



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 334**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07711789 .3**

96 Fecha de presentación : **09.02.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1984335**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.10.2008**

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

30 Prioridad: **16.02.2006 IT MI06A0285**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.02.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.02.2010**

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**

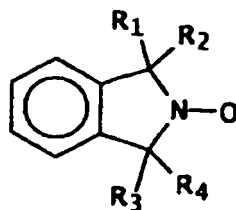
74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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 nitroxilo estables.

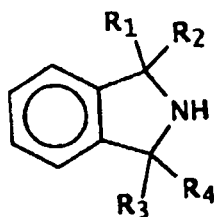
La presente invención se refiere a un procedimiento perfeccionado para la preparación de radicales nitroxilo estables que presentan la fórmula general (I):



(I)

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, iguales o distintos, representan grupos alquilo o isoalquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

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



(II)

en presencia de catalizadores a base de volfratos, 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-tetra-alquilisoindolinas que presentan la fórmula (II) se pueden preparar a su vez, por ejemplo, mediante la ciclodimerización de dipropargilaminas y acetilenos en presencia de catalizadores a base de 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 mediante bicarbonilación, en presencia de catalizadores a base de 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 es del mayor interés práctico, y comprende la síntesis de N-bencilftalimida a partir de bromuro de bencilo y ftalimida potásica, seguida de su alquilación con un reactivo de Grignard. Por ejemplo, en la síntesis de 1,1,3,3-tetrametilisoindolina, el reactivo de Grignard se preparó a partir de yoduro de metilo y magnesio utilizando, como disolventes, éter etílico y tolueno (sucesivamente): después de 4 horas a temperatura de reflujo, se obtuvo N-bencil-1,1,3,3-tetrametilisoindolina (37% de rendimiento), que se trató a continuación con hidrógeno (4 atmósferas; temperatura ambiente) en ácido acético glacial y en presencia de catalizadores a base de paladio (al 5% sobre carbón). Tras 3 horas de reacción, se obtuvo 1,1,3,3-tetrametilisoindolina (II, R = CH<sub>3</sub>) 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 PCT/EP2004/002071 ha descrito un método sintético que permite preparar tetra-alquilisoindolinas:

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

- llevando a cabo la hidrogenólisis posterior del producto aislado de la etapa previa a presión atmosférica, evitando de este modo el uso de equipo que requiere un funcionamiento a alta presión y simplificando los procedimientos.

5

Sin embargo, también en este caso existen diversos problemas relacionados principalmente con la necesidad de aislar los productos después de cada una de las cuatro etapas de reacción, y en particular de purificar las N-bencil-1,1,3,3-tetra-alquilisoindolinas, tras la reacción de Grignard, mediante cromatografía en una columna de alúmina básica, un procedimiento que es largo y costoso (particularmente a escala industrial), y el uso de ácido acético, el cual es corrosivo, en la reacción de hidrogenólisis (usando también un producto químico adicional en la economía de la síntesis general).

10

Se ha descubierto ahora 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:

15

- obtener N-bencil-1,1,3,3-tetra-alquilisoindolinas con un grado suficiente de pureza para ser utilizadas en etapas posteriores sin ninguna purificación (evitando de este modo la cromatografía en columna);
- obtener el producto anterior a partir de materias primas (un anhídrido y una amina) simples y económicas con dos reacciones sucesivas en una sola etapa, sin tener que aislar el producto de la primera reacción (N-bencilftalimida) de la disolución, sino eliminando el agua formada como subproducto mediante un proceso de destilación azeotrópica, y usando la disolución así obtenida directamente para la síntesis de Grignard;
- efectuar directamente la reacción de oxidación en la disolución alcohólica obtenida de la hidrogenación, eliminando la necesidad de ácido acético como disolvente y un procedimiento de aislamiento y purificación del intermedio de 1,1,3,3-tetraalquilisoindolina; y
- usar ácidos poliméricos de molibdeno (o volframio) como catalizadores en la oxidación con peróxido de hidrógeno, los cuales, como resultará más evidente a continuación, son ventajosos con relación a los volfratos.

