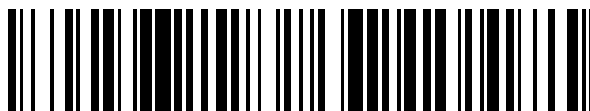


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 653**

51 Int. Cl.:

C07D 251/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2016 PCT/EP2016/060622**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2016 WO16184766**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2016 E 16725403 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3297994**

54 Título: **Proceso novedoso para la eterificación de triazinas de bisresorcinilo**

30 Prioridad:

18.05.2015 EP 15167975

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

18.06.2020

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**GREINER, NADINE;
SCHMID, SANDRO y
STEMMLER, RENÉ, TOBIAS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

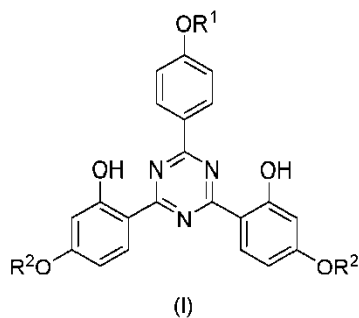
ES 2 767 653 T3

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 novedoso para la eterificación de triazinas de bisresorcinilo

- 5 La invención se refiere a un proceso mejorado para la fabricación de triazinas de bisresorcinilo de fórmula (I), en la que R^1 es hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_{18} o un grupo alqueno C_2-C_{18} y R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{18} o un grupo alqueno C_2-C_{18} .



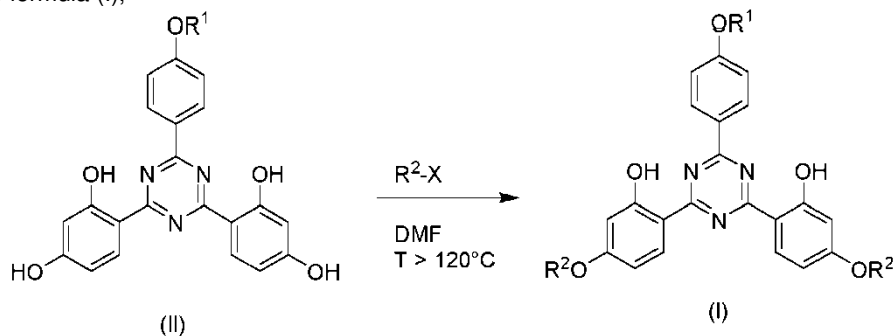
- 10 Las triazinas de bisresorcinilo de fórmula (I) tales como, por ejemplo, Tinosorb S [nombre INCI: Bisetilhexiloxifenol metoxifenil triazina] son absorbentes de UV muy eficaces que pueden usarse, por ejemplo, como agentes filtradores de la luz en productos cosméticos.

- 15 La preparación de triazinas de bisresorcinilo de fórmula (I) se conocida y se divulga, por ejemplo, en el documento US 5955060. La preparación abarca la reacción de cloruro cianúrico con un compuesto de bromuro de fenilmagnesio en una reacción de Grignard en una diclorotriazina. Los dos grupos resorcinilo entonces se introducen mediante una acilación de Friedel-Crafts con resorcinol en presencia de un ácido de Lewis, en particular un haluro de aluminio. En una tercera etapa, la eterificación de los grupos 4-hidroxi libres de los residuos de resorcinilo se realiza por alquilación en presencia de una base. Los procesos de alquilación divulgados de los ejemplos, sin embargo, no son satisfactorios en vista de los tiempos de reacción, la selectividad y los rendimientos. Además, los procesos implican técnicas de cromatografía para aislar los productos, que son tediosos, muy laboriosos y largos y, por tanto, no son adecuados para escala industrial ya que esto provoca un coste de fabricación inaceptable.

- 25 Por tanto, hay una necesidad en la técnica de desarrollar un proceso simple, industrialmente viable y que se pueda cambiar de escala para la síntesis de triazinas de bisresorcinilo de fórmula (I) que evite las dificultades mencionadas anteriormente.

- 30 Los autores de la presente invención han descubierto un proceso mejorado para la preparación de triazinas de bisresorcinilo de fórmula (I) que implica bases y condiciones de reacción específicas, que es útil para el aumento de escala y produce altos rendimientos y purezas.

Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un proceso (A) para la preparación de triazinas de bisresorcinilo de fórmula (I),



- 35 en la que R^1 es hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_{18} o un grupo alqueno C_2-C_{18} , y R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{18} o un grupo alqueno C_2-C_{18} , comprendiendo dicho proceso la etapa de hacer reaccionar una triazina de bisresorcinilo de fórmula (II) en dimetilformamida con un haluro de alquilo R^2-X , en el que X es Cl, Br o I, en presencia de una base, caracterizado por que la base se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio e hidrogenocarbonato de sodio y la temperatura de la reacción se selecciona en el intervalo de al menos 120 °C (a presión atmosférica).
- 40

Está bien comprendido que la temperatura de la reacción tendría que ajustarse en consecuencia si se aplicara presión/vacío al proceso de la presente invención, que es una temperatura, sin embargo, que podría ajustarse fácilmente por un experto en la materia y que es una realización incorporada en este documento también.

5 La dimetilformamida [CAS 68-12-2] también se conoce como *N,N*-dimetilformamida.

Ejemplos de grupos alquilo C₁-C₁₈ o grupos alquenoilo C₂-C₁₈ son grupos alquilo ramificados o no ramificados, respectivamente grupos alquenoilo tales como grupos metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 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, prenilo, 2-propenilo y 3-butenilo.

15 En todas las realizaciones de la presente invención R¹ es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₅, más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₂, mucho más preferiblemente un grupo metilo.

En todas las realizaciones de la presente invención R² es preferiblemente un grupo alquilo C₃-C₁₀, más preferiblemente un grupo alquilo C₆-C₁₀ y mucho más preferiblemente un grupo etilhexilo.

20 En todas las realizaciones de la presente invención mucho más preferiblemente R¹ es un grupo metilo y R² es un grupo etilhexilo.

Los haluros de alquilo adecuados abarcan en particular los respectivos bromuros o cloruros, siendo preferidos los cloruros. Más preferiblemente se usa cloruro de etilhexilo [CAS 123-04-6] en los procesos de acuerdo con la presente invención.

Por tanto, en una realización ventajosa particular, la invención abarca un proceso a (B), que es un proceso (A), en el que R¹ es un grupo metilo, R² es un grupo etilhexilo y el haluro de alquilo R²-X es cloruro de etilhexilo.

30 El carbonato de sodio [CAS 497-19-8], fosfato de sodio [CAS 7601-54-9] e hidrogenocarbonato de sodio [144-55-8] son bien conocidos por los expertos en la materia y pueden adquirirse, por ejemplo, en Sigma-Aldrich. En todas las realizaciones de la presente invención, preferiblemente se usa carbonato de sodio anhidro o hidrogenocarbonato de sodio anhidro, mucho más preferiblemente carbonato de sodio anhidro. Más preferiblemente, se usa carbonato de sodio anhidro con una pureza de $\geq 99\%$, tal como preferiblemente con una pureza de $\geq 99,5\%$, mucho más preferiblemente con una pureza de $\geq 99,9\%$ (ensayo, calculado basándose en la sustancia seca) en los procesos de acuerdo con la presente invención.

40 Por tanto, en otra realización ventajosa, la invención abarca un proceso (C), que es un proceso (B), en el que la base es carbonato de sodio anhidro, preferiblemente carbonato de sodio anhidro con una pureza de $\geq 99\%$, tal como preferiblemente con una pureza de $\geq 99,5\%$, mucho más preferiblemente con una pureza de $\geq 99,9\%$ (ensayo, calculado basándose en la sustancia seca).

45 En todas las realizaciones de la presente invención, la temperatura de la reacción (a presión atmosférica, es decir, 1013 mbar) se selecciona preferiblemente en el intervalo de 120-155 °C, más preferiblemente en el intervalo de 130-155 °C y mucho más preferiblemente en el intervalo de 130-145 °C. En una realización muy ventajosa, la temperatura de la reacción se selecciona de modo que la reacción se mantiene a reflujo (es decir, una temperatura de la reacción de aproximadamente 133-143 °C, a presión atmosférica), que puede ajustarse fácilmente por un experto en la materia. Si se desea, la reacción también podría realizarse a presión reducida o aumentada, mientras la temperatura se ajusta en consecuencia, lo que es bien sabido por los expertos en la materia. Preferiblemente, la reacción, sin embargo, en todas las realizaciones de la presente invención se realiza a presión atmosférica.

50 Por tanto, en una realización ventajosa adicional, la invención abarca un proceso (D), que es un proceso (C), en el que la temperatura se selecciona de modo que la reacción se mantiene a reflujo (es decir, a aproximadamente 133-143 °C, a presión atmosférica).

