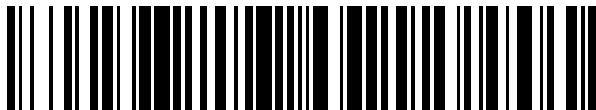


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 691 926**

(51) Int. Cl.:

C07C 45/46 (2006.01)
C07C 45/63 (2006.01)
C07C 45/64 (2006.01)
C07C 45/72 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2015 PCT/EP2015/062664**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15189124**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2015 E 15774858 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 3154926**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de un fotoiniciador de fenilindano**

(30) Prioridad:

10.06.2014 IT VA20140018

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

29.11.2018

(73) Titular/es:

IGM RESINS ITALIA S.R.L. (100.0%)
Via Vincenzo Monti, 8
20123 Milano (MI), IT

(72) Inventor/es:

NORCINI, GABRIELE;
CASIRAGHI, ANGELO;
MENEGUZZO, ENZO;
FLORIDI, GIOVANNI y
LI BASSI, GIUSEPPE

(74) Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 691 926 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

Procedimiento para la preparación de un fotoiniciador de fenilindano

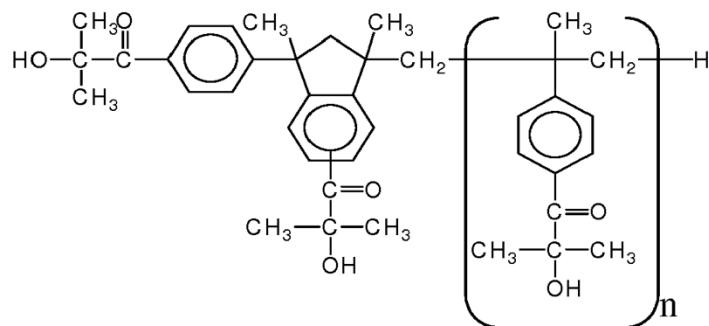
Campo técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un regiosímero de un fotoiniciador de fenilindano (5-[4-(2-hidroxi-2-metil)-1-oxo-prop-1-il]-3-[4-(2-hidroxi-2-metil)-1-oxo-prop-1-il-fenil]-2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-indeno, isómero dimérico 5), en forma sólida y pura.

Antecedentes de la técnica

El uso de fotoiniciadores oligoméricos en la fotopolimerización tiene varias ventajas en comparación con el uso de fotoiniciadores monoméricos, tales como menor capacidad de migración del fotoiniciador y una cantidad reducida de compuestos volátiles derivados de su fotodescomposición. Esas características son importantes para el uso industrial del fotoiniciador, porque reducen el riesgo de contaminación de los productos terminados.

Entre los fotoiniciadores oligoméricos conocidos, los derivados alfa-hidroxicarbonílicos de oligómeros de alfa-metilestireno de fórmula A, en la que n es un número igual o mayor que cero, son sumamente apreciados en la técnica.



A

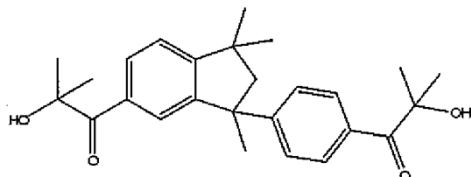
Estos fotoiniciadores son descritos en la patente estadounidense nº 4.987.159 y están constituidos principalmente por mezclas de isómeros diméricos y triméricos. A temperatura ambiente, estas mezclas de isómeros diméricos y triméricos son productos sumamente viscosos que suelen requerir precalentamiento para una manipulación fácil.

En consecuencia, se han desarrollado mezclas sólidas de derivados alfa-hidroxicarbonílicos de oligómeros de alfa-metilestireno en forma de polvo y son ahora fotoiniciadores muy apreciados para la fotopolimerización de sistemas acrílicos.

Su composición y su síntesis están documentadas en el documento EP 1389177.

