



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 320**

51 Int. Cl.:
C07D 211/94 (2006.01)
C07B 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07786825 .5**
96 Fecha de presentación : **25.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2035382**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **Proceso para la preparación de nitroxil éteres estéricamente impedidos.**

30 Prioridad: **05.07.2006 EP 06116619**
25.04.2007 EP 07106899

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.03.2010

73 Titular/es: **BASF SE**
67056 Ludwigshafen, DE

72 Inventor/es: **Basbas, Abdel-Ilah;**
Alvisi, Davide;
Cordova, Robert;
Difazio, Michael Peter;
Fischer, Walter;
Kotrola, Joseph A.;
Nocentini, Tiziano;
Robbins, James y
Schöning, Kai-Uwe

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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 la preparación de nitroxil éteres estéricamente impedidos.

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de nitroxil éteres estéricamente impedidos a partir de sus correspondientes radicales estéricamente impedidos por reacción de los radicales nitroxilo con un aldehído y un peróxido de hidrógeno. Esta formación de nitroxil éter puede ser llevada a cabo a partir de diferentes radicales nitroxilo de partida, que reaccionan posteriormente adicionalmente con los compuestos deseados. Los compuestos preparados por medio de este proceso son efectivos como estabilizadores para polímeros contra los efectos nocivos de la luz, el oxígeno y/o el calor y como ignífugos para polímeros.

El término radical nitroxilo estéricamente impedido utilizado en la presente invención es un sinónimo para el término nitróxido estéricamente impedido, que es también frecuentemente utilizado en la literatura. Por lo tanto, el término nitroxil éter estéricamente impedido utilizado en la presente invención es utilizado como un sinónimo para éter de nitróxido estéricamente impedido o alcoxiamina estéricamente impedida.

Ya que los nitroxil éteres estéricamente impedidos son de considerable interés industrial, se han hecho muchos intentos para desarrollar procesos industrialmente aplicables para su fabricación.

Por ejemplo, WO 01/92228 describe un proceso para la preparación de nitroxil éteres, por ejemplo compuestos amina impedidos N-hidrocarbiloxi sustituidos, por medio de la reacción del correspondiente intermediario N-oxilo con un hidrocarburo en presencia de un peróxido de hidrógeno orgánico y un catalizador de cobre.

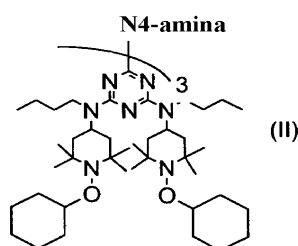
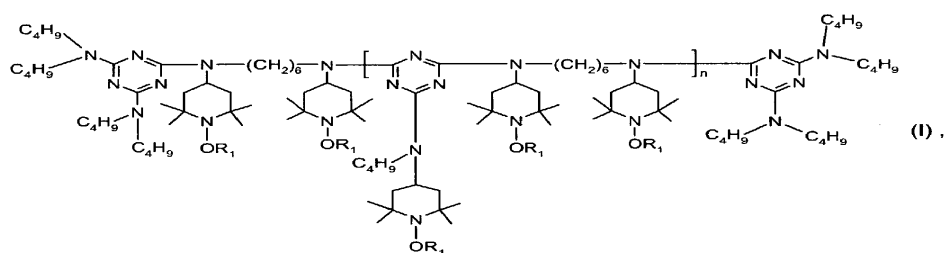
WO 03/045919 describe un proceso para la preparación de nitroxil éteres, por ejemplo compuestos amina impedidos N-hidrocarbiloxi sustituidos, por medio de la reacción del correspondiente intermediario N-oxilo con un hidrocarburo en presencia de un peróxido de hidrógeno orgánico y un catalizador de yoduro.

Las reacciones de cloruro de 2,2,6,6-tetrametil-1-oxopiperidinio con cetonas que soportan un átomo de H α son descritas, por ejemplo por T. Ren y colaboradores, en Bull. Chem. Soc. Jpn., 69, 2935-2941 (1996) y por Y.-C. Liu y colaboradores en Chinese Journal of Chemistry, 14(3), 252-258 (1996).

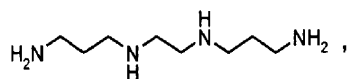
Sorprendentemente se ha encontrado que se pueden preparar nitroxil éteres estéricamente impedidos por reacción de un compuesto de nitroxilo estéricamente impedido con un aldehído en presencia de un peróxido de hidrógeno y un catalizador metálico.

Se logran rendimientos muy altos en períodos cortos de reacción. Adicionalmente, se puede escoger una concentración muy alta de material de partida, conduciendo así a un excelente rendimiento en volumen/tiempo. Las condiciones de la reacción son suaves comparados con otros procesos del estado de la técnica y la reacción es muy selectiva sin la formación concomitante de subproductos diméricos, triméricos u oligoméricos.

Un aspecto de la invención es un proceso para la preparación de un nitroxil éter estéricamente impedido de fórmula (I) o (II)



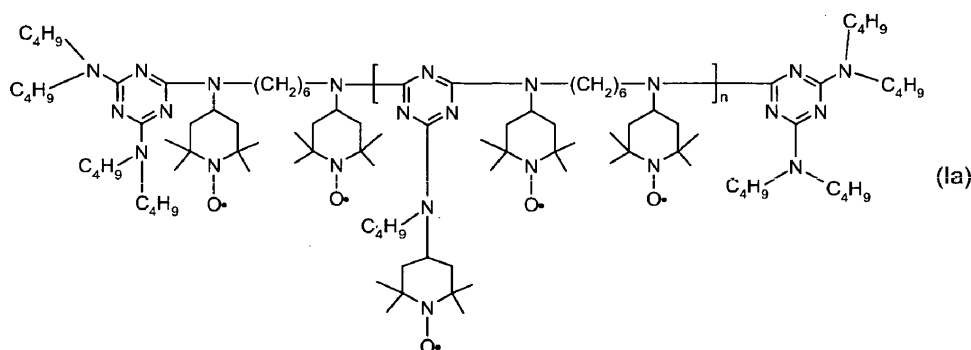
en donde N4-amina es



n es un número de 1 a 10 y R₁ es alquilo C₁-C₅;

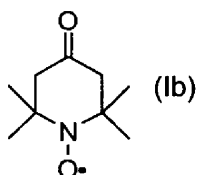
que incluye en el caso del nitroxil éter estéricamente impedido de fórmula (I) las etapas de

a) reacción de un compuesto de fórmula (Ia)

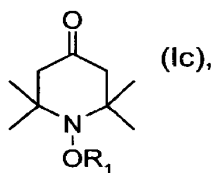


con n-hexilaldehído, n-pentilaldehído, n-butiraldehído, n-propilaldehído o acetaldehído y un peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico; o

b1) reacción de un compuesto de fórmula (Ib)



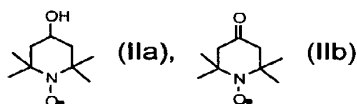
con n-hexilaldehído, n-pentilaldehído, n-butiraldehído, n-propilaldehído o acetaldehído o una mezcla de dichos aldehídos con sus respectivos alcoholes y un peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico para producir un compuesto de fórmula (Ic)



que reacciona además para formar un compuesto de fórmula (I);

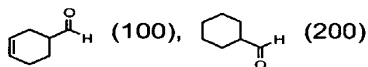
que comprende en el caso del nitroxil éter estéricamente impedido de fórmula (II)

a) la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)

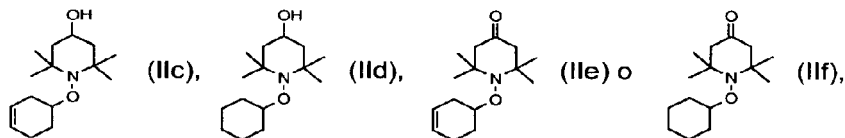


ES 2 335 320 T3

con un compuesto de fórmula (100) o (200)



10 y un peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico para producir un compuesto de fórmula (IIc), (IId), (IIe) o (IIf)

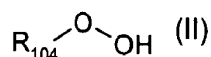


que reaccionan además para formar un compuesto de fórmula (II).

20 Preferiblemente R_1 en la fórmula (I) es n-propilo y el aldehído es butiraldehído.

Preferiblemente en los compuestos de fórmula (I) y (Ia) n es una mezcla de los números 1,3,5 y 7.

25 Por ejemplo, el peróxido de hidrógeno es de fórmula (II)



30 en donde R_{104} es hidrógeno, cicloalquilo C_5-C_{12} , alquilo C_1-C_{24} , fenilo o fenilo sustituido por 1-4 grupos alquilo alquilo C_1-C_4 .

35 Preferiblemente el peróxido de hidrógeno es tert-butil peróxido de hidrógeno, cumil peróxido de hidrógeno o H_2O_2 .

Se prefiere particularmente H_2O_2 .

40 Típicamente se disuelve el peróxido de hidrógeno y en particular H_2O_2 en agua y se lo puede utilizar en una concentración de 1% hasta 90% en peso con base en el peso de la solución total. Preferiblemente la concentración está entre 20% y 70% en peso.

El peróxido de hidrógeno y en particular H_2O_2 se puede preparar también *in situ*, por ejemplo por electrólisis.

45 Se puede escoger el catalizador metálico del grupo de catalizadores de metal de transición o del grupo de catalizadores metálicos con carácter de ácido de Lewis o del grupo de compuestos iónicos solubles en agua y preferiblemente se lo selecciona del grupo que consiste de escandio, titanio, vanadio, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc, galio, germanio, itrio, circonio, niobio, molibdeno, rutenio, rodio, paladio, plata, cadmio, indio, estaño, antimonio, lantano, cerio, hafnio, tantalio, tungsteno, renio, osmio, iridio, platino, oro, mercurio, talio, plomo, bismuto, aluminio, magnesio, calcio, litio, bario, boro, sodio, potasio, cesio, estroncio o combinaciones de los mismos.

El catalizador metálico puede estar enlazado a una columna vertebral de polímero orgánico o inorgánico, suministrando así un sistema catalítico homogéneo o heterogéneo.

55 El catalizador metálico mencionado anteriormente puede contener ligandos aniónicos comúnmente conocidos en química de complejos de metales de transición, tal como los aniones derivados de ácidos orgánicos o inorgánicos, siendo ejemplos de los mismos haluros, por ejemplo F^- , Cl^- , Br^- o I^- , complejos de flúor del tipo BF_4^- , PF_6^- o AsF_6^- , aniones de oxiácidos, alcoholatos o aniones de ciclopentadieno u óxidos.