55 El tiempo de reacción en todos los procesos de acuerdo con la presente invención en general se ajusta de modo que todo el compuesto de fórmula (II) se consuma y la cantidad de producto monoalquilado (es decir, uno de R² aún es hidrógeno) sea de $< 8\%$, preferiblemente de $< 5\%$, más preferiblemente de $< 4\%$ (rastreada por HPLC: % de área, detección a 230 nm). Ventajosamente, el tiempo de reacción se selecciona en el intervalo de 3 a 24 h, preferiblemente en el intervalo de 4 a 20 h, mucho más preferiblemente en el intervalo de 5-15 h.

60 La relación molar de la base al compuesto de fórmula (II) se selecciona preferiblemente en el intervalo de 2 a 9, mucho más preferiblemente en el intervalo de 3 a 7.

65

Por tanto, en una realización ventajosa adicional, la invención abarca un proceso (E), que es un proceso (D), en el que la relación molar de la base al compuesto de fórmula (II) se selecciona en el intervalo de 3 a 7.

5 En todas las realizaciones de la presente invención, la cantidad de dimetilformamida se selecciona preferiblemente de modo que la cantidad del compuesto de fórmula (II) en dimetilformamida esté en el intervalo de 0,5 a 2 mol/l, preferiblemente en el intervalo de 0,75 a 1,5 mol/l, mucho más preferiblemente en el intervalo de 0,8 a 1 mol/l.

10 En todas las realizaciones de la presente invención, el haluro de alquilo R²-X se usa preferiblemente en un ligero exceso. Preferiblemente, la cantidad del haluro de alquilo R²-X se selecciona en el intervalo de 1,5 a 6 equivalentes molares, preferiblemente en el intervalo de 2 a 5 equivalentes molares, más preferiblemente en el intervalo de 2,5 a 4 equivalentes molares, mucho más preferiblemente en el intervalo de 3 a 3,5 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (II).

15 Por tanto, en una realización ventajosa adicional, la invención abarca un proceso (F), que es un proceso (E), en el que la cantidad de dimetilformamida se selecciona de modo que la del compuesto de fórmula (II) en dimetilformamida esté en el intervalo de 0,8 a 1 mol/l y la cantidad de cloruro etilhexilo se selecciona en el intervalo de 3 a 4 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (II).

20 Preferiblemente, la base se añade en dos partes, usándose la primera parte para neutralizar la solución del compuesto de fórmula (II) en dimetilformamida a aproximadamente pH 6,5 a 7,5, preferiblemente a aproximadamente pH 7. En general, tiene que usarse aproximadamente un 15-30 % en peso basado en la cantidad total de la base para la etapa de neutralización, pudiendo ajustarse fácilmente la cantidad por un experto en la materia.

25 Por tanto, en una realización ventajosa particular, el proceso de acuerdo con la presente invención abarca las siguientes etapas consecutivas, en las que también se aplican todas las definiciones y preferencias dadas anteriormente:

30 (i) suspensión del compuesto de fórmula (II) en dimetilformamida,
 (ii) calentamiento de la suspensión resultante hasta 90-155 °C, preferiblemente hasta 95-145 °C, hasta que se forme una solución,
 (iii) neutralización de la solución resultante a aproximadamente pH 7 con la primera parte de la base,
 (iv) adición de la segunda parte de la base, seguida de la adición del haluro de alquilo R²-X,
 (v) calentamiento de la mezcla resultante hasta reflujo.

35 Ventajosamente, el tiempo de reacción en la etapa (v) se selecciona en el intervalo de 3 a 24 h, preferiblemente en el intervalo de 4 a 20 h, mucho más preferiblemente en el intervalo de 5-15 h.

En una realización ventajosa adicional, el proceso abarca las etapas adicionales de