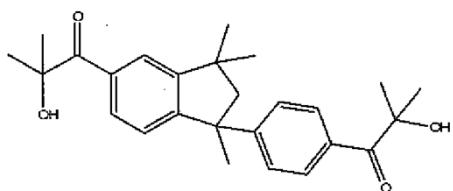
Las mezclas sólidas de derivados alfa-hidroxicarbonílicos de oligómeros de alfa-metilestireno de EP 1389177 contienen aproximadamente 90-98% de dos isómeros diméricos: 5-[4-(2-hidroxi-2-metil)-1-oxo-prop-1-il]-3-[4-(2-hidroxi-2-metil)-1-oxo-prop-1-il-fenil]-2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-indeno (isómero dimérico 5) y 6-[4-(2-hidroxi-2-metil)-1-oxoprop-1-il]-3-[4-(2-hidroxi-2-metil)-1-oxo-prop-1-il-fenil]-2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-indeno (isómero dimérico 6).

El isómero dimérico 5 es el compuesto de fórmula V:



V

El isómero dimérico 6 es el compuesto de fórmula VI



VI

El procedimiento del documento EP 1389177 proporciona estas mezclas sólidas a través de la cristalización controlada de las mezclas de elevada viscosidad de derivados alfa-hidroxicarbonílicos de oligómeros de alfa-metilestireno, cuya síntesis se describe, por ejemplo, en el documento US 4.987.159.

Ambos isómeros diméricos son activos como fotoiniciadores, pero el isómero dimérico 5 es más reactivo en la fotopolimerización que el isómero dimérico 6, según se documenta también en el documento EP 1389177.

Una de las ventajas de la cristalización controlada del documento EP 1389177 es que proporciona mezclas sólidas de derivados alfa-hidroxicarbonílicos de oligómeros de alfa-metilestireno que son enriquecidas en el isómero dimérico 5.

En el documento EP 1620382 también se describe un procedimiento para la preparación de una mezcla cristalina de los isómeros diméricos V y VI. El procedimiento usa 1,1,3-trimetil-1-fenilindano como producto de partida y puede ser adaptado para la preparación del isómero dimérico V individual mediante la separación de uno de los compuestos intermedios.

Tanto el procedimiento del documento EP 1389177 como el procedimiento del documento EP 1620382 preparan derivados alfa-hidroxicarbonílicos de dímeros de alfa-metilestireno por acilación de oligómeros o dímeros de alfa-metilestireno. Debido al hecho de que la acilación se produce tanto en la posición 5 como en la 6, siempre se obtienen mezclas de isómeros 5 y 6, y la preparación de isómero dimérico 5 en forma enriquecida o aislada implica la descarga o el uso separado del isómero dimérico 6, menos reactivo.

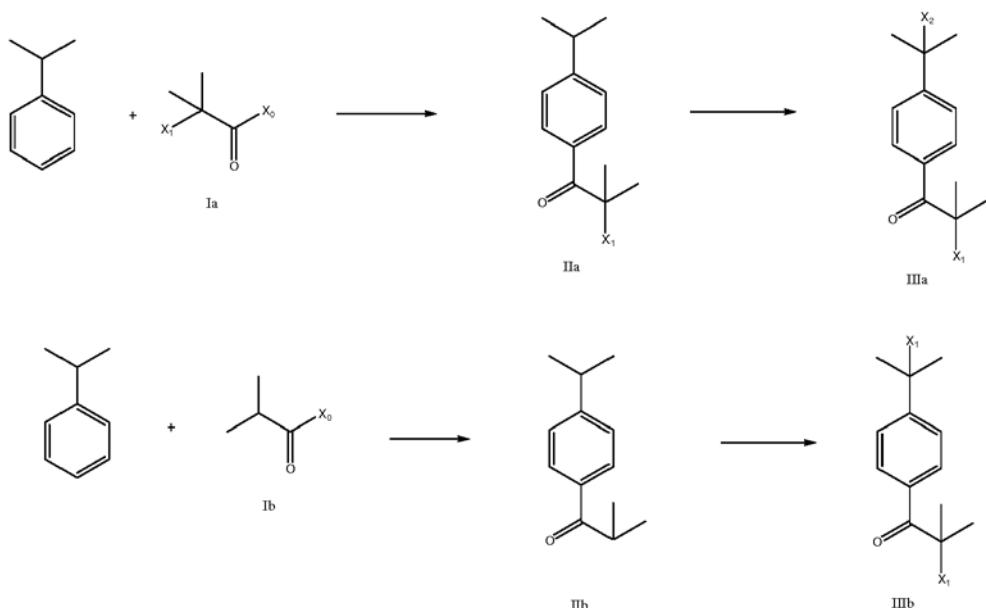
En consecuencia, sería muy deseable diseñar una síntesis corta y eficaz del isómero dimérico 5 libre del isómero 6 que también prescinda de etapas de purificación costosas e inconvenientes y proporcione el producto en forma sólida y pura.