60 Otros ejemplos son: sulfato, fosfato, perclorato, perbromato, peryodato, antimonato, arsenato, nitrato, carbonato, el anión de un ácido carboxílico C_1-C_{30} , tal como formato, acetato, trifluoroacetato, tricloroacetato, propionato, butirato, benzoato, estearato, fenilacetato, mono, di o tricloro o fluoroacetato, sulfonatos, por ejemplo metilsulfonato, etilsulfonato, propilsulfonato, butilsulfonato, trifluorometilsulfonato (triflato), fenilsulfonato o bencilsulfonato no sustituidos o sustituidos con alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o halo, especialmente con flúor, cloro o bromo, carboxilatos, por ejemplo tosilato, mesilato, brosilato, p-metoxi o p-etoxifenilsulfonato, pentafluorofenilsulfonato ó 2,4,6-triisopropilsulfonato, fosfonatos por ejemplo metilfosfonato, etilfosfonato, propilfosfonato, butilfosfonato, fenilfosfonato, p-metilfenilfosfonato o bencilfosfonato, y también alcoholatos C_1-C_{12} , tal como los alcoholatos C_1-C_{12} de cadena recta o ramificada, por ejemplo metanolato o etanolato.

ES 2 335 320 T3

También pueden estar presentes ligandos aniónicos y neutros hasta el número de coordinación preferido del catión complejo del catalizador metálico, especialmente cuatro, cinco o seis. Las cargas negativas adicionales son equilibradas por cationes, especialmente cationes monovalentes tales como Na^+ , K^+ , NH_4^+ o (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$) N^+ . Estos ligandos aniónicos y neutros se pueden aplicar para ajustar la reactividad del correspondiente metal de transición, por ejemplo con el propósito de disminuir la actividad del catalizador.

Los ligandos neutros son comúnmente conocidos en la química compleja de los metales de transición. Los ligandos orgánicos adecuados se seleccionan del grupo que consiste de (H_2O), amino, nitrógeno, monóxido de carbono y nitrosilo. Los ligandos orgánicos adecuados se selecciona del grupo que consiste de fosfinas, por ejemplo (C_6H_5) $_3\text{P}$, ($i\text{-C}_3\text{H}_7$) $_3\text{P}$, (C_3H_9) $_3\text{P}$ o (C_6H_{11}) $_3\text{P}$, di, tri, tetra e hidroxiaminas, tales como etilendiamina, etilendiaminotetraacético (EDTA), N,N-dimetil-N',N'-bis (2-dimetilaminoetilmetilendiamina (Me_6TREN), catecol, N,N'-dimetil-1,2-bencenodiamina, 2-(metilamino)fenol, 3-(metilamino)-2-butanol o N,N'-bis(1,1-dimetiletil)-1,2-etanodiamina, N,N,N',N'',N''-pentametildietiltriaina (PMDETA), glicoles $\text{C}_1\text{-C}_8$ o glicéridos, por ejemplo etilén o propilén glicol o derivados de los mismos, por ejemplo di, tri o tetraglime, y ligandos heterocíclicos donantes de electrones, monodentados o bidentados.

El catalizador metálico, en particular el catalizador de metal de transición puede contener además ligandos heterocíclicos donantes de electrones que se derivan, por ejemplo, de heteroarenos sustituidos o no sustituidos del grupo que consiste de furano, tiofeno, pirrol, piridina, bis-piridina, picolilimina, fenantrolina, pirimidina, bis-pirimidina, pirazina, indol, salen, cumarona, tionafteno, carbazol, dibenzofurano, dibenzotiofeno, pirazol, imidazol, benzimidazol, oxazol, tiazol, bis-tiazol, isoxazol, isotiazol, quinolina, bis-quinolina, isoquinolina, bis-isoquinolina, acridina, cromeno, fenazina, fenoxazina, fenotiazina, triazina, tiantreno, purina, bis-imidazol y bis-oxazol.

Por ejemplo el catalizador metálico es una sal o un complejo de Ag, Mn, Fe, Cu, Zr, Na, Mg, Ca, Al, Pd, In o Ce en cualquier estado de oxidación.

Por ejemplo, el catalizador metálico es una sal o un complejo de Fe, Cu, Mn, Na, Mg, Pd, In, Zr o Bi en cualquier estado de oxidación.

Preferiblemente el catalizador metálico es una sal de Fe^{2+} o Fe^{3+} , una sal de Cu^+ o Cu^{2+} , una sal de Na^+ o una sal de Ca^{2+} .

Los contraiones típicos para los iones metálicos anteriores se derivan de ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos para los contraiones son Cl^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , CH_3COO^- , SO_3^{2-} o CF_3SO_3^- .

El catalizador metálico está presente típicamente en una cantidad de 0,0005 a 10,0 equivalentes molares, dependiendo del metal. Cu^+ o Cu^{2+} , por ejemplo, se utilizan preferiblemente en cantidades de 0,0005 a 0,2 equivalentes molares y más preferiblemente de 0,005 a 0,05 equivalentes molares, con base en los equivalentes molares del radical nitroxilo estéricamente impedido. Na^+ , por ejemplo, es utilizado preferiblemente en cantidades de 0,005 a 3,0 equivalentes molares y más preferiblemente de 0,01 a 2,0 equivalentes molares, con base en los equivalentes molares del radical nitroxilo estéricamente impedido.

El proceso se realiza típicamente a presión atmosférica normal. En el caso de aldehídos con puntos de ebullición muy bajos, puede ser conveniente aplicar presión durante la reacción.

El tiempo de reacción es usualmente corto, dependiendo del radical nitroxilo estéricamente impedido utilizado. Por ejemplo, el tiempo de reacción varía desde 0,5 horas hasta 20 horas, por ejemplo es de 1 hora hasta 7 horas.

Típicamente la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y 100°C dependiendo del catalizador utilizado.

Por ejemplo, si se utiliza Cu^+ o Cu^{2+} , la temperatura de reacción está en particular entre 10° y 60°C y preferiblemente entre 25° y 50°C . Si se utiliza Na^+ , la temperatura de reacción está preferiblemente entre 25° y 100°C , más preferiblemente entre 60° y 100°C .

El valor del pH puede variar desde 1 hasta 10. Preferiblemente es neutro a ligeramente ácido, por ejemplo un pH de 4 a 6.

Se puede utilizar una variedad de ácidos orgánicos o inorgánicos para mantener el valor del pH en el rango preferido. Los ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos ya han sido mencionados anteriormente. Los ejemplos típicos son HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4 , CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ o sistemas amortiguadores con base en, por ejemplo, H_3PO_4 o CH_3COOH .

Se puede llevar a cabo la reacción con o sin solventes adicionales. En algunos casos, puede ser conveniente cuando se lleva a cabo la reacción en un sistema de dos fases, por ejemplo siendo una fase agua. Pueden predominar también sistemas de dos fases en aquellos casos, donde el aldehído no es completamente soluble en la fase acuosa. El radical nitroxilo estéricamente impedido puede estar ya sea en la fase acuosa o en la fase orgánica y el aldehído en la otra fase respectiva. En el caso de fases inmiscibles, puede ser conveniente aplicar ya sea un catalizador de transferencia de fase, típicamente una molécula anfifílica, o un cosolvente inerte adecuado. Los catalizadores típicos de transferencia de fase son sales que contienen aniones, tales como haluros, hidróxidos, hidrogenosulfatos, fosfatos de tetraalquilamonio y

compuestos de alquil arilfosfonio. Los ejemplos actuales de procesos de transferencia de fase se pueden encontrar, por ejemplo, en el Chemical Industry Digest (2005), 18 (7), 49-62, Topics in Catalysis (2004), 29 (3-4), 145-161 o en Interfacial Catalysis (2003), 159-201.

Los solventes inertes típicos son por ejemplo, agua, alcanos, tolueno, xileno, nitrobenzeno, ácido acético, ésteres tales como acetato de etilo, alcoholes tales como etanol o tert-butanol, solventes halogenados tales como cloruro de metileno o clorobenceno, líquidos iónicos, éteres tales como tetrahidrofurano o tert-butilmetiléter, NMP o dióxido de carbono supercrítico. Básicamente, todos los solventes estables de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, peróxido de hidrógeno estable) se pueden utilizar en este proceso. Como se mencionó anteriormente, se pueden utilizar alcoholes como cosolventes en el presente proceso, en particular aquellos que forman el aldehído empleado por oxidación. Por ejemplo, se puede utilizar etanol en tales procesos, donde la especie que forma radicales es acetaldehído.

Se pueden utilizar el aldehído y el peróxido de hidrógeno en un amplio rango de concentración. Se los utiliza típicamente en una cantidad en exceso, comparados con el radical nitroxilo estéricamente impedido. Típicamente, para el aldehído es un exceso de 1,05 a 20 equivalentes molares, por ejemplo 1,25 a 5 equivalentes molares, con base en la cantidad molar del radical nitroxilo estéricamente impedido. Se utiliza típicamente el peróxido de hidrógeno en un exceso de 1 a 10 equivalentes molares, por ejemplo 1,5 a 3 equivalentes molares, con base en la cantidad molar del radical nitroxilo estéricamente impedido.

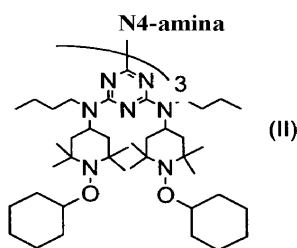
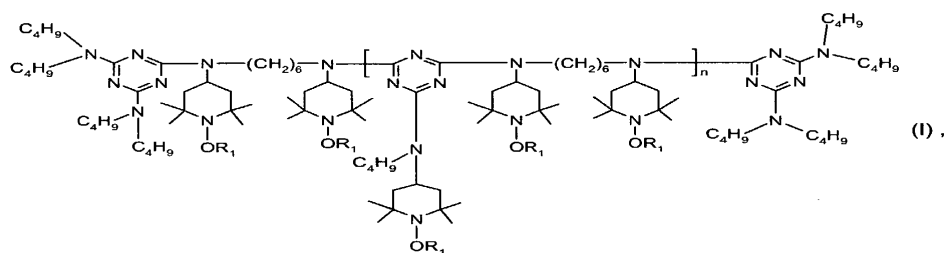
Se puede llevar a cabo la reacción de varias formas. Por ejemplo, se disuelve el radical nitroxilo estéricamente impedido en el aldehído. Si es necesario, se añade un cosolvente inerte. A esta solución se le añade una solución acuosa del peróxido de hidrógeno y después de un corto período de agitación se añade el catalizador metálico ya sea disuelto en agua o en un solvente apropiado o directamente, por ejemplo, en la forma de un polvo. Se agita la mezcla y reacciona durante un período de tiempo apropiado. En otra modalidad del proceso, es posible disolver el aldehído en un solvente adecuado y añadir el peróxido de hidrógeno posteriormente. Después de un cierto tiempo, se añade el radical nitroxilo impedido, ya sea disuelto en un solvente apropiado o puro, seguido por el catalizador. También es posible disolver el radical nitroxilo impedido en un solvente adecuado, añadiendo al catalizador y luego añadiendo el aldehído y el peróxido de hidrógeno en el transcurso del tiempo - ya sea simultáneamente o uno después del otro.