20

25

30

35

Más específicamente, según este procedimiento mejorado, descrito en las reivindicaciones adjuntas, los radicales de nitroxilo estables de fórmula (I) se preparan en dos etapas en lugar de cuatro, partiendo de anhídrido ftálico con benzilamina. La primera etapa tiene lugar en un disolvente aromático, preferentemente tolueno, a fin de eliminar el agua de reacción mediante destilación azeotrópica. La disolución que queda de N-bencilftalimida se transforma directamente en N-bencil-1,1,3,3-tetra-alquilisoindolina por tratamiento con un reactivo de Grignard preparado en metil-terc-butil-éter, un disolvente menos volátil que el éter etílico (y por lo tanto menos propenso a inflamarse) y que no forma peróxidos, a partir de magnesio y un haluro de alquilo  $C_1-C_4$ .

40

Como haluros de alquilo se pueden usar yoduros, bromuros o cloruros. Normalmente se usan en una cantidad equimolecular con el magnesio, o en presencia de un exceso (generalmente de hasta 10%, pero también de 3 a 9%) de uno o del otro reactivo.

45

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

50

La selección del disolvente es particularmente importante. De hecho, es bien sabido que los reactivos de Grignard se deben de preparar en éteres. Sin embargo, si la reacción con N-bencilftalimida se lleva a cabo en presencia de un éter, la misma no termina sino que se detiene en productos intermedios, que principalmente contienen grupos hidroxilo. Por lo tanto, es necesario preparar el reactivo de Grignard en éter y usarlo a continuación en otro disolvente con un punto de ebullición más alto (generalmente un disolvente aromático tal como el tolueno, ya usado en la síntesis de N-bencilftalimida). A continuación, el éter se puede eliminar por destilación en el transcurso de la reacción, que de este modo se completa para dar los productos deseados. Este requisito hace inservibles muchos de los éteres usados normalmente para preparar reactivos de Grignard, por ejemplo éter butílico ( $[n-C_4H_9]_2$ , con un punto de ebullición de 142-143°C) o butildiglima ( $[n-C_4H_9OCH_2CH_2]_2$ , con un punto de ebullición de 256°C). Aunque el tetrahydrofurano se usa ampliamente para preparar reactivos de Grignard, sorprendentemente da lugar a rendimientos pobres en la tetraalquilación de N-bencilftalimida. El metil-terc-butil-éter, en cambio, es un disolvente óptimo puesto que, aunque es considerablemente menos volátil que el éter etílico, tiene un punto de ebullición aceptable (55-56°C) y no da lugar a la formación de peróxidos.

60

Al final de la reacción se lleva a cabo una oxidación parcial de la mezcla de reacción con aire. A fin de obtener esta oxidación parcial, al final de la reacción de Grignard se añade n-hexano, 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

65

## ES 2 332 334 T3

de color amarillo mostaza. Al final, el producto de reacción bruto se filtra, el filtrado se recupera y los disolventes se eliminan a presión reducida, obteniéndose N-bencil-1,1,3,3-tetra-alquilisoindolina con una pureza suficiente para ser usada en las etapas sucesivas sin ninguna purificación adicional.

5 En la segunda etapa del procedimiento mejorado, las N-bencil-1,1,3,3-tetra-alquilisoindolinas se transforman en 1,1,3,3-tetra-alquilisoindolinas por tratamiento con hidrógeno en alcohol, por ejemplo y preferentemente metanol, y en presencia de catalizadores a base de paladio al 5% en peso aproximadamente sobre carbón. Es preferible funcionar a temperatura ambiente y a presión atmosférica. La disolución se filtra para eliminar el catalizador, y se somete a una reacción de oxidación con peróxido de hidrógeno en presencia de catalizadores y disolventes polares adecuados, por ejemplo el mismo disolvente que en la segunda etapa (metanol), o posiblemente otro disolvente fácilmente mis-  
10 cible con aquella (agua, acetonitrilo, etc.), para dar el radical de nitroxilo estable final. Tal como se ha mencionado anteriormente, la técnica anterior recomienda el uso de catalizadores que consisten en volfratos, pero ahora se ha descubierto que el uso de ácidos poliméricos (o sus sales) de molibdeno o volframio proporciona diversas ventajas significativas. Es bien conocida la característica del molibdeno y el volframio para producir una serie completa de ácidos poliméricos (polimolibdicos y polivolfrámicos), que a veces también pueden incorporar diferentes elementos  
15 tales como fósforo, silicio, etc. (heteropoliácidos). Estos ácidos y sus sales de amonio o de metales alcalinos pueden asimismo catalizar la oxidación de 1,1,3,3-tetra-alquilisoindolinas con peróxido de hidrógeno: de hecho, es posible usar heptamolibdato de amonio  $[(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}]$ , paravolfrato de amonio  $[(\text{NH}_4)_{10}\text{W}_{12}\text{O}_{41}]$ , metavolfrato de amonio  $[(\text{NH}_4)_6\text{W}_{12}\text{O}_{39} \cdot x \text{H}_2\text{O}]$  o fosfovolfratos de peróxido de tetra-alquilamonio, tales como  $[(\text{n-C}_8\text{H}_{17})\text{NCH}_3] \text{PW}_4\text{O}_{24}$  (C. Venturello, R. D'Aloisio, "Journal of Organic Chemistry" 1988, 53, 1553). El uso de sales de polimolibdato es particularmente conveniente: dichas sales son tan eficaces como los volfratos, pero son menos costosas y, además, sus disoluciones en presencia de peróxido de hidrógeno presentan un color naranja oscuro que se convierte en amarillo cuando la concentración de peróxido de hidrógeno es insignificante. Esta variación de color permite una monitorización fácil y eficaz del curso de la reacción.

