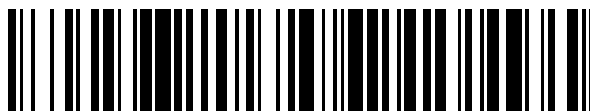


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 883**

51 Int. Cl.:

C07C 45/45 (2006.01)

C07C 49/84 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2011 PCT/EP2011/073172**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12084770**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2011 E 11804542 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2655308**

54 Título: **Proceso para la fabricación de derivados de dibenzoilmetano**

30 Prioridad:

20.12.2010 EP 10195971

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.05.2018

73 Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)

Het Overloon 1

6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es:

WEHRLI, CHRISTOF

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 668 883 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 fabricación de derivados de dibenzoilmetano

La invención se refiere a un proceso mejorado para la fabricación de derivados de dibenzoilmetano sustituidos. Este novedoso proceso económico proporciona productos de alta pureza y rendimientos y produce tiempos de reacción más cortos.

Los derivados de dibenzoilmetano sustituidos son absorbentes de UVA altamente eficaces que se usan, por ejemplo, como fotoestabilizadores en plásticos o como agentes protectores de la luz en productos cosméticos. Los derivados de dibenzoilmetano habituales son, por ejemplo, Eusolex® 8020 [Nombre INCI: Isopropildibenzoilmetano; CAS N.º: 63250-25-9] o PARSOL® 1789 [Nombre INCI: butilmetoxidibenzoilmetano; 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, CAS N.º: 70356-09-1].

Los derivados de dibenzoilmetano sustituidos pueden prepararse por condensación aldólica de una cetona con un éster en presencia de una base fuerte tal como se desvela, por ejemplo, en los documentos DE 2945125 o US 6.278.025. Bases adecuadas citadas por las referencias son hidruro de sodio, amida sódica o alcóxidos de metal alcalino o alcalinotérreo tales como en particular metilato de sodio.

El documento US6410795 desvela la formación de 1,3-dicetona por condensación de un éster de ácido carboxílico y una cetona en presencia de un alcoholato de metal alcalino y un hidrocarburo aromático. El documento DE4427512 desvela un proceso para la preparación de 1,3-dicetonas lineales por condensación de Claisen y su uso como estabilizadores de polímeros.

El documento US5344992 desvela un proceso para la preparación de 1,3-dicetonas lineales que comprende la condensación de Claisen de derivados de Me-cetonas con ésteres o lactonas en presencia de un hidruro o alcóxido de metal alcalino o alcalinotérreo en una mezcla de disolventes que contiene DMSO.

Nandurkar et al. (*Synthetic Communications* (2007), 37(13), 4111-15) desvela un método para la síntesis de 1,3-dicetonas alifáticas / aromáticas estéricamente impedidas mediante acoplamiento de cetonas con ésteres usando *terc*-butóxido de potasio.

Guoqing et al. (*Journal of the American Chemical Society* (2010), 132(7), 2160-2) desvelan avobenzona-difluoroboro, un complejo de boro simple de un protector solar comercial.

Franek et al. (*Monatshefte fuer Chemie* (1996), 127(8/9), 895-907) desvelan un procedimiento para preparar diaroilmetanos a partir de los ésteres de ácido carboxílico respectivos y metilcetonas.

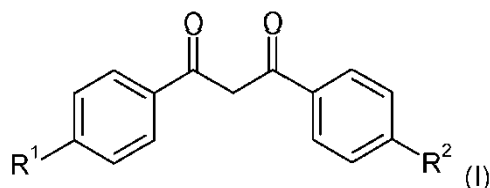
Ishida et al. (*Bioorg. & Med. Chem.*, (2002), vol. 10, 3481-87) desvelan la preparación de algunos análogos de curcumina, además de su uso como agentes antitumorales

El documento US2009246156 desvela avobenzona en composiciones de protector solar, pero no el proceso para su preparación.

