

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 040**

51 Int. Cl.:

C07C 39/15 (2006.01)

C07C 37/11 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2002 E 02804010 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 1467958**

54 Título: **Procedimiento para preparar 3,3',5,5',6,6'-hexaalquil-2,2'-bifenoles, 3,3'-4,4',5,5'-hexaalquil-2,2'-bifenoles y 3,3',4,4',5,5',6,6'-octaalquil-2,2'-bifenoles**

30 Prioridad:

26.11.2001 US 994133

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

18.03.2014

73 Titular/es:

**INVISTA TECHNOLOGIES S.À.R.L. (100.0%)
Zweigniederlassung St. Gallen,
Kreuzackerstrasse 9
9000 St. Gallen, CH**

72 Inventor/es:

SHAPIRO, RAFAEL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 449 040 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 preparar 3,3',5,5',6,6'-hexaalquil-2,2'-bifenoles, 3,3'- 4,4',5,5'-hexaalquil-2,2'-bifenoles y 3,3', 4,4',5,5',6,6'-octaalquil-2,2'-bifenoles

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para preparar 3,3',4,4',5,5',6,6'-octaalquil-2,2'-bifenoles. 3,3',4,4',5,5'-hexaalquil 2,2'-bifenoles y 3,3',5,5',6,6'-hexaalquil-2,2'-bifenoles.

Antecedentes de la invención

10 Los bifenoles sustituidos tales como 3,3',6,6'-tetraalquil-2,2'bifenol; 3,3',4,4',5,5'-hexaalquil-2,2'-bifenoles; 3,3',4,4', 5,5',6,6'-octaalquil-2,2'-bifenoles; 3,3',5,5',6,6'-hexaalquil-2,2'-bifenoles; 3,3',5,5'-tetraalquil-2,2'-bifenol; 3-alkuil- 5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-2,2'-binaftol; 3,3'-dialquil-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-2,2'-binaftol y 3,3',6,6'-tetraalquil- 5,5'-dihalo-2,2'-bifenol son compuestos que se pueden usar para preparar ligandos de catalizadores basados en fósforo. Tales ligandos incluyen fosfinas, fosfinitos, fosfonitos y fosfitos. Los ligandos monofosforosos son compuestos que contienen un único átomo de fósforo que actúa como dador a un metal de transición, mientras que los ligandos bifosforosos en general contienen dos átomos de fósforo dadores y típicamente forman estructuras cíclicas de quelato con metales de transición.

En general, los bifenoles se pueden preparar por acoplamiento oxidativo de monofenoles, pero con frecuencia se obtienen otros tipos de productos tales como cetonas, y/o por otras razones los rendimientos globales son malos.

20 Los fenoles se pueden acoplar oxidativamente para producir los correspondientes bifenoles usando una variedad de agentes oxidantes tales como ácido nítrico, cloruro férrico, ferricianuro potásico, ácido crómico, 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona y peróxido de dibutilo. Se puede preparar 2,2'-dihidroxi-3,3'-di-isopropil-6,6'-dimetilbifenilo a partir de 2-isopropil-5-metilfenol con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona o di-t-butilperóxido. Véase Tetrahedron, 1875, 1971 y J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 587, 1983. Algunos de los oxidantes y/o cocatalizadores implican el uso de compuestos relativamente caros y/o explosivos (peróxidos), que tienen inconvenientes para uso comercial a gran escala.

25 Los fenoles también se pueden acoplar oxidativamente usando una combinación de un catalizador de metal de transición y un agente oxidante tal como un anión persulfato u oxígeno. Véanse patentes U.S. n^{os}. 6.077.979, 4.139.544, 4.132.722, 4.354.048 y 4.108.908, J. Org. Chem. 1984, 49, 4456 y J. Org. Chem. 1983, 48, 4948. Las patentes citadas describen el uso de oxígeno como agente oxidante con diversos catalizadores complejos de cobre tales como cromito de cobre, acetato de cobre con mercaptoacetato sódico, acetato de cobre con dietilentriaminapentaacetato pentasódico y acetato de cobre con ácido 1,3-diamino-2-hidroxiopropano-tetraacético. Los ejemplos de las patentes describen el uso de fenol 2,6-disustituido o 2,4-di-t-butilfenol.

El uso de catalizadores de cobre-amina con oxígeno como agente oxidante se ha descrito en conexión con el acoplamiento oxidante de 2,4-di-t-butilfenol, 2-metil-4-t-butilfenol, 2-cloro-4-t-butilfenol y 4-t-butilfenol. Véase J. Org. Chem. 1984, 49, 4456 y J. Org. Chem. 1983, 48, 4948.

35 Hay una necesidad continua en la técnica de procedimientos para producir con rendimientos decentes bifenoles sustituidos adecuados para preparar ligandos de catalizador basado en fósforo.

