

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 501**

21 Número de solicitud: 201500460

51 Int. Cl.:

**C07D 201/04** (2006.01)

**C07C 279/28** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

**19.06.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**20.12.2016**

Fecha de la concesión:

**29.03.2017**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**05.04.2017**

73 Titular/es:

**UNIVERSIDADE DE VIGO (100.0%)  
Campus Universitario s/n  
36310 Vigo (Pontevedra) ES**

72 Inventor/es:

**TOJO SUÁREZ, Emilia;  
VILAS AGUETE, Miguel y  
DE ÁLAVA AYESA, María Emilia**

54 Título: **Nuevo procedimiento de síntesis de  $\epsilon$ -caprolactama**

57 Resumen:

La presente invención refiere a la obtención de la  $\epsilon$ -caprolactama por tratamiento de la oxima de la ciclohexanona con sales derivadas del catión guanidinio, y en particular con el tosilato de cianoguanidinio ([CNG][TsO]). Esta sal es también objeto de invención de la presenta solicitud. La  $\epsilon$ -caprolactama es el precursor directo de la fibra poliamídica denominada "nylon-6", transformándose en dicha fibra mediante una reacción de polimerización.

ES 2 594 501 B2

## **DESCRIPCIÓN**

### **Nuevo procedimiento de síntesis de $\epsilon$ -caprolactama**

5

#### **SECTOR DE LA TÉCNICA**

La presente invención pertenece al sector de la producción de fibras sintéticas, en concreto del nylon 6.

10

El nylon-6 es una fibra poliamídica que ofrece unas particulares y excelentes propiedades para su aplicación en la industria textil, tales como alta relación resistencia-peso, elevada flexibilidad, estabilidad química y térmica, durabilidad y resistencia a la abrasión. El objeto principal de la presente invención refiere en particular a un procedimiento para la obtención de  $\epsilon$ -caprolactama, el precursor industrial del nylon-6.

15

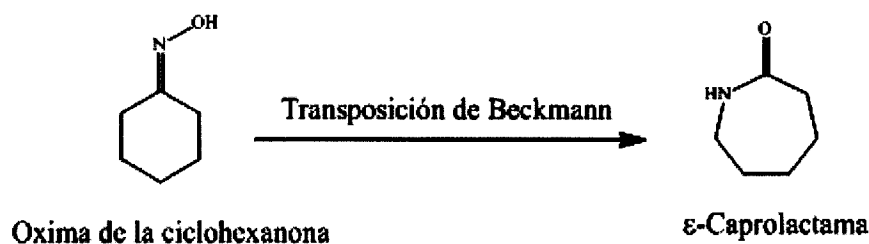
#### **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

20 La  $\epsilon$ -caprolactama es una lactama que mediante una reacción química de policondensación se transforma en la fibra poliamídica denominada "nylon-6".

El procedimiento industrial que comúnmente se utiliza para la obtención de  $\epsilon$ -caprolactama es la transposición de Beckmann de la oxima de la ciclohexanona, reacción que requiere altas temperaturas (130 °C) y elevadas cantidades de ácidos de Brönsted, tales como  $H_2SO_4$  o  $SOCl_2$  (G. Dahlhoff et al. 2001, Catal. Rev. 43, pág. 381). El uso de excesivas cantidades de estos reactivos, la formación de gran cantidad de productos secundarios, y los problemas de corrosión que acarrearán, conducen a graves problemas desde el punto de vista medioambiental y aumentan considerablemente los costes de producción.

25

30



Por ello, con el fin de poder evitar todos estos inconvenientes, se han descrito trabajos en los que esta reacción se lleva a cabo aplicando métodos alternativos más suaves, tanto en fase de vapor como en disolventes líquidos orgánicos.

5

En fase de vapor, se han obtenido buenos resultados utilizando catalizadores sólidos (Takahashi et al. 2004, Appl. Catal. A, 262, pág. 137; M.J. Climent et al. 2005, J. Mol. Catal. 233, pág. 308; M. Anilkumar et al. 2015, Appl. Catal. B, 165, pág. 87). Sin embargo, estos procedimientos requieren el uso de temperaturas muy elevadas (250-  
 10 300 °C), lo cual da lugar a una rápida desactivación del catalizador y supone un gran consumo energético.