Debido a la necesidad continuamente creciente de agentes protectores de la luz basados en dibenzoilmetano, fue el objeto de la presente invención proporcionar un proceso para la preparación de derivados de dibenzoilmetano sustituidos que fuera fácil de llevar a cabo y proporcionara ventajas económicas como resultado de altos rendimientos. Además, el proceso da productos más puros, ya que los subproductos simétricos difícilmente eliminables se forman a un menor grado. Esto es particularmente importante debido a que impurezas menores tienden a conferir un color al producto que no es deseado para su uso en formulaciones cosméticas.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el uso de alcoholato de potasio como base proporciona rendimientos más altos y menos productos secundarios en comparación con el uso de otras bases. Además, la sal de potasio intermedia formada durante la reacción no cristaliza en la mezcla de reacción, facilitando así la manipulación industrial. Adicionalmente, los tiempos de reacción pueden reducirse usando un alcoholato de potasio como base.

Así, la invención se refiere a un proceso para la preparación de derivados de dibenzoilmetano sustituidos de fórmula (I)

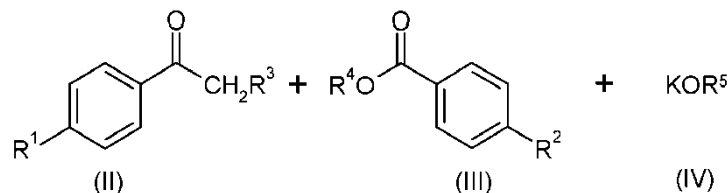


en la que

R¹ y R² están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁ a C₁₂, alcoxi C₁ a C₁₂, alquenilo C₃ a C₁₂ y alquenilo C₂ a C₁₂;

caracterizado por que dicho proceso comprende la etapa de formar la sal de potasio de (I) condensando una cetona de fórmula (II) con un éster de fórmula (III) en presencia de un alcoholato de potasio (IV) (etapa de condensación)

5



en la que

R¹ y R² son como se han definido anteriormente

R³ es hidrógeno;

10 R⁴ es alquilo C₁ a C₁₂ y

R⁵ es alquilo C₁ a C₈, con la condición de que al menos uno de R¹ y R² no sea hidrógeno y

con la condición de que el alcóxido de potasio sea metilato de potasio, isopropilato de potasio y/o *tert*-butilato de potasio,

la temperatura de reacción está seleccionada en el intervalo de 80-150 °C,

15 la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte seleccionado del grupo de disolventes aromáticos o de hidrocarburo, además de mezclas de los mismos y

en la que los alcoholes R⁴OH y R⁵OH se eliminan continuamente a medida que se forman.

20 En otra realización, la invención se refiere a un proceso para la preparación de derivados de dibenzoilmetano sustituidos de fórmula (I) en la que R¹ y R² están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁ a C₁₂, alcoxi C₁ a C₁₂, alquenilo C₃ a C₁₂ y alquenilo C₂ a C₁₂, con la condición de que al menos uno de R¹ y R² no sea hidrógeno y con la condición de que el alcoholato de potasio derive de un alcohol R⁵-OH que tiene un punto de ebullición por debajo de 100 °C.

25 En una realización particular, la invención se refiere a un proceso para la preparación de derivados de dibenzoilmetano de fórmula (I) en la que R¹ y R² están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁ a C₁₂ y alcoxi C₁ a C₁₂. Más en particular, R¹ es un radical alcoxi C₁ a C₈ y R² es un radical alquilo C₁ a C₈, más en particular R¹ es radical alcoxi C₁ a C₄ tal como metoxi, etoxi, isopropoxi, n-propoxi, 1-metilpropoxi, t-butoxi y n-butoxi y R² es un radical alquilo C₁ a C₄ tal como metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo. Más en particular, la invención se refiere a un proceso para la preparación de butilmetoxidibenzoilmetano (es decir, R¹ es metoxi y R² es 1,1-dimetiletilo).

30 Ejemplos de alquilo, respectivamente radicales alquenilo, son alquilo ramificado o sin ramificar, respectivamente cadenas de alquenilo tales como metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropil-, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, n-heptilo, 2-etilhexilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, etenilo, 2-propenilo y 3-butenilo.