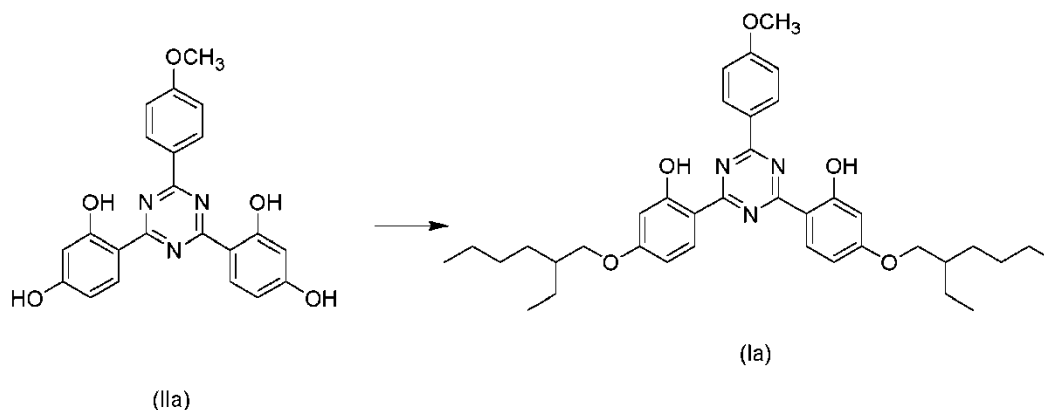
40 (vi) filtración de la mezcla de reacción resultante obtenida en la etapa (v) seguida de
 (vii) adición de 2-butanol y cristalización del compuesto de fórmula (I) en la mezcla de dimetilformamida/2-butanol.

45 La cantidad de 2-butanol puede determinarse fácilmente por un experto en la materia y se selecciona preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 5 l/mol de compuesto de fórmula (II), tal como preferiblemente en el intervalo de 2 a 4 l/mol de compuesto de fórmula (II).

50 Cada reacción del proceso de acuerdo con la invención en principio puede realizarse en cualquier reactor adecuado para el tipo de reacción respectivo. Sin restringir la generalidad, los siguientes se mencionan a modo de ejemplo: reactor de suspensión, depósito agitado, cascada de depósitos agitados, reactor tubular, reactor de tipo cartucho, reactor de cubierta y tubo, reactor de lecho fijo, reactor de lecho fluido, columna de destilación reactiva.

Parte experimental

2,4-Bis[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxil]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina



En un matraz de sulfonación de 100 ml equipado con un agitador, embudo de adición, condensador y termómetro interno, se introdujeron 15 g (31,3 mmol, 84 % de pureza) de 2,4-bis(2,4-dihidroxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (IIa) junto con 35 ml dimetilformamida, y la suspensión resultante se calentó hasta 100 °C, tras lo que se formó una solución transparente. Después, la solución resultante se neutralizó con una primera parte de la base respectiva a pH 7. Después de ello, se añadió la segunda parte de la base en la cantidad indicada en la tabla 1, seguida de la adición de cloruro de etilhexilo (EH-Cl, equivalentes molares con respecto a (IIa)). Después, la reacción se calentó hasta reflujo (aproximadamente 133-143 °C), excepto donde se indique otra cosa en la tabla 1, hasta que el material de partida (IIa) se consumió completamente y la cantidad del producto monoalquilado respectivo fue de < 8 % (HPLC, detección a 230 nm, % de área relativa con respecto a (Ia) en la mezcla de reacción). Después, la reacción se enfrió hasta 80 °C y se filtró. La solución obtenida se diluyó con 90 ml de 2-butanol, se enfrió hasta 20 °C y se inoculó con 2-3 cristales de 2,4-bis[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxil]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (Ia). Después de la cristalización completa (aproximadamente 3,5 h), los cristales se aislaron por filtración produciendo 2,4-bis[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxil]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina en los rendimientos y con la pureza ilustrados en la tabla 1.

Tabla 1:

Ejemplo	Base (equiv. mol. respecto a (IIa))	EH-Cl (equiv. mol. respecto a (IIa))	t [horas]	Rendimiento ¹ [%]	Pureza ² [%]
1 Ref	K ₂ CO ₃ (3,2)	3,2	4,5 h (T = 130 °C)	62	95,4
2 Ref	K ₂ CO ₃ (3,2)	3,2	5 h (T = 130 °C)	59	96,7
3 Ref	Na ₂ CO ₃ (2,8)	2,8	48 h (T = 105 °C)	53	97,5
4 Ref	K ₂ CO ₃ (2,8)	2,8	48 h (T = 105 °C)	61	96,2
5 Ref	NaOH 50 % ac. (2,4)	2,4	95 h (T = 105 °C)	31 ³	n.a.
6 Ref	K ₂ CO ₃ (3,5)	3,5	3,5 h	36	96,5
1	Na ₂ CO ₃ (3,5)	3,5	7 h	85	96,6
2	Na ₂ CO ₃ (3,5)	3,5	7 h	87	96,8
3	NaHCO ₃ (3,5)	3,5	8 h	75	96,0
4	NaHCO ₃ (3,5)	3,5	11 h	78	97,1
5	Na ₃ PO ₄ (3,5)	3,5	10,5 h	65	96,3

