



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 787**

51 Int. Cl.:
C07D 209/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05776040 .7**

96 Fecha de presentación : **25.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1789387**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2007**

54 Título: **Procedimiento perfeccionado para la preparación de radicales nitróxido estables.**

30 Prioridad: **17.09.2004 IT MI04A1769**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **Polimeri Europa S.p.A.**
Piazza Boldrini 1
20097 San Donato Milanese, MI, IT

72 Inventor/es: **Caldararo, Maria;**
Po, Riccardo y
Ricci, Marco

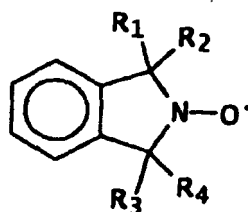
74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento perfeccionado para la preparación de radicales nitróxido estables.

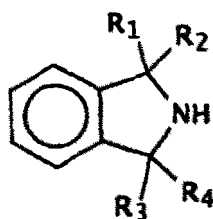
La presente invención se refiere a un procedimiento perfeccionado para la preparación de radicales nitróxido estables que presentan la fórmula general (I):



(I)

en la que R₁, R₂, R₃ y R₄, iguales o distintos, representan grupos alquilo o isoalquilo que contienen de 1 a 8 átomos de carbono.

Estos radicales nitróxido estables se utilizan como productos intermedios en la síntesis de moléculas más complejas o como cebadores de reacciones por radicales y, particularmente, en reacciones de polimerización. Con este fin, se preparan mediante la oxidación con peróxido de hidrógeno de las aminas secundarias correspondientes, 1,1,3,3-tetraalquilisoindolinas que presentan la fórmula (II):



(II)

en presencia de catalizadores basados en tungstatos, tal como se describe, por ejemplo, en P.G. Griffiths, G. Moad, E. Rizzardo, D.H. Solomon, "Australian Journal of Chemistry", 1983, 36, 397.

Las 1,1,3,3-tetraalquil isoindolinas que presentan la fórmula (II) pueden prepararse a su vez mediante la ciclo-dimerización de dipropargilaminas y acetilenos en presencia de catalizadores basados en níquel (G.P. Chiusoli, L. Pallini, G. Terenghi, "Transition Metal Chemistry", 1983, 8, 189) o cobalto (G.P. Chiusoli, L. Pallini, G. Terenghi, "Transition Metal Chemistry", 1984, 9, 360) o la bicarbonilación en presencia de catalizadores basados en paladio de dipropargilaminas (G.P. Chiusoli, M. Costa, S. Reverberi, G. Salerno, M.G. Terenghi, "Gazzetta Chimica Italiana" 1987, 117, 695). Sin embargo, estos métodos sintéticos se ven dificultados por la necesidad de preparar los 1,6-diacetilenos (dipropargilaminas) utilizados como materiales de partida.

La síntesis desarrollada por Rizzardo y colaboradores tiene un gran interés práctico. Dicha síntesis incluye como primera etapa la reacción de N-bencilftalimida con un reactivo de Grignard. Por ejemplo, en la síntesis de 1,1,3,3-tetrametil isoindolina, el reactivo de Grignard se preparó a partir de yoduro de metilo y magnesio utilizando como disolventes etiléter y tolueno (sucesivamente): después de 4 horas a temperatura de reflujo, se obtuvo N-bencil-1,1,3,3-tetrametil isoindolina (37% de rendimiento), que se trató a continuación con hidrógeno (4 atmósferas; temperatura ambiente) en ácido acético glacial y en presencia de catalizadores basados en paladio al 5% sobre carbono. Tras 3 horas de reacción, se obtuvo 1,1,3,3-tetrametil isoindolina (II, R = CH₃) con un rendimiento del 96% (P.G. Griffiths, G. Moad, E. Rizzardo, D.H. Solomon, "Australian Journal of Chemistry" 1983, 36, 397).

Más recientemente, la solicitud de patente internacional WO2004/078720 ha descrito un método sintético que permite preparar tetraalquil isoindolinas:

- evitando la utilización, en la reacción de Grignard, de etiléter (un disolvente altamente inflamable que da fácilmente lugar a la formación de peróxidos que, a su vez, conllevan riesgo de explosión) o sus mezclas; y

ES 2 309 787 T3

- llevando a cabo la hidrogenólisis posterior a presión atmosférica, eliminando de este modo la necesidad de incorporar equipos adecuados para funcionar bajo presión y simplificando los procedimientos.