Ejemplos de alcoxi, respectivamente radicales alquenilo, son, por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi, n-propoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, n-pentoxi, 2-metilpropoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, hexoxi, 1-metil-1-etilpropoxi, heptoxi, octoxi, 2-etilhexoxi, 1,1-dimetiletoxí y aliloxi.

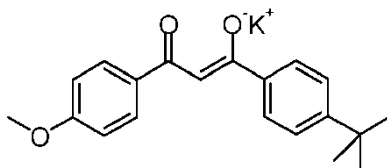
40 En el proceso según la invención, R⁴ es ventajosamente un radical alquilo C₁ a C₄ tal como metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo. Más ventajosamente, R⁴ es metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo. Así, en una realización específica, la invención se refiere a un proceso para la preparación de derivados de dibenzoilmetano sustituidos de fórmula (I) en la que R¹ es metoxi, R² es 1,1-dimetiletilo y R⁴ es metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.

45 Alcoholatos de potasio (IV) adecuados según la invención engloban metilato de potasio, *tert*-butilato de potasio, isopropilato de potasio, en particular metilato de potasio o *tert*-butilato de potasio que están, por ejemplo,

comercialmente disponibles de Fluka o Suparna Chemicals. El alcoholato de potasio puede usarse como tal o puede formarse *in situ*, por ejemplo, por adición lenta de una disolución del alcoholato en el alcohol respectivo en tolueno hirviendo con eliminación continua del alcohol mediante destilación, formando así una suspensión fina/ mezcla del alcoholato de potasio en tolueno que posteriormente se usa en el proceso según la invención.

- 5 Después de la etapa de condensación, la sal de potasio de (I) se hidroliza posteriormente al derivado de dibenzoilmetano sustituido respectivo de fórmula (I) por métodos conocidos en la materia, preferentemente usando un ácido mineral o de hidrocarburo tal como ácido sulfúrico o ácido acético, en particular 5-85 % de ácido sulfúrico. La cantidad de ácido puede ser fácilmente ajustada por un experto en la materia con el fin de lograr la hidrólisis completa.
- 10 El proceso según la presente invención se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte. Como es sabido por un experto en la materia, el término disolvente inerte se refiere a disolventes que no reaccionan químicamente con los compuestos disueltos. El disolvente, que puede ser una sustancia pura o una mezcla, se selecciona ventajosamente para tener un alto punto de ebullición a presión atmosférica de manera que el (los) alcohol(es) liberado(s) por las diversas reacciones (del alcoholato y el éster) puedan eliminarse sin la eliminación del disolvente.
- 15 Por consiguiente, se prefiere que a presión atmosférica el disolvente tenga un punto de ebullición de aproximadamente 70 ° a 250 °C, más preferentemente de aproximadamente 80 ° a 150 °C. Disolventes adecuados para el proceso según la presente invención son disolventes aromáticos tales como alquil o dialquibencenos o disolventes de hidrocarburo tales como ciclohexano, metilciclohexano, heptano u octano. Disolventes particularmente ventajosos que van a usarse en el proceso según la presente invención son tolueno o xileno, además de mezclas de los mismos, en particular si R¹ es metoxi y R² es 1,1-dimetiletilo (siendo así el compuesto de
- 20 fórmula (I) butilmetoxidibenzoilmetano), ya que la sal de potasio de butilmetoxidibenzoilmetano es particularmente soluble en tolueno o xileno que facilita adicionalmente la manipulación industrial.

Sin quedar ligado por teoría, se cree que la estructura de la sal de potasio intermedia de butilmetoxidibenzoilmetano es como se representa a continuación:



- 25 La temperatura de reacción se selecciona ventajosamente de forma que los alcoholes R⁴OH y R⁵OH formados *in situ* se eliminen sucesivamente, preferentemente mediante destilación mientras se somete a reflujo el disolvente. En todas las realizaciones de la invención, la temperatura de reacción está seleccionada en el intervalo de 80 °C a 150 °C y lo más preferentemente en el intervalo de 80° - 120 °C.