Preferiblemente, se añade el oxidante en el transcurso del tiempo a una solución del radical nitroxilo impedido y el aldehído y el catalizador metálico en un solvente adecuado o se añaden el oxidante y el aldehído durante el transcurso del tiempo a una solución del radical nitroxilo impedido y el catalizador metálico.

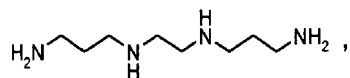
Es posible emplear al comienzo toda la cantidad de aldehído o solamente una parte del mismo. Se puede dosificar luego la cantidad restante a la mezcla de reacción durante el tiempo deseado. Se pueden añadir también completamente el peróxido de hidrógeno y el catalizador metálico inicialmente a la mezcla de reacción o añadirse en porciones durante un cierto tiempo.

Cuando se parte del precursor N-H, también es posible oxidarlo hasta el correspondiente radical nitroxilo y luego continuar la reacción en un recipiente hasta el nitroxil éter deseado.

Una modalidad específica de la invención es el proceso para la preparación de un nitroxil éter estéricamente impedido de fórmula (I) o (II)



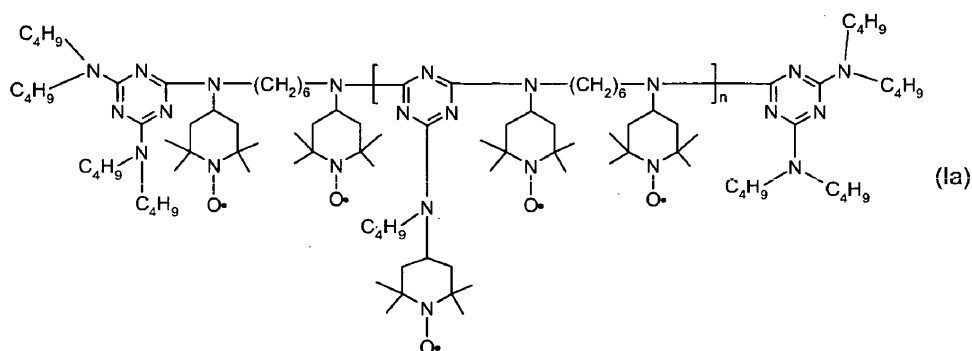
en donde N4-amina es



n es un número de 1 a 10 y R₁ es propilo;

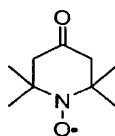
que comprende en el caso del nitroxil éter estéricamente impedido de fórmula (I)

a) la reacción de un compuesto de fórmula (Ia)

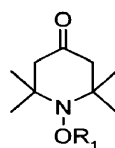


con n-hexilaldehído, n-pentilaldehído, n-butiraldehído, n-propilaldehído o acetaldehído y un peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico; o

b1) la reacción de un compuesto de fórmula (Ib)

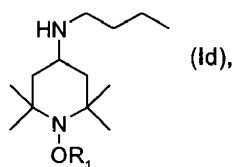


con n-hexilaldehído, n-pentilaldehído, n-butiraldehído, n-propilaldehído o acetaldehído o una mezcla de dichos aldehídos con sus respectivos alcoholes y un peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico para producir un compuesto de fórmula (Ic)



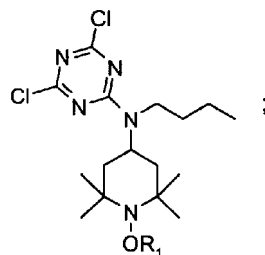
y

b2) la reacción adicional del compuesto de fórmula (Ic) con butilamina y posterior hidrogenación para producir el compuesto de fórmula (Id)

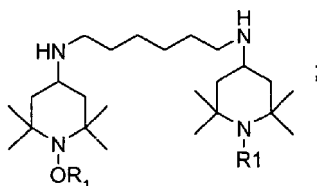


ES 2 335 320 T3

que reacciona con cloruro cianúrico hasta el compuesto de fórmula (Ie)



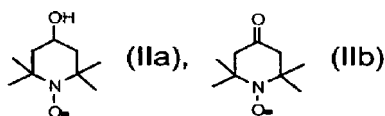
y la reacción del compuesto de fórmula (Ic) con 1,6-diaminohexano y posterior hidrogenación para producir el compuesto de fórmula (If)



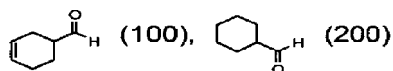
y

b3) y la reacción del compuesto de fórmula (Ie) y (If) para producir el compuesto de fórmula (I); que comprende en el caso del nitroxil éter estéricamente impedido de fórmula (II)

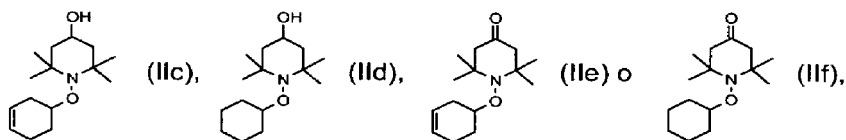
a) la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)



con un compuesto de fórmula (100) o (200)

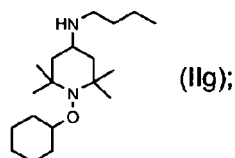


y un peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico para producir un compuesto de fórmula (IIc), (IId), (IIe) o (IIf)



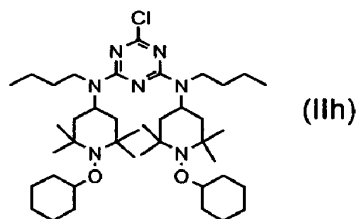
b1) la reacción adicional

de los compuestos (IIe) o (IIf) directamente con n-butilamina seguido por hidrogenación y los compuestos de fórmula (IIc) o (IId) después de proteger al grupo alcohol con, un grupo protector con n-butilamina seguido por hidrogenación para producir un compuesto de fórmula (IIg)

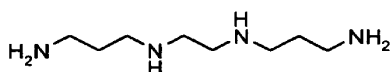


ES 2 335 320 T3

b2) la reacción del compuesto de fórmula (IIg) con cloruro cianúrico para producir el compuesto de fórmula (IIh)

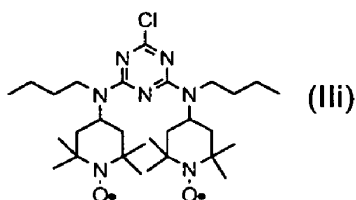


que reacciona con



N4-amina para producir el compuesto de fórmula (II); o alternativamente

b3) la reacción del compuesto de fórmula (IIIi)



con el compuesto 100 ó 200 y un peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico seguido por hidrogenación posterior si procede para producir el compuesto (IIh), que reacciona adicionalmente con N4-amina para producir el compuesto de fórmula (II).

Las reacciones adicionales de los nitroxil éteres intermediarios son reacciones conocidas y son procedimientos estándar de química orgánica.

Cuando R_1 en la fórmula (I) es propilo, el compuesto resultante de fórmula (I) es Tinuvin NOR 371 (RTM), un estabilizante liviano de Ciba Specialty Chemicals.

El compuesto de fórmula (II) es Flamestab 116 (RTM) un ignífugo de Ciba Specialty Chemicals.

Los materiales de partida del radical nitroxilo estéricamente impedido son conocidos en el arte; se pueden preparar por oxidación de la correspondiente amina N-H estéricamente impedida con un donante adecuado de oxígeno, por ejemplo por medio de la reacción de la correspondiente amina N-H estéricamente impedida con peróxido de hidrógeno y tungstato de sodio como lo describen E. G. Rozantsev y colaboradores, en Synthesis, 1971, 192; o con tert-butil peróxido de hidrógeno y molibdeno (VI) como se enseña en la patente estadounidense No. 4.691.015, o se pueden obtener en forma análoga.

Los compuestos precursores de los radicales nitroxilo estéricamente impedidos (compuestos NH estéricamente impedidos) son esencialmente conocidos y se encuentran comercialmente disponibles. Todos ellos se pueden preparar por medio de procesos conocidos. Su preparación se encuentra divulgada, por ejemplo, en:

US-A-5.679.733, US-A-3.640.928, US-A-4.198.334, US-A-5.204.473,

US-A-4.619.958, US-A-4.110.306, US-A-4.110.334, US-A-4.689.416,

US-A-4.408.051, SU-A-768.175 (Derwent 88-138.751/20), US-A-5.049.604,

US-A-4.769.457, US-A-4.356.307, US-A-4.619.956, US-A-5.182.390,

GB-A-2.269.819, US-A-4.292.240, US-A-5.026.849, US-A-5.071.981,

US-A-4.547.538, US-A-4.976.889, US-A-4.086.204, US-A-6.046.304,

US-A-4.331.586, US-A-4.108.829, US-A-5.051.458, WO-A-94/12.544 (Derwent

94-177.274/22), DD-A-262.439 (Derwent 89-122.983/17), US-A-4.857.595,

US-A4.529.760, US-A-4.477.615, CAS 136.504-96-6, US-A-4.233.412,

US-A-4.340.534, WO-A-98/51.690 y EP-A-1.803, en particular US 4.442.250 o US-A-6.046.304.

Se puede llevar a cabo la oxidación en analogía con la oxidación de 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina descrita en la patente estadounidense No. 5.654.434 con peróxido de hidrógeno. Otro proceso de oxidación también adecuado está descrito en WO 00/40550 utilizando ácido peracético.