La transposición de Beckmann de la oxima de la ciclohexanona se ha estudiado también en agua supercrítica (M. Boero et al. 2004, J. Am. Chem. Soc. 126, pág.  
 15 6280), obteniéndose buenos resultados en la selectividad de la reacción, pero la conversión de la oxima de la ciclohexanona es muy baja (30 %), por lo que el método no es útil a escala industrial.

En fase líquida, se ha descrito la reacción utilizando disolventes orgánicos y distintos  
 20 catalizadores, tales como ácido sulfámico, sales de antimonio, ácido oxálico, ácido metabórico o ácido clorosulfónico (D. Li et al. 2005, Tetrahedron Lett. 46, pág. 671; J. Zhang et al. 2013, Ind. Eng. Chem. Res. 52, pág. 6377), con buenos resultados en la conversión y selectividad de la reacción. Sin embargo la inevitable neutralización de los ácidos y la consiguiente formación de sales, dificultan el aislamiento de la ε-caprolactama, disminuyendo el rendimiento de la reacción. Se han empleado también  
 25 organocatalizadores tales como la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (S. Deshpande et al. 2014, Int. J. Res. Chem. Environ. 4, pág. 93), con buenos resultados de conversión y selectividad, pero dificultades en la separación del producto de reacción y la necesidad de reactivar el catalizador, reducen sus vías de implementación industrial.

30

La transposición de Beckmann de la oxima de la ciclohexanona se ha descrito también utilizado líquidos iónicos sencillos en presencia de ácidos de Lewis (R.X. Ren et al. 2001, Tetrahedron Lett., 42, pág. 8441; J. Peng et al. 2001, Tetrahedron Lett. 42, pág. 403; S. Guo et al. 2005, Catal. Commun. 6, pág. 225; K. Elango et al. 2007, 5 Tetrahedron Lett. 48, pág. 9059; A. Zicmanis et al. 2009, Catal. Commun. 10, pág. 614; X. Zhang et al. 2015, Chem. Commun. 51, pág. 1930), de cloruros de acilo o sulfonilo (P. Hong-Jun et al. 2009, Tetrahedron 65, pág. 7790; Patente CN 1919833 A 20070228; N. An et al. 2013, J. Org. Chem. 78, pág. 4297) u organocatalizadores (A. Maia et al. 2012, Tetrahedron 68, pág. 1947), o bien utilizando líquidos iónicos 10 funcionalizados que actúan como disolventes/catalizadores (Z. Du et al. 2005, J. Mol. Catal. 237, pág. 80; J. Gui et al. 2004, Tetrahedron Lett. 45, pág. 2681; Patente WO 2008/145312 A1; S. Guo et al. 2006, Green Chem. 8, pág. 296); Patente CN 1919834 A 20070228; D. Mao et al. 2014, RSC Adv. 4, pág. 15635; R. Kore et al. 2013, J. Mol. Catalysis A: Chem. 376, pág. 90). Sin embargo, para obtener buenos rendimientos en 15 la reacción, los líquidos iónicos requieren condiciones de reacción anhidras en atmósfera inerte y suelen presentar serias dificultades a la hora de extraer la  $\epsilon$ -caprolactama del medio de reacción, y por tanto en la reutilización del medio de reacción.

20 Se ha descrito también la reacción en presencia de cloruro de tosilo y una sal derivada de guanidinio muy relacionada con los líquidos iónicos (M. Vilas et al. 2010, Tetrahedron Lett. 51, pág. 4125; Patente ES2359819). Este procedimiento permite la extracción de la  $\epsilon$ -caprolactama pura, con buen rendimiento y utilizando condiciones suaves (60 °C). Si bien este procedimiento mejora los anteriores, requiere de la 25 utilización de cloruro de tosilo como promotor de la reacción y de grandes cantidades de disolventes volátiles tradicionales contaminantes; además, da lugar a la formación de ácido *p*-toluensulfónico como producto secundario no deseado.

Aunque se han desarrollado numerosos procedimientos para la transformación de la 30 oxima de la ciclohexanona en  $\epsilon$ -caprolactama, hasta la fecha todavía no se han conseguido unas condiciones suaves de reacción a nivel industrial que permitan una extracción limpia y sencilla de la  $\epsilon$ -caprolactama. En la presente invención se describe un nuevo procedimiento de preparación de la  $\epsilon$ -caprolactama mediante la trasposición de Beckmann de la oxima de la ciclohexanona, utilizando como promotor de la 35 reacción únicamente una nueva sal, el tosilato de N-cianoguanidinio ([CNG][Tos]) y

agua (disolvente no contaminante y de bajo precio) como medio de reacción. La temperatura de reacción se mantiene suave (60 °C) y la nueva sal [CNG][Tos], puede ser recuperada y reutilizada. No se obtiene ningún producto secundario. La nueva sal [CNG][Tos] es muy fácil de preparar y su coste no es elevado. Todas estas ventajas hacen factible su aplicación industrial.

