



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 10 2012 016838-3 A2



* B R 1 0 2 0 1 2 0 1 6 8 3 8 A 2 *

(22) Data de Depósito: 29/06/2012
(43) Data da Publicação: 12/08/2014
(RPI 2275)

(51) Int.Cl.:
C07C 67/03
B01J 23/20
A61K 31/26

(54) Título: SÍNTESE DE MONÔMEROS DE
CIANOACRILATOS PARA A DISPONIBILIZAÇÃO NA
PRODUÇÃO DE ADESIVOS TÓPICOS

(73) Titular(es): Fundação Universidade Federal de Mato Grosso
do Sul - UFMS, Medica Produtos de Uso Médico Ltda

(72) Inventor(es): Adilson Beatriz, Dênis Pires de Lima,
Rosângela da Silva Lopes

(57) Resumo: SÍNTESE DE MONÔMEROS DE
CIANOACRILATOS PARA A DISPONIBILIZAÇÃO NA PRODUÇÃO
DE ADESIVOS TÓPICOS. A presente invenção diz respeito a um
processo para a preparação de monômeros de cianoacrilatos a síntese
dos ésteres, que são preparados utilizando o ácido de Lewis de baixo
custo $NbCl_5$ e relata ainda a preparação de polímeros de cianoacrilato
através do uso de um biocatalisador (enzima pancreática suína). Além
disso, para o melhoramento de algumas características físicas dos
produtos sintetizados como cor e odor, foram acrescentados dois
agentes, o violeta genciana que confere ao produto uma coloração
azul e é um agente antifúngico e bactericida e o trans-cinamaldeído
que fornece ao produto um odor agradável de canela.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção
“SÍNTESE DE MONÔMEROS DE CIANOACRILATOS PARA A
DISPONIBILIZAÇÃO NA PRODUÇÃO DE ADESIVOS TÓPICOS”

Campo da Invenção

5 A presente invenção diz respeito a um processo de preparação de monômeros de cianoacrilatos para disponibilização como adesivo tópico após polimerização.

Antecedentes

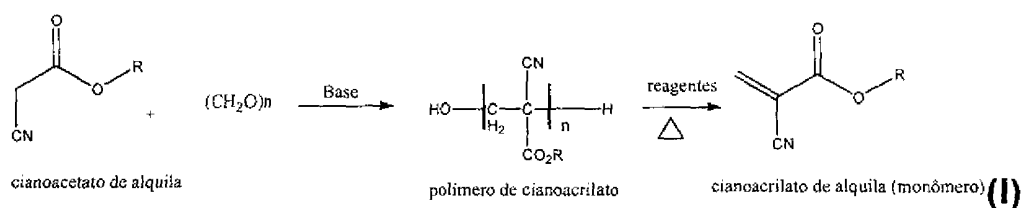
10 É descrito nas patentes USP 3 254 11, USP 3 7 28 373, USP 5 436 363, USP 5 455 369 e USP 5 584 41 que cianoacetatos usados na preparação de monômeros de cianoacrilatos são obtidos comercialmente. Na patente USP 5 504 252 é ainda descrito que os ésteres utilizados para a síntese de cianoacrilatos também foram
15 obtidos comercialmente e submetidos à posterior purificação para sua utilização. Estes ésteres geralmente tem um valor alto de comercialização e isto reflete de forma negativa no custo do produto final. Em procedimentos tradicionais descritos na literatura as reações de esterificação são realizadas com um ácido de Brønsted-Lowry, tal
20 como o ácido sulfúrico, sendo este o mais conhecido catalisador desta reação.

 Na USP 6 797 107 B1 descreve-se a formulação de um produto empregando o monômero de cianoacrilato adquirido comercialmente e adicionando-se ao mesmo a ϵ -caprolactona para torná-lo sólido. No
25 entanto, a formulação sólida pode ser um complicador na utilização como adesivo tópico, pois, a fluidez do monômero ajuda na aplicação do produto sob os cortes e ferimentos.

