



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 448**

51 Int. Cl.:
C07D 295/10 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)
C07D 265/28 (2006.01)
C07D 241/04 (2006.01)
C07D 211/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04102145 .2**
96 Fecha de presentación : **24.04.1997**
97 Número de publicación de la solicitud: **1468994**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2004**

54 Título: **Proceso para la preparación de fenil-alquil-cetonas sustituidas con amina cíclica.**

30 Prioridad: **03.05.1996 CH 1138/96**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.04.2011

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

72 Inventor/es: **Hüsler, Rinaldo;**
Schwabe, Rudolf y
Luisoli, Reto

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

ES 2 356 448 T3

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 fenil-alquil-cetonas sustituidas con amina cíclica

La invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de nuevas fenil-alquil-cetonas sustituidas con amina cíclica.

- 5 En la EP-B-0284 561 se divulgan α -aminoacetofenonas que se usan como fotoiniciadores. Estos compuestos se preparan mediante una serie de pasos de proceso que siempre parten de un derivado de una p-fluorfenilalquilen-1-ona en el caso de aminas aromáticas y en la última etapa de síntesis el flúor de la posición se intercambia por un grupo amina. Este intercambio se realiza en un solvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida o dimetilsulfóxido, en presencia de carbonato de potasio.
- 10 El objetivo de la invención fue, entre otros, por una parte desarrollar reacciones que impidan fluoroaromáticos ya que son problemáticos ecológicamente, provocan una eliminación indeseada de los residuos y son sensibles frente a las aminas debido a su alta reactividad comparativa, y por otra parte evitar los solventes orgánicos ya que una operación en éstos conduce a productos coloreados más o menos oscuros, es decir que por una parte se obtienen menos productos puros y rendimientos más bajos.
- 15 Los procesos conocidos de la literatura, según los cuales en una alquil-fenil-cetona con halógeno en posición p, ante todo flúor o cloro, se intercambia el halógeno por un residuo de amina en el anillo de fenilo, operan:

a) en un solvente orgánico (por ejemplo EP-B-0138754, reacción de 1-(4-fluorofenil)-2-metil-propanona-1 con piperidina en dimetilsulfóxido; CH 200 365, reacción de p-cloroestearofenona con dimetilamina en etanol en presencia de polvo de cobre como catalizador; T. Ibata, Y. Isogami, J. Toyoda, Bull. Chem. Soc. Jpn. 64(1)42-49 (1991), Reacción von Chloracetofenon mit Pyrrolidin in Tetrahydrofuran unter Anwendung extrem hoher Drucke (7,2 kbar); J. Org. Chem. 31(7), 2319-21 (1966), Reacción de 1-(4-fluorofenil)-propan-1-ona con aminas alicíclicas, como piperidina, en dimetilformamida o dimetilsulfóxido, o

20

b) sin solvente (por ejemplo, G. Kresze y H. Goetz, Chem. Berichte (Reportes de química) 90, 2161, 2174 (1957)), Reacción de p-bromoacetofenona con piperidina bajo reflujo con rendimientos de 1-(4-piperidinofenil)-etanona de 19 %; o

25

c) en agua (por ejemplo: T. Lundstedt, P. Thoren, R. Carlson, Acta Chemica Scand. B 38, 1984 No. 8 páginas 717-719; Reacción de p-cloracetofenona con dimetilamina bajo presión en agua; US-A-1'946'058, Reacción de p-cloracetofenona con amoníaco acuoso en agua bajo presión en presencia de óxido de cobre como catalizador; JP 78-40404, reacción de p-cloracetofenona con mono- o dialquilaminas en agua bajo presión en presencia de polvo de cobre como catalizador donde por un lado se presentaron explosiones y por otra parte se dieron rendimientos por debajo de 80%.

30

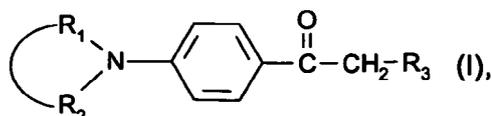
Ahora se ha encontrado que, de manera sorprendente, en determinadas condiciones, transcurre en agua una reacción de p-halofenilalquilcetonas, especialmente los compuestos correspondientes de p-bromo y p-cloro, con aminas, especialmente aminas cíclicas, de manera muy selectiva y con altos rendimientos.

- 35 Son poco conocidas las fenil-alquil-cetonas de este tipo que están sustituidas por una amina cíclica en posición p en el anillo fenilo, y que además poseen un grupo metileno libre en posición α hacia el grupo cetona; se hace referencia, por ejemplo, a la EP-B-0'138'754 (2-metil-1(4-piperidinofenil)-propanona-1); CH 200365 (p-dimetilaminostearofona, en cuyo caso en lugar del residuo de dimetilamina también es posible piperidina según la descripción, pero sin dar un ejemplo concreto); G. Kresze y H. Goetz, Chem. Berichte 90, 2161, 2174 (1957), (1-(4-Piperidinofenil)-etanona); T. Ibata, Y. Isogami, J. Toyoda, Bull. Chem. Soc. JPN. 64(1), 42-49 (1991), (1-(4-pirrolidon)acetofenona); y J. Org. Chem. 31(7), 2319-21 (1966), (1-(4-piperidinofenil)-propanona-1).
- 40

La invención, y simultáneamente la solución al problema planteado, se refiere ahora tanto a nuevas fenil-alquil-cetonas p-sustituidas con amina acíclica que pueden usarse, entre otros, como productos intermedios para la preparación de fotoiniciadores determinados, como también a un nuevo proceso para la preparación de estos

45

productos intermedios. Las fenil-alquil-cetonas novedosas de la invención p-sustituidas con amina cíclica son compuestos de la fórmula (I)



donde:

- 50 R^1 y R^2 significan juntos alquileo de C_3 - C_{20} , ramificado o sin ramificar, sustituido o sin sustituir, el cual puede estar interrumpido por uno o varios -O-, -S- o grupo(s) -N(R^4),

R³ significa un alquilo de C₂-C₂₀, ramificado o sin ramificar, sustituido o sin sustituir, y R⁴ significa hidrógeno, alquilo de C₁-C₃ ramificado o sin ramificar, alqueno de C₃-C₅ ramificado o sin ramificar, fenil-alquilo de C₇-C₉, hidroxialquilo de C₁-C₄ o fenilo, en cuyo caso si R¹ y R² significan juntos tetrametileno sin sustituir, R³ significa alquilo de C₆ sin sustituir.

- 5 Si R¹ y R² significan juntos un residuo alqueno de C₃-C₂₀, entonces mediante la inclusión del átomo de N se trata de un sistema de anillo heterocíclico. Este sistema de anillo heterocíclico puede interrumpirse además por uno o varios otros heteroátomos como -O-, -S- y/o grupos -N(R⁴) y además puede estar sustituido todavía una o varias veces.

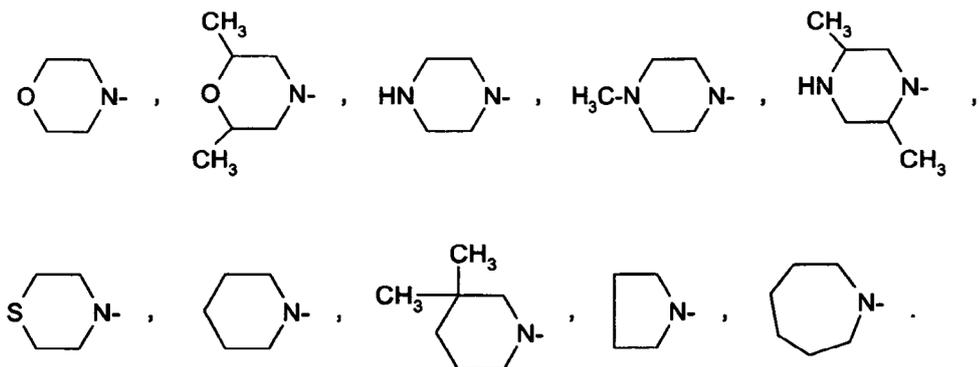
10 Como residuos de alqueno de C₃-C₂₀ se toman en consideración residuos de alqueno, tanto ramificados como también sin ramificar, y como sustituyentes: hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, hidroximetilo, alcoximetilo de C₁-C₄, COO(alquilo de C₁-C₄) o también fenilo.

Los residuos de alqueno de C₃-C₂₀ ramificados y sin ramificar son, por ejemplo, tri-, tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-, deca-, dodeca- u octadecametileno, y 2,2-dimetiltrimetileno o 1,3,3-trimetiltetrametileno.

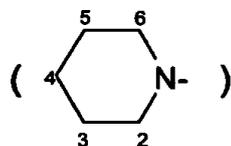
El alqueno de C₃-C₂₀ interrumpido por oxígeno, azufre o -N(R⁴)- puede estar interrumpido una o varias veces y significa, por ejemplo:

- 15 -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-O-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-(O-CH₂-CH₂)₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-(O-CH₂-CH₂)₃-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-(O-CH₂-CH₂)₄-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-(O-CH₂-CH₂)₂-NH-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-(O-CH₂-CH₂)₂-NH-(CH₂-CH₂-O)₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-NH-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-(NH-CH₂-CH₂)₂-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-(NH-CH₂-CH₂)₄-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-CH₂-.