25 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  
30 concentración del sustrato, la concentración del peróxido de hidrógeno y la naturaleza y cantidad de catalizador.

Si se usan catalizadores a base de volfratos, 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). Sin embargo, se ha descubierto que resulta más conveniente operar a temperaturas moderadas pero más altas que los valores ambientales, preferentemente dentro del intervalo de 40 a 50°C. En estas condiciones, la reacción se completa en tiempos mucho más cortos, normalmente comprendidos entre 2 y 5 horas.

40 La concentración del peróxido de hidrógeno usado como oxidante no es crítica: se pueden usar disoluciones de peróxido de hidrógeno (acuosas o en un disolvente orgánico) con concentraciones comprendidas entre 1 y 90%. Resultó ser particularmente seguro y eficaz usar disoluciones acuosas comerciales al 30% en cantidades tales que la relación molar de 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 de la oxidación. Expresando dicha  
45 relación como:

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

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

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

55

### Ejemplo (Parte A)

60 Se cargaron en un reactor, equipado con un aparato de Marcusson, tolueno (250 cm<sup>3</sup>) y anhídrido ftálico (11,6 g, 78 mmoles), y se añadió gota a gota bencilamina (8,4 g, 78 mmoles). Se obtuvo una suspensión gelatinosa, y se observó exotermia (máx. 40°C).

La mezcla se calentó hasta el punto de ebullición del tolueno, 110°C, y el agua de la reacción se eliminó por medio de destilación azeotrópica. Después de 4 horas, la reacción está terminada, y la N-bencilftalimida está completamente  
65 en disolución.

La disolución previamente obtenida se usó como tal en la etapa subsiguiente. Se cargaron magnesio (8,75 g, 36,4 mmoles) y 20 cm<sup>3</sup> de metil-terc-butil-éter en una atmósfera inerte. Se añadieron 2 gotas de 1,2-dibromoetano, y

## ES 2 332 334 T3

entonces se añadió gota a gota bromuro de etilo (38,6 g, 356 mmoles) disuelto en metil-terc-butil-éter (100 cm<sup>3</sup>) a una velocidad tal para mantener espontáneamente el reflujo del disolvente. Al final de la adición, la mayoría del metil-terc-butil-éter se evaporó, y la disolución toluénica de N-bencilftalimida se añadió gota a gota.

5 La temperatura se llevó hasta 100°C. Después de 4 horas, la mezcla se enfrió hasta 20°C, se añadió hexano, y la mezcla se agitó en aire durante aproximadamente 3-4 horas. De esta manera hay una precipitación selectiva de las impurezas, visible a medida que el precipitado se pone de color púrpura, y la fase orgánica de color amarillento (al final de la reacción es de color púrpura rojizo).

10 La mezcla bruta se filtró, el panel se lavó con hexano, eliminando los disolventes mediante destilación a presión reducida. Se obtuvo un producto que es adecuado para la etapa subsiguiente que no requiere una separación costosa en una columna de aluminio básica. Se obtuvieron 9,34 g de 1,1,3,3-tetraetil-2-bencilisoindolina (41%).