- 30 La presión no es crítica para el presente proceso, excepto hasta el punto que la selección de una presión particular pueda reducir el punto de ebullición y pueda también facilitar la eliminación del (de los) alcohol(es) liberado(s) en el medio de reacción.

- El éster de fórmula (III) se usa ventajosamente en un ligero exceso en el proceso según la presente invención. En particular, la relación molar de la cetona de fórmula (II) con respecto al éster de fórmula (III) está seleccionada en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 1,25, tal como más en particular en el intervalo de 0,8 a 1, tal como, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,9 a 1. Generalmente, se usa un exceso del 1 al 10 % en moles de éster de fórmula (III) en relación con la cetona de fórmula (II).

- La relación molar de la cetona de fórmula (II) con respecto al alcoholato de potasio es ventajosamente inferior a 1. Particularmente, la relación molar está seleccionada en el intervalo de aproximadamente 0,5 y 1,1, tal como en el intervalo de 0,8 a 1. Generalmente, se usa un exceso de aproximadamente el 0-30 % en moles, tal como en particular de aproximadamente el 1-20 % en moles y más en particular de aproximadamente el 1-10 % en moles de alcoholato de potasio basado en la cantidad molar de la cetona de fórmula (II).

- Según una realización preferida según la invención, se proporciona una mezcla de reacción que contiene el alcoholato de potasio, el éster de fórmula (III) y un disolvente inerte. A esta mezcla se añade la cetona de fórmula (II). La cetona de fórmula (II) puede añadirse en forma pura o en disolución, sola o con una porción del éster de fórmula (III) que no está en la mezcla de partida. En una realización preferida, los alcoholes se eliminan de la mezcla de reacción a medida que se forman.

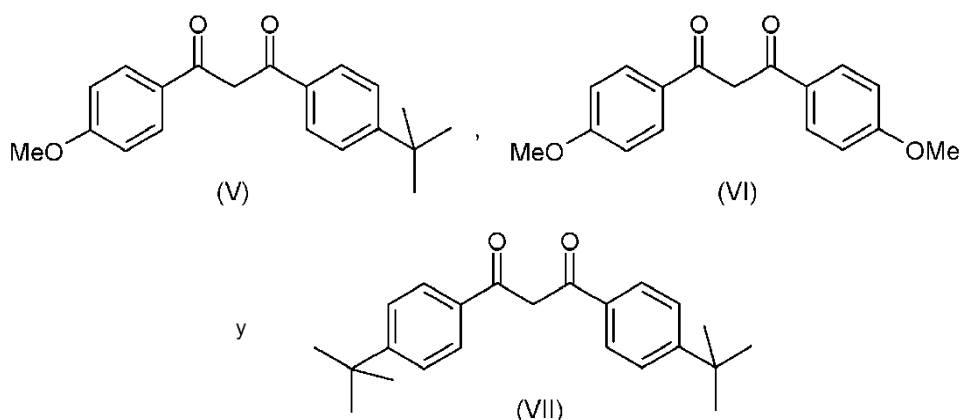
- Ventajosamente, la tasa de adición de la cetona de fórmula (II) está seleccionada de forma que el contenido de alcohol en el medio de reacción se mantenga bajo, preferentemente de forma que durante la adición el alcohol sea constantemente separado por destilación.

En una realización específica de la invención, R¹ es metoxi, R² es 1,1-dimetiletilo y R⁴ es metilo, el disolvente es tolueno, la base de potasio es metilato o *tert*-butilato de potasio y la temperatura de reacción está seleccionada en el

5 intervalo de 80 a 120 °C a presión normal. Incluso más en particular, la relación molar de cetona de fórmula (II) con respecto al éster de fórmula (III) está seleccionada adicionalmente en el intervalo de 0,8 a 1, tal como en particular en el intervalo de aproximadamente 0,9 a 1 y la relación molar de la cetona de fórmula (II) con respecto al alcoholato de potasio está seleccionada en el intervalo de aproximadamente 0,5 y 1,1 tal como en el intervalo de aproximadamente 0,8 a 1.