R¹ y R², incluyendo el átomo de N, son los siguientes residuos heterocíclicos, por ejemplo:



- 25 Siempre que el residuo heterocíclico es un sistema de anillo de 6, éste no puede estar sustituido en posición 6.



Se prefiere un sistema de anillo de 6, ante todo morfolina.

- 30 Si R³ significa un residuo de alquilo de C₂-C₂₀, sustituido o sin sustituir, entonces éste también puede ser ramificado o sin ramificar. Por ejemplo, se trata de los siguientes residuos de alquilo: etilo, propilo, n-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 2-etilbutilo, isopentilo, 1-metilpentilo, 1,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, isoheptilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, 2,2,4,4-tetrametilbutilo, 1-metilheptilo, 3-metilheptilo, 2-etilhexilo, 1,1,3-trimetilhexilo, 1,1,3,3-tetrametilpentilo, isodecilo, 1-metilundecilo o 1,1,3,3,5,5-hexametilhexilo.

35 Estos residuos de alquilo de C₂-C₂₀ pueden estar además una o varias veces sustituidos, por ejemplo, por ciclohexilo, fenilo, alcoxi de C₁-C₄ o fenoxi.

Los residuos R³ son, por ejemplo: 2-metoxietilo, 3-butoxiopropilo, 2-isopropoxietilo, 4-fenoxibutilo, 2-feniletilo o 3-fenilpropilo.

Residuos alquilo R^3 particularmente preferidos son residuos alquilo sin sustituir, sin ramificar o ramificados con 2 a 10 átomos de carbono, ante todo aquellos con 2 a 7 átomos de carbono, en particular con 2 a 5 átomos de carbono como etilo o propilo.

5 Si R^4 significa alquilo de C_1-C_3 , éste puede ser ramificado o sin ramificar; por ejemplo, es metilo, etilo n- e isopropilo.

Si R^4 significa alqueno de C_3-C_5 , entonces se trata de alqueno ramificado o sin ramificar, como por ejemplo propenilo, alilo, butenilo como 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo, y pentenilo como n-2,4-pentadienilo.

Si R^4 significa fenilalquilo de C_7-C_9 , entonces se trata, por ejemplo, de bencilo, α -metilbencilo, α,α -dimetilbencilo o 2-feniletilo.

10 Si R^4 significa hidroxialquilo de C_1-C_4 , entonces se trata, por ejemplo, de 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo o de 2-hidroxisobutilo.

En los compuestos preferidos de la fórmula I, R^4 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_3 , alilo, bencilo o hidroxialquilo de C_2-C_3 y ante todo hidrógeno o metilo.

Compuestos preferidos corresponden a la fórmula I en la que:

15 R^1 y R^2 significan juntos alqueno de C_3-C_{20} sin sustituir o sustituido por alcoxi de C_1-C_4 , hidroximetilo, alcoximetilo de C_1-C_4 , $-COO$ (alquilo de C_1-C_4) o fenilo, el cual puede estar interrumpido por uno o varios $-O-$, $-S-$ o grupos $-N(R^4)$,

R^3 significa alquilo de C_2-C_{20} sin sustituir o sustituido por alcoxi de C_1-C_4 , fenoxi, ciclohexilo o fenilo, y

R^4 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_3 , alqueno de C_3-C_5 , fenilalquilo de C_7-C_9 , hidroxialquilo de C_1-C_4 o fenilo, ante todo aquellos compuestos donde:

20 R^1 y R^2 significan juntos alqueno de C_4-C_{12} sin ramificar o ramificado, el cual puede estar interrumpido por un $-O-$, $-S-$ o un grupo $-N(R^4)$,

R^3 significa alquilo de C_2-C_{10} , y

R^4 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_3 , alilo, bencilo o hidroxialquilo de C_2-C_3 ,

o donde:

25 R^1 y R^2 significan juntos alqueno de C_4-C_8 sin ramificar o ramificado formando un anillo de 6 miembros que puede estar interrumpido por un $-O-$, $-S-$ o grupo $-N(R^4)$,

R^3 significa un alquilo de C_2-C_7 , y

R^4 significa hidrógeno o metilo,

y en particular aquellos donde:

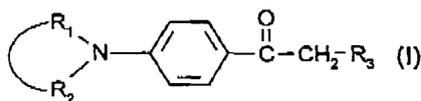
30 R^1 y R^2 significan juntos, incluyendo un átomo de N, un anillo de 6 miembros que además puede estar interrumpido por un $-O-$, $-S$ o un grupo $-N(R^4)$,

o donde:

35 R^1 y R^2 significan juntos, incluyendo el átomo de N, un residuo de morfolinilo, dimetilmorfolinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo o 2,5-dimetilpiperazinilo, y en particular aquellos donde R^1 y R^2 forman juntos incluyendo el átomo de N el residuo de morfolinilo.

La preparación de los compuestos de la fórmula I se efectúa según un nuevo proceso que representa un objeto más de la invención.

Este proceso según la invención para la preparación de compuestos de la fórmula I



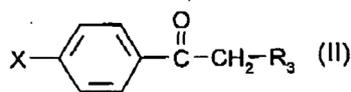
40 donde:

R^1 y R^2 significan juntos alqueno de C_3-C_{20} sin ramificar o ramificado, sin sustituir o sustituido, el cual puede estar interrumpido por uno o varios $-O-$, $-S-$ o grupo(s) $-N(R^4)$ -,

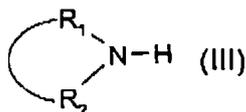
R^3 significa alquilo de C_2-C_{10} sin ramificar o ramificado, sin sustituir, y

R⁴ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₃ sin ramificar o ramificado, alqueno de C₃-C₅ sin ramificar o ramificado, fenilalquilo de C₇-C₉, hidroxialquilo de C₁-C₄ o fenilo,

consiste en la aminólisis de una p-halofenilalquilcetona de la fórmula II



5 Con una amina cíclica de la fórmula III



en agua a una temperatura de al menos 130°C y, caracterizado porque la reacción se realiza bajo presión en una caldera a presión, en tales fórmulas X significa un átomo de halógeno y R¹, R² y R³ tienen el significado indicado para la fórmula I.

10 Preferentemente, como p-halofenilalquilcetona de la fórmula II se usa aquel en el que X significa bromo y en particular cloro.

Ventajosamente, la cantidad de amina cíclica de la fórmula III está presente en exceso respecto de la p-halofenilalquilcetona de la fórmula II. Este exceso es ante todo de aproximadamente 2,5-20, en particular 2,5-12 equivalentes molares.

15 La cantidad de agua se encuentra aproximadamente en 1 a 100 preferentemente 2 a 20 y en particular 2,5 a 10 Equivalentes molares respecto de 1 equivalente molar de p-halofenilalquilcetona de la fórmula II; pero cantidades mayores de agua tampoco son críticas.

20 La reacción se realiza ventajosamente bajo presión (cerca de 3-30 bar) en una caldera a presión, ante todo en un reactor de alta presión de acero con un agitador de espas, manómetro y termoelemento. Pero también es posible realizar la reacción sin caldera a presión, bajo reflujo (cerca de 105°C - 110°C).

25 De manera conveniente la temperatura se encuentra en un rango de temperatura de aproximadamente 140°C a 240°C, en particular 150°C a 230°C. Si se trabaja con la p-bromofenilalquilcetona de la fórmula II, el rango de temperatura se encuentra entre aproximadamente 140°C y 200°C, ventajosamente entre 160°C - 180°C, y si se trabaja con la p-clorofenilalquilcetona de la fórmula II el rango de temperatura se encuentra entre aproximadamente 180°C y 240°C, ventajosamente entre 200°C y 230°C.

Pueden adicionarse catalizadores pero no deben obligatoriamente adicionarse; sin embargo, éstos aceleran la reacción en una cierta medida pero por otra parte trabajar sin catalizador reduce problemas ecológicos y relativiza las ventajas de una adición de metal pesado.

30 Como catalizadores se toman en cuenta ante todo: compuestos de cobre o de níquel o sus sales, tales como cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), carbonato de cobre, sulfato de cobre (II), óxido de cobre así como polvo de cobre, o acetato de níquel, óxido de níquel, cloruro de níquel y bromuro de níquel.

Estos catalizadores se adicionan en cantidades de aproximadamente 0,1-15 % en peso, en particular 0,5 - 5 % en peso respecto del 100,0 % en peso de p-halofenilalquilcetona de la fórmula II.