Ahora se ha descubierto que este objetivo se logra mediante un procedimiento que comprende la acilación de cumeno en la posición 4 con un haluro isobutílico, seguida por la halogenación bencílica y la dimerización (cyclado) del producto resultante.

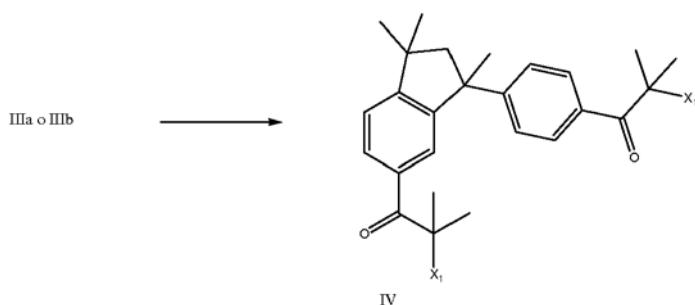
Sumario de la invención

En consecuencia, el objeto principal de la presente divulgación es un procedimiento de preparación de 5-[4-(2-hidroxi-2-metil)-1-oxo-prop-1-il]-3-[4-(2-hidroxi-2-metil)-1-oxo-prop-1-il-fenil]-2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-indeno (isómero dimérico 5) que comprende las siguientes etapas:

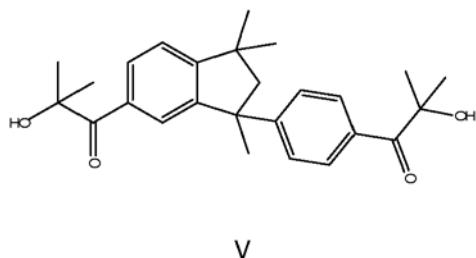
i. se acila cumeno con un compuesto de fórmula Ia, siendo X₀ Cl o Br, y X₁ Cl o Br, para obtener un compuesto de fórmula IIa, y el compuesto de fórmula IIa es halogenado para obtener un compuesto de fórmula IIIa, siendo X₁ y X₂, independientemente, Cl o Br; o se acila cumeno con un compuesto de fórmula Ib, siendo X₀ Cl o Br, para obtener un compuesto de fórmula IIb, y el compuesto de fórmula IIb es halogenado para obtener el compuesto de fórmula IIIb, siendo X₁ Cl o Br, según los esquemas siguientes:



ii. el compuesto de fórmula IIIa o IIIb es ciclado con un catalizador ácido para obtener el compuesto de fórmula IV, en el cual X_1 es Cl o Br, según el esquema siguiente:



iii. el compuesto de fórmula IV es hidrolizado para obtener el compuesto de fórmula V (isómero dimérico 5):



Descripción detallada de la invención

- 5 La acilación de cumeno con un compuesto de fórmula Ia o Ib es una acilación Friedel Craft. El sustrato específico (cumeno) hace que la acilación sea muy regioselectiva, y proporciona derivados de cumeno casi exclusivamente parasustituidos (selectividad de aproximadamente el 98% determinada por RMN H).

Por lo tanto, se obtienen fácilmente compuestos IIIa y IIIb a partir de cumeno en pocas etapas con selectividad muy elevada.