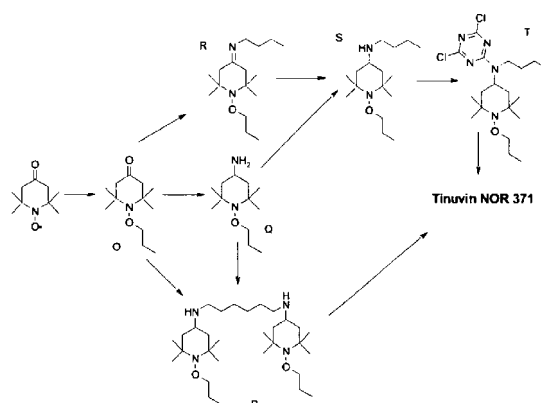
Una descripción exhaustiva de la química del nitróxido (radical nitroxilo) se puede encontrar, por ejemplo, en L. B. Volodarsky, V. A. Reznikov, V. I. Ovcharenko.: "Synthetic Chemistry of Stable Nitroxides", CRC Press, 1994.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

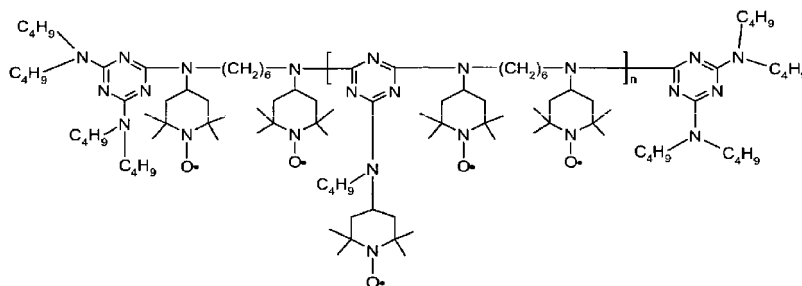
Ejemplos de preparación

Preparación de un compuesto de fórmula (I)

El compuesto de fórmula (I) se prepara de acuerdo al siguiente esquema de reacción partiendo de 1-oxil 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-oxo



o partiendo de un compuesto de fórmula

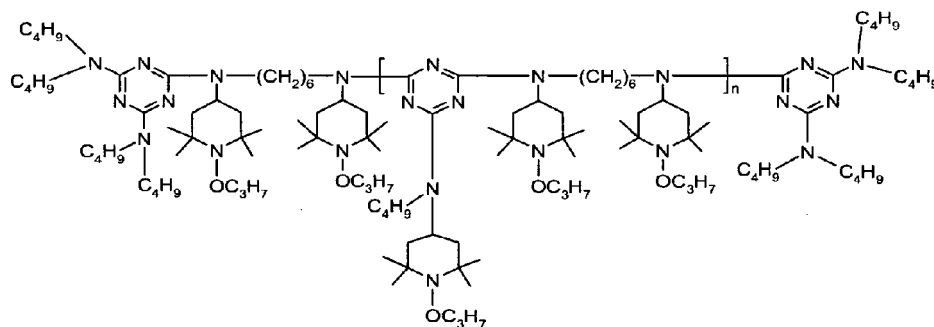


que es el producto de oxidación de Chimassorb 2020 (RTM). Chimassorb 2020 está descrito en EP 782 994, n es una mezcla de números entre 1 y 10, M_n (por GPC) es aproximadamente 3000 y M_w/M_n es típicamente 1,2.

En un reactor con chaqueta de 1 L, se añaden 100 g de Chimassorb 2020 (un producto comercial de Ciba Specialty Chemicals Inc.) a 400 g de tolueno. Cuando se disuelve el producto, se añaden 150 g de Na_2CO_3 anhidro. Se programa la temperatura de la mezcla en 25°C, y se añaden 230 g de solución de ácido peracético al 35% en un lapso de 5 h, manteniendo la temperatura entre 20°C y 30°C. Después de terminar la adición, se agita la mezcla durante 1,5 h a 25°C y luego se calienta hasta 35°C, y se añaden 500 g de agua. Se calienta la mezcla a 70°C y se agita a esta temperatura durante 55 min. Se divide la mezcla en dos fases y se separa la fase acuosa. Se remueve el agua de la fase orgánica por medio de destilación azeotrópica, para producir 490 g de una solución de color rojo.

ES 2 335 320 T3

Preparación de un compuesto de fórmula



(Tinuvin NOR 371 (RTM), CAS 565450-39-7).

Se enfría la solución resultante anterior hasta 15°C y se añaden 126 g de una solución acuosa de ácido acético al 83%, 80 g de una solución acuosa de H₂O₂ al 30% y 67 g de butanal. Se añaden 2,4 g de CuCl a 15°C. Se agita la mezcla resultante a 15°C durante 10 h y luego durante 2 h a 38°C. Se detiene la agitación y se dividen las dos fases. Se añade una solución acuosa de EDTA al 15% y se agita la mezcla resultante a 30-35°C durante 15 min. Se separa la fase acuosa inferior de color turquesa y se lava posteriormente la fase orgánica con solución acuosa de carbonato de sodio. Se agita la mezcla durante 15 min y, después de la separación de las fases, se remueve el agua azeotrópicamente de la fase orgánica. Se remueve el solvente por destilación al vacío para producir 116 g de espuma de color amarillo pálido.

Síntesis alternativa de Tinuvin NOR 371 (RTM) - ejemplo A

100 g de Chimassorb 2020 (RTM) (un producto comercial de Ciba Specialty Chemicals Inc.) en t-butanol reaccionan con 120 g de peróxido de hidrógeno al 50% en presencia de 3 g de carbonato de sodio decahidratado para producir Chimassorb 2020-nitroxilo aproximadamente después de 7-9 h de reacción a 75°C. Se trata este lote con solución de sulfito de sodio para destruir los peróxidos no reaccionados y luego se separa la capa acuosa. Se lleva el pH del lote hasta 7 con una traza de ácido acético glacial. Se añaden 140 g adicionales de t-butanol, seguido por 100 g de butiraldehído y 0,2 g de Cu(I)Cl. Se dosifica peróxido de hidrógeno (120 g) mientras se mantiene la temperatura de la reacción a 35°C. Se mantiene el lote a 35°C hasta que se completa la reacción. Se añade una combinación de una solución de sulfito de sodio e hidróxido de sodio. Se elimina t-butanol/agua bajo un vacío parcial (15-20 mm Hg.) y se reemplaza el t-butanol por hexano. Después de 30 min de agitación a 60°C, se separa la capa acuosa. Se ajusta el pH del lote en 7 con una pequeña cantidad de ácido. Se lleva a cabo un lavado con EDTA y se aísla el producto con agua caliente extrayendo y secando en un horno a 80°C hasta peso constante. Rendimiento: 117 g; polvo de color amarillo.

Síntesis alternativa de Tinuvin NOR 371 (RTM) - ejemplo B

En un autoclave de acero inoxidable, a 50 g de Chimassorb 2020 (RTM) (producto comercial de Ciba Specialty Chemicals Inc.) en t-butanol se le añaden 70 g de peróxido de hidrógeno al 50%. Se presuriza el autoclave con 2 bar de dióxido de carbono y se calienta lentamente hasta 58°C. Se agita la mezcla de reacción durante 12 h para producir Chimassorb 2020-nitroxilo. Se añade la mezcla de reacción a 100 g de t-butanol, y se añaden 55 g de butiraldehído y 0,2 g de Cu(I)Cl. Se dosifica peróxido de hidrógeno (65 g) mientras se mantiene la temperatura de reacción en 35°C. Se mantienen el lote a 35°C hasta que se completa la reacción. Se añaden lentamente 250 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio al 10% y se agita la mezcla a 70°C durante 2,5 h. Se divide la fase acuosa. Se retira el t-butanol/agua por medio de un vacío parcial (15-20 mm de Hg) y se reemplaza el t-butanol por tolueno. Se ajusta el pH del lote en 7 con una pequeña cantidad de ácido. Se lleva a cabo un lavado con EDTA y se aísla el producto retirándolo con agua caliente y se seca en un horno a 80°C hasta peso constante. Rendimiento: 51 g; espuma de color canela.

Método alternativo para la preparación de TINUVIN 371 a partir de Chimassorb 2020-nitroxilo - ejemplo C

Se disuelve Chimassorb 2020-nitroxilo (5 g) en butanol (20 ml) a 60°. Se añade una solución de cloruro de sodio (1,36 g) en agua (25 ml), seguido por butanol (9 ml). Se agita la emulsión a 60°C, y se añade lentamente peróxido de hidrógeno al 30% (7 ml) durante 30 min. Se calienta lentamente la mezcla a 90°C y se agita a 90°C durante 4-8 h.

Elaboración: Se separa y descarta la fase acuosa. Se extrae la fase orgánica con agua (50 ml), que es añadida lentamente a metanol (300 ml). Se añade agua (50 ml) con agitación, y se ajusta el valor del pH en 8-9 por medio de la adición de una solución acuosa de carbonato de sodio. Se filtra el precipitado y se lo lava varias veces con agua, luego se lo seca al vacío durante la noche a 60°C. Rendimiento: 4,64 g (77%), polvo de color blancuzco.

ES 2 335 320 T3

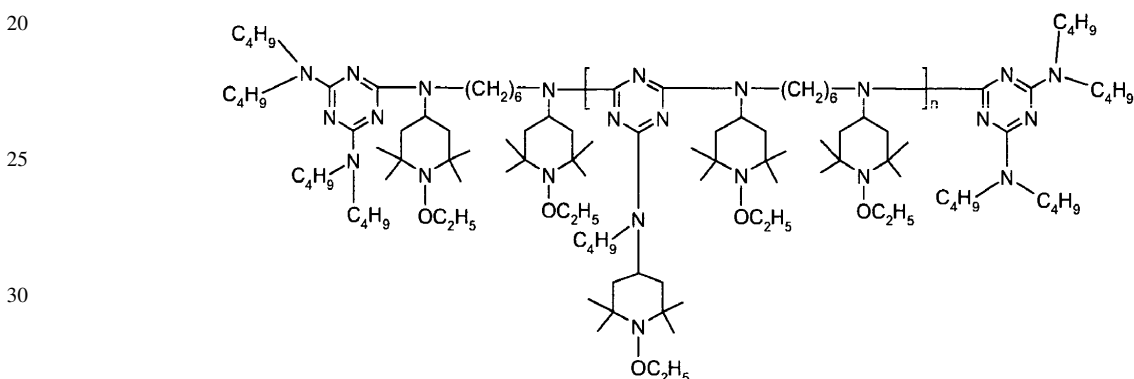
Método alternativo para la preparación de TINUVIN 371 - ejemplo D

Se disuelve Chimassorb 2020 (producto comercial de Ciba Specialty Chemicals Inc.) (10 g) en t-butanol (13,2 ml) a 78°C. Después de enfriar a 45°C, se añade una solución de 34 mg de tungstato de sodio dihidratado en agua (2 ml).
5 Se añade lentamente peróxido de hidrógeno al 50% en agua (16,8 ml) a 45°C. Se agita la mezcla a 45°C durante 18 h.