5 Sin embargo, también en este caso existen diversos problemas relacionados principalmente con la necesidad de purificar las N-bencil-1,1,3,3-tetra-alquilisindolinas, después de la reacción de Grignard, por cromatografía en una columna de alúmina básica, un procedimiento largo y costoso (particularmente a escala industrial).

10 El solicitante ha descubierto que es posible preparar radicales nitrosílicos estables según un procedimiento sustancialmente más sencillo que los descritos hasta el momento y que soluciona los problemas relacionados con los mismos. Particularmente, este procedimiento perfeccionado permite:

- obtener N-bencil-1,1,3,3-tetra-alquilisindolinas con un grado suficiente de pureza para ser utilizadas en etapas posteriores sin ninguna purificación (evitando de este modo la cromatografía de columna); y
- 15 - ácidos poliméricos de molibdeno (o tungsteno) que, resultará evidente a continuación, son más ventajosos que los tungstatos con el fin de su utilización como catalizadores en la oxidación con peróxido de hidrógeno.

20 Según este procedimiento mejorado, descrito en las reivindicaciones adjuntas, los radicales nitrosílicos estables de fórmula (I) se preparan en tres etapas sucesivas empezando por la N-bencilftalimida, que, aunque no es un producto comercial, se puede preparar fácil y rápidamente tratando una sal alcalina de ftalimida con bromuro o cloruro de bencilo o (preferentemente) mediante la reacción de anhídrido ftálico con benzilamina.

25 En el primer paso del procedimiento, la N-bencilftalimida se transforma en N-bencil-1,1,3,3-tetra-alquilisindolina por tratamiento con un reactivo de Grignard preparado en metil-terc-butil éter, un disolvente menos volátil que el etiléter (y en consecuencia menos propenso a inflamarse) y que no forma peróxidos, a partir de magnesio y un haluro de alquilo C_1-C_4 .

30 Como haluros de alquilo se pueden utilizar yoduros, bromuros o cloruros. Generalmente se utilizan en una cantidad equimolecular con respecto al magnesio o en presencia de un exceso (generalmente de hasta el 10%, pero también comprendido entre el 3 y el 9%) de uno de los dos reactivos.

35 A su vez, la relación molar haluro de alquilo/N-bencilftalimida puede estar comprendida entre 4 y 10, y se pueden optimizar cada vez según la mayor o menor reactividad del alumno seleccionado y/o del reactivo de Grignard producido a partir del haluro. Generalmente se obtienen los mejores resultados con relaciones comprendidas entre 5 y 9.

40 La selección del disolvente es particularmente importante. De hecho, es bien conocido que los reactivos de Grignard se deben preparar en éteres. Sin embargo, si la reacción con N-bencilftalimida se lleva a cabo en ausencia de un éter, la misma se detiene en productos intermedios, que principalmente contienen grupos hidroxilo. En consecuencia, es necesario preparar el reactivo de Grignard en éter y utilizarlo a continuación en otro disolvente con un punto de ebullición más alto (generalmente un disolvente aromático tal como el tolueno). A continuación, el éter se puede eliminar por destilación en el transcurso de la reacción que, de este modo, se completa y da lugar a los productos deseados. Este requisito hace inservibles muchos de los éteres utilizados normalmente para preparar reactivos de Grignard, por ejemplo butiléter ($[n-C_4H_9]_2O$ con un punto de ebullición de 142-143°C) o butil diglima ($[n-C_4H_9OCH_2CH_2]_2O$ con un punto de ebullición de 256°C). El tetrahidrofurano, aunque es ampliamente utilizado para preparar reactivos de Grignard, sorprendentemente da lugar a rendimientos pobres en la tetra-alquilación de N-bencilftalimida. El metil-terc-butil éter, en cambio, es un disolvente óptimo que, aunque es considerablemente menos volátil que el etiléter, tiene un punto de ebullición aceptable (55-56°C) y no da lugar a la formación de peróxidos.

50 Al final de la reacción se lleva a cabo una oxidación parcial con aire de la mezcla de reacción. Se añade n-hexano al final de la reacción de Grignard con el fin de obtener dicha oxidación parcial, y toda la mezcla se agita en aire de 3 a 5 horas. Durante este periodo, la mayoría de las impurezas se oxidan, dando lugar a materiales insolubles. Al mismo tiempo, el color de los productos sólidos suspendidos se convierte en violeta intenso, mientras que la fase orgánica permanece de color amarillo mostaza. Al final, el producto crudo de reacción se filtra en un panel de celita, el filtrado se recupera y los disolventes se eliminan bajo presión reducida, obteniéndose N-bencil-1,1,3,3-tetra-alquilisindolina con una pureza suficiente para ser utilizada en las etapas sucesivas sin ninguna purificación adicional.