- 10 Los compuestos de formula Ia y Ib son haluros acílicos disponibles comercialmente. Los compuestos de fórmula Ia preferentes son cloruro alfa-cloroisobutílico y bromuro alfa-bromoisobutílico; el compuesto de fórmula Ib preferente es cloruro isobutílico.

En la etapa i., se mezclan preferentemente cumeno y el haluro acídico y se los hace reaccionar en ausencia de disolvente, o son disueltos en un disolvente orgánico. Puede usarse cualquier disolvente que sea inerte en condiciones de acilación. Ejemplos de disolventes que pueden usarse son diclorometano, clorobenceno, cloruro de

etileno, 1,2-diclorobenceno, nitrometano, tetracloroetano; los disolventes preferentes son diclorometano y clorobenceno.

Se usan de 1,50 a 1,10 moles del haluro acílico, preferentemente de 1,10 a 1,05, por mol de cumeno.

La acilación de la etapa i. se lleva a cabo normalmente añadiendo de 1,5 a 0,1 moles, por mol de cumeno, de un ácido de Lewis, tal como AlCl_3 , FeCl_3 , TiCl_4 , BF_3 o SnCl_4 , preferentemente de AlCl_3 , preferiblemente a una temperatura entre -20° y +20°C, más preferiblemente entre -10° y 10°C. El procedimiento de extracción de la reacción se realiza como es habitual en la técnica, hidrolizando la mezcla de reacción con agua y separando el producto resultante, posiblemente disuelto en el disolvente.

En la acilación se obtienen rendimientos cuantitativos.

10 La halogenación del compuesto de fórmula IIa en una halogenación bencílica que puede ser llevada a cabo según se describe en el documento US 2007/0168114, mediante reacción del compuesto de fórmula IIa con N-bromosuccinimida con iluminación usando una lámpara de luz solar o lámpara UV, o en presencia de cantidades catalíticas de peróxido dibenzoílico o 2,2'-azoisobutironitrilo (AIBN), o mediante reacción con cloruro de sulfuro, cloro o bromo, o con t-butil-hipoclorito en condiciones de radicales libres (iluminación o presencia de cantidades catalíticas de peróxido dibenzoílico o AIBN). La halogenación puede ser llevada a cabo en el mismo disolvente halogenado que se ha usado en la acilación de la etapa i., si lo hubo, o en otro disolvente compatible, tal como cloruro de metileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno u otro disolvente halogenado.

20 Alternativamente, cuando en la etapa i. se lleva a cabo la acilación con un compuesto de fórmula Ib, la halogenación del compuesto resultante de fórmula IIb puede llevarse a cabo en una etapa tanto en la posición bencílica o como en la alfa-ceto (halogenación de enol) usando cloro o bromo o cloruro sulfúrico, según se documenta en el documento EP 161463 para la etapa (C).

En la etapa ii., el compuesto de fórmula IIIa o IIIb es ciclado (dimerizado) con un catalizador ácido para obtener un compuesto de fórmula IV, en la que X_1 es Cl o Br.

25 El catalizador ácido puede ser un ácido fuerte inorgánico u orgánico, tal como un ácido sulfónico o fosfónico, o un ácido de Lewis. Los catalizadores ácidos preferidos son arcillas ácidas, resinas de intercambio iónico con grupos sulfónicos en forma ácida, ácidos arilsulfónicos $C_6\text{-}C_{18}$ y ácido trifluorometanosulfónico. Más preferentemente, el catalizador ácido es una resina de intercambio iónico con grupos sulfónicos en forma ácida o un ácido inorgánico. La reacción se puede llevar a cabo en disolventes o sin disolventes a una temperatura de 40 a 140°C.