Se disuelve cloruro de sodio (2,72 g) en agua (13,2 ml) y se lo añade a la mezcla de reacción, seguido por butanal (18,2 ml). Se añade lentamente peróxido de hidrógeno al 30% en agua (14,3 ml) a 53°C. Se agita la mezcla a 78-82°C durante 5 h.
10

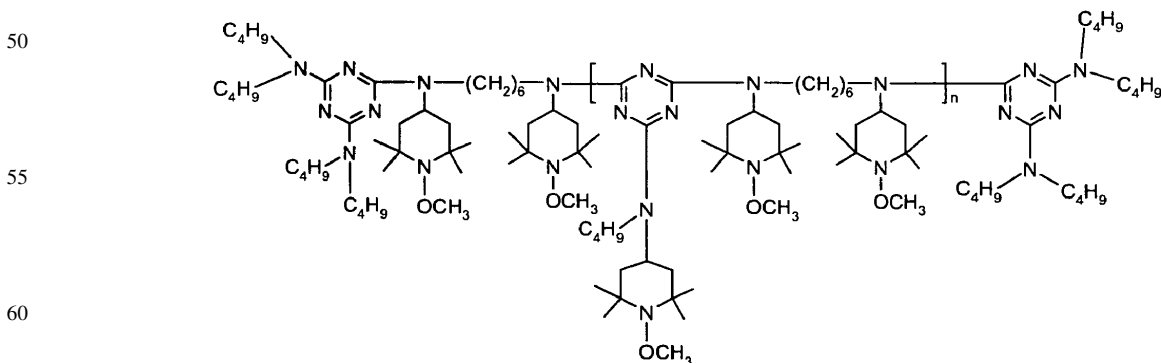
Elaboración: Se separa y se descarta la fase acuosa. Se añade lentamente la fase orgánica restante a metanol (200 ml). Se ajusta el pH a 8-9 con una solución acuosa de carbonato de sodio. Se agita la mezcla durante 1 h a 25°C, y se filtra el precipitado, se lava varias veces con agua, y se seca al vacío a 60°C durante la noche. Rendimiento 11,43 g (95%), polvo de color blancuzco.
15

Método para la preparación de un compuesto de fórmula



35 A una solución de 48,3 g de Chimassorb 2020-nitroxilo en 150 ml de tolueno se le añaden 10 g de ácido acético, 8 g de una solución acuosa de H₂O₂ al 30% y 6,8 g de propionaldehído. Se añaden 0,2 g de CuCl a RT. Se agita la mezcla resultante durante 10 h a 35°C; se añaden otros 4 g de H₂O₂ al 30% y se continúa la agitación durante 4 h a 48°C. Se detiene la agitación y se separan las dos fases. Se añade una solución acuosa de EDTA al 15% y se agita la mezcla resultante a 30-35°C durante 15 min. Se separa la fase acuosa inferior de color turquesa y se lava posteriormente la fase orgánica con una solución acuosa de carbonato de sodio. Se agita la mezcla durante 15 min y, después de la separación de las fases, se remueve el agua en forma azeotrópica de la fase orgánica. Se remueve el solvente por destilación al vacío para producir 9,8 g de una espuma de color amarillo pálido. Se probó la presencia de grupos etoxi por medio de RMN.
40

Método para la preparación de un compuesto de fórmula



65 Se disuelve Chimassorb 2020-nitroxilo (5 g) en butanol (20 ml) a 60°. Se añade una solución de cloruro de sodio (1,36 g) en agua (25 ml), seguido por acetaldehído (10 ml). Se agita la emulsión a 60°C, y se añade lentamente peróxido de hidrógeno al 30% (7 ml) durante 30 min. Se calienta lentamente la mezcla hasta 90° y se agita a 90° durante 7 h.

ES 2 335 320 T3

Elaboración: Se separa y se descarta la fase acuosa. Se extrae la fase orgánica con agua (50 ml), se la añade lentamente luego a metanol (300 ml). Se añade agua (50 ml) con agitación, y se ajusta el valor del pH en 8-9 por medio de la adición de una solución acuosa de carbonato de sodio. Se filtra el precipitado y se lava varias veces con agua, luego se seca al vacío durante la noche a 60°. Rendimiento: 4,35 g (69%), polvo de color blancuzco.

Partiendo de 1-oxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ona

1-Propoxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ona, compuesto O (las letras se refieren al esquema anterior)

Se disuelven 76,5 g (446 mmoles) de triacetona-N-oxilo en 350 ml de etanol y 20 ml de agua. Se añaden 43 g de butanal, 1,5 g de ácido acético y 0,65 g de CuCl a temperatura ambiente. Se dosifican 57 ml de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% durante un período de 2 h, manteniendo la temperatura de la reacción en 25-30°C. Después de 6 h se añaden otros 15 ml de solución de peróxido de hidrógeno. Después de 24 h, se diluye la solución verde con 300 ml de tert-butilmetil éter y se separan las dos fases. Se lava la fase orgánica con solución de ácido ascórbico al 10%, agua, solución diluida de carbonato de sodio, solución diluida de cloruro de sodio, y solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y finalmente se evapora hasta sequedad completa al vacío para producir 91 g de un aceite azul. Se purifica el producto por medio de destilación (p. e. 75-80°C, 0,1 mbar) para producir 78,1 g (82%) de producto.

Datos de RMN: RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 0.95 (t, 3H), 1.14 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.55 (m, 2H), 2.33 (d, 2H), 2.54 (d, 2H), 3.81 (t, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 10.9, 21.8, 22.5, 32.5, 53.3, 62.9, 78.4.

Butil-[1-(propoxi)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-iliden]-amina, compuesto R

Se disuelven 18,7 g (81,5 mmol) del compuesto O en 100 ml de metanol y se añaden 7,0 g de n-butilamina y 10 g de sulfato de sodio. Se agita la mezcla a RT hasta que la espectroscopía de RMN de ^{13}C indica la desaparición del material de partida. La filtración de la mezcla de reacción y la evaporación del solvente orgánico producen 21,4 g de producto puro (98%); aceite.

Datos de RMN: RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 0.93 (2t, 6H), 1.04 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.49-1.61 (m, 4H), 2.0 (d, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 2.41 (d, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 3.37 (m, 2H), 3.75 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 10.9, 14.0, 20.7, 21.9, 32.4, 33.1, 40.9, 50.5, 51.1, 61.8, 62.2, 78.4, 167.8.

Butil-(1-propoxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina compuesto S

En un autoclave de acero inoxidable, se añaden 0,5 g de paladio al 10% sobre carbón a una solución de 21,4 g (79,7 mmol) del compuesto R en 100 ml de metanol. Se presuriza el autoclave con 5 bar de hidrógeno y se agita a 60-75°C durante 20 h. Se filtra la mezcla de reacción sobre celite y se remueve el metanol al vacío para producir 21,1 g (96%) de un sólido de color amarillento.

Datos de RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 0.93 (m, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.2-1.31 (m, 2H), 1.32-1.37 (m, 2H), 1.41-1.47 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.73-2.78 (m, 1 H), 3.69 (t, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 11.0, 14.0, 20.6, 21.0, 21.8, 32.8, 33.3, 46.8, 48.2, 59.8, 78.4.

En analogía, 1-propoxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il-amina, compuesto Q, puede ser preparado utilizando una solución 7 M de amoníaco en metanol, seguido por hidrogenación.

Datos de RMN: RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 10.9, 20.9, 21.9, 33.1, 33.2, 42.1, 49.8, 59.7, 59.8, 78.3.

Este compuesto puede ser transformado en butil-(1-propoxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, compuesto S, o N,N'-Bis-(2,2,6,6-tetrametil-1-propoxi-piperidin-4-il)-hexano-1,6-diamina, compuesto P, por medio de métodos conocidos (por ejemplo, aminación reductiva o alquilación empleando bromuro/cloruro de butilo).

N,N'-Bis-(2,2,6,6-tetrametil-1-propoxi-piperidin-4-il)-hexano-1,6-diamina, compuesto P

Se hidrogena una mezcla de 32,5 g (0,5 mol) del compuesto O, 9,3 g (0,55 eq.) de 1,6-diaminohexano, 220 ml de metanol y 0,75 g de Pd/C al 10% durante la noche a 70°C y 25 bar. Se filtra la mezcla de reacción y se evaporan los volátiles para un rendimiento 38,8 g (100%) de un aceite viscoso de color ligeramente marrón.

ES 2 335 320 T3

Datos de RMN: RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 0.95 (t, 6H), 1.15 (s, 12H), 1.18 (s, 12H), 1.20-1.26 (m, 4H), 1.34-1.36 (br m, 4H), 1.46-1.49 (m, 4H), 1.51-1.58 (m, 4H), 1.72-1.75 (m, 4H), 2.60 (t, 4H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.71 (t, 4H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 11.0, 21.0, 22.0, 27.4, 30.6, 33.2, 46.6, 47.0, 48.1, 59.7, 78.5.

Butil-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-(2,2,6,6-tetrametil-1-propoxi-piperidin-4-il)-amina, compuesto S

A una suspensión de 24 g (0,13 mol) de cloruro cianúrico en 125 mol de xileno se le añaden lentamente 35,2 g (0,13 mol) del compuesto R a 5-10°C. Se permite que la mezcla se caliente hasta 40°C seguido por la adición de 29 g (0,45 mol) de NaOH (acuoso al 20%). Después de agitar durante 2,5 h a 40°C, se toma una muestra y se analiza. GLC indica una conversión > 98%. Se confirma la estructura por medio de RMN.

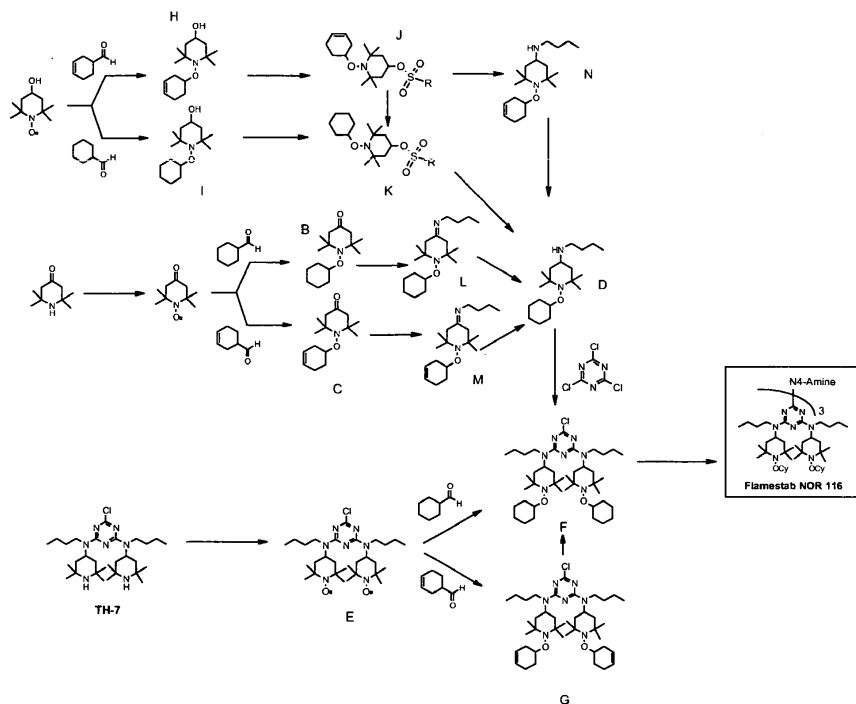
Preparación de Tinuvin NOR 371 (RTM) utilizando los compuestos S y P

Continuación del ejemplo anterior: Se divide la fase acuosa y se calienta la fase orgánica a 70°C seguido por la adición lenta de 33,2 g (0,065 mol) del compuesto P y 33 g de agua. Después de la adición de 20 g (0,5 mol) de solución acuosa de hidróxido de sodio al 30%, se agita la mezcla a 80°C durante 2 h. Se confirma la estructura por medio de RMN. Se separa la fase acuosa caliente. Se enfría la fase orgánica a 25°C y se la transfiere a un autoclave. Después de la adición de 66,4 g (0,13 mol) del compuesto P y 28,6 g (0,143 mol) de NaOH (acuoso al 20%) se sella el autoclave y se calienta hasta 175°C donde permanece durante 4 horas. Después de enfriar a 25°C se descarga el autoclave y se separa la fase acuosa (a 80°C). Se confirma la estructura por medio de RMN. M_n/M_w (GPC) 1700/3300-1900/3800. Cantidad de compuesto residual P aproximadamente del 6% (% del área).