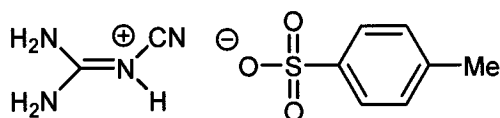
## EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

La presente invención es un procedimiento de obtención de  $\epsilon$ -caprolactama mediante el tratamiento de la oxima de la ciclohexanona con una sal derivada del catión guanidinio, entendiéndose por sal "derivada" todos aquellos derivados estructurales de la misma, que mantengan o potencien su funcionalidad como catalizador de la reacción.

Una realización preferente de la presente invención es un procedimiento de obtención de  $\epsilon$ -caprolactama que comprende hacer reaccionar la oxima de la ciclohexanona con el tosilato de N-cianoguanidinio ([CNG][Tos]) en un medio disolvente prótico o no prótico, el aislamiento de la  $\epsilon$ -caprolactama del medio de reacción y la recuperación de la sal.

Una realización preferente de la invención es que el medio disolvente no prótico esté seleccionado entre acetona y diclorometano, o sus mezclas, y una realización más preferente como medio un disolvente prótico que es el agua.

El procedimiento de la presente invención consiste en la obtención de la  $\epsilon$ -caprolactama mediante la Transposición de Beckmann, por tratamiento de la oxima de la ciclohexanona utilizando como catalizador una sal de catión guanidinio, en particular una nueva sal preparada por el inventor: el tosilato de N-cianoguanidinio ([CNG][OTs]).

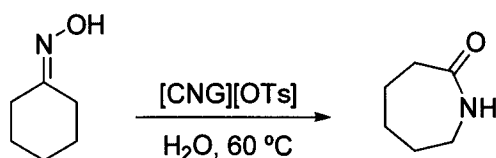


Estructura del tosilato de N-cianotetrametilguanidinio

Este procedimiento es viable a temperaturas muy suaves de reacción (60°C) y no requiere la utilización de ningún otro catalizador. El catalizador utilizado, el

[CNG][TsO], es económico y no corrosivo, y puede además ser recuperado y reutilizado. La  $\epsilon$ -caprolactama se obtiene pura y con un alto rendimiento. El medio de reacción utilizado es agua, disolvente económico y no contaminante.

5



Otra realización de la invención, es que la temperatura de la reacción esté comprendida entre 20 y 200 °C, preferentemente entre 20 y 100 °C, y más preferentemente de 60 °C.

10

La  $\epsilon$ -caprolactama, producto de la reacción de la invención, resulta fácilmente aislable. Se puede aislar por extracción líquido-líquido utilizando un disolvente adecuado ligeramente polar, por ejemplo diclorometano o bien por sublimación. De forma que otra realización más de la invención es que la extracción final de la  $\epsilon$ -caprolactama se realice de forma convencional por extracción líquido-líquido utilizando disolventes ligeramente polares, o bien por sublimación.

15

Una realización muy preferente de la presente invención es la sal tosilato de N-cianoguanidinio ([CNG][TsO]), o sus derivados. Una realización más preferente es el uso de dicha sal como catalizador y una realización más preferente aún es su uso como catalizador en la reacción de síntesis de la  $\epsilon$ -caprolactama.

20

Así, la realización más preferente de la presente invención comprende las siguientes etapas:

25

- hacer reaccionar la oxima de la ciclohexanona con tosilato de N-cianoguanidinio ([CNG][TsO]) como catalizador en H<sub>2</sub>O, a 60°C,
- la eliminación del H<sub>2</sub>O en un rotavapor y posterior separación de dicho catalizador de tosilato de N-cianoguanidinio ([CNG][TsO]) por filtración, y
- el aislamiento de la  $\epsilon$ -caprolactama por sublimación o extracción líquido-líquido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

30

El procedimiento de la invención presenta muchas ventajas respecto de los procedimientos previamente descritos, tanto desde el punto de vista económico como

medioambiental. Se evita el uso de ácidos de Brönsted, altamente tóxicos y corrosivos. Se evita también el uso de altas temperaturas, que implican un gran consumo energético. El disolvente utilizado, el H<sub>2</sub>O, es el disolvente óptimo debido a su bajo coste y propiedades no contaminantes. El único catalizador utilizado, el tosilato de N-cianoguanidinio ([CNG][TsO]) es un reactivo fácil de preparar, de bajo coste, no corrosivo, y se puede recuperar para su posterior reutilización. No se forma ningún producto secundario no deseado. La ε-caprolactama se obtiene muy pura y con buen rendimiento.