30 En la etapa iii., el compuesto de fórmula IV es hidrolizado. Puede hacerse que el compuesto de fórmula IV reaccione con un alcóxido de metal alcalino, preferentemente con metilato sódico en metanol y que sea hidrolizado con un ácido acuoso para dar el compuesto de fórmula V (dímero 5), según se documenta, a título de ejemplo, en el documento EP 0 161 463 (etapa (D) y etapa (E)) y en el documento US 4.987.159 (Ejemplo 4); alternativamente, el compuesto de fórmula IV puede ser hidrolizado directamente con un hidróxido de metal alcalino, a título de ejemplo con NaOH al 30% en peso en metanol, según se describe en el documento WO 2004/099111 (Ejemplo 1.3), o con NaOH al 30% en peso en agua, para dar el compuesto de fórmula V.

35 El compuesto de fórmula V puede ser obtenido en forma sólida y pura mediante cristalización a partir de tolueno, i-propanol, acetato etílico u otro disolvente, según se documenta, a título de ejemplo, en el documento EP 1389177.

Ejemplos

Ejemplo 1

40 Síntesis de 2-cloro-1-(4-isopropilfenil)-2-metilpropan-1-ona (compuesto de fórmula IIa)

Una solución de cumeno (20,0g, 0,165 moles) y cloruro alfa-cloro-i-butirílico (24,7g, 0,173 moles) en cloruro de metileno (250g) fue agitada bajo nitrógeno a 5°C. Se añadió a la solución cloruro de aluminio (24,2g, 0,182 moles) en porciones en 90 minutos a la misma temperatura. Despues de una hora adicional con agitación, la solución fue vertida en agua helada sometida a agitación. La fase orgánica fue lavada con agua, y el cloruro de metileno fue destilado al vacío, obteniendo 38,0g de aceite transparente. Rendimiento: cuantitativo.

45 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,26(d, 6H), 1,85(s, 6H), 2,95(m, 1H), 7,29(d, 2H), 8,13(d, 2H).

Ejemplo 2

Síntesis de 2-cloro-1-(4-(2-cloropropan-2-il)fenil)-2-metilpropan-1-ona (compuesto de fórmula IIIa)

50 Se disolvió 2-cloro-1-(4-isopropilfenil)-2-metilpropan-1-ona (10,0g, 0,045 moles) en clorobenceno (73g) y se la desoxigenó por nitrógeno bajo agitación a temperatura ambiente. A continuación, la solución fue enfriada a -10°C y se añadió hipoclorito t-butílico (7,24g, 0,067 moles preparados según se describe en *Organic Syntheses, Coll. Vol. 5*,

184 (1973)) en una porción, obteniendo una solución amarilla. La solución agitada fue iluminada con una lámpara Osram Ultra Vitalux de 300W, hasta que la solución se decoloró y la temperatura subió a 20°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente fue destilado al vacío, obteniendo 11g de aceite transparente. Rendimiento: cuantitativo.

- 5 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,86(s, 6H), 1,95(s, 6H), 7,15(d, 2H), 8,13(d, 2H).

Ejemplo 3

Síntesis de 5-(2-cloro-2-metil-1-oxo-prop-1-il)-3-(4-(2-cloro-2-metil-1-oxo-prop-1-il)fenil)-2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-indeno (compuesto de fórmula IV).

- 10 Se calentó 2-cloro-1-(4-(2-cloropropan-2-il)fenil)-2-metilpropan-1-ona (8,30g, 0,032 moles) a 135°C con agitación en presencia de 1,50g de catalizador Amberlyst 15. La reacción se completó después de 5 horas (TLC SiO_2 , tolueno). Tras enfriarse, la masa sólida fue disuelta en cloruro de metileno y el catalizador fue eliminado por filtración. Después de la evaporación del disolvente al vacío, se obtuvieron 5,89g (rendimiento del 82,5%) de un aceite que se solidifica al reposar. Se cristalizó una muestra en tolueno, obteniendo un sólido blanco, con temperatura de fusión de 15 139°-140°C. Rendimiento: cuantitativo.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,03(s, 3H), 1,38(s, 3H), 1,73(s, 3H), 1,86(m, 12H), 2,26(d, 1H), 2,47(d, 1H), 7,25(m, 3H), 7,92(s, 1H), 8,07(d, 2H), 8,18(d, 1H).