La reacción adicional con 2-cloro-4,6-bis(dibutilamino)-s-triazina produce Tinuvin NOR 371 (RTM).

Preparación del compuesto de fórmula (II)

Se prepara el compuesto de fórmula (II) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción partiendo de triacetaminamina y del correspondiente 4-hidroxi-2,2',6,6'-tetrametilpiperidin-1-oxilo. Una alternativa es utilizar el compuesto TH-7 como material de partida como se indicó anteriormente.



ES 2 335 320 T3

Triacetonaamina-N-oxilo

A una mezcla agitada de 50,0 g (0,322 mol) de triacetonaamina, se le añaden 3,94 g (0,01 mol) de tungstato de sodio dihidratado y 250 ml de agua a 5°C y en el lapso de 1 hora 71,4 g (0,63 mol) de peróxido de hidrógeno acuoso al 30%.
5 Se calienta la mezcla de color naranja a 25°C y se continúa la agitación durante 21 horas. Se añade luego carbonato de potasio hasta que ocurre separación de las fases y se extrae la triacetonaamina-N-oxilo tres veces con un total de 150 ml de tert-butilmetil éter. Se remueve completamente el solvente orgánico al vacío para producir 51,5 g (94%) del producto.

1-Ciclohex-3-eniloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ona, compuesto C (las letras se refieren al esquema anterior)

Se disuelven 6,8 g (39,9 mmol) de triacetonaamina-N-oxilo en una mezcla 2:1 de etanol y agua. Se añaden 4,5 g de 1,2,3,6-tetrahidrobenzaldehído seguido por 5,7 g de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% y 54 mg de cloruro de
15 cobre(II). Se agita la mezcla a 25-35°C durante 24 h. Después de 12 h se añaden otros 3,8 g de H₂O₂. Se diluye la mezcla verde de reacción con 80 ml de tert-butilmetil éter y posteriormente se lava con 20 ml de NaOH 0,1 N, dos veces con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y finalmente se evapora hasta sequedad completa al vacío para producir 7,22 g del producto (72%); sólido; pureza por GC > 95%.

20 Datos de RMN: RMN de ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1.21 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 2.03-2.31 (m, 6H), 2.41 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.03 (m, 1 H), 5.60 (m, 2H).

RMN de ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 23.0 (2C), 25.0, 28.6, 31.5, 34.1 (2C), 53.5, 79.1, 124.5, 126.8, 208.6.

25 Se puede preparar 1-ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ona, compuesto B, en forma análoga utilizando Ciclohexanocarboxaldehído

Rendimiento 64%; sólido

30 Datos de RMN: RMN de ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 22.9, 23.3, 25.0, 25.8, 32.4, 32.7, 34.0, 53.4, 62.9, 82.5, 208.8.

Butil-[1-(ciclohex-3-eniloxi)-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-iliden]-amina, compuesto M

35 Se disuelven 2,5 g (9,9 mmol) del compuesto C en 15 ml de metanol y se añaden 0,78 g de n-butilamina y 2 g de sulfato de sodio. Se agita la mezcla a Rt hasta que la espectroscopía de RMN de ¹³C indica la desaparición del material de partida. La filtración de la mezcla de reacción y la evaporación del solvente orgánico producen 3,0 g del producto puro (99%); aceite.

40 Datos de RMN: RMN de ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 0.94 (t, 3H), 1.03-1.71 (m, 16H), 2.01-2.29 (m, 6H), 2.41 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 4.00 (m, 1 H), 5.59 (m, 2H).

RMN de ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 14.0, 20.7, 20.8, 21.3, 25.0, 26.2, 27.1, 28.7, 31.7, 41.3, 50.7, 51.8, 61.8, 62.3, 78.8, 125.0, 126.8, 167.4.

45 En forma análoga, se puede preparar la butil-(1-ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-iliden)-amina, compuesto L, partiendo del compuesto B.

RMN de ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 14.0, 20.7, 23.8, 25.8, 29.7, 33.1, 41.4, 50.5, 51.4, 61.8, 62.2, 82.0, 168.3.

Butil-(1-ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, compuesto D

55 En un autoclave de 400 ml de acero inoxidable, se añaden 2,0 g de paladio al 10% sobre carbón a una solución de 30 g (98 mmol) del compuesto M en 200 ml de metanol. Se presuriza el autoclave con 5 bar de hidrógeno y se agita a 60°C durante 2,5 h. Se filtra la mezcla de reacción sobre celite y se remueve el metanol al vacío. Se somete el material aceitoso obtenido a cromatografía en columna (hexano/acetona 4:1; trietilamina al 0,5%) para producir 28,1 g (94%) de producto puro; sólido de color blanco.

60 Datos de RMN: RMN de ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 0.91 (t, 3H), 1.10-1.28 (m, 20H), 1.34 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.73 (m, 4H), 2.06 (s, 1 H), 2.61 (m, 2H), 2.75 (m, 1 H), 3.59 (m, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 14.0, 20.5, 20.8, 21.3, 25.0, 26.1, 32.8, 33.7, 35.0, 46.7, 47.2, 48.2, 59.8, 81.9.

65 Se puede preparar el mismo producto en forma análoga partiendo de butil-(1-ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-iliden)-amina, compuesto L. Rendimiento: 98%; sólido de color blanco.

ES 2 335 320 T3

2,4-bis-[(1-ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)butilamino]1-6-cloro-s-triazina, compuesto F

Se añaden 5,0 g (16,1 mmol) de butil-1-ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina a una mezcla de 1,49 g de cloruro cianúrico y 35 ml de xileno a 40°C. Se añade hidróxido de sodio y se agita la mezcla a 70°C hasta que se completa la reacción. Se enfría la mezcla y se añade agua. Se lava la fase orgánica con HCl 1 N y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se remueve la fase orgánica al vacío. Rendimiento: 5,9 g (cuantitativo); espuma de color blanco.

Datos de RMN: RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 0.94 (m, 6H), 1.15-1.40 (m, 39H), 1.49-1.61 (m, 10H), 1.62-1.82 (m, 8H), 2.05 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 5.00 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 13.9, 14.0, 20.3, 20.5, 20.6, 20.8, 25.1, 25.9, 31.8, 31.9, 32.9, 34.6, 42.3, 42.5, 43.0, 43.5, 46.0, 46.1, 46.3, 60.2, 60.3, 81.9, 82.0, 164.6, 164.8, 168.9.

2,4-bis-[(1-oxil-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-butilaminol-6-cloro-s-triazina, compuesto E

Se disuelven 25 g de N,N'-Dibutyl-6-cloro-N,N'-bis-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina en 70 ml de tolueno. Se enfría la mezcla a 10°C y se añaden 24,8 g (2,8 eq.) de ácido peracético al 40% durante un período de 3 h. Se agita la mezcla durante la noche a 30°C. Se diluye la mezcla con 100 ml de tolueno y se lava con solución saturada de carbonato de sodio, agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, se remueve el solvente orgánico al vacío para producir un residuo aceitoso de color rojo que se convierte en un sólido de color rojo que permanece. Rendimiento: 12,6 g (48%).

2,4-bis-[(1-ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)butilamino]1-6-cloro-s-triazina, compuesto F

Se disuelven 6,0 g (10,6 mmol) de 2,4-bis-[(1-oxil-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-butilamino]1-6-cloro-s-triazina en 30 ml de tolueno, 30 ml de t-BuOH y 2 ml de ácido acético. Se añaden 2,4 g de ciclohexanocarboxaldehído (2 eq.) y 37 mg de CuCl. Se añaden 5,0 g (4 eq.) de H_2O_2 acuoso al 30% durante 1,5 h. Se agita la mezcla durante la noche a 40°C. Se diluye la mezcla con 100 ml de TBME y se lava con solución de sulfito de sodio al 20%, solución saturada de carbonato de sodio, agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, se remueve el solvente orgánico al vacío. Se somete el residuo a cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 99:1) para producir 3,3 g (42%) de producto; espuma de color blanco.

Datos de RMN: RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 0.94 (m, 6H), 1.15-1.40 (m, 39H), 1.49-1.61 (m, 10H), 1.62-1.82 (m, 8H), 2.05 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 5.00 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 13.9, 14.0, 20.3, 20.5, 20.6, 20.8, 25.1, 25.9, 31.8, 31.9, 32.9, 34.6, 42.3, 42.5, 43.0, 43.5, 46.0, 46.1, 46.3, 60.2, 60.3, 81.9, 82.0, 164.6, 164.8, 168.9.

En forma análoga, se puede preparar 2,4-bis-[(1-ciclohex-3-eniloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-butilamino]-6-cloro-s-triazina; compuesto G, utilizando 1,2,3,6-tetrahidrobenzalaldehído. Rendimiento: 30%; sólido tipo cera de color blanco.

Datos de RMN: RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 0.8-1.0 (m, 6H), 1.11-1.34 (m, 32H), 1.42-1.80 (m, 10H), 1.96-2.23 (m, 8H), 2.43 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.60 (m, 1 H), 3.92 (m, 2H), 4.99 (m, 2H), 5.58 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 13.9, 14.0, 14.1, 20.0 (div.), 20.9, 21.0, 25.0, 29.0, 32.0 (div.), 33.1, 33.2, 34.6, 42.0, 42.5, 43.0, 46.0, 46.1, 46.3, 60.0, 65.4, 78.8, 78.9, 125.0, 126.7, 164.1, 164.5, 168.4.