35 En principio no son necesarios más solventes para la realización de la reacción pero pueden usarse conjuntamente; en este caso han demostrado ser convenientes los solventes polares y con altos puntos de ebullición, como dietilenglicol, dietilenglicolmonometiléter, dietilenglicoldimetiléter, bencilalcohol, feniletilalcohol o fenoxietanol.

La reacción de la amina cíclica de la fórmula III con la p-halofenilalquilcetona de la fórmula II se realiza ventajosamente de tal manera que, o bien:

40 a) la p-halofenilalquilcetona de la fórmula II se pone en el recipiente de reacción junto con el agua y con la amina cíclica y se calienta inmediatamente hasta la temperatura final, o

b) la p-halofenilalquilcetona de la fórmula II se pone en el recipiente de reacción junto con el agua y la amina y se calienta lentamente por horas mientras la reacción alcanza la temperatura final, o

45 c) la p-halofenilalquilcetona de la fórmula II se dosifica, convenientemente fundida durante la reacción, al agua y a la amina cíclica que se había calentado previamente a la temperatura de reacción. Esta variante de proceso reduce o elimina ante todo el riesgo de una descomposición a temperaturas muy altas. Por ejemplo puede procederse de tal

manera que todos los componentes se pongan en el recipiente de reacción y se dosifica por horas la p-bromofenilalquilcetona de la fórmula II en un rango de temperatura de aproximadamente 140°C-190°C, en cuyo caso la temperatura se eleva paulatinamente durante aproximadamente 3-12 horas desde el nivel más profundo al nivel más alto, o, de tal manera que la p-clorofenilalquilcetona de la fórmula II se dosifica durante horas en un rango de temperatura de aproximadamente 180°C-230°C, en cuyo caso se eleva la temperatura durante aproximadamente 3-12 horas desde el nivel más profundo al nivel más alto.

Por razones de seguridad es conveniente mantener bajo control la acumulación de la p-halofenilalquilcetona.

Procedimientos preferidos del proceso consisten, por ejemplo, en que en el recipiente de reacción se ponen una parte (las partes se refieren aquí y en lo sucesivo a las cantidades molares) de la p-bromofenilalquilcetona o una parte de la p-clorofenilalquilcetona de la fórmula II en la que R³ significa alquilo de C₂-C₇ sin ramificar o ramificado, sin sustituir, con 5 partes de una amina cíclica de la fórmula III en la que R¹ y R² juntos significan alquileo de C₄-C₆ que puede estar interrumpido por un -O-, -S- o un grupo -N(R⁴) y R⁴ significa hidrógeno o metilo y 5 partes de agua y se hacen reaccionar bajo presión a una temperatura de aproximadamente 160°C - 180°C o 200°C - 230°C o, de manera que en el recipiente de reacción se ponen 10 a 20 partes de una amina cíclica de la fórmula III, donde R¹ y R² significan juntos alquileo de C₄-C₆, el cual puede estar interrumpido por un -O-, -S- o un grupo -N(R⁴) y R⁴ significa hidrógeno o metilo y 20 a 40 partes de agua, se dosifican 2 a 4 partes de p-clorofenilalquilcetona de la fórmula II, en la que R³ significa un alquilo de C₂-C₇ sin ramificar o ramificado, sin sustituir y se hacen reaccionar bajo presión a aproximadamente 210°C - 230°C.

El procesamiento y la purificación de las nuevas fenil-alquil-cetonas de la fórmula I, que están sustituidas con una amina cíclica, se efectúa de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por medio de destilación, cristalización y filtración.

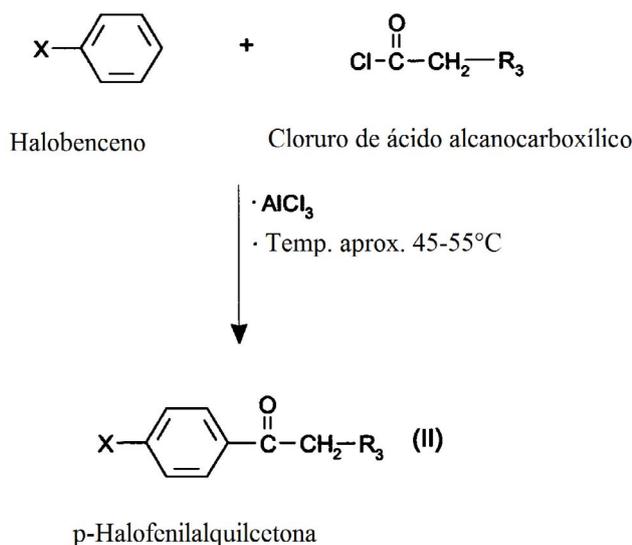
Las aminas cíclicas de la fórmula III son conocidas, se encuentran parcialmente disponibles en el comercio y pueden prepararse de una manera y un modo conocidos (por ejemplo, Houben-Weil, Vol. 11/1 (1957) S. 26-29, 32-33 y 63-67; Org. Synth. Coll. Vol. 3, 307 (1955); JACS 109, 1496-1502 (1987) o Tetrahedron Vol. 40, 1433-1456 (1984).

Por ejemplo, se trata de los siguientes compuestos: morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, 2,6-dimetilmorfolina, dimetilpiperidina, dimetilpiperazina, tiomorfolin, 4-hidroxipiperidina, 3-etoxicarbonilpiperidina o hexametilénimina.

Las p-halofenilalquilcetonas de la fórmula II también se conocen (por ejemplo Friedel-Crafts and related Reactions, Ed. C.A. Olah, J. Wiley and Sons, N.Y. (1964) Vol. 3, Parts 1+2; Chem. Rev. 55, 229 (1955); Org. Synth. Coll. Vol. 3, 14 (1955) y JACS 109,7122 (1987).

Ejemplos de compuestos individuales son: 1-(4-bromofenil)-n-butan-1-ona, -n-pentan-1-ona, -n-hexan-1-ona, -n-heptan-1-ona, -n-octan-1-ona, -iso-nonan-1-ona, 1-(4-clorofenil)-n-butan-1-ona y 1-(4-clorofenil)-n-pentan-1-ona.

La preparación de las p-halofenilalquilcetonas de la fórmula II se efectúa de manera y modos conocidos por ejemplo por medio de una reacción Friedel-Crafts a partir de un halobenceno y un cloruro de ácido alcanocarboxílico de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



En estas fórmulas X significa un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, y R³ tiene el significado indicado antes.

Ambas sustancias iniciales, el halobenceno y el cloruro de ácido alcanocarboxílico, son conocidas.

Ejemplos de halobenzenos son, ante todo, el monobromobenceno y en particular el monoclorobenceno.

- 5 Ejemplos de cloruros de ácido alcanocarboxílico son, por ejemplo, cloruro de ácido butírico, cloruro de ácido isobutírico, cloruro de ácido n-valérico, cloruro de ácido isovalérico, cloruro de ácido caproico, cloruro de ácido enántico, cloruro de ácido caprílico, cloruro de ácido pelargónico, cloruro de ácido cáprico, cloruro de ácido láurico, cloruro de ácido mirístico, cloruro de ácido palmítico, cloruro de ácido esteárico, cloruro de ácido araquídico, cloruro de ácido eicosancarboxílico y cloruro de ácido behénico.

La p-halofenilalquilcetona de la fórmula II, obtenida según la reacción, debe aislarse antes de su otra reacción con la amina cíclica de la fórmula III.

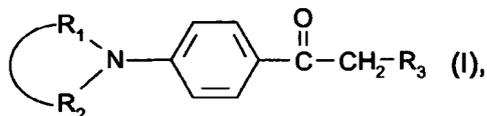
- 10 Es sorprendente, y no era previsible de la literatura nombrada al inicio, que la adición de agua a la reacción de la p-halofenilalquilcetona de la fórmula II con la amina cíclica de la fórmula III impida de manera muy eficiente la formación de subproductos coloreados y resinificaciones y se obtengan productos claros, muy puros que poseen una pureza de >99,0 %.

- 15 Además, trabajar en agua trae consigo ventajas ecológicas, ante todo a gran escala industrial, en comparación con solventes orgánicos como dimetilsulfóxido o dimetilformamida.

Además, es sorprendente que la reacción de la p-halofenilalquilcetona de la fórmula II con la amina cíclica de la fórmula III, es decir el intercambio de halógeno en un derivado de benceno poco activo, transcurra de manera tan fácil y rápida en agua.

- 20 Además, también es sorprendente que la reacción de aminólisis ocurra sin la adición obligatoria de un catalizador y se logren altos rendimientos de 88 % a 96 %; por la ausencia de un catalizador se ahorra también la remoción del mismo que la mayoría de las veces es un proceso dispendioso.