Ejemplo 4

- 20 Síntesis de 5-[4-(2-hidroxi-2-metil)-1-oxo-prop-1-il]-3-[4-(2-hidroxi-2-metil)-1-oxo-prop-1-il-fenil]-2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-indeno (compuesto de fórmula VII, isómero dimérico 5, compuesto de fórmula V)

Se disolvió 5-(2-cloro-2-metil-1-oxo-prop-1-il)-3-(4-(2-cloro-2-metil-1-oxo-prop-1-il)fenil)-2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-indeno (5,2g, 0,011 moles) en cloruro de metileno (30g) y se añadió una solución acuosa el 30% de NaOH (7,30g, 0,055 moles). Esta mezcla fue calentada a reflujo en presencia de bromuro de tetrabutilamonio (0,10g). La reacción

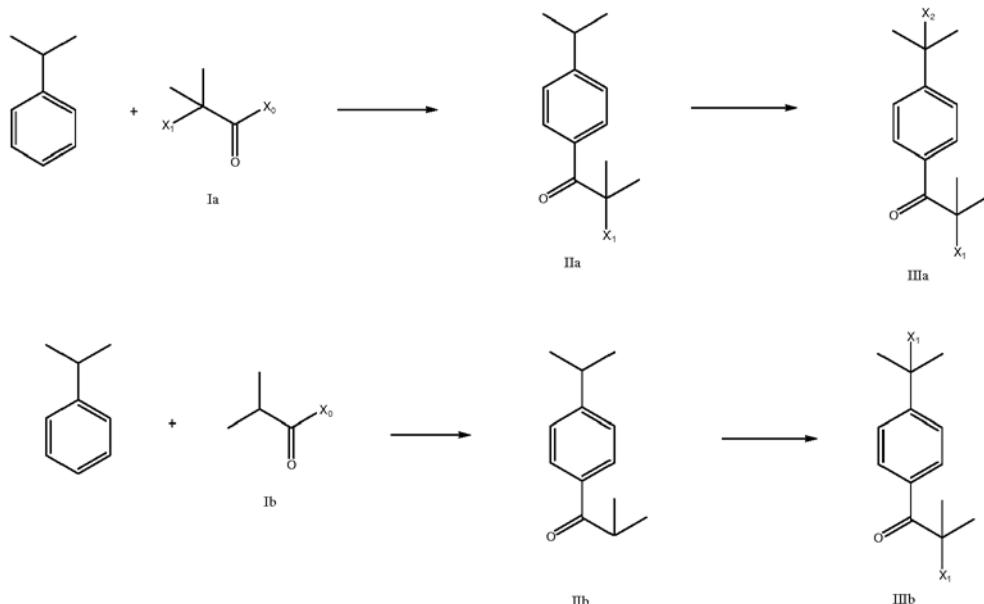
- 25 se completó después de 8 horas (TLC SiO_2 , tolueno:acetato etílico 8:2). La fase orgánica fue lavada con agua y secada sobre sulfato sódico. Tras la evaporación del disolvente, se obtuvieron 4,5g de compuesto I como un aceite que se solidifica después de reposar. Una muestra fue cristalizada en tolueno, obteniendo un polvo blanco. Temperatura de fusión, 117-118°C. Rendimiento: casi cuantitativo.

- 30 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,04(s, 3H), 1,37(s, 3H), 1,61(m, 12H), 1,73(s, 3H), 2,25(d, 1H), 2,46(d, 1H), 3,90-4,10(bs, 2 OH), 7,25(m, 3H), 7,80(s, 1H), 7,92(d, 2H), 8,00(d, 1H).