La hidrogenación de 2,4-bis-[(1-ciclohex-3-eniloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-butilamino]-6-cloro-s-triazina, compuesto G, en tolueno (Pd/C al 10%, 5 bar de H_2 , 60°C) produce 2,4-bis-[(1-ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-butilamino]1-6-cloro-s-triazina, compuesto F. Rendimiento: 97%; espuma de color blanco.

1-Ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ol, compuesto I

Se disuelve 1,0 g (5,8 mmol) de 1-oxil-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ol (Prostab 5198, producto comercial de Ciba Specialty Chemicals Inc.) en 5 ml de etanol/agua (1:1) y se añaden 2 ml de ciclohexanocarboxaldehído, seguido por 5 ml de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30%. A RT, se añaden 25 mg de CuCl. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente para producir una solución verdosa. Se añaden 30 ml de tert-butilmetil éter y se separan las dos fases. Se lava la fase orgánica con solución de ácido ascórbico al 10%, agua, solución diluida de carbonato de sodio, solución diluida de cloruro de sodio, y solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y finalmente se evapora hasta sequedad completa al vacío. El producto se purifica por cromatografía en columna (hexano/acetona 13:1) para producir 1,05 g (70%) de producto; sólido de color blanco.

RMN: RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.1-1.3 (m, 8H), 1.50 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 3.61 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H).

ES 2 335 320 T3

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 21.2, 25.0, 25.9, 32.8, 34.5, 48.8, 60.0, 63.4, 81.9.

En forma análoga, se puede preparar 1-Ciclohex-3-eniloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ol, compuesto H, utilizando 1,2,3,6-tetrahidrobenzaldehído. Rendimiento: 78%; sólido de color blanco.

Datos de RMN: RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1.16 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.04-2.28 (m, 4H), 2.41 (d, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 3.98 (m, 2H), 5.91 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 21.3, 25.1, 28.8, 32.0, 34.5, 48.2, 60.2, 63.4, 78.8, 125.0, 126.7.

Éster del ácido 1-ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il-toluen-4-sulfónico, compuesto K

Se disuelven 3 g (11,8 mmol) del compuesto I en 15 ml de cloruro de metileno, y se añaden 1,45 g de trietilamina y 2,3 g de cloruro de p-toluenosulfonilo a 0°C. Se agita la mezcla a RT durante 4 h ya 40°C, después de la adición de 1,2 g adicionales de cloruro de p-toluenosulfonilo, durante 24 h. Se diluye la mezcla de reacción con 50 ml de cloruro de metileno, y se lava la fase orgánica sucesivamente con agua, HCl 1 N, solución de NaHCO_3 y salmuera. Después de secar sobre Na_2SO_4 , se filtra la mezcla y se evapora el solvente a presión reducida. Se purifica el residuo de color marrón por medio de cromatografía en columna (hexano/acetona 49:1 \rightarrow 9:1) para producir 3,3 g (69%) de producto; sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1.04 (s, 3H), 1.1-1.25 (m, 14H), 1.51 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 6H), 1.94 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.55 (m, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 7.31 (d, 2H), 7.78 (d, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 20.9, 21.6, 25.2, 25.9, 33.1, 34.3, 45.4, 60.0, 75.7, 82.0, 127.6, 129.6, 134.2, 144.5.

En forma análoga, se puede preparar éster del ácido 1-ciclohex-3-eniloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il-toluen-4-sulfónico, compuesto J, utilizando 1-ciclohex-3-eniloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ol. Rendimiento: 63%; sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,05 (s, 3H), 1,13-1,25 (m, 12H), 1,53 (m, 1 H), 1,69 (m, 6H), 2,09 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 3,59 (m, 1 H), 5,37 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,76 (d, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 21.3, 23.8, 25.0, 25.9, 32.4, 32.8, 32.9, 32.9, 33.0, 58.2, 60.7, 76.0, 82.3, 119.9, 127.6, 129.2, 134.1, 136.5, 144.9.

La hidrogenación en esta etapa (MeOH , Pd/C al 5%, 5 bar de H_2 , 40°C) conduce al éster del ácido 1-ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il-toluen-4-sulfónico, compuesto K. Rendimiento: 94%; sólido de color blanco.

Butil-(1-ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, compuesto D

Se disuelven 0,5 g (1,22 mmol) del éster del ácido 1-ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il-toluen-4-sulfónico en 3 ml de DMSO. Se añaden 1,1 eq. de N-butilamina y se agita la mezcla a 70°C hasta que el análisis por TLC muestra la desaparición completa del material de partida. Se diluye la mezcla con 15 ml de agua y se extrae con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con solución diluida de carbonato de sodio, solución diluida de cloruro de sodio, y solución saturada de cloruro de sodio, y posteriormente se seca sobre sulfato de sodio. Se remueve el solvente orgánico al vacío y se somete el residuo aceitoso restante a cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 5:1, trietilamina al 0,1%). Se aislaron dos fracciones principales. Rendimiento: 49 mg (13%) del compuesto D.

78 mg (27%) de 1-ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,1 (m, 3H), 1,21 (m, 2H), 1,23 (s, 12H), 1,55 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,85 (m, 1 H), 2,09 (m, 2H), 2,22 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 5,39 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 21,3, 23,8, 25,0, 25,9, 32,4, 32,8, 32,9, 32,9, 33,0, 58,2, 60,7, 119,9, 136,6.

En forma análoga, se puede preparar butil-(1-ciclohex-3-eniloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina, compuesto N, partiendo del ácido 1-ciclohex-3-eniloxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il-toluen-4-sulfónico. Rendimiento: 9%; sólido de color blanco.

La hidrogenación en esta etapa (MeOH , Pd/C al 5%, 5 bar de H_2 , 40°C) conduce a butil-(1-ciclohexiloxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-amina, compuesto D.

ES 2 335 320 T3

Flamestab NOR 116

Se calienta una mezcla de 6 g (8,2 mmol) del compuesto F, 0,47 g (2,7 mmol) de N,N-bis(3-aminopropil)etilendiamina y 1,7 g (8,5 mmol) de solución acuosa de NaOH al 20% en un auto clave a 125°C durante 18 h. Se enfría la mezcla a 25°C, Se diluye con hexano y se separa la fase acuosa. Se lava la fase orgánica con agua y solución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en un rotaevaporador. Se añade lentamente el aceite crudo a metanol en ebullición, produciendo un precipitado de color blanco. Se trata la suspensión con ultrasonido, se filtra, y se seca la torta del filtrado para producir el producto como un polvo de color blanco.

El producto exhibe una mayor calidad comparado con el material del estado del arte en términos de transmisión y contenido residual de cobre:

	Transmisión [%]		
	425 nm	450 nm	500 nm
Estado del arte (Flamestab® NOR 116; CAS-no. 191680-81-6)	68	75	84
Flamestab NOR 116 preparado a través de los compuestos C, D, F	79	86	93

La cantidad de cobre residual está por debajo de 0,1 ppm de acuerdo a lo medido por espectroscopia de absorción atómica.

Referencias citadas en la descripción

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 0192228 A [0004]
- US 5071981 A [0046]
- WO 03045919 A [0005]
- US 4547538 A [0046]
- US 4691015 A [0045]
- US 4976889 A [0046]
- US 5679733 A [0046]
- US 4086204 A [0046]
- US 3640928 A [0046]
- US 6046304 A [0046]
- US 4198334 A [0046]
- US 4331586 A [0046]
- US 5204473 A [0046]
- US 4108829 A [0046]
- US 4619958 A [0046]
- US 5051458 A [0046]
- US 4110306 A [0046]
- WO 9412544 A [0046]
- US 4110334 A [0046]
- DD 262439 A [0046]
- US 4689416 A [0046]
- US 4857595 A [0046]
- US 4408051 A [0046]
- US 4529760 A [0046]
- SU 768175 A [0046]
- US 4477615 A [0046]
- US 5049604 A [0046]
- US 4233412 A [0046]
- US 4769457 A [0046]
- US 4340534 A [0046]
- US 4356307 A [0046]
- WO 9851690 A [0046]
- US 4619956 A [0046]
- EP 1803 A [0046]

ES 2 335 320 T3

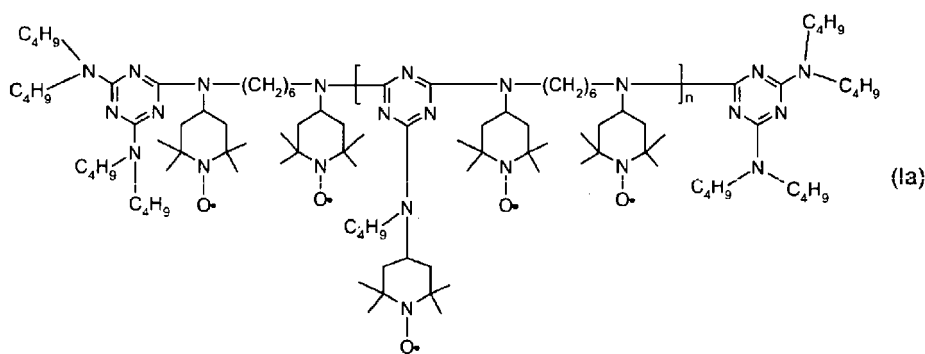
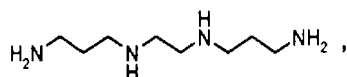
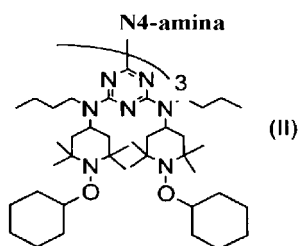
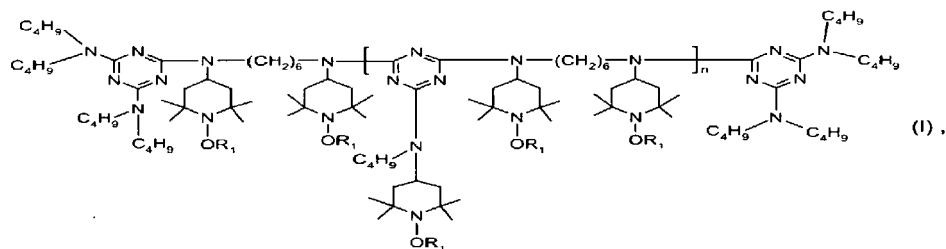
- US 5182390 A [0046]
- US 4442250 A [0046]
- GB 2269819 A [0046]
- US 5654434 A [0047]
- US 4292240 A [0046]
- WO 0040550 A [0047]
- US 5026849 A [0046]
- EP 782994 A [0049]