Se usan los compuestos de la fórmula I

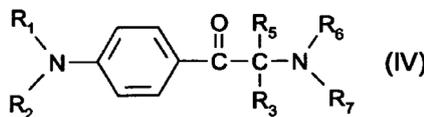


donde:

- 25 R^1 y R^2 significan juntos alquileo de C_3 - C_{20} sin ramificar o ramificado, sin sustituir o sustituido, el cual puede estar interrumpido por uno o varios -O-, -S- o grupo(s) - $N(R^4)$,

R^3 significa alquilo de C_2 - C_{20} , sin ramificar o ramificado, sin sustituir o sustituido, y

- 30 R^4 significa hidrógeno, alquilo de C_1 - C_3 sin ramificar o ramificado, alquileo de C_3 - C_5 sin ramificar o ramificado, fenilalquilo de C_7 - C_9 , hidroxialquilo de C_1 - C_4 o fenilo, o los compuestos obtenidos según el proceso nombrado de acuerdo con la invención, ante todo para la preparación de fotoiniciadores radicales de la fórmula IV



o sus sales de adición de ácido, donde:

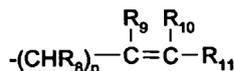
- 35 R^1 y R^2 significan juntos alquileo de C_3 - C_{20} sin ramificar o ramificado, sin sustituir, el cual puede estar interrumpido por uno o varios -O-, -S- o grupo(s) - $N(R^4)$, y/o sustituido con hidroxilo, alcoxi de C_1 - C_4 , hidroximetilo, alcóximetilo de C_1 - C_4 , -COO(alquilo de C_1 - C_4) o fenilo;

R^3 significa alquilo de C_2 - C_{20} sin ramificar o ramificado, sin sustituir o sustituido por alcoxi de C_1 - C_4 , fenoxi, ciclohexilo o fenilo,

R^4 es hidrógeno, alquilo de C_1 - C_3 , alquileo de C_3 - C_5 , fenilalquilo de C_7 - C_8 , hidroxialquilo de C_1 - C_4 o fenilo;

R^5 significa

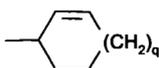
- 40 (a) un residuo de la fórmula



donde p es cero ó 1,

o

(b) un residuo de la fórmula

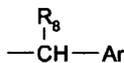


5

donde q significa 0, 1, 2 ó 3

o

c) un residuo de la fórmula



10 donde

Ar significa un radical fenilo, naftilo, furilo, tienilo o piridilo, sin sustituir o sustituido por halógeno, OH, alquilo de C₁-C₁₂, o por alquilo de C₁-C₄ sustituido por OH, halógeno, -N(R¹²)₂, alcoxi de C₁-C₁₂, -COO(alquilo de C₁-C₁₈), -CO(OCH₂CH₂)_nOCH₃ o -OCO(C₁-C₄)-alquilo, o alcoxi de C₁-C₄ sustituido por -COO(alquilo de C₁-C₁₈) o -CO(OCH₂CH₂)_nOCH₃; -(OCH₂CH₂)_nOH, -(OCH₂CH₂)_nOCH₃, alquilitio de C₁-C₈, fenoxi, -COO(alquilo de C₁-C₁₈), -CO(OCH₂CH₂)_nOCH₃, fenilo o benzoilo donde n es 1 - 20,

15

en estas fórmulas

R¹² significa hidrógeno, alquilo de C₁-C₈, alquenilo de C₃-C₅, fenilalquilo de C₇-C₉, hidroxialquilo de C₁-C₄ o fenilo,

R⁸ significa hidrógeno, alquilo de C₁-C₈ o fenilo, y

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ significan, independientemente uno de otro, hidrógeno o alquilo de C₁-C₄ o R⁹ y R¹⁰ juntos son alquilenos de C₃-C₇,

20

R⁶ significa hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₂, alquilo de C₂-C₄ sustituido por hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, -CN o -COO(alquilo de C₁-C₄); alquenilo de C₃-C₅, cicloalquilo de C₅-C₁₂ o fenilalquilo de C₇-C₉, R⁷ alquilo de C₁-C₁₂, alquilo de C₂-C₄ sustituido por hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, -CN o -COO(alquilo de C₁-C₄); alquenilo de C₃-C₅, cicloalquilo de C₅-C₁₂, fenilalquilo de C₇-C₉, fenilo o fenilo sustituido por halógeno, alquilo de C₁-C₁₂, alcoxi de C₁-C₄ o -COO(alquilo de C₁-C₄) o

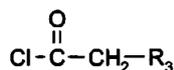
25

R⁷ significa junto con R³ alquilenos de C₁-C₇, fenilalquilenos de C₇-C₁₀, o-xilileno, 2-butenileno o oxa- o azaalquilenos de C₂-C₃, o

R⁶ y R⁷ significan juntos alquilenos de C₃-C₇, el cual puede estar interrumpido por -O-, -S-, -CO- o -N(R¹³) o sustituido por hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄ o -COO(alquilo de C₁-C₄), en cuyo caso R¹³ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₂ que puede estar interrumpido por uno o varios -O-, alquenilo de C₃-C₅, fenilalquilo de C₇-C₉, hidroxialquilo de C₁-C₄, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂COO(alquilo de C₁-C₄), alcanilo de C₂-C₈ o benzoilo.

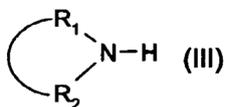
30

El proceso de la invención permite de esta manera y de este modo, sencillos, la preparación muy bien realizable a gran escala industrial de fotoiniciadores de la fórmula IV a partir de monohalobenceno y un cloruro de ácido de la fórmula

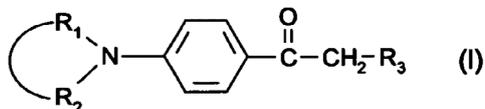


35

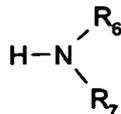
mediante una reacción de Friedel-Crafts para producir una p-halofenilalquil-cetona de la fórmula II y su aminólisis, con una amina cíclica de la fórmula III



en agua a una temperatura de al menos 130°C, en estas fórmulas X significa un átomo de halógeno y R¹, R² y R³ tienen el significado arriba indicado, para producir una fenil-alkil-cetona, sustituida con amina cíclica, de la fórmula I

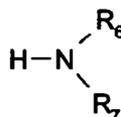


5 halogenación de este compuesto de fenil-alkil-cetona de la fórmula I, reacción con una amina de la fórmula



La reacción a continuación con un compuesto que introduzca el residuo R⁵ y el reordenamiento de Stevens en condiciones básicas.

10 La halogenación del compuesto fenil-alkil-cetona de la fórmula I es una α-halogenación con bromo o cloro, por ejemplo, en un solvente como, por ejemplo, ácido acético glacial a temperatura ambiente. La aminación a continuación con una amina de la fórmula



15 en la que R⁶ y R⁷ tienen el significado indicado arriba (por ejemplo, dimetilamina) se realiza en un solvente adecuado, por ejemplo metilacetona. A continuación de la aminación se efectúa la reacción con un compuesto que introduce el grupo R⁵, por ejemplo bencilbromuro, bencilcloruro, alilbromuro o alilcloruro y a continuación de esto el reordenamiento de Stevens en condiciones básicas, por ejemplo NaOH o KOH.

20 Gracias a la presencia de un grupo amino básico, los fotoiniciadores de la fórmula IV pueden transferirse a las sales de adición de ácido correspondientes mediante adición de ácidos. Los ácidos pueden ser inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de tales ácidos son HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, ácidos mono- o policarboxílicos como, por ejemplo, ácido acético, ácido oleico, ácido succínico, ácido sebácico, ácido tartárico o CF₃COOH, ácidos sulfónicos como, por ejemplo, CH₃SO₃H, C₁₂H₂₅SO₃H, p-C₁₂H₂₅-C₆H₄-SO₃H, p-CH₃-C₆H₄-SO₃H o CF₃SO₃H, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico y ácido benzoico.

25 Fotoiniciadores para compuestos polimerizables por radicales libres son compuestos que al irradiar con luz de onda corta se descomponen en fragmentos de radicales que son los propios iniciadores para la polimerización de compuestos etilénicamente insaturados.

30 Estos fotoiniciadores se usan ante todo para la fotopolimerización de compuestos etilénicamente insaturados o de mezclas que contienen tales compuestos, para el fotocurado de sistemas pigmentados como tintas de impresión o barnices blancos para el fotocurado de sistemas no pigmentados como tintas de impresión curables con UV, para la preparación de resinas fotosensibles y placas de impresión y para barnices de exteriores que siguen curando a la luz del día.

35 Los compuestos insaturados pueden contener uno o varios enlaces dobles olefínicos. Pueden ser de bajo peso molecular (monómeros) o de alto peso molecular (oligómeros). Ejemplos de monómeros con un enlace doble son alquil- o hidroxialquil-acrilatos o -metacrilatos, como por ejemplo metil-, etil-, butil-, 2-etilhexil- o 2-hidroxietilacrilato, isobornilacrilato, metil- o etilmetacrilato. Otros ejemplos de estos son acrilonitrilo, acrilamida, metacrilamida, (met)acrilamidas N-sustituidos, ésteres de vinilo, como acetato de vinilo, éteres de vinilo, como éter de isobutilvinilo, estireno, alquil- y haloestirenos, N-vinilpirrolidona, cloruro de vinilo o cloruro de vinilideno.