60 En el segundo paso del procedimiento mejorado, las N-bencil-1,1,3,3-tetra-alquilisindolinas se transforman en 1,1,3,3-tetra-alquilisindolinas por tratamiento con hidrógeno en ácido acético glacial y en presencia de catalizadores basados en paladio al 5% sobre carbón. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

65 En el tercer y último paso del procedimiento mejorado objeto de la presente invención, las 1,1,3,3-tetra-alquilisindolinas se transforman en radicales nitróxido por oxidación con peróxido de hidrógeno en presencia de catalizadores adecuados. Tal como se ha descrito anteriormente, la técnica anterior recomienda la utilización de catalizadores basados en datos, pero el solicitante ha descubierto que la utilización de ácidos poliméricos (o sus sales) de molibdeno o tungsteno presenta diversas ventajas. Es bien conocida la característica del molibdeno y el tungsteno de dar lugar a una serie completa de ácidos poliméricos (polimolibdicos y politúngsticos) que, a veces, también pueden incorporar diferentes elementos tales como fósforo, silicio, etc. (heteropoliácidos). Estos ácidos y sus sales de amonio o sales de

metales alcalinos pueden asimismo catalizar la oxidación de 1,1,3,3-tetra-alquilisoindolinas con peróxido de hidrógeno: de hecho, es posible utilizar, por ejemplo, heptamolibdato de amonio $[(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}]$, paratungstato de amonio $[(\text{NH}_4)_{10}\text{W}_{12}\text{O}_{41}]$, metatungstato de amonio $[(\text{NH}_4)_6\text{W}_{12}\text{O}_{39} \cdot x \text{H}_2\text{O}]$ o fosfotungstatos peroxídicos de tetra-alquil amonio, tal como $[(n\text{-C}_8\text{H}_{17})_3\text{NCH}_3]_3\text{PW}_4\text{O}_{24}$ (C. Venturello, R. D'Aloisio, "Journal of Organic Chemistry" 1988, 53, 1553). La utilización de sales de polimolibdato es particularmente conveniente: dichas sales son tan eficaces como los tungstatos, pero son menos costosas y además sus soluciones en presencia de peróxido de hidrógeno presentan un color naranja oscuro que se convierte en amarillo cuando la concentración de peróxido de hidrógeno es negligible. Esta variación de color permite un control fácil y eficaz del curso de la reacción.

De acuerdo con el procedimiento mejorado por el solicitante, la oxidación de las 1,1,3,3-tetra-alquilisoindolinas con peróxido de hidrógeno se lleva a cabo preferentemente en disolventes polares (por ejemplo agua, metanol, acetonitrilo o sus mezclas), con temperaturas que pueden variar generalmente de 0 a 60°C y a presión atmosférica. La duración de la reacción depende de las condiciones adoptadas y, particularmente, de la temperatura, la naturaleza y concentración del sustrato, la concentración de peróxido de hidrógeno y la naturaleza y cantidad de catalizador.

Si se utilizan catalizadores basados en tungstatos, la técnica anterior recomienda llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente durante largos periodos de tiempo, incluso de 32 horas (P.G. Griffiths, G. Moad. E. Rizzardo, D.H. Solomon, "Australian Journal of Chemistry" 1983, 36, 397) o, con determinados sustratos, incluso de 10 días (E.G. Rozantsev, V.D. Sholle, "Synthesis" 1971, 190). En cambio, el solicitante ha descubierto que resulta más conveniente operar a temperaturas moderadas pero más altas que la temperatura ambiente, preferentemente dentro del intervalo de 40 a 50°C. En estas condiciones, la reacción se completa en tiempos mucho más cortos, generalmente comprendidos entre 2 y 5 horas.

La concentración de peróxido de hidrógeno, utilizado como oxidante, no es crítica: se pueden utilizar soluciones de peróxido de hidrógeno (acuosas o en un disolvente orgánico) con concentraciones comprendidas entre 1 y 90%. Resultó ser particularmente seguro y eficaz utilizar soluciones acuosas comerciales al 30% en cantidades tales que la relación en moles peróxido de hidrógeno/sustrato está comprendida entre 1,5 y 20.