Cada reacción del proceso según la invención puede en principio llevarse a cabo en cualquier reactor adecuado para el tipo de reacción respectiva. Sin generalidad limitante, los siguientes se mencionan a modo de ejemplo: reactor de suspensión, tanque con agitación, cascada de tanques con agitación, reactor tubular, reactor de tipo carcasa, reactor de carcasa y tubos, reactor de lecho fijo, reactor de lecho fluidizado, columna de destilación reactiva.

10 En una realización adicional, cuando $R^1 \neq R^2$ (es decir, R^1 diferente de R^2), la divulgación también se refiere a derivados de dibenzoilmetano sustituidos de fórmula (I) obtenidos por el proceso según la presente invención, ya que este proceso conduce a una reducción significativa de los subproductos simétricos respectivos. Particularmente, la divulgación se refiere a derivados de dibenzoilmetano sustituidos (I) obtenidos por el proceso según la presente invención, en la que el dibenzoilmetano sustituido se elige del grupo que consiste en



Más en particular, los derivados de dibenzoilmetano sustituidos de fórmula (I) tienen una relación en moles de (V) (es decir, butilmetoxidibenzoilmetano) con respecto a la suma de (VI) (es decir, 4,4'-dimetoxidibenzoilmetano) y (VII) (es decir, 4,4'-di-*tert*-butildibenzoilmetano) que está en el intervalo de 75: 1 a 55 a 1.

20 En una realización adicional, la relación en moles de (V) con respecto a la suma de (VI) y (VII) está en el intervalo de 75: 1 a 55 a 1.

En una realización preferida, la relación en moles de (V) con respecto a la suma de (VI) y (VII) está en el intervalo de 75: 1 a 55 a 1

25 El término 'que consiste en', como se usa según la presente invención, significa que la cantidad total de los compuestos (V), (VI) y (VII) suma idealmente hasta el 100 % en peso. Sin embargo, no se excluye que pequeñas cantidades de impurezas o aditivos puedan estar presentes, tales como, por ejemplo, en cantidades inferiores al 5 % en peso, preferentemente inferiores al 3 % en peso.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar adicionalmente los procesos de la presente invención. Estos ejemplos son ilustrativos solo y no pretenden limitar el alcance de la invención de ningún modo.

30 Ejemplo 1: 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano: condensación con diversas bases

35 En un matraz de reacción con un se proporcionaron 30 ml de tolueno y la base bajo una atmósfera de gas inerte. Se añadieron 20 mmoles de éster metílico de ácido 4-*tert*-butilbenzoico (TBBM) y 20 mmoles de *p*-metoxiacetofenona (pMAc). La mezcla se agitó a aproximadamente 110 °C / 1 bar mientras que el alcohol y el tolueno se separaron lentamente por destilación (el tolueno se rellenó ocasionalmente para mantener 20 ml de volumen). Después de completar la conversión de TBBM y pMAc, la mezcla de reacción se enfrió y se acidificó con ácido acético 2 M. Se analizó por HPLC una alícuota para el rendimiento químico de 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano. Los resultados se dan en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados

Base	Base [mmol]	Reacción [h]	Rendimiento [% en moles]	Aspecto de la mezcla de reacción
LiOMe	30	22	18	no homogéneo
NaOMe	22	6	74	no homogéneo
NaOtBu	30	3	77	no homogéneo
Mg(OMe) ₂	30	4	0	no homogéneo
NaH*	22	2	81	no homogéneo
NaNH ₂	22	2	64	no homogéneo
KOtBu	22	2	87	homogéneo
KOMe	22	2	95	homogéneo
KOC(CH ₃) ₂ C ₂ H ₅	22	2	95	homogéneo

*60 % en aceite mineral

Como puede apreciarse de los resultados en la Tabla 1, el uso de un alcoholato de potasio produce rendimientos más altos y tiempos de reacción más cortos en comparación con el uso de otros alcoholatos alcalinos o alcalinotérreos.