40 Ejemplos de monómeros con varios enlaces dobles son etilenglicol-, propilenglicol-, neopentilglicol-, hexametilenglicol-, o bisfenol-A-diacrilato, 4,4'-bis(2-acriloiloxietoxi)-difenilpropano, trimetilolpropantriacrilato, pentaeritroltriacrilato o -tetraacrilato, acrilato de vinilo, divinilbenceno, succinato de divinilo, ftalato de dialilo, fosfato de trialilo, isocianurato de trialilo o isocianurato de tris-(2-acriloiloxietilo).

45 Ejemplos de compuestos de alto peso molecular (oligómeros) poli-insaturados son resinas epóxicas acriladas, poliéteres acrilados, poliuretanos acrilados o poliésteres acrilados. Otros ejemplos de oligómeros insaturados son resinas poliéstericas insaturadas, que se preparan la mayoría de las veces de ácido maléico, ácido ftálico y uno o varios dioles y poseen pesos moleculares de aproximadamente 500 a 3000. Tales oligómeros insaturados también pueden denominarse como prepolímeros.

Con frecuencia se usan mezclas bicomponentes de un prepolímero con un monómero poliinsaturado o mezcla tricomponente, los cuales contienen además un monómero monoinsaturado. El prepolímero es fundamental de esta manera en primer lugar para las propiedades de la película del barniz y mediante su variación pueden influirse las propiedades de la película curada. El monómero poli-insaturado funge como reticulante que hace insoluble la película de barniz. El monómero mono-insaturado funge como diluyente reactivo con cuya ayuda se reduce la viscosidad sin tener que usar un solvente.

Tales bi- y tri-componentes a base de un prepolímero se usan tanto para tintas de impresión como también para barnices, resinas fotosensibles u otras composiciones fotocurables. Como aglutinantes para tintas de impresión también se usan muchas veces sistemas monocomponentes a base de prepolímeros foto-curables.

Resinas poliéstericas insaturados se usan la mayoría de las veces en sistemas bicomponentes junto con un monómero mono-insaturado, preferentemente con estireno. Para resinas fotosensibles se usan a menudo sistemas mono-componentes específicos como, por ejemplo, polimaleinimidas, poli-chalconas o poliimididas, tal como se describen en la DE-OS 2 308 830.

Los compuestos insaturados también pueden usarse en la mezcla con componentes formadores de película no fotopolimerizables. Estos pueden ser, por ejemplo, polímeros que secan físicamente o sus soluciones en solventes orgánicos, como por ejemplo nitrocelulosa o acetobutirato de celulosa. Pero estos también pueden ser resinas curables química o térmicamente, como por ejemplo poliisocianatos, poliepóxidos o resinas de melamina. El uso conjunto de resinas curables térmicamente es importante para el uso en los llamados sistemas híbridos que se fotopolimerizan en una primera etapa y en una segunda etapa se entrelazan mediante un post-tratamiento térmico.

Las mezclas fotopolimerizables pueden contener diferentes aditivos además del fotoiniciador. Ejemplos de éstos son inhibidores térmicos que deben impedir una polimerización precoz, como, por ejemplo, hidroquinona o fenoles estéricamente impedidos. Para elevar la estabilidad durante el almacenamiento en la oscuridad, pueden usarse, por ejemplo, compuestos de cobre, compuestos de fósforo, compuestos cuaternarios de amonio o derivados de hidroxilamina. Con el propósito de excluir el oxígeno atmosférico durante la polimerización puede adicionarse parafina o sustancias similares tipo cera que migran a la superficie al inicio de la polimerización. Como agentes protectores ante la luz pueden adicionarse absorbentes de UV en una cantidad baja, tal como por ejemplo aquellos del tipo benzotriazol, benzofenona u oxalanilida. Aún mejor es la adición de protectores de luz que no absorben la luz-UV, como por ejemplo de aminas estéricamente impedidas (HALS).

En determinados casos puede ser ventajoso usar mezclas de dos o más fotoiniciadores de la fórmula IV. Obviamente también pueden usarse mezclas con fotoiniciadores conocidos, por ejemplo mezclas con benzofenona, derivados de acetofenona, éteres de benzoína, cetales de bencilo, óxidos de monoacrilfosfina u óxidos de bisacilfosfina.

Para acelerar la fotopolimerización pueden adicionarse aminas como, por ejemplo, trietanolamina, N-metildietanolamina, p-dimetilaminobenzoato de etilo, cetona de Michler o bisdietilaminobenzofenona. La acción de las aminas puede reforzarse por la adición de cetonas aromáticas del tipo de la benzofenona.

Además, puede ocurrir una aceleración de la fotopolimerización por la adición de fotosensibilizadores, las cuales desplazan o amplían la sensibilidad espectral. Estos son en particular compuestos aromáticos de carbonilo como, por ejemplo, derivados de benzofenona, tioxantona, antraquinona y 3-acilcumarina así como 3-(arilmetil)-tiazolina.

La efectividad de los fotoiniciadores puede aumentarse por la adición de derivados de titanoceno con residuos fluororgánicos, tales como se describen en las EP-A-122'223, 186'626 y 318894, por ejemplo en una cantidad de 0,1 – 20 %. Ejemplos de tales titanocenos son bis(metilciclopentadienil)-bis-(2,3,6-trifluorfenil)-titanio, bis(ciclopentadienil)-bis(4-di-butilamino-2,3,5,6-tetrafluorfenil)-titanio, isocianato de bis(metilciclopentadienil)-2-(trifluormetil)-fenil-titanio, trifluoroacetato de bis(ciclopentadienil)-2-(trifluormetil)fenil-titanio, bis(metilciclopentadienil)-bis(4-deciloxi-2,3,5,6-tetrafluorfenil)-titanio, bis(ciclopentadienil)-bis-[2,6-difluor-3-(pirr-1-il)fenil]-titanio, bis(metilciclopentadienil)-bis-[2, 6-difluor-3-(pirr-1-il)fenil]-titanio, bis(ciclopentadienil)-bis-[2,6-difluor-3-(2,5-dimetil-pirr-1-il)fenil]-titanio y bis(metilciclopentadienil)-bis-[2,6-difluor-3-(2,5-dimetil-pirr-1-il)fenil]-titanio. Para estas mezclas son adecuadas ante todo α -aminocetonas líquidas.

La composición fotopolimerizable que contiene

A) al menos un compuesto fotopolimerizable etilénicamente insaturado, y

B) al menos un fotoiniciador de la fórmula IV y

C) opcionalmente otros aditivos conocidos y usuales

puede usarse para diversos propósitos. En primer lugar es importante su uso en sistemas pigmentados o tinturados, como por ejemplo para tintas de impresión, para procesos fotográficos de reproducción, procesos de grabación de imágenes y para la producción de formas en relieve.

Otro campo importante de aplicación son productos de revestimiento que pueden ser pigmentados o despigmentados. Particularmente valiosas son las mezclas en lacas blancas, por las cuales se entienden los recubrimientos pigmentados por TiO₂. El pigmento contenido en las composiciones fotocurables puede ser un pigmento inorgánico, como por ejemplo dióxido de titanio (rutilo o anatasa), amarillo de óxido de hierro, rojo de óxido de hierro, amarillo de cromo, verde de cromo, amarillo de níquel-titanio, azul ultramarina, azul cobalto, amarillo cadmio, rojo cadmio o blanco cinc. El pigmento puede ser un pigmento orgánico como, por ejemplo, un mono- o bis-azopigmento o un complejo metálico de los mismos, un pigmento de ftalocianina, un pigmento policíclico como, por ejemplo, un pigmento de perileno, tioindigo, flavantrona, quinacridona, tetraclorisoindolinona o trifenilmetano. El pigmento también puede ser un negro de humo o un polvo de metal, como por ejemplo polvo de aluminio o de cobre.

El pigmento puede estar presente en una cantidad de 5 a 60 % en peso, respecto de la masa total; en tintas de impresión por lo general está presente 10 - 30 % de pigmento.

Otros campos de aplicación son el curado por radicación de resinas fotosensibles, el fotoentrelazamiento de películas libres de plata así como la preparación de placas de impresión. Otro uso es para el recubrimiento de exteriores que siguen curando superficialmente a la luz del día. En resinas fotosensibles o películas reprográficas se usan también colorantes en lugar de pigmentos para tinturar. En este caso puede tratarse de colorantes orgánicos de las más diferentes clases, por ejemplo azocolorantes, colorantes metina, colorantes antraquinona o colorantes complejos metálicos. Estos colorantes son solubles en los respectivos aglutinantes en las concentraciones usadas. Las concentraciones usuales son 0,1 a 20 %, preferentemente 1-5 % en peso, respecto de la masa total.

Los fotoiniciadores se aplican convenientemente para los campos descritos de aplicación en cantidades de 0,1 a 20 % en peso, preferentemente cerca de 0,5 a 5 % en peso, respecto de la composición fotopolimerizable.