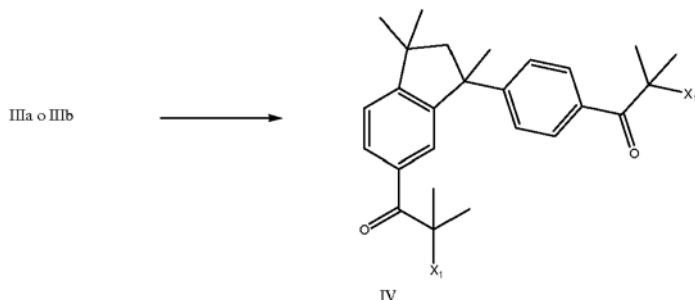
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 5-[4-(2-hidroxi-2-metil)-1-oxo-prop-1-il]-3-[4-(2-hidroxi-2-metil)-1-oxo-prop-1-il-fenil]-2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-indeno (isómero dimérico 5) que comprende las etapas siguientes:

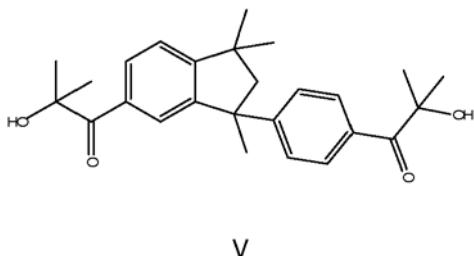
- 5 i. se acila cumeno con un compuesto de fórmula Ia, siendo X_0 Cl o Br, y X_1 Cl o Br, para obtener un compuesto de fórmula IIa, y el compuesto de fórmula IIa es halogenado para obtener un compuesto de fórmula IIIa, siendo X_1 y X_2 , independientemente, Cl o Br; o se acila cumeno con un compuesto de fórmula Ib, siendo X_0 Cl o Br, para obtener un compuesto de fórmula IIb, y el compuesto de fórmula IIb es halogenado para obtener el compuesto de fórmula IIIb, siendo X_1 Cl o Br, según los esquemas siguientes:



- 10 ii. el compuesto de fórmula IIIa o IIIb es ciclizado con un catalizador ácido para obtener el compuesto de fórmula IV, en el cual X_1 es Cl o Br, según el esquema siguiente:



- iii. el compuesto de fórmula IV es hidrolizado para obtener el compuesto de fórmula V (isómero dimérico 5):



2. Un procedimiento para la preparación del isómero dimérico 5 según la reivindicación 1 en el que los compuestos de fórmula Ia son cloruro alfa-cloro-isobutílico o bromuro alfa-bromo-isobutílico.
3. Un procedimiento para la preparación del isómero dimérico 5 según la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula Ib es cloruro isobutílico.
- 15

4. Un procedimiento para la preparación del isómero dimérico 5 según la reivindicación 1 en el que, en la etapa i., se usan de 1,50 a 1,10 moles del compuesto de fórmula Ia o Ib y de 1,5 a 0,1 moles de un ácido de Lewis por mol de cumeno.
5. Un procedimiento para la preparación del isómero dimérico 5 según la reivindicación 1 en el que, en la etapa ii., el catalizador ácido es una resina de intercambio iónico con grupos sulfónicos en forma de ácido o un ácido inorgánico.
6. Un procedimiento para la preparación del isómero dimérico 5 según la reivindicación 1 en el que, en la etapa iii., el compuesto de fórmula IV es hidrolizado por reacción con un alcóxido de metal alcalino y la subsiguiente hidrólisis con un ácido acuoso.
- 10 7. Un procedimiento para la preparación del isómero dimérico 5 según la reivindicación 6 en el que el alcóxido de metal alcalino es metilato sódico.
8. Un procedimiento para la preparación del isómero dimérico 5 según la reivindicación 1 en el que, en la etapa iii., el compuesto de fórmula IV es hidrolizado por reacción con un hidróxido de metal alcalino.
- 15 9. Un procedimiento para la preparación del isómero dimérico 5 según la reivindicación 8 en el que el hidróxido de metal alcalino es NaOH al 30% en peso en metanol o en agua.
10. Un procedimiento para la preparación del isómero dimérico 5 según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el compuesto de fórmula V es obtenido en forma sólida y pura por cristalización después de completar la etapa iii.