Literatura citada en la descripción que no es de patente

- T. Ren y colaboradores, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1996, vol. 69, 2935-2941 [0006]
- Y.-C. Liu y colaboradores, *Chinese Journal of Chemistry*, 1996, vol. 14 (3), 252-258 [0006]
- *Chemical Industry Digest*, 2005, vol. 18 (7), 49-62 [0035]
- *Topics in Catalysis*, 2004, vol. 29 (3-4), 145-161 [0035]
- *Interfacial Catalysis*, 2003, 159-201 [0035]
- E. G. Rozantsev y colaboradores, *Synthesis*, 1971, 192 [0045]
- L. B. Volodarsky; V. A. Reznikov; V. I. Ovcharenko. Synthetic Chemistry of Stable Nitroxides. *CRC Press*, 1994 [0047]

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un nitroxil éter estéricamente impedido de fórmula (I) o (II)



en donde N4-amina es

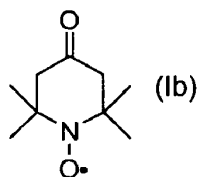
n es un número de 1 a 10 y R₁ es alquilo C₁-C₅;

que incluye en el caso del nitroxil éter estéricamente impedido de fórmula (I) las etapas de

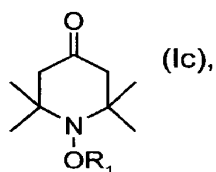
a) reacción de un compuesto de fórmula (Ia)

con n-hexilaldehído, n-pentilaldehído, n-butiraldehído, n-propilaldehído o acetaldehído y un peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico; o

b1) reacción de un compuesto de fórmula (Ib)



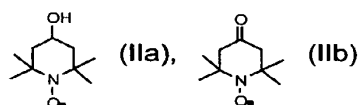
con n-hexilaldehído, n-pentilaldehído, n-butiraldehído, n-propilaldehído o acetaldehído o una mezcla de dichos aldehídos con sus respectivos alcoholes y un peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico para producir un compuesto de fórmula (Ic)



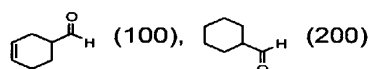
que reacciona además para formar un compuesto de fórmula (I);

que comprende en el caso del nitroxil éter estéricamente impedido de fórmula (II)

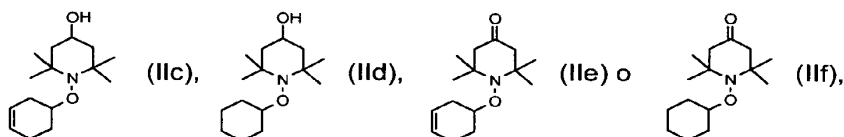
a) la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)



con un compuesto de fórmula (100) o (200)



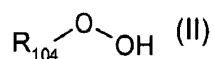
y un peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico para producir un compuesto de fórmula (IIc), (IId), (IIe) o (IIf)



que reaccionan además para formar un compuesto de fórmula (II).

2. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en donde en la fórmula (I) R_1 es n-propilo y el aldehído es butiraldehído.

3. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el peróxido de hidrógeno es de fórmula (III)



ES 2 335 320 T3

en donde

R_{104} es hidrógeno, cicloalquilo C_5-C_{12} , alquilo C_1-C_{24} , fenilo o fenilo sustituido por 1-4 grupos alquilo alquilo C_1-C_4 .

4. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 5 en donde el peróxido de hidrógeno es tert-butil peróxido de hidrógeno, cumil peróxido de hidrógeno o H_2O_2 .

5. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el catalizador metálico es una sal o un complejo de Ag, Mn, Fe, Cu, Zr, Na, Mg, Ca, Al, Pd, In o Ce en cualquier estado de oxidación.

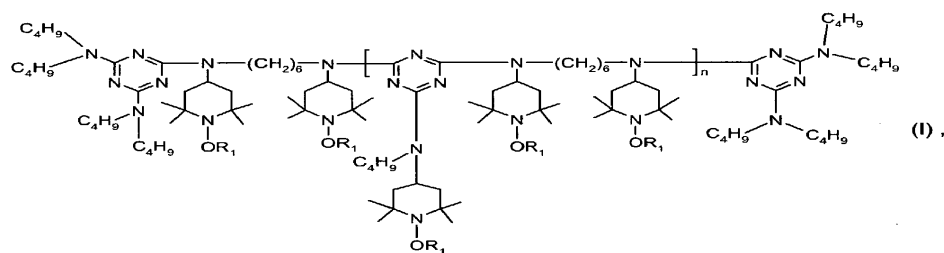
6. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 5 en donde el catalizador metálico es es una sal de Fe^{2+} o Fe^{3+} , una sal de Cu^+ o Cu^{2+} , una sal de Na^+ o una sal de Ca^{2+} .

7. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el catalizador metálico está presente en una cantidad de 0,0005 a 10,0 equivalentes molares, con base en los equivalentes molares del radical nitroxilo estéricamente impedido.

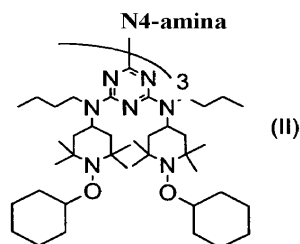
8. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre $0^\circ C$ y $100^\circ C$.

9. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el valor de pH está entre 1 y 10.

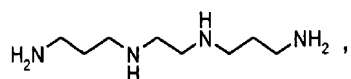
10. Un proceso para la preparación de un nitroxil éter estéricamente impedido de fórmula (I) o (II)



O



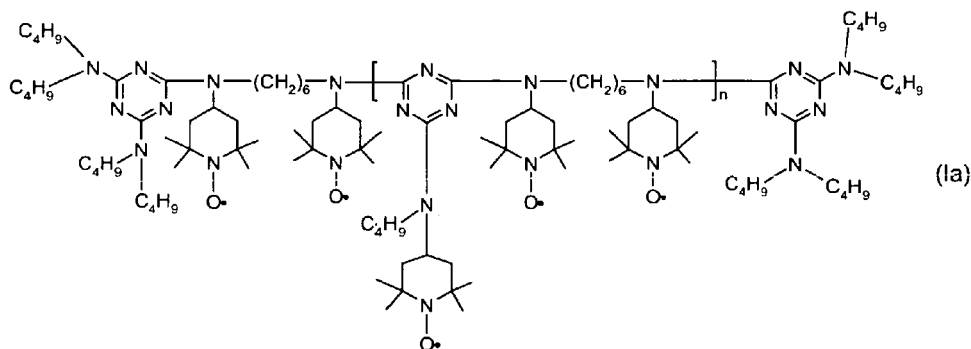
en donde N4-amina es



n es un número de 1 a 10 y R_1 es propilo;

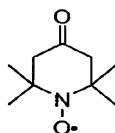
que comprende en el caso del nitroxil éter estéricamente impedido de fórmula (I)

a) la reacción de un compuesto de fórmula (Ia)

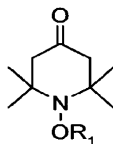


con n-hexilaldehído, n-pentilaldehído, n-butilaldehído, n-propilaldehído o acetaldehído y un peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico; o

b1) la reacción de un compuesto de fórmula (Ib)

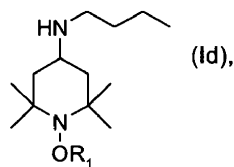


con n-hexilaldehído, n-pentilaldehído, n-butilaldehído, n-propilaldehído o acetaldehído o una mezcla de dichos aldehídos con sus respectivos alcoholes y un peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico para producir un compuesto de fórmula (Ic)

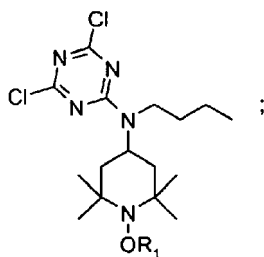


y

b2) la reacción adicional del compuesto de fórmula (Ic) con butilamina y posterior hidrogenación para producir el compuesto de fórmula (Id)

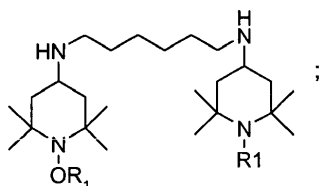


que reacciona con cloruro cianúrico hasta el compuesto de fórmula (Ie)



ES 2 335 320 T3

y la reacción del compuesto de fórmula (Ic) con 1,6-diaminohexano y posterior hidrogenación para producir el compuesto de fórmula (If)

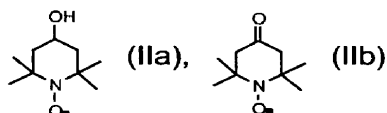


y

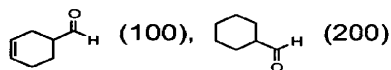
b3) la reacción del compuesto de fórmula (Ie) y (If) para producir el compuesto de fórmula (I);

que comprende en el caso del nitroxil éter estéricamente impedido de fórmula (II)

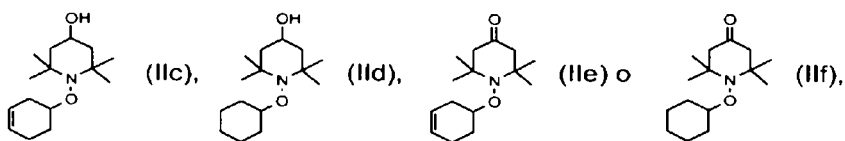
a) la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)



con un compuesto de fórmula (100) o (200)

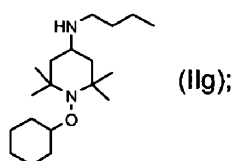


y un peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico para producir un compuesto de fórmula (IIc), (IId), (IIe) o (IIf)



b1) la reacción adicional

de los compuestos (IIe) o (IIf) directamente con n-butilamina seguido por hidrogenación y los compuestos de fórmula (IIc) o (IId) después de proteger al grupo alcohol con, un grupo protector con n-butilamina seguido por hidrogenación para producir un compuesto de fórmula (IIg)

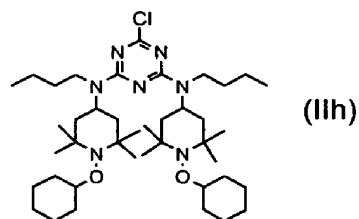


ES 2 335 320 T3

b2) la reacción del compuesto de fórmula (IIg) con cloruro cianúrico para producir el compuesto de fórmula (IIh)

5

10



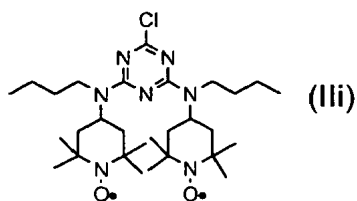
15

que reacciona con N4-amina para producir el compuesto de fórmula (II); o alternatively

b3) la reacción del compuesto de fórmula (IIi)

20

25



30

con el compuesto 100 ó 200 y un peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico seguido por hidrogenación posterior si procede para producir el compuesto (IIh), que reacciona adicionalmente con N4-amina para producir el compuesto de fórmula (II).

35

40

45

50

55

60

65