La polimerización se efectúa según los métodos conocidos de la fotopolimerización por radiación con luz rica en radiación de onda corta. Como fuentes de luz son adecuados, por ejemplo, lámparas de mercurio de presión media, de presión alta y de presión baja, tubos fluorescentes super-actínicos, lámparas de haluros de metal o láseres, los máximos de emisión están en el rango entre 250 y 450 nm. En el caso de una combinación con fotosensibilizadores o derivados de ferroceno también puede usarse luz o rayos láser de onda larga de hasta 600 nm.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar la invención a éstos.

Ejemplo 1: En un reactor de alta presión de 1 L se ponen 181,7 g (0,80 mol) 1-(4-bromfenil)-butan-1-ona y 348,5 g (4,0 mol) de morfolina purum y 72,0 g (4,0 mol) de agua desionizada. El reactor se cierra y se calienta la solución por cerca de 90 minutos a 170 °C. La presión interna aumenta desde cero a 5-6 bar y se estabiliza una hora después a 4-5 bar. La solución de reacción se sigue revolviendo por cerca de 28 horas a cerca de 170°C. Luego se enfría la solución de reacción y se retira del reactor a cerca de 80°C.

La solución de reacción se calienta en un aparato de destilación a cerca de 104°C para destilar el agua. Luego se destila la morfolina a un vacío débil. Después de finalizar la destilación se adicionan 144,0 g (0,80 mol) de solución de metilato de sodio al 30 % en metanol y se calienta la suspensión para destilar el metanol. Después de finalizar la destilación de metanol se evacua la mezcla de reacción y se destila la morfolina. A cerca de 80 °C se adicionan luego 90 g de agua desionizada y se revuelve. El agua se separa luego. La fase sobrenadante (cerca de 196 g de rendimiento crudo, cerca de 105% de la teoría) se diluye con 150 ml (117,5 g) de isopropanol, se enfría y se siembra para la cristalización. La suspensión se filtra a cerca de -10°C y se lava luego con isopropanol frío. Se obtienen 148,7 g de 1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona (79,6 % de la teoría) como cristales color beige claro con un punto de fusión de 64,5°C - 65,5°C. Pureza: >99,0 %.

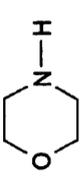
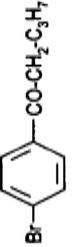
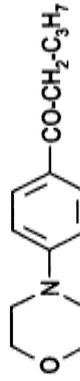
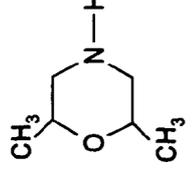
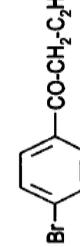
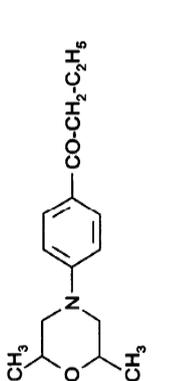
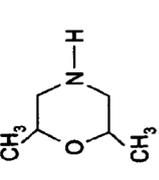
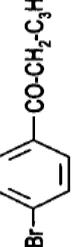
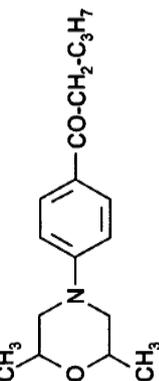
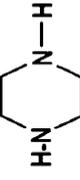
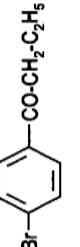
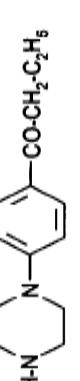
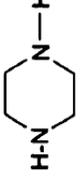
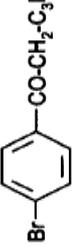
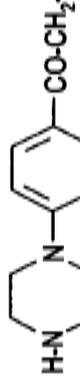
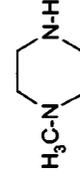
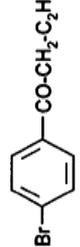
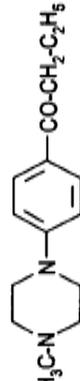
Análisis elemental:

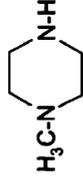
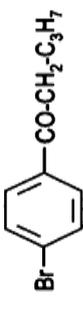
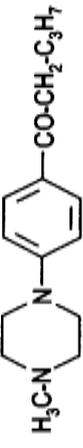
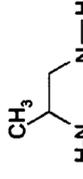
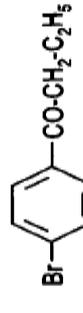
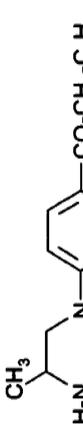
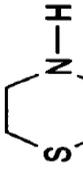
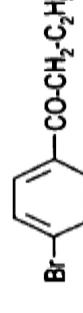
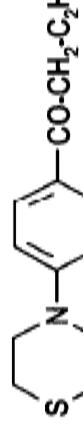
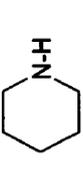
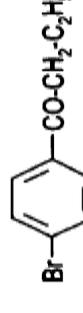
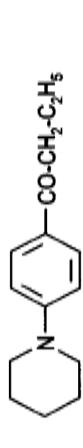
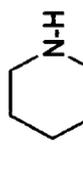
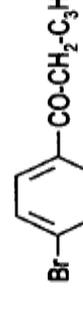
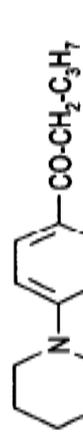
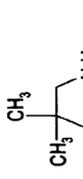
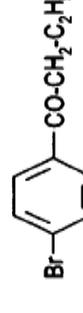
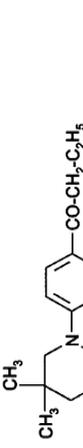
	%C	%H	%N
Calculado:	72,07	8,21	6,00
Encontrado:	72,03	8,29	5,92

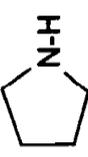
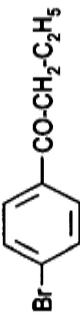
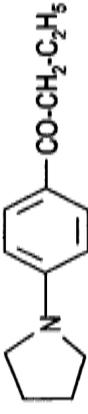
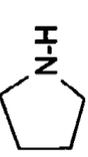
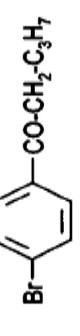
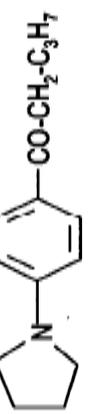
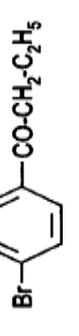
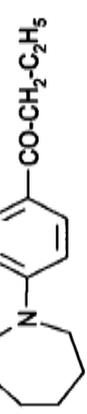
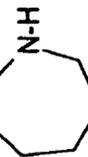
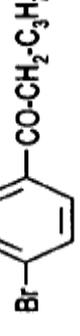
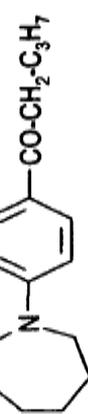
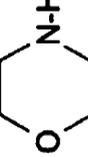
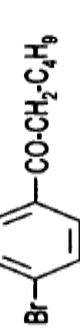
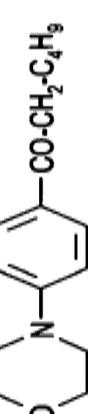
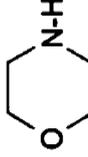
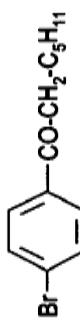
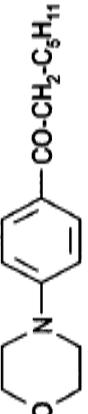
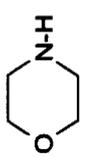
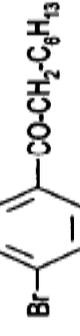
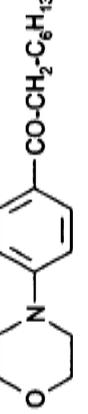
Del filtrado (isopropanol) pueden obtenerse otros 19,8 g (cerca de 10 % de la teoría) de 1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona.

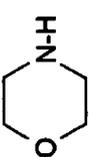
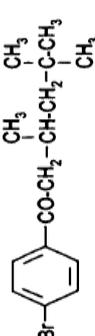
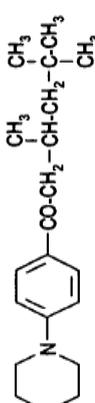
Se trabaja de manera análoga al procedimiento de trabajo del ejemplo 1, pero se usan cantidades equimolares de la amina cíclica según la tabla 1 y cantidades equimolares de 1-(4-bromofenil)-alquil-cetona según la tabla 1, se obtienen así los compuestos de fenil-alquil-cetona sustituidas con amina cíclica según la tabla 1, cuyos datos de análisis físicos también se indican en la tabla 1.