¹corregido para la pureza

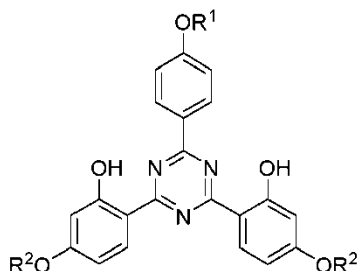
²basada en HPLC cuantitativa

³rendimiento basado en el % de área de HPLC después de 95 h

Además, se siguió el procedimiento descrito en ejemplo el 1c del documento US 5955060, sin producir, sin embargo, producto dialquilado detectable incluso después de 90 h. Únicamente se detectó producto monoalquilado.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de triazinas de bisresorcínilo de fórmula (I),



5

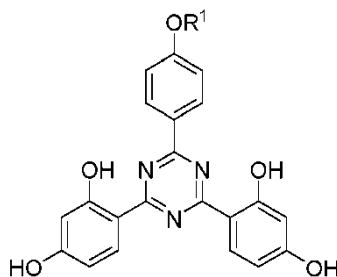
(I)

en la que

R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₁₈ o un grupo alquenoilo C₂-C₁₈, y

10

R² es un grupo alquilo C₁-C₁₈ o grupo alquenoilo C₂-C₁₈, comprendiendo dicho proceso la etapa de hacer reaccionar una triazina de bisresorcínilo de fórmula (II)



(II)

15

en dimetilformamida con un haluro de alquilo R²-X, en el que X es Cl, Br o I, en presencia de una base, caracterizado por que la base se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio e hidrogenocarbonato de sodio y la temperatura de la reacción se selecciona en el intervalo de al menos 120 °C (a presión atmosférica).

20

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₅, preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₂, mucho más preferiblemente un grupo metilo.

25

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que R² es un grupo alquilo C₃-C₁₀, preferiblemente un grupo alquilo C₆-C₁₀, mucho más preferiblemente un grupo etilhexilo.

35

4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que R¹ es un grupo metilo y R² es un grupo etilhexilo.

40

5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el haluro de alquilo R²-X es un cloruro de alquilo en el que X es Cl.

6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el haluro de alquilo R²-X es cloruro de etilhexilo.

7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que la base es carbonato de sodio anhidro.

8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que la temperatura de la reacción se selecciona en el intervalo de 120-155 °C (a presión atmosférica).

9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que la temperatura de la reacción se selecciona de modo que la reacción se mantiene a reflujo.

10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que la relación molar de la base al compuesto de fórmula (II) está en el intervalo de 2 a 9, preferiblemente en el intervalo de 3 a 7.
- 5 11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que la cantidad de dimetilformamida se selecciona de modo que la cantidad del compuesto de fórmula (II) en dimetilformamida está en el intervalo de 0,5 a 2 mol/l, preferiblemente en el intervalo de 0,75 a 1,5 mol/l, mucho más preferiblemente en el intervalo de 0,8 a 1 mol/l.
- 10 12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que la cantidad del haluro de alquilo R²-X se selecciona en el intervalo de 1,5 a 6 equivalentes molares, preferiblemente en el intervalo de 2 a 5 equivalentes molares, mucho más preferiblemente en el intervalo de 2,5 a 4 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (II).
- 15 13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que el proceso abarca las siguientes etapas consecutivas de
- (i) suspensión del compuesto de fórmula (II) en dimetilformamida,
(ii) calentamiento de la suspensión resultante hasta 90-155 °C (a presión atmosférica), preferiblemente hasta 95-
20 145 °C, hasta que se forma una solución,
(iii) neutralización de la solución resultante a pH 7 con la primera parte de la base,
(iv) adición de la segunda parte de la base, seguida de la adición del haluro de alquilo R²-X,
(v) calentamiento de la mezcla resultante a reflujo.
- 25 14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado por que el tiempo de reacción en la etapa (v) se selecciona en el intervalo de 3 a 24 h, preferiblemente en el intervalo de 4 a 20 h, mucho más preferiblemente en el intervalo de 5-15 h.
- 30 15. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 13 y 14, caracterizado por que el proceso comprende además las etapas de
- (vi) filtración de la mezcla de reacción resultante obtenida en la etapa (v) seguida de
(vii) adición de 2-butanol y cristalización del compuesto de fórmula (I) en la mezcla de dimetilformamida/2-butanol.