- 5 Además, la sal de potasio no cristalizó y siguió estando homogéneamente disuelta en tolueno, mientras que la sal de sodio, magnesio y litio formó una mezcla no homogénea cristalina.

Ejemplo 2: 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano: influencia del disolvente/ temperatura

- 10 En un matraz de reacción con un agitador se proporcionó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas inerte: 20 ml de disolvente, 22 mmoles de *terc*-butilato de potasio y 20,4 mmoles de éster metílico de ácido *terc*-butilbenzoico. La mezcla se calentó a la temperatura de reacción dada en la Tabla 2. Entonces, se añadió una disolución 3 molar de *p*-metoxiacetofenona (pMAc) en el disolvente correspondiente durante un periodo de aproximadamente 1 h bajo destilación lenta de una mezcla de metanol, *terc*-butanol y el disolvente respectivo a la presión dada en la Tabla 2. Después, la mezcla de reacción homogénea se agitó durante 3 h adicionales durante las cuales el disolvente se rellenó ocasionalmente a 20 ml de volumen. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió y se acidificó con ácido acético 2 M. Se analizó por HPLC una alícuota dando los rendimientos de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano que se indican en la Tabla 2.

Tabla 2

Disolvente	Tiempo de adición de pMAc [h]	T [°C]	Tiempo [h]	Presión [bar]	Rendimiento [% en moles]
Xileno	0,5	140°	3	1	86
Tolueno	0,5	110°	3	1	91
Tolueno	1,0	80°	3	0,4	93

Como puede recuperarse de la Tabla 2, la temperatura de reacción se mantiene preferentemente en el intervalo de 80 - 120 °C.

Ejemplo 3: 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano

- 25 En un matraz de reacción con un agitador se proporcionó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas inerte: 16 ml de tolueno, 24 mmoles de base y 20,4 mmoles de éster metílico de ácido 4-*terc*-butilbenzoico (TBBM), respectivamente 20,4 mmoles de éster *terc*-butílico de ácido 4-*terc*-butilbenzoico (TBBT) como se indica en la Tabla 3. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta hervir. Después se añadió una disolución 3 molar de *p*-metoxiacetofenona (pMAc) en tolueno en el plazo de 1 h con destilación lenta de una mezcla de metanol y/o *terc*-butanol y tolueno a 1 bar. La mezcla se agitó durante x horas adicionales como se indica en la Tabla 3. La mezcla de reacción se rellenó ocasionalmente a 20 ml de volumen mediante la adición de tolueno. La mezcla de reacción se enfrió y se acidificó con ácido acético 2 M. Se analizó por HPLC una alícuota para el rendimiento químico de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

30

Tabla 3

Base	Éster	Aspecto de la mezcla de reacción	tiempo [h]	Rendimiento [% en moles]
KOMe	TBBT	homogéneo	1,75	91
KOtBu	TBBT	homogéneo	2	85
KOtBu	TBBM	homogéneo	3	92
NaOtBu	TBBT	no homogéneo	1,75	63
NaOMe	TBBT	no homogéneo	4	80
NaOtBu	TBBM	no homogéneo	3	85

TBBT = éster *terc*-butílico de ácido 4-(1,1-dimetiletil)-benzoico
TBBM = éster metílico de ácido 4-(1,1-dimetiletil)-benzoico

5 Como puede recuperarse de la Tabla 3, se alcanzaron los rendimientos más altos de butilmetoxidibenzoilmetano con cualquiera del éster *terc*-butílico TBBT y metilato de potasio o el éster metílico TBBM con *terc*-butilato de potasio, mientras que la combinación del éster *terc*-butílico TBBT con *terc*-butilato de potasio produjo rendimientos más bajos.

Además, como puede recuperarse de la Tabla 3, el uso del alcoholato de potasio respectivo produjo rendimientos más bajos significativos en comparación con el uso del alcoholato de potasio respectivo. Además, el uso de alcoholato de potasio produjo mezclas de reacción poco agitables no homogéneas.