 Na patente USP 5 455 369 relata-se a preparação do monômero de cianoacrilato partindo de ésteres de polietilenoglicol, precisamente o diacetato de polietilenoglicol e cicloexano, porém
30 depois da formulação pronta pode haver traços de dióis podendo ser prejudicial a saúde humana. Na USP 6 057 472, consta a preparação do polímero e sua separação da mistura reagente, a qual consiste primeiramente na retirada do solvente da reação sob pressão
35 reduzida, depois o polímero é solubilizado em metanol, resfriando-se a

solução até -18°C por 12 horas, o que leva à sua precipitação. Em seguida, o polímero é secado e despolimerizado em atmosfera de dióxido de enxofre. No entanto, esse procedimento requer altas temperaturas no processo e a utilização de um transferidor de calor, portanto, sendo uma metodologia que demanda muita energia e se torna inviável comercialmente para a indústria.

Desde a primeira síntese de cianoacrilatos, em 1942 pelo Dr. Harry Coover, pesquisadores têm se empenhado para desenvolver cianoacrilatos das mais variadas formas. A síntese mais conhecida de monômeros de cianoacrilatos consiste na condensação entre um éster cianoacetato e *para*-formaldeído, na presença de base catalítica e posterior despolimerização, como representado pela equação (I).



15

O substituinte R pode ser um grupo alquila linear, ramificado ou cíclico com cadeias carbônicas variando de 1 a 18 átomos. Alternativamente, R pode ser um sistema aromático com ou sem substituintes no anel.

20

As bases utilizadas para a condensação dos ésteres com o *para*-formaldeído geralmente são as aminas tais como: piperidina, piridina, trietilamina entre outras bases amídicas ou similares e ainda bases inorgânicas. Para a reação de despolimerização pode-se usar ácido fosfórico, hidroquinona, pentóxido de fósforo, ácido *para*-toluenosulfônico, e também o sistema cloreto de cobre com pentóxido de fósforo. Contudo, esses procedimentos podem ser realizados também com ácidos orgânicos e inorgânicos. Como solventes para a reação de esterificação e acrilção, é de praxe o emprego daqueles com capacidade de formar azeótropos com a água, como o benzeno, o tolueno e o mesitileno. A temperatura necessária para despolimerização depende do tamanho da cadeia carbônica do éster de origem, há relatos de esse craqueamento ser realizado em

30

temperaturas em torno de 90°C até 200°C, a pressão reduzida.

Os cianoacrilatos podem ser compreendidos como compostos com a seguinte fórmula estrutural geral:



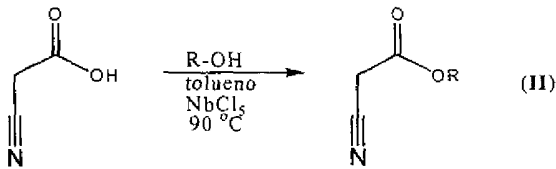
Sumário da Invenção

10 É descrito um processo para preparação de monômeros de cianoacrilatos para disponibilização como adesivos tópicos. Neste processo foram sintetizados ésteres do ácido cianoacético os quais são intermediários-chaves na preparação desses compostos. Para tal preparação, foi utilizado o catalisador de baixo custo pentacloreto de nióbio (NbCl_5) e após a síntese dos cianoacetatos, os mesmos foram
15 empregados como substratos da reação de acrilção catalisada por lipase de pâncreas suíno, de modo a formar os polímeros de cianoacrilatos de maior fluidez os quais foram submetidos a destilação a pressão reduzida para se obter os respectivos monômeros. Em seguida, para a formulação final dos adesivos foram adicionados dois
20 componentes, quais sejam: (a) violeta de genciana, para conferir coloração azul ao produto, sendo este também um agente fungicida e bactericida, e (b) cinamaldeído, o qual confere ao produto um odor agradável de canela.

25 Descrição Detalhada da Invenção

Os monômeros de cianoacrilatos são conhecidos mundialmente e são extremamente apreciados por sua alta reatividade e propriedades adesivas excelentes. Os compostos de cadeias alquílicas longas têm sido desenvolvidos para propósitos biomédicos
30 como cola cirúrgica para fechar cortes na pele e material embolítico para cirurgia endovascular.

