatura durante entre 1,5 y 2 horas. El resultado de la conversión de cianoacetato de etilo directamente al cianoacrilato de etilo correspondiente, es decir, la selectividad a monómero solamente, medida por RMN de ¹H fue sólo del 15 %.

35 Ejemplos 1a a 1e: Preparación de diferentes cianoacrilatos

En los siguientes ejemplos, se hicieron reaccionar cantidades equimolares de cianoacetatos específicos y 1,3,5-trioxano con dos equivalentes molares de anhídrido acético a 120 °C durante 1,5-2 horas en presencia del catalizador de ácido de Lewis tricloruro de indio (InCl₃) a una concentración de 1 % en moles con respecto a la cantidad de cianoacetato y 5 % en moles de hidroquinona y 5 % en moles de *p*-TsOH.H₂O. Los Ejemplos 1 a 4 fueron sin disolvente, mientras que en el Ejemplo 5, la mezcla de reacción comprendía además el disolvente *p*-xileno en una medida de volumen aproximadamente igual al volumen total de todos los reactivos

La mezcla de reacción se agitó vigorosamente. El progreso de la reacción fue supervisado continuamente por RMN de ¹H usando tetracloroetano como patrón interno. El análisis para la conversión de materiales de partida directamente a los correspondientes productos de cianoacrilato en el medio de reacción, es decir, la selectividad específicamente hacia el monómero, se muestra en la Tabla II y demuestra cómo cargas bajas de un catalizador de ácido de Lewis específico en un sistema catalítico producen fácilmente una variedad de monómeros de cianoacrilato directamente con altos rendimientos en un ambiente estable pero sin recurrir a la preformación de MDAc, que es una reacción separada que requiere tiempo adicional:

TABLA II

| Ejemplo | Cianoacetato | Conversión a monómero de cianoacrilato (% por RMN de ¹ H *) |
|---------|------------------|--|
| 1a | Etil- | 63 |
| 1b | iso-Propil- | 69 |
| 1c | n-Butil- | 67 |
| 1d | n-Octil- | 70 |
| 1e | Etil- + p-xileno | 75 |

*Se utilizan 10 mmol de tetracloroetano como patrón interno

Se puede observar que la selectividad obtenida en el Ejemplo 1 es muy superior a la selectividad obtenida de una reacción de tres componentes equivalente organocatalizada basada en N(Ejemplo Comparativo 3e).

5 Cuando se usó cianoacetato de 2-metoxietilo como compuesto de metileno activo, el sistema catalítico se ajustó y comprendía InCl₃, p-TsOH.H₂O e hidroquinona, todos al 5 % en moles y el tiempo de reacción se redujo a 1 hora a 120 °C. Se produjo cianoacrilato de 2-metoxi con un rendimiento del 40 % con una conversión del cianoacetato del 88 % sin disolvente añadido.

10 La reacción de tres componentes en un solo recipiente fue simple y conveniente de realizar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles y el subproducto ácido acético estaba claramente presente en la mezcla de reacción, como lo demuestra la RMN de ¹H.

15 Como se muestra en el Ejemplo 1e, la selectividad y la conversión aumentaron aún más hasta el 75 % y el 90 % respectivamente, según lo medido por RMN de ¹H, cuando se añadió p-xileno a la mezcla de reacción como disolvente.

20 El uso de otros disolventes en la reacción catalizada por InCl₃, tal como 1,4-dioxano, también fue posible en el enfoque de dos componentes utilizando MDAc preformado y permitió una reacción eficiente con cargas aún más bajas de InCl₃, tal como 0,5 % en moles, aunque con tiempos de reacción más largos, de hasta 5 horas.

Ejemplos 2a a 2e: Preparación de cianoacrilato de etilo utilizando diferentes cocatalizadores

25 Los cocatalizadores para la realización de tres componentes se examinaron utilizando un sistema catalítico que emplea 1 % en moles de InCl₃, 5 % en moles p-TsOH.H₂O y diversos cocatalizadores en las concentraciones indicadas en la Tabla III que también incluye el resultado de los Ejemplos 1a y 1e para facilitar la comparación. La relación molar de cianoacetato de etilo a 1,3,5-trioxano a anhídrido acético fue de 1:1:2 y el tiempo de reacción fue de 2 horas a 120 °C.