Ejemplo 4: 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano

- 10 En un matraz de reacción con un agitador se proporcionó bajo una atmósfera de nitrógeno una disolución de 20,21 g de éster metílico de ácido 4-*t*-butilbenzoico al 98 % (103 mmoles) en 100 ml de tolueno. A la disolución se añadieron 8,57 g de metóxido de potasio sólido > 90 % de Fluka (110 mmoles) y la mezcla se calentó hasta hervir. A la mezcla hirviendo se añadió en 1 h con destilación continua del metanol formado una disolución de 15,32 g de *p*-metoxiacetofenona Fluka 98 % (100 mmoles) en 20 g de tolueno. La disolución de reacción parduzca clara se agitó
- 15 durante 2 h adicionales y destilación lenta. La mezcla se enfrió y se acidificó mediante la adición de 115 ml de 0,5 mol/l de ácido sulfúrico. Se separó la fase acuosa, seguido de extracción en un embudo con 100 ml de tolueno. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se combinaron y el tolueno se evaporó en un rotavapor resultando 30,81 g de un residuo. Los rendimientos respectivos de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BMDDBM), 4,4'-dimetoxidibenzoilmetano (DMDBM) y 4,4'-di-*terc*-butildibenzoilmetano (DTBDBM) se dan en la Tabla 5.
- 20 El experimento se repitió con diferentes bases produciendo los rendimientos que se indican en la Tabla 5 también.

Tabla 5

Tolueno [ml]	Base [g]	Rendimiento [% en moles]			Relación molar
		BMDDBM	DMDBM	DTBDBM	BMDDBM/ Σ DMDBM y DTBDBM
160	NaOMe: 6,48	80	1,9	0,9	29:1
100	KOtBu: 12,34	93	1,1	0,5	58:1
100	KOMe: 8,57	90	0,8	0,5	69:1

Como puede recuperarse de la Tabla 5, los rendimientos de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano son significativamente más altos cuando se usa un alcoholato de potasio. Además, la cantidad de los subproductos simétricos 4,4'-dimetoxidibenzoilmetano y 4,4'-di-*terc*-butildibenzoilmetano se reduce significativamente, que produce una disminución de la pérdida de color amarillo después de la incorporación en una composición tópica.

Ejemplo 5: 4-Aliloxi-4'-*terc*-butil-dibenzoilmetano

- 25 A una mezcla de 2,9 g de éster metílico de ácido 4-*terc*-butilbenzoico (15 mmoles), 1,25 g de metóxido de potasio (18 mmoles) en 10 ml de tolueno se añadió una disolución de 2,47 g de 4-aliloxi acetofenona (14 mmoles) en 5 ml de tolueno. La mezcla se hirvió durante 1 h a 105 °C-110 °C produciendo una mezcla homogénea. La disolución se acidificó a temperatura ambiente con ácido sulfúrico diluido, se extrajo con tolueno y se lavó con agua. El extracto se evaporó y el residuo cristalizó en metanol dando 3,39 g (72%) de 4-*terc*-butil-4'-aliloxi-dibenzoilmetano.

Ejemplo 6: 4,4'-Dimetoxi-dibenzoilmetano

5 A una mezcla de 1,67 g de éster metílico de ácido 4-metoxibenzoico (10 mmoles) y 0,86 g de metóxido de potasio (12 mmoles) en 10 ml de tolueno se añadió una disolución de 1,52 g de 4-metoxiacetofenona (10 mmoles) en 5 ml de tolueno. La mezcla se hirvió durante 2 h a 105 °C-110 °C produciendo una mezcla homogénea. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico diluido, se extrajo con tolueno y se lavó con agua. El extracto se evaporó y el residuo cristalizó en acetato de etilo dando 2,02 g (71 %) de 4,4'-dimetoxi-dibenzoilmetano.