Tabla 1

Datos	Eje mplo	Amina cíclica	1-(4-Bromofenil)-alquil-cetona	Fenilalquil-cetona sustituida con amina cíclica	Datos físicos de análisis			
					P.f. °C	%C	%H	%N
10,76 10,65	2				68,5 -70,5	calc. 72,84 encont.	8,56 8,76	5,66 5,36
10,76 10,76	3				90,2-91,7	calc. 73,54 encont. 73,57	8,87 8,85	5,36 5,28
** 5,62 5,75	4				76,7-77,3	calc. 74,15 encont. 74,15	9,15 9,18	5,09 5,04
6,05 5,95	5				67-69	calc.72,38 encont. 72,44	8,68 8,51	12,06 12,01
5,71 5,57	6				61-65,2	calc. 73,13 encont.	9,00 9,06	11,37 11,35
5,40 5,31	7				96-98	calc. 73,13 encont.	9,00 9,03	11,37 11,34

Eje mplo	Amina cíclica	1-(4-Bromofenil)-alquil-cetona	Fenilalquil-cetona sustituida con amina cíclica	P.f. °C			%C		%H	
				P.f. °C	%C	%H				
8	 <chem>CN1CCNCC1</chem>	 <chem>BrC(=O)C1=CC=C(C=C1)Cl</chem>	 <chem>CN1CCN(Cc2ccc(Br)cc2)CC1</chem>	74,1-76,8	calcul. 73,81 encontr.	9,29 9,27				
9	 <chem>CN1CCN(C)CC1</chem>	 <chem>BrC(=O)C1=CC=C(C=C1)Cl</chem>	 <chem>CN1CCN(C)(C)c2ccc(Br)cc2</chem>	4,6-76,7	calcul. 73,81 encontr. 74,03	9,29 9,55				
10	 <chem>C1CCNCC1</chem>	 <chem>BrC(=O)C1=CC=C(C=C1)Cl</chem>	 <chem>C1CCN(CC1)c2ccc(Br)cc2</chem>	27-31	calcul. 67,43 encontr. 67,50	7,68 7,85				
11	 <chem>C1CCNCC1</chem>	 <chem>BrC(=O)C1=CC=C(C=C1)Cl</chem>	 <chem>C1CCN(CC1)c2ccc(Br)cc2</chem>	47,5-49,5	calcul. 77,88 encontr.	9,15 9,27				
12	 <chem>C1CCNCC1</chem>	 <chem>BrC(=O)C1=CC=C(C=C1)Cl</chem>	 <chem>C1CCN(CC1)c2ccc(Br)cc2</chem>	56,8-60,1	calcul. 78,32 encontr.	9,45 9,42				
13	 <chem>CN1CCN(C)CC1</chem>	 <chem>BrC(=O)C1=CC=C(C=C1)Cl</chem>	 <chem>CN1CCN(C)(C)c2ccc(Br)cc2</chem>	47-48,7	calcul. 78,72 encontr.	9,71 9,90				

Eje mpo	Amina cíclica	1-(4-Bromofenil)-alquil-cetona	Fenilalquil-cetona sustituida con amina cíclica	Datos físicos de análisis			
				P.f. °C	%C	%H	%N
14				83,5-85,3	calcul. 77,38 encontr.	8,81 8,89	6,45 6,40
15				83-84,7	calcul. 77,88 encontr.	9,15 9,34	6,05 6,01
16				32-34	calcul. 78,32 encontr.	9,45 9,37	5,71 5,64
17				55,5-57,2	calcul. 78,72 encontr. 78,61	9,71 9,83	5,40 5,53
18				66-67	calcul. 73,53 encontr. 73,53	8,87 8,85	5,36 5,25
19				55-56	calcul. 74,14 encontr.	9,15 9,22	5,09 4,93
20				59-60	calcul. 74,70 encontr.	9,40 9,38	4,84 4,41

Eje.	Amina cíclica	1-(4-Bromofenil)-alquil-cetona	Fenilalquil-cetona sustituida con amina cíclica	Datos físicos de análisis			
				P.f.°C	%C	%H	%N
21				76-77,8	calcul. 75,21	9,63 9,69	4,61 4,31
*** % S calculado: 12,86 encontrado: 12,97							encont.

5 Ejemplo 22: En un reactor de alta presión de 1 L se ponen 392,1 g (4,50 mol) de morfolina purum y 162,0 g (9,00 mol) de agua desionizada. El reactor se cierra y la solución se calienta revolviendo cerca de 1 hora a 220°C, en cuyo caso la presión interna se eleva a 20 bar. Luego se dosifican de manera uniforme durante cinco horas 164,4 g (0,90 mol) de 1-(4-clorofenil)-butan-1-ona a 220°C. Al final de la dosificación la presión cae a cerca de 18 bar y la reacción

transcurre a más de 80 %. La mezcla de reacción se sigue revolviendo por cinco horas más a 220°C. la presión se baja lentamente a 17 bar. Luego se deja enfriar a 80°C.

La sal de morfolina se neutraliza con 75,6 g (0,945 mol) de hidróxido de sodio al 50 %. En vacío reducido se destila una mezcla de morfolina-agua a 80°C - 100°C. Luego se adicionan 180 g de agua desionizada y 203 g de bencina con límite de ebullición (110°C - 140°C rango de ebullición). La mezcla se filtra hasta la claridad a 80°C sobre un poco de carbón activado. La fase de agua se separa a 80°C. El producto se cristaliza a partir de la bencina con límite de ebullición, se filtra y se seca. El rendimiento de producto final es de 200,6 g de 1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona (cerca de 95,5% de la teoría). El producto color beige tiene una pureza de >99,0 %, el punto de fusión se encuentra a 64,8°C. En el filtrado solo pueden establecerse el producto y las sustancias iniciales.

10 Análisis elemental:

	%C	%H	% N
calculado:	72,07	calculado: 8,21	calculado: 6,00
encontrado:	72,09	encontrado:8,26	encontrado: 5,86

15 Ejemplo 23: En un reactor de alta presión de 1 L se ponen 392,1 g (4,50 mol) de morfolina purum y 162,0 g (9,00 mol) de agua desionizada. El reactor se cierra y se calienta por cerca de 60 minutos a 215°C - 220°C. La presión alcanza 19,9 bar. Luego se dosifican 164,4 g (0,90 mol) de 1-(4-clorofenil)-butan-1-ona en forma líquida con una bomba de presión y se mantiene la temperatura a 215°C - 220°C.

Duración del tiempo de dosificación: 3 horas. La presión disminuye a 18,5 bar. A continuación se sigue revolviendo por 3 horas más a 215°C - 220°C. La presión se disminuye a 17,8 bar. A continuación se enfría a cerca de 80°C.

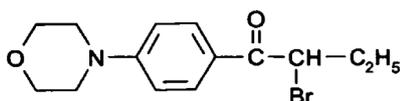
20 La solución de reacción se transfiere a un aparato de destilación y se mezcla con 36,0 g (0,90 mol) de hidróxido de sodio en forma de perlas. Luego se destila el agua entre 70°C y 90°C a presión reducida y a continuación también se destila la morfolina. El vacío final es de cerca de 30 mbar. A continuación se descarga con nitrógeno y a cerca de 88°C se adicionan 171,8 g de agua desionizada y 30,2 g de tolueno. Después de revolver se separa el agua y se destila el agua. La solución de reacción se mezcla tibia con 152,9 g de isopropanol y a cerca de 65°C se aclara caliente en un filtro de presión. La solución de isopropanol se enfría y se siembra. La suspensión se filtra a cerca de 0°C y se lava luego con isopropanol frío. Se obtienen 186,7 g de 1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona (88,9 % de la teoría) como cristales de color beige claro con un punto de fusión: 64,4°C - 65,5°C.

30 Ejemplo 24: En un reactor de alta presión de 1 L se ponen 164,4 g (0,90 mol) de 1-(4-clorofenil)-butan-1-ona, 392,1 g (4,50 mol) de morfolina pura, 162,0 g (9,00 mol) de agua desionizada y 0,89 g (0,90 mmol) de cloruro de cobre I. El reactor se cierra y se calienta revolviendo cerca de 1 hora a 180°C. Luego se siguió calentando lentamente y la temperatura se eleva por hora en cerca de 10°C. En cuatro horas se alcanzan 220°C y una presión de 20 bar. Luego se deja reaccionando por cinco horas más a 220°C. La presión baja en este caso lentamente a 17 bar. Luego se deja enfriar a 80°C.

35 La sal de morfolina se neutraliza con 75,6 g (0,945 mol) de hidróxido de sodio a 50 % y se precipita el catalizador. Disminuyendo el vacío se destila una mezcla de morfolina-agua a 80°C - 100°C. Luego se adicionan 180 g de agua desionizada y 203 g de bencina con límite de ebullición (110°C - 140°C de rango de ebullición). La mezcla se filtra hasta claridad a 80°C sobre un poco de carbón activado para retirar el catalizador. La fase de agua se separa a 80°C. El producto se cristaliza a partir de la bencina con límite de ebullición, se filtra y se seca. El rendimiento de producto final es de 199,8 g de 1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona (cerca de 95,2 % de la teoría). El producto color beige posee una pureza de >99,0 %, el punto de fusión se encuentra a 64,8°C. En el filtrado pueden establecerse solo el producto y la sustancia de partida.