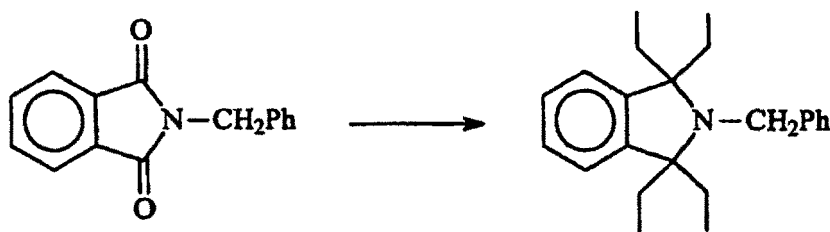
Tal como se ha mencionado anteriormente, la duración de la reacción también depende de la relación sustrato/catalizador. Expresando dicha relación como:

$$(\text{moles de sustrato})/(\text{gramo-átomos de metal})$$

se obtienen duraciones convenientes con relaciones comprendidas entre 10 y 50.

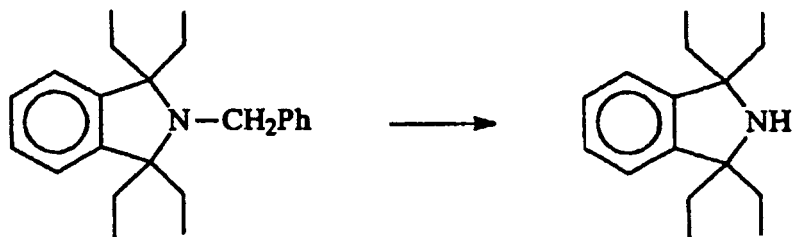
El procedimiento mejorado para la preparación de radicales nitróxido estables objeto de la presente invención se describe a continuación mediante el ejemplo siguiente, que se proporciona a título únicamente ilustrativo y no limitativo.

Ejemplo



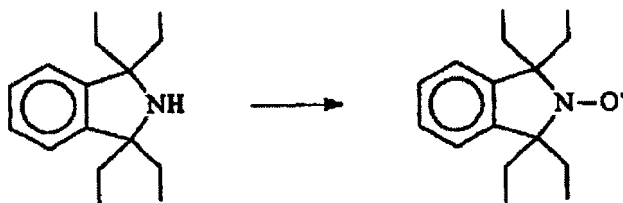
a) Síntesis de N-bencil-1,1,3,3-tetra-etil isoindolina

Se cargan bajo atmósfera inerte 8,75 g (360 mmoles) de limaduras de magnesio, 20 ml de metil-terc-butil éter y 2 gotas de dibromohexano. Se añaden gota a gota 26,5 ml (38,7 g; 355 mmoles) de bromuro de etilo diluido en 100 ml de metil-terc-butil éter a una velocidad adecuada con el fin de mantener el disolvente a temperatura de reflujo. Al final de la adición, la mayoría del metil-terc-butil éter se evapora y a continuación se añaden 10 g de solución de N-bencilftalimida (42 mmoles) en 250 ml de tolueno anhidrico a una velocidad adecuada con el fin de permitir alcanzar y mantener una temperatura de 80°C. El metil-terc-butil éter residual se elimina simultáneamente por destilación. Al final de la adición, la eliminación de metil-terc-butil éter se completa, la mezcla se lleva a temperatura de reflujo (aproximadamente 110°C), y a continuación se agita a esta temperatura durante otras 4 horas. Después de verificar opcionalmente (mediante GC) la conversión total del sustrato, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade n-hexano y la mezcla se agita en aire durante 4 horas. Al final, la mezcla se filtra sobre celita y el filtrado obtenido (con un color amarillo mostaza) se seca. Se obtienen 6,0 g de N-bencil-1,1,3,3-tetra-etil isoindolina con una pureza por cromatografía de gases del 89% (17 mmoles; rendimiento 40%).

b) *Síntesis de 1,1,3,3-tetra-etilisindolina*

Se cargan en un reactor de vidrio 100 ml de ácido acético glacial, 6,0 g de N-bencil-1,1,3,3-tetra-etilisindolina (17 mmoles) y 1 g de paladio al 5% sobre carbono bajo atmósfera inerte.