Ejemplo 7: 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano: variabilidad de disolvente

10 A una mezcla de 20 ml de disolvente, 26 mmoles de metilato de potasio (Fluka) y 4,04 g de éster metílico de ácido 4-*terc*-butilbenzoico (21 mmoles) se añadieron 3,00 g de 4-metoxiacetofenona (20 mmoles) y 6 ml de disolvente como se indica en la Tabla 6 a temperatura de ebullición y destilación de disolvente. La mezcla se hirvió durante 2 h adicionales y continuó la destilación (ocasionalmente se rellenó disolvente para mantener al menos 20 ml de volumen). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido acético 2 M. Se analizó por HPLC una alícuota para determinar el rendimiento químico de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano.

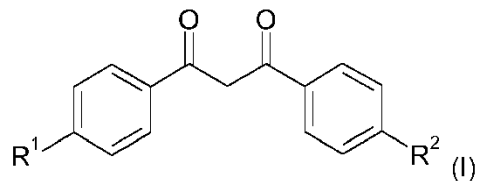
Tabla 6:

N.º	Disolvente	Rendimiento [% en moles]
1	Clorobenceno	85
2	Benceno	90
3	1,2-Dietoxietano	83
4	Octano	82

15

REIVINDICACIONES

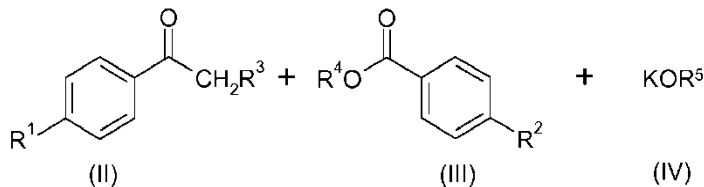
1. Un proceso para la preparación de derivados de dibenzoilmetano sustituidos de fórmula (I)



en la que

5 R^1 y R^2 están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 a C_{12} , alcoxi C_1 a C_{12} , alquenilo C_3 a C_{12} y alquenilo C_2 a C_{12} ;

caracterizado por que el proceso comprende la etapa de formar la sal de potasio de (I) condensando una cetona de fórmula (II) con un éster de fórmula (III) en presencia de un alcoholato de potasio (IV) (etapa de condensación)



10

en la que

R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente

R^3 es hidrógeno;

R^4 es alquilo C_1 a C_{12} y

15

R^5 es alquilo C_1 a C_8 .

20

con la condición de que al menos uno de R^1 y R^2 no sea hidrógeno y con la condición de que el alcóxido de potasio sea metilato de potasio, isopropilato de potasio y/o *terc*-butilato de potasio, la temperatura de reacción está seleccionada en el intervalo de 80-150 °C, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte seleccionado del grupo de disolventes aromáticos o de hidrocarburo, además de mezclas de los mismos, y en el que los alcoholes R^4OH y R^5OH se eliminan continuamente a medida que se forman.

2. El proceso según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 a C_{12} y alcoxi C_1 a C_{12} .

3. El proceso según la reivindicación 1 o 2, en el que R^3 es hidrógeno y R^4 es metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.

25

4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el disolvente inerte es tolueno y/o xileno, preferentemente tolueno.

5. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el alcoholato de potasio es metilato de potasio y/o *terc*-butilato de potasio, preferentemente metilato de potasio.

6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^1 es metoxi, R^2 es 1,1-dimetiletilo y R^4 es metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.

30

7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la relación molar de la cetona de fórmula (II) con respecto al éster de fórmula (III) está seleccionada en el intervalo de 0,5 a 1,25, preferentemente en el intervalo de 0,9 a 1.

35

8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la relación molar de la cetona de fórmula (II) con respecto al alcoholato de potasio está seleccionada en el intervalo de 0,5 a 1,1, preferentemente en el intervalo de 0,8 a 1

9. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el disolvente es tolueno y la temperatura de reacción está seleccionada en el intervalo de 80 ° a 120 °C.

10. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la etapa de condensación va seguida de hidrólisis usando un ácido orgánico o mineral, preferentemente un ácido mineral.

11. El proceso según la reivindicación 10, en el que el ácido mineral es ácido sulfúrico.