30

TABLA III

| Ejemplo | Cocatalizador (% en moles) | Conversión a monómero de cianoacrilato (% por RMN de ¹ H *) |
|---------|---|--|
| Control | Ninguno (promedio de experimentos duplicados) | 15 |
| 2a | Fenol (5 % en moles) | 48 |
| 2b | p-Trifluorometilfenol (5 % en moles) | 35 |
| 2c | p-Metoxifenol (5 % en moles) | 33 |
| 2d | Hidroquinona (0,02 % en moles) (promedio de experimentos duplicados) | 52,5 |
| 1a | Hidroquinona (5 % en moles) | 63 |
| 1e | Reacción de hidroquinona (5 mol%) diluida con igual volumen de p-xileno | 75 |

*Se utilizan 10 mmol de tetracloroetano como patrón interno

Ejemplos 3a a 3e: Preparación de cianoacrilato de etilo utilizando diferentes cargas y ácidos de Lewis

35 Se examinaron diferentes ácidos de Lewis para la realización de tres componentes usando un sistema catalítico que también comprendía 5 % en moles de p-TsOH.H₂O y 5 % en moles de hidroquinona como se indica en la Tabla IV que también incluye los resultados de los Ejemplos 1a y 1e para facilitar la comparación. La relación molar de cianoacetato de etilo a 1,3,5-trioxano a anhídrido acético fue de 1:1:2 y el tiempo de reacción fue de 2 horas a 120 °C. En los Ejemplos 3d y 3e, se recristalizó 1,3,5-trioxano en una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo 1:1 y el tiempo de reacción se redujo a 1,5 horas.

40

TABLA IV

| Ejemplo | Ácido de Lewis | Conversión a monómero de cianoacrilato (% por RMN de ^1H *) |
|---------|---|--|
| 3a | Yb(OTf) ₃ 5 % en moles | 14 |
| 3b | Mg(ClO ₄) ₂ 1 % en moles | 34 |
| 3c | GaCl ₃ 1 % en moles | 50 |
| 3d | InCl ₃ 0,5 % en moles | 50 |
| 3e | InCl ₃ 0,1 % en moles | 50 |
| 1a | InCl ₃ 1 % en moles | 63 |
| 1e | InCl ₃ 1 % en moles + <i>p</i> -xileno añadido | 75 |

*Se utilizan 10 mmol de tetracloroetano como patrón interno

Los resultados indican que diversos ácidos de Lewis pueden producir monómeros en un entorno estable utilizando la realización de tres componentes.

- 5 Se puede observar además que los resultados indican la eficiencia del sistema catalítico para la reacción incluso usando cargas tan bajas como 0,1 % en moles para el componente InCl₃.

Ejemplo 4: Preparación de cianoacrilato de etilo

- 10 Una mezcla que comprende 10 g de cianoacetato de etilo, 9 g de 1,3,5-trioxano y 20 g de anhídrido acético se agitó y se calentó a 120 °C durante 5 horas en presencia del sistema catalítico que comprendía 1 % en moles de InCl₃, 5 % en moles de hidroquinona y 5 % en moles *p*-TsOH.H₂O.

- 15 Al final de la reacción, se realizó una destilación fraccionada directamente sobre la mezcla de reacción una vez que el cianoacetato de etilo se consumió por completo, seguido de RMN de ^1H . No hubo necesidad de separar el catalizador antes de la destilación. El subproducto ácido acético se destila primero. El cianoacrilato de etilo puro, libre de cianoacetato de etilo como se muestra por RMN de ^1H en acetona-*d*₆, se aisló en estado en bruto después de destilar a 110 °C y 10 mbar, sin utilizar estabilizadores de ácidos volátiles. El rendimiento de cianoacrilato de etilo puro fue superior al 60 %.

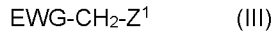
Ejemplo 5: Preparación de cianoacrilato de etilo

- 25 Una mezcla que comprende 1100 mg de cianoacetato de etilo, 1300 mg de diacetato de metileno se agitó y se calentó a 120 °C durante 1 hora en presencia del sistema catalítico que comprendía 5 % en moles de hidroquinona y 5 % en moles de *p*-TsOH.H₂O.

Se obtuvo cianoacrilato de etilo con una conversión del 46 %, de acuerdo con los datos de RMN de ^1H .

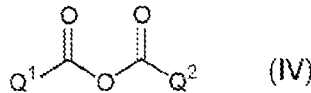
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar monómeros de olefina deficientes en electrones, **caracterizado por que** un compuesto de metileno activo de fórmula general (III),



en donde los dos grupos aceptores de electrones representados por EWG y Z¹, se seleccionan de grupos funcionales nitrilo, éster carboxílico y ácido carboxílico, se hacen reaccionar con cualquiera de

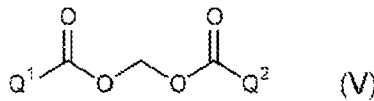
a) una mezcla de una fuente de formaldehído y un anhídrido de ácido carboxílico de fórmula general (IV),



en donde cada uno de Q¹ y Q² se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₄ lineal y ramificado, opcionalmente con átomos de H sustituidos por átomos de F, preferentemente son Me o Et, y más preferentemente son Me, en presencia de un sistema catalítico que comprende:

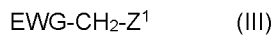
- i) al menos un ácido, o,
- ii) al menos un ácido y al menos un cocatalizador,

en donde el ácido se selecciona del grupo de ácidos de Lewis y Brønsted, y el al menos un cocatalizador se selecciona del grupo de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, y compuestos de quinona, o b) un diéster de metileno de fórmula general (V),



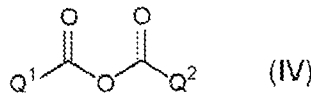
en donde Q¹ y Q² se seleccionan independientemente de grupos alquilo C₁-C₄ lineales y ramificados, en presencia de un sistema catalítico que comprende un ácido de Brønsted y al menos un cocatalizador seleccionado del grupo de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes y compuestos de quinona.