Ejemplo 25:

a) 2-Brom-1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona

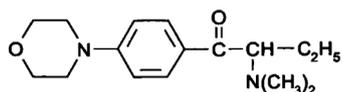


45 En un matraz de sulfonación de 2,5 L se disuelven 466,6 g (2 mol) de 1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona del ejemplo 1 en 600 ml (10,5 mol) de ácido acético glacial. La temperatura baja a 5°C. Enfriando débilmente durante cerca de 2,5 horas a temperatura ambiente se adicionan a gotas 319,6 g (2 mol) de bromo. El fin de la bromificación se verifica con un cromatograma de capa delgada. Luego se mezcla la solución de reacción con 300 g de hielo y durante una hora, enfriando bien, a gotas se adiciona a esto una solución de hidróxido de sodio preparada a partir de 1600 g (12 mol) de hidróxido de sodio y 600 g de hielo. La suspensión amarilla tiene cerca de pH 6, se filtra y se lava con agua.

Se secan los cristales. Se funden a 99°C hasta 102°C. El rendimiento es 631,2 g de 2-bromo-1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona. El espectro $^1\text{H-NMR}$ del producto crudo coincide con la estructura indicada.

Análisis elemental:	%C	%H	%N	%Br
calculado:	53,86	5,81	4,49	25,59
5 encontrado:	53,23	5,73	4,24	25,50

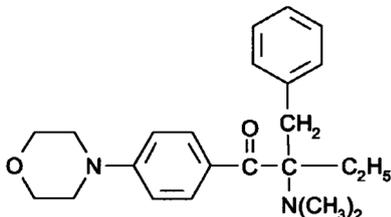
b) 2-Dimetilamino-1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona



En un matraz para sulfonación de 2,5 L se mezclan 312,2 g (1 mol) de la 2-bromo-1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona, según a) arriba, con 600 ml de metiletilcetona y se calienta revolviendo a 50°C. A la solución obtenido se adicionan 10 207,3 g (1,5 mol) de carbonato de potasio y a la suspensión bajo el nivel se introducen 56,6 g (1,3 mol) de dimetilamina gaseosa al 50°C dentro de 1,5 horas. Luego se deja reaccionando por 4 ó 5 horas más hasta que ya no sea detectable ninguna sustancia de partida en el cromatograma de capa delgada. La suspensión se carga entonces con 550 ml de agua y se revuelve. La fase acuosa se separa y los 900 ml de fase orgánica que contienen 2-dimetilamino-1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona se emplean inmodificables para la siguiente etapa de reacción. En un experimento paralelo se concentra la fase orgánica. Los cristales obtenidos se recristalizan a partir de hexano. 15 Después de secar se obtienen 235,1 g de cristales amarillos claros que se funden a 53°C hasta 56°C. El espectro $^1\text{H-NMR}$ del producto, 2-dimetilamino-1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona, coincide con la estructura indicada.

Análisis elemental:	%C	%H	%N
calculado:	69,53	8,75	10,14
20 encontrado:	68,91	8,59	9,74

c) 2-Bencil-2-dimetilamino-1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona

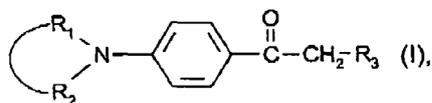


En un matraz de sulfonación de 2,5 L se calientan 900 ml de solución (1 mol) de 2-dimetilamino-1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona según b) de arriba a 50°C. Luego se adicionan a gotas en 20 minutos 179,7 g (1,05 mol) de bromuro de 25 bencilo. Después se deja revolviendo 3 a 4 horas más a 50°C hasta que ya no sea detectable ninguna sustancia de partida en el cromatograma de capa delgada. Luego se eleva la temperatura a 60°C y se adicionan a porciones en el transcurso de 45 minutos 80 g (2 mol) de polvo de hidróxido de sodio. A continuación se sigue revolviendo 1 a 2 horas más a 50°C hasta que ya no sea detectable ninguna sustancia de partida en el cromatograma de capa delgada. La mezcla de reacción se carga con 150 ml de agua y se revuelve. La fase de agua se separa y la fase orgánica se concentra en un evaporador de rotación (rotavapor) en vacío. En el matraz permanecen 378,3 g de producto crudo amarillo de 2-bencil-2-dimetilamino-1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona que se funde a 102°C a 110°C. El producto crudo se disuelve caliente en 600 ml de etanol, se enfría, se cristaliza, se filtra y se lava con etanol frío. Los cristales se secan. Se funden a 114°C a 115°C y se encuentran puros en el cromatograma de gas y en el cromatograma de capa delgada. El rendimiento es 299,0 g de 2-bencil-2-dimetilamino-1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona. De la lejía madre pueden aislarse 22,4 g más de producto puro. El espectro $^1\text{H-NMR}$ del producto puro coincide con la estructura indicada.

Análisis elemental:	%C	%H	%N
calculado:	75,38	8,25	7,64
40 encontrado:	75,23	8,21	7,58

REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación de compuestos de la fórmula I

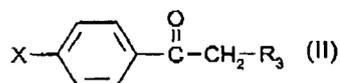


donde:

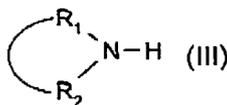
5 R^1 y R^2 significan juntos alquileo de C_3 - C_{20} sin ramificar o ramificado, sin sustituir o sustituido, el cual puede estar interrumpido por uno o varios -O-, -S- o grupo(s) -N(R^4)-,

R^3 significa alquilo de C_2 - C_{10} sin ramificar o ramificado, sin sustituir, y

10 R^4 significa hidrógeno, alquilo de C_1 - C_3 sin ramificar o ramificado, alqueno de C_3 - C_5 sin ramificar o ramificado, fenilalquilo de C_7 - C_9 , hidroxialquilo de C_1 - C_4 o fenilo, mediante aminólisis de una p-halofenilalquilcetona de la fórmula II



con una amina cíclica de la fórmula III



15 en agua a una temperatura de al menos 130°C , y, **caracterizado porque** la reacción se realiza bajo presión en una caldera a presión, en tales fórmulas X significa un átomo de halógeno y R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado indicado para la fórmula I.

2. Método según la reivindicación 1, **caracterizado por** el uso de una p-halogenfenilalquilcetona de la fórmula II en la que X significa cloro o bromo y R^3 tiene el significado indicado para la fórmula I.

20 3. Método según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado porque** la cantidad de amina cíclica de la fórmula III está aproximadamente entre 2,5-12 equivalentes molares respecto de la p-halogenfenilalquilcetona de la fórmula II.

4. Método según las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la cantidad de agua está aproximadamente entre 1-100 equivalentes molares respecto de la p-halogenfenilalquilcetona de la fórmula II.

5. Método según las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** la temperatura se encuentra en un rango de aproximadamente 140°C - 240°C .

25 6. Método según las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la p-halofenilalquilcetona de la fórmula se coloca en el recipiente de reacción junto con el agua y la amina cíclica y se calienta o bien inmediatamente, o bien lentamente durante la reacción hasta la temperatura final.

30 7. Método según las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** durante la reacción la p-halofenilalquilcetona de la fórmula II se dosifica al agua y a la amina cíclica, que se había calentado previamente a la temperatura de reacción.

35 8. Método según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en el recipiente de reacción se pone 1 parte de p-bromofenilalquilcetona o 1 parte de p-clorofenilalquilcetona de la fórmula II, en la cual R^3 significa alquilo de C_2 - C_7 sin ramificar o ramificado, sin sustituir, con 5 partes de una amina cíclica de la fórmula III, en la cual R^1 y R^2 significan juntos alquileo de C_4 - C_6 , el cual puede estar interrumpido por un -O-, -S- o un grupo N(R^4) y R^4 significa hidrógeno o metilo y 5 partes de agua y se hacen reaccionar bajo presión a una temperatura de aproximadamente 160°C - 180°C en el caso de p-bromofenilalquilcetona o de aproximadamente 200°C - 230°C en el caso de p-clorofenilalquilcetona.

40 9. Método según la reivindicación 1, **caracterizado porque** se dosifican 10 a 20 partes de una amina cíclica de la fórmula III, en la cual R^1 y R^2 significan juntos alquileo de C_4 - C_6 el cual puede estar interrumpido por un -O-, -S- o un grupo -N(R^4) y R^4 significa hidrógeno o metilo y 20 a 40 partes de agua, 2 a 4 partes de p-clorofenilalquilcetona de la fórmula II, en la cual R^3 significa alquilo de C_2 - C_7 sin ramificar o ramificado, sin sustituir, y se hacen reaccionar bajo presión a aproximadamente 210°C - 230°C .