Nesta invenção, os ésteres cianoacetatos são sintetizados conforme ilustrado em (II):



5 Para tal preparação empregou-se o catalisador de baixo custo pentacloreto de nióbio (NbCl_5) para as reações entre o ácido cianoacético e os mais variados álcoois tais como os ilustrados em (II). O procedimento gerou produtos com alto valor de conversão como apresentado na tabela (III) abaixo:

Éster do ácido cianoacético	Rendimentos (%)
Cianocetato de butila	88
Cianoacetato de 2-octila	90
Cianoacetato de etila	81
Cianoacetato de isopropila	79
Cianoacetato de n-propila	85
Cianoacetato de alila	89
Cianoacetato de cicloexila	92

(III)

10

Estes são alguns exemplos de ésteres sintetizados com o catalisador NbCl_5 com altos rendimentos, mas, estes rendimentos não ficam restritos somente a estes ésteres. O uso do pentacloreto de nióbio representa uma grande economia na produção industrial dos ésteres, como por exemplo, o cianoacetato de alila que é comercializado a R\$1.494,00 (Um mil quatrocentos e noventa e quatro reais)/kg. Tendo em vista que estes ésteres são matérias primas para a produção dos monômeros de cianoacrilatos, a produção dos mesmos utilizando NbCl_5 como catalisador é de grande vantagem.

20 Este reagente é um produto nacional, barato e de fácil acesso, pois, o Brasil possui uma das maiores reservas de nióbio do mundo.

Enzimas são biocatalisadores que podem ser utilizadas nos mais variados tipos de reações tais como: hidrólise, esterificação,

transesterificação, condensação, aminólise entre outras. Reações envolvendo enzimas, particularmente as lipases, são industrialmente importantes porque possuem um baixo custo energético para a indústria, a temperatura de ativação da enzima é por volta de 37°C e podem ser utilizadas tanto em solventes orgânicos como em meio aquoso aceitando uma ampla faixa de pH. Em casos particulares, como deste invento, esses biocatalisadores levam a um grau de conversão de produtos bem elevado.

A produção de adesivos cianoacrilatos por processo enzimático, pelo nosso conhecimento, é uma metodologia ainda não explorada em patentes ou em outras publicações. O processo de catálise enzimática utilizando lipases é considerado limpo, com alto rendimento e pode ser aplicado tanto na reação de esterificação, como na reação de condensação empregando-se dimetilsulfóxido como solvente nas duas reações. Isto representa uma economia de solventes, já que a reação pode ser conduzida em batelada e a enzima ainda poder ser imobilizada podendo assim ser reutilizada o que é de grande importância em um processo industrial. Além disso, o dimetilsulfóxido não é prejudicial à saúde humana e ao meio ambiente quando comparado aos solventes rotineiramente utilizados. Dessa forma, a síntese de monômeros de cianoacrilatos por um processo enzimático representa um melhoramento para a produção industrial e está dentro dos preceitos da química verde.

A presente invenção relata a preparação de polímeros de cianoacrilatos através de uma reação de acrilção enzimática. Neste processo utiliza-se lipase de pâncreas suíno em presença do éster cianoacetato de alquila ou alquenila e paraformaldeído, utilizando como solvente para a reação o dimetilsulfóxido. O polímero obtido dessa forma apresenta melhor fluidez. A despolimerização ocorre em presença de ácidos orgânicos e inorgânicos preferencialmente, ácido *para*-toluenossulfônico, ácido fosfórico, pentóxido de fósforo e como inibidor de polimerização, a hidroquinona. Ao produto final são acrescentados dois componentes. O primeiro é o colorizante violeta de genciana que é um composto conhecido por suas propriedades antifúngicas e bactericidas. Isto confere à formulação uma tonalidade azul, similar à da formulação de produtos comerciais cuja coloração é

proveniente, por exemplo, do corante D & C Violet Nº 2, não havendo relatos de que este apresente essas atividades biológicas. O segundo componente é o odorizante *trans*-cinamaldeído o qual confere ao produto um odor agradável de canela.

5

Exemplo 1

Esterificação do ácido cianoacético com 2-Octanol (cianoacetato de 2-octila) utilizando NbCl₅ (penta cloreto de nióbio) como ácido de Lewis

10 Uma mistura de ácido cianoacético (0,2 mol), 2-octanol (200mL) e quantidade catalítica de NbCl₅ em tolueno, foi submetida a agitação e refluxo em um balão de fundo redondo acoplado a um sistema Dean-Stark para remoção de água. Após 12 horas a uma temperatura média de 90°C a mistura foi concentrada em rotaevaporador para a
15 remoção do solvente. Em seguida, a fase orgânica foi tratada com clorofórmio, secada com Na₂SO₄ anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado em rotaevaporador e a purificação foi conduzida por destilação a pressão reduzida de 650mmHg e temperatura variando de 100°C a 115 °C. Rendimento: 80-85%.