### 15 Ejemplo (Parte B)

La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio a temperatura ambiente y presión atmosférica. Se añadió paladio al 5% sobre carbón (1,7g) a la disolución de 1,1,3,3-tetraetil-2-bencilisoindolina (9,34 g, 29,1 mmoles) en metanol (60 cm<sup>3</sup>). Después de algunos ciclos de vacío/nitrógeno para eliminar el oxígeno, se cargó el hidrógeno. Después de 3  
20 horas, el catalizador se filtró en un papel, y la disolución se usó como tal para la oxidación subsiguiente (el rendimiento de 1,1,3,3-tetraetil-isoindolina es 93% mediante GC).

Los siguientes productos se cargaron por orden en un matraz:

25 6,6 g (28,5 mmoles) de 1,1,3,3-tetraetilisindolina en 60 ml de metanol;

3,7 ml de acetonitrilo;

1,87 g (22 mmoles) de bicarbonato de sodio;

30 180 mg (0,146 mmoles igual a 1 mmol de Mo) de heptamolibdato de aluminio [(NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4 H<sub>2</sub>O];

10,5 ml (92,6 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% p/v;

35 y la mezcla se agitó a 45°C durante 2 h.

Después de añadir una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, el producto se extrajo con éter etílico, el extracto orgánico se lavó con agua hasta neutralidad, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida.

40 El producto obtenido, que tiene un aspecto sólido y un color naranja, tiene una pureza de al menos 90%, y es adecuado para la polimerización. Se obtuvieron 4,98 g de 1,1,3,3-tetraetilisindolin-2-iloxilo (rendimiento 71%).

45

50

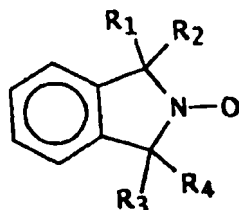
55

60

65

## REIVINDICACIONES

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



(I)

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R<sub>4</sub>, iguales o distintos, representan grupos alquilo o isoalquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, que comprende:

- a. preparar un primer intermedio de N-bencilftalimida a partir de anhídrido alifático y bencilamina mediante reacción en un disolvente aromático, eliminar el agua de reacción por medio de destilación azeotrópica;
- b. transformar la N-bencilftalimida, nuevamente en el mismo disolvente aromático, en N-bencil-1,1,3,3-tetraalquilisoindolina por tratamiento con un reactivo de Grignard preparado en metil-terc-butil-éter a partir de magnesio y un haluro de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- c. destilar continuamente el disolvente de metil-terc-butil-éter durante la reacción;
- d. purificar la mezcla de reacción, por oxidación con aire, agitarla durante períodos de tiempo comprendidos entre 3 y 5 horas, y filtrar el producto de reacción bruto así obtenido;
- e. someter el producto intermedio de N-bencil-1,1,3,3-tetra-alquilisoindolina purificado, procedente de la etapa (d), a reacción de hidrogenólisis en metanol, en presencia de hidrógeno y un catalizador de paladio soportado, a temperatura ambiente y presión atmosférica;
- f. someter el producto de hidrogenólisis de la etapa (e) a reacción de oxidación en un disolvente polar, compatible con metanol, con peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador seleccionado de los ácidos o sales polimolibdicos y polivolfrámicos, incorporando opcionalmente un elemento seleccionado de fósforo o silicio.

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

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

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

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente de las etapas (a) y (b) es tolueno.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la síntesis de bencilftalimida, la destilación azeotrópica y la reacción subsiguiente con el reactivo de Grignard se efectúan en el mismo reactor.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador de la hidrogenólisis consiste en 3-6% en peso de paladio sobre carbón.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las sales polimolibdicas y polivolfrámicas se seleccionan de entre las sales de amonio o de metales alcalinos.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción de oxidación se lleva a cabo en metanol, agua o acetonitrilo.

## ES 2 332 334 T3

10. 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.

5 11. 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 molar  $H_2O_2$ /sustrato comprendida entre 1,5 y 20.

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

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente de la hidrogenólisis es metanol, y la disolución resultante, después de la filtración, se usa directamente en la reacción de oxidación.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65