2. El proceso según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el compuesto de metileno activo de fórmula general (III),



en donde los dos grupos aceptores de electrones representados por EWG y Z¹, se seleccionan de grupos funcionales nitrilo, éster carboxílico y ácido carboxílico,

se hace reaccionar con una mezcla de una fuente de formaldehído y un anhídrido de ácido carboxílico de fórmula general (IV),



en donde cada uno de Q¹ y Q² se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₄ lineal y ramificado, opcionalmente con átomos de H sustituidos por átomos de F, preferentemente son Me o Et, y más preferentemente son Me, en presencia de un sistema catalítico que comprende:

- i) al menos un ácido, o,
- ii) al menos un ácido y al menos un cocatalizador,

en donde el ácido se selecciona del grupo de ácidos de Lewis y Brønsted, y el al menos un cocatalizador se selecciona del grupo de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes y compuestos de quinona.

3. El proceso según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** el compuesto de metileno activo de fórmula (III) comprende un nitrilo y un éster carboxílico como grupos funcionales aceptores de electrones.

4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** la fuente de formaldehído se selecciona de gas formaldehído seco, paraformaldehído y 1,3,5-trioxano, preferentemente es 1,3,5-trioxano.

5. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** el sistema catalítico se selecciona de un ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional; una combinación de un ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional y un ácido de Brønsted; una combinación de un ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional y un cocatalizador seleccionado de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, compuestos de quinona y mezclas de los mismos; una combinación de un ácido de Brønsted y un cocatalizador seleccionado de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, compuestos de quinona, y mezclas de los mismos, y una combinación de un ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional, y un ácido de Brønsted y un cocatalizador seleccionado de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, compuestos de quinona y mezclas de los mismos, preferentemente es una combinación de ácido de Lewis, preferentemente un ácido de Lewis de metal postransicional, un ácido de Brønsted y un cocatalizador seleccionado de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes, compuestos de quinona y mezclas de los mismos.

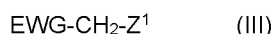
6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** el cocatalizador se selecciona de fenol, hidroquinona, *p*-metoxifenol, *p*-trifluorometilfenol, 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona y mezclas de las mismas, preferentemente, es hidroquinona.

7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** el ácido de Lewis se selecciona de haluros de metales de transición, haluros basados en metales postransicionales, preferentemente trihaluros, percloratos basados en metales alcalinotérreos y basados en metales lantánidos, preferentemente seleccionados del grupo de metales postransicionales, más preferentemente de trihaluro de indio (III) y trihaluro de galio (III), preferentemente tricloruros, y aún más preferentemente el ácido de Lewis es InCl_3 .

8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el ácido de Brønsted se selecciona de ácido *p*-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácidos aralquilsulfónicos, preferentemente es ácido *p*-toluenosulfónico, ya sea en forma anhidra o como monohidrato.

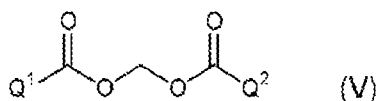
9. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** comprende el uso de estabilizadores seleccionados de estabilizadores ácidos, preferentemente seleccionados de eterato de trifluoruro de boro, SO_2 , ácido trifluoroacético, más preferentemente eterato de trifluoruro de boro; y estabilizadores de radicales, preferentemente seleccionados de 2,2'-metilenbis-(6-*terc*-butil-*p*-cresol), tetrakis[3-[3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil]propionato de pentaeritrol hidroquinona, 4-metoxifenol, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

10. El proceso según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el compuesto de metileno activo de fórmula general (III),



en donde los dos grupos aceptores de electrones representados por EWG y Z^1 , se seleccionan de grupos funcionales nitrilo, éster carboxílico y ácido carboxílico,

se hacen reaccionar con un diéster de metileno de fórmula general (V),



en donde Q1 y Q2 se seleccionan independientemente de grupos alquilo C_1 - C_4 lineales y ramificados, en presencia de un sistema catalítico que comprende un ácido de Brønsted y al menos un cocatalizador seleccionado del grupo de compuestos fenólicos, con uno o más sustituyentes y compuestos de quinona.

11. El proceso según la reivindicación 10, **caracterizado por que** se utiliza un compuesto de metileno activo de fórmula general (III) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5.

12. El proceso según las reivindicaciones 10 u 11, **caracterizado por que** el diéster de metileno es diacetato de metileno.

13. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, **caracterizado por que** se utiliza un ácido de Brønsted como se define en la reivindicación 8.

14. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, **caracterizado por que** se utiliza un cocatalizador

como se define en la reivindicación 6.

15. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, **caracterizado por que** comprende estabilizadores como se define en la reivindicación 9.