20 Após obtenção dos ésteres, os mesmos são submetidos a uma reação de acilação biocatalisada pela lipase de pâncreas suíno, como apresentado no exemplo a seguir:

Exemplo 2

Preparação do monômero cianoacrilato de 2-octila usando um lipase

25 Em um balão foi adicionado o éster cianoacetato (12 mol), de 2-octila, paraformaldeído (7 mol), quantidade catalítica de lipase de pâncreas suíno foram solubilizados em quantidade suficiente de dimetilsulfóxido recém-destilado. Ao balão foi acoplado um sistema de
30 refluxo com Dean Stark e a mistura foi submetida à agitação e a temperatura foi mantida numa faixa de 37 a 45°C durante 24 horas, levando-se a obtenção de oligômeros de cianoacrilato. A mistura apresenta-se como um líquido amarelo claro.

35 A reação de despolimerização ocorre pela reação entre 160 partes do polímero, 4 partes de pentóxido de fósforo, 1 parte de ácido

5 *para*-toluenosulfônico, 1,5 partes de hidroquinona e 10 partes de ácido *orto*-fosfórico. O craqueamento do polímero é conduzido a pressão reduzida, preferencialmente a 650 mmHg, com temperatura na faixa de 100 °C a 150°C, dependendo do tamanho da cadeia carbônica do éster, obtendo-se desta forma o monômero de cianoacrilato com rendimentos variando de 40 a 50%.

Exemplo 3

Colorização e odorização do produto

10 Na formulação colorizada e odorizada, para cada 100mL do monômero de cianoacrilato adiciona-se 0,01mg de violeta genciana e 2mL de *trans*-cinamaldeído, obtendo-se um produto de coloração azulada com o odor agradável de canela. O produto final foi estável após acondicionamento em frascos hermeticamente fechados e
15 mantidos em temperatura ambiente.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de produção de monômeros de cianoacrilato compreendendo as seguintes etapas:

5 (a) A preparação de monômeros de cianoacrilato, pela esterificação entre o ácido cianoacético com álcoois usando um catalisador de baixo custo, o pentacloreto de nióbio(NbCl_5) que é um ácido de Lewis.

(b) Os ésteres sintetizados com este catalizador possuem cadeias carbônicas entre C2-C18, sendo elas alquílicas, alquenilicas, cíclicas,
10 acíclicas, aromáticas com substituintes normais ou ramificadas.

2. Os ésteres de cianoacetato sintetizados de acordo com a reivindicação (1) são submetidos ao procedimento de acrilção enzimática com a enzima pancreática suíno, caracterizado pelo fato de se obter um polímero mais fluído o que facilita muito o craqueamento do
15 mesmo, não sendo necessária a utilização de um transferidor de calor.

3. A invenção reivindica ainda, de acordo com as reivindicações 1 e 2, uma formulação de cianoacrilato colorizada com violeta genciana e odorizada com o *trans*-cinamaldeído tendo em vista que estes dois aditivos melhoram as características do produto, sendo o violeta
20 genciana, sabidamente um agente bactericida e antifúngico. Essa característica ajuda a evitar infecções no ferimento e facilita a aplicação sobre o campo do corte cirúrgico e/ou ferimento. A formulação do produto final é inovadora no que diz respeito também ao odor pela adição do *trans*-cinamaldeído conferindo um agradável aroma de canela.
25 Formulações comerciais possuem um odor ocre, o que causa certa rejeição ao produto principalmente em cirurgias de face.

RESUMO
**“SÍNTESE DE MONÔMEROS DE CIANOACRILATOS PARA A
DISPONIBILIZAÇÃO NA PRODUÇÃO DE ADESIVOS TÓPICOS”**

5 A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de
monômeros de cianoacrilatos desde a síntese dos ésteres, que são
preparados utilizando o ácido de Lewis de baixo custo $NbCl_5$ e relata
ainda a preparação de polímeros de cianoacrilato através do uso de
um biocatalisador (enzima pancreática suína). Além disso, para o
10 melhoramento de algumas características físicas dos produtos
sintetizados como cor e odor, foram acrescentados dois agentes, o
violeta genciana que confere ao produto uma coloração azul e é um
agente antifúngico e bactericida e o *trans*-cinamaldeído que fornece
ao produto um odor agradável de canela.