- 10 El procedimiento de invención presenta por tanto numerosas ventajas tecnológicas, económicas y medioambientales frente a los procedimientos actuales de la técnica, confiriéndole actividad inventiva.

- 15 Con la intención de mostrar la presente invención de un modo ilustrativo aunque en ningún modo limitante, se aportan los siguientes ejemplos.

## EJEMPLOS

### **Ejemplo 1: Obtención de tosilato de N-cianoguanidinio ([CNG][TsO])**

- 20 Sobre una suspensión de N-cianoguanidina (2 g, 23.5 mmol) en acetona (20 mL) se añadió una disolución de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (5 g, 23.5 mmol) en acetona (10 mL) y la mezcla resultante se dejó agitando a t.a durante 12 h. La reacción fue seguida por c.c.f. empleando una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (9:1). A continuación, el sólido blanco formado se filtró a vacío, se lavó con acetona fría (5 x 10 mL) y se secó en alto vacío durante 8 h para dar lugar al tosilato de N-cianoguanidinio (5.9 g, 98%). Su estructura fue confirmada mediante espectroscopia de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, mostrando las siguientes señales:

- 25 RMN-<sup>1</sup>H (D, δ, 400 MHz): 7.53 (d, 2H, J= 7.7 Hz, Ar-2,6), 7.19 (d, 2H, J= 7.7 Hz, Ar-3, 5), 2.22 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).  
 RMN-<sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, δ, 100.6 MHz): 162.6 (C=N), 142.4, 139.3, 129.3, 125.3, 119.4 (CN),  
 30 20.1 (CH<sub>3</sub>).

### **Ejemplo 2: Obtención de ε-caprolactama**

- Sobre una disolución de tosilato de N-cianoguanidinio (117 mg) en H<sub>2</sub>O (7 mL) se añade 1 equiv. de la oxima de la ciclohexanona (52 mg). La disolución obtenida se  
 35 somete a agitación magnética a una T<sup>a</sup> de 60°C durante 6 h, observándose por c.c.f.

(AcOEt/Hex= 3:1) la formación de un único producto de reacción y la desaparición completa de la oxima. A continuación se evapora completamente el disolvente, se añade acetona seca y se enfría a -20 °C durante 2 h. Se observa la formación de un precipitado correspondiente al [CNG][OTs], que es separado por filtración a vacío y lavado con acetona. Las aguas madres se concentran a presión reducida obteniéndose una mezcla de  $\epsilon$ -caprolactama y restos de [CNG][OTs]. La  $\epsilon$ -caprolactama se aísla entonces por sublimación (90-100 °C, 250 mbar) o bien se añade H<sub>2</sub>O a la mezcla y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniendo un rendimiento de la reacción del 95%.

10

## REIVINDICACIONES

- 5           1. Procedimiento de obtención de  $\epsilon$ -caprolactama a partir de la oxima de la ciclohexanona, **caracterizado** porque en dicho procedimiento se utiliza como catalizador al menos una sal derivada del catión guanidinio sustituido con grupos funcionales seleccionados entre aquellos que ejercen un efecto aceptor de electrones, tales como el grupo ciano, carbonilo, nitro o halogenuro.
  
- 10          2. Procedimiento de obtención de  $\epsilon$ -caprolactama según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:  
a) hacer reaccionar la oxima de la ciclohexanona en presencia de dicho catalizador en un medio disolvente prótico o no prótico,  
b) separación del catalizador, y  
15          c) aislamiento de la  $\epsilon$ -caprolactama.
  
- 20          3. Procedimiento de obtención de  $\epsilon$ -caprolactama según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que dicho catalizador es el tosilato de N-cianoguanidinio, o sus derivados o mezclas de ellos.
  
- 25          4. Procedimiento de obtención de  $\epsilon$ -caprolactama según las reivindicaciones 2 ó 3, en el que el medio disolvente es el agua.
  