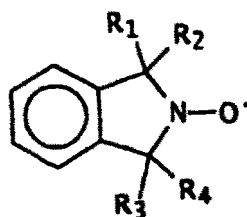
El reactor se coloca en una atmósfera de hidrógeno y la mezcla se agita a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 3 horas, tras lo cual se verifica la conversión completa del sustrato mediante GC y TLC. La mezcla de reacción se filtra sobre celita y el panel se lava con ácido acético. El ácido acético se elimina por destilación a presión reducida, obteniéndose un residuo aceitoso al que se añade agua. A continuación, dicho residuo se basifica a pH 9 con hidróxido de sodio acuoso al 10%. El producto se extrae con etiléter, los extractos se recogen, se secan sobre sulfato de sodio anhidrico, se filtran y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose de este modo 4,25 g de 1,1,3,3-tetra-etilisindolina con una pureza por cromatografía de gases del 88% (16,2 mmoles; rendimiento 95%).

c) *Síntesis de 1,1,3,3-tetra-etil-isindolin-2-iloxilo*

Los siguientes productos se cargan, en este orden, en un matraz de 100 ml equipado con agitación magnética, termómetro, refrigerante de reflujo y embudo de goteo: 4,25 g de 1,1,3,3-tetra-etilisindolina 88% (16,2 mmoles), 35 ml de metanol, 3 ml de acetonitrilo, 1,36 g de bicarbonato sódico (16,2 mmoles) y 180 mg de heptamolibdato de amonio $[(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}]$; 0,146 mmoles, correspondientes a 1 mmol de molibdeno]. Una vez que la mezcla de reacción se ha calentado a 45°C, se añaden gota a gota 30 ml de peróxido de hidrógeno acuoso al 30%, regulando la velocidad de adición sobre la base del consumo de peróxido de hidrógeno que se indica, cada vez, mediante el cambio de color de la masa de reacción de naranja oscuro a amarillo claro. La adición completa de peróxido de hidrógeno y la subsiguiente compleción de la reacción requiere 2 horas. Al final se añade salmuera y la mezcla de reacción se extrae a continuación con etiléter. Los extractos de éter se recogen, se lavan con ácido sulfúrico 1 N y a continuación con agua (hasta alcanzar la neutralidad), se secan sobre sulfato de sodio y se filtra. El éter se elimina por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía en una columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla 95:5 de n-hexano y acetato de etilo. Se obtienen 3,50 gramos de 1,1,3,3-tetra-etilisindolin-2-iloxilo (14,2 mmoles; rendimiento de 88%).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de radicales nitróxido estables que presentan la fórmula general (I),



(I)

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , iguales o distintos, representan grupos alquilo o isoalquilo que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, que comprende:

- preparar el producto intermedio N-bencil-1,1,3,3-tetra-alquilisoindolina por tratamiento en un disolvente aromático de N-bencilftalimida con un reactivo de Grignard preparado en metil-terc-butil éter a partir de magnesio y un haluro de alquilo;
- destilar continuamente el disolvente de metil-terc-butil éter, durante la reacción de la etapa (a);
- purificar la mezcla de reacción, por oxidación con aire y agitarla durante períodos comprendidos entre 3 y 5 horas, y filtrar el producto crudo de reacción en un panel de celita;
- someter el producto intermedio N-bencil-1,1,3,3-tetra-alquilisoindolina procedente de la etapa (c) a hidrogenólisis en presencia de hidrógeno y un catalizador de paladio soportado, a temperatura ambiente y presión atmosférica;
- oxidar el producto de hidrogenólisis de la etapa (d) con peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador seleccionado entre los ácidos o sales polimoléculares y politúngsticos, incorporando opcionalmente un elemento seleccionado de entre fósforo o silicio.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la N-bencilftalimida se prepara a partir de una sal alcalina de ftalimida con un haluro de bencilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la N-bencilftalimida se prepara mediante la reacción de anhídrido ftálico con benzilamina.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que el haluro de alquilo se utiliza en un exceso de hasta el 10% con respecto al magnesio.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que el magnesio se utiliza en un exceso de hasta el 10% con respecto al haluro de alquilo.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación molar haluro de alquilo/N-bencilftalimida está comprendida entre 4 y 10.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente aromático de la etapa (a) es el tolueno.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador de hidrogenólisis está constituido por paladio sobre carbono.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las sales polimoléculares y politúngsticas se seleccionan de entre sales de amonio y sales de metales alcalinos.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción de oxidación se lleva a cabo en disolventes polares.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción de oxidación se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 40 y 50°C.

ES 2 309 787 T3

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración y la cantidad de peróxido de hidrógeno son tales que proporcionan una relación H_2O_2 /sustrato en moles comprendida entre 1,5 y 20.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación: moles de sustrato/
5 gramo-átomos de metal catalizador está comprendida entre 10 y 50.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65