- 25          5. Procedimiento de obtención de  $\epsilon$ -caprolactama según una de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la temperatura de dicha reacción de la etapa a) está comprendida entre 20 y 200 °C.
  
- 30          6. Procedimiento de obtención de  $\epsilon$ -caprolactama según la reivindicación 5, en el que dicha temperatura reacción está comprendida entre 20 y 100 °C.
  
- 30          7. Procedimiento de obtención de  $\epsilon$ -caprolactama según la 6, en la que dicha temperatura de reacción es de 60 °C.
  
- 35          8. Procedimiento de obtención de  $\epsilon$ -caprolactama según una de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la separación del catalizador de la etapa b) se realiza por filtración.

- 5 9. Procedimiento de obtención de  $\epsilon$ -caprolactama según una de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el aislamiento de la  $\epsilon$ -caprolactama de la etapa c) se realiza por sublimación o extracción líquido-líquido con un medio disolvente no prótico.
10. Procedimiento de obtención de  $\epsilon$ -caprolactama según la reivindicación 9, en el que dicho medio no prótico es diclorometano.
- 10 11. Uso de la sal según las reivindicaciones 1 y 3, como catalizador.
12. Uso de la sal según la reivindicación 11, como catalizador en la reacción de síntesis de la  $\epsilon$ -caprolactama.

15



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201500460

②② Fecha de presentación de la solicitud: 19.06.2015

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D201/04** (2006.01)  
**C07C279/28** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados                                                                                                                                                                         | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| A         | ES 2359819 A1 (UNIVERSIDAD DE VIGO) 27/05/2011, todo el documento.                                                                                                                            | 1-12                       |
| A         | M Vilas et al, Tetrahedron Letters 2010, vol 51, págs. 4125-4128.<br>"A mild and efficient way to prepare E-caprolactam by using a novel salt related with ionic liquids",<br>esquemas 4 y 5. | 1-12                       |
| A         | HJ Pi et al, Tetrahedron 2009, vol 65, págs. 7790-7793.<br>"Unexpected results from the re-investigation of the Beckmann rearrangement of ketoximes into<br>amides by using TsCl".            | 2                          |

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la  
misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación  
de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha  
de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
21.12.2015

Examinador  
M. Fernández Fernández

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.12.2015

**Declaración**

|                                                 |                       |           |
|-------------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| <b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>            | Reivindicaciones 1-12 | <b>SI</b> |
|                                                 | Reivindicaciones      | <b>NO</b> |
| <b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b> | Reivindicaciones 1-12 | <b>SI</b> |
|                                                 | Reivindicaciones      | <b>NO</b> |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación                                                                                                                                                     | Fecha Publicación |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| D01       | ES 2359819 A1 (UNIVERSIDAD DE VIGO)                                                                                                                                                     | 27.05.2011        |
| D02       | M Vilas et al, Tetrahedron Letters 2010, vol 51, págs. 4125-4128. "A mild and efficient way to prepare E-caprolactam by using a novel salt related with ionic liquids", esquemas 4 y 5. | 2010              |

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La solicitud se refiere, reivindicaciones 1-10, a un procedimiento para la obtención de E-caprolactama a partir de la oxima de la ciclohexanona caracterizado porque se utiliza como catalizador una sal (tosilato) del catión guanidinio sustituido por ciano, carbonilo, nitro o halogenuro, en especial tosilato de N-cianoguanidinio y en agua como disolvente. Las reivindicaciones 11 y 12 se refieren al uso de la citada sal como catalizador en la síntesis de E-caprolactama.

Los documentos D1 y D2 son los más próximos del estado de la técnica, divulgan un procedimiento de obtención de E-caprolactama a partir de la oxima de ciclohexanona en el que se utiliza como catalizador una sal del anión tosilato, entre estas tosilato de guanidinio y tosilato de N-tetrametilguanidinio. Puesto que el procedimiento de la solicitud utiliza un catalizador distinto se considera nuevo, además se considera inventivo pues para un técnico en la materia no resulta evidente la introducción de un grupo  $-CN$  en el N portador de la carga ya que el grupo nitrilo es, además, aceptor de electrones lo que modifica sustancialmente la molécula, por lo que no es obvio su comportamiento como catalizador ni su influencia en las condiciones de la reacción.

En consecuencia se considera que las reivindicaciones 1-12 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva, según los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.