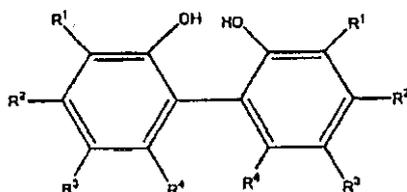
El documento US-B-4085124 da cuenta del acoplamiento oxidativo acuoso de alquilfenoles, alcoxilfenoles y 1-naftofenoles.

40 J. Chem. Soc. 1951, págs. 1726-1730 describe la oxidación acuosa con peróxido de hidrógeno de p-cresol, m-4-xilenol, m-2-xilenol y mesitol.

El Bulletin de la Societé chimique de France, 1957, págs. 304-310 discute la síntesis y reactividad de 4-metiltimol.

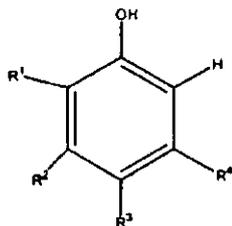
Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula



que comprende:

el acoplamiento oxidativo de un compuesto de la fórmula



- 5 a una temperatura entre 5°C y 100°C, en un disolvente aprótico inerte que tiene un punto de inflamación más alto que la temperatura de reacción, en presencia de un gas que contiene oxígeno molecular y un catalizador que contiene cobre, catalizador que contiene cobre producido por un procedimiento que comprende poner en contacto una sal haluro de cobre con un compuesto diamina orgánica, en la que

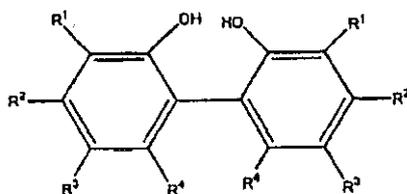
R¹ es alquilo C₁₋₆ primario, secundario o cicloalquilo;

R² es H, alquilo C₁₋₆ primario, secundario, terciario o cicloalquilo;

- 10 R³ es alquilo C₁₋₆ primario, secundario, terciario o cicloalquilo;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₆ primario, secundario o cicloalquilo, con tal que R² y R⁴ no sean ambos H.

En un segundo aspecto, la presente invención es un compuesto de la fórmula



en la que

- 15 R¹ es etilo, n-propilo o isopropilo;

R² es H o metilo;

R³ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o t-butilo, y

R⁴ es metilo;

con la condición de que si R¹ es isopropilo y R² es hidrógeno, R³ no sea metilo.

- 20 Los compuestos preferidos son los descritos antes en los que

R¹ es isopropilo,

R² es H o metilo,

R³ es metilo, isopropilo o t-butilo, y

R⁴ es metilo.

- 25 Son compuestos muy preferidos de los del párrafo inmediatamente precedente aquellos en los que

R² es H,

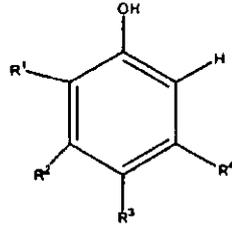
R³ es isopropilo y

R⁴ es metilo.

Descripción detallada de la invención

- 30 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar 3,3',5,5',6,6'-hexaalquil-2,2'-bifenol, 3,3',4,4',5,5'-hexaalquil-2,2'-bifenol o 3,3',4,4',5,5',6,6'-octaalquil-2,2'-bifenol por acoplamiento oxidativo de 2,4,5-trialquilfenol, 2,3,4-trialquilfenol o 2,3,4,5-tetraalquilfenol, respectivamente, con un catalizador cobre-amina y

oxígeno como agente oxidante. Los fenoles adecuados están representados por la fórmula



en la que

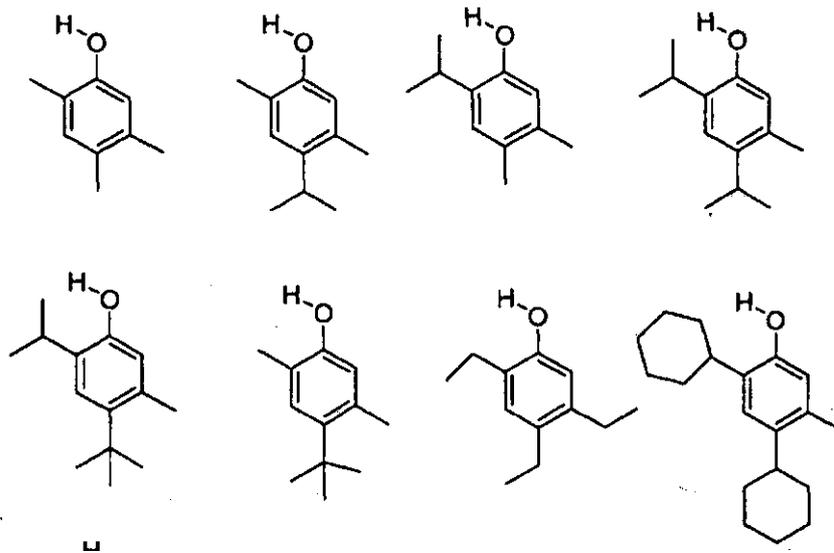
R¹ es alquilo C₁₋₆ primario, secundario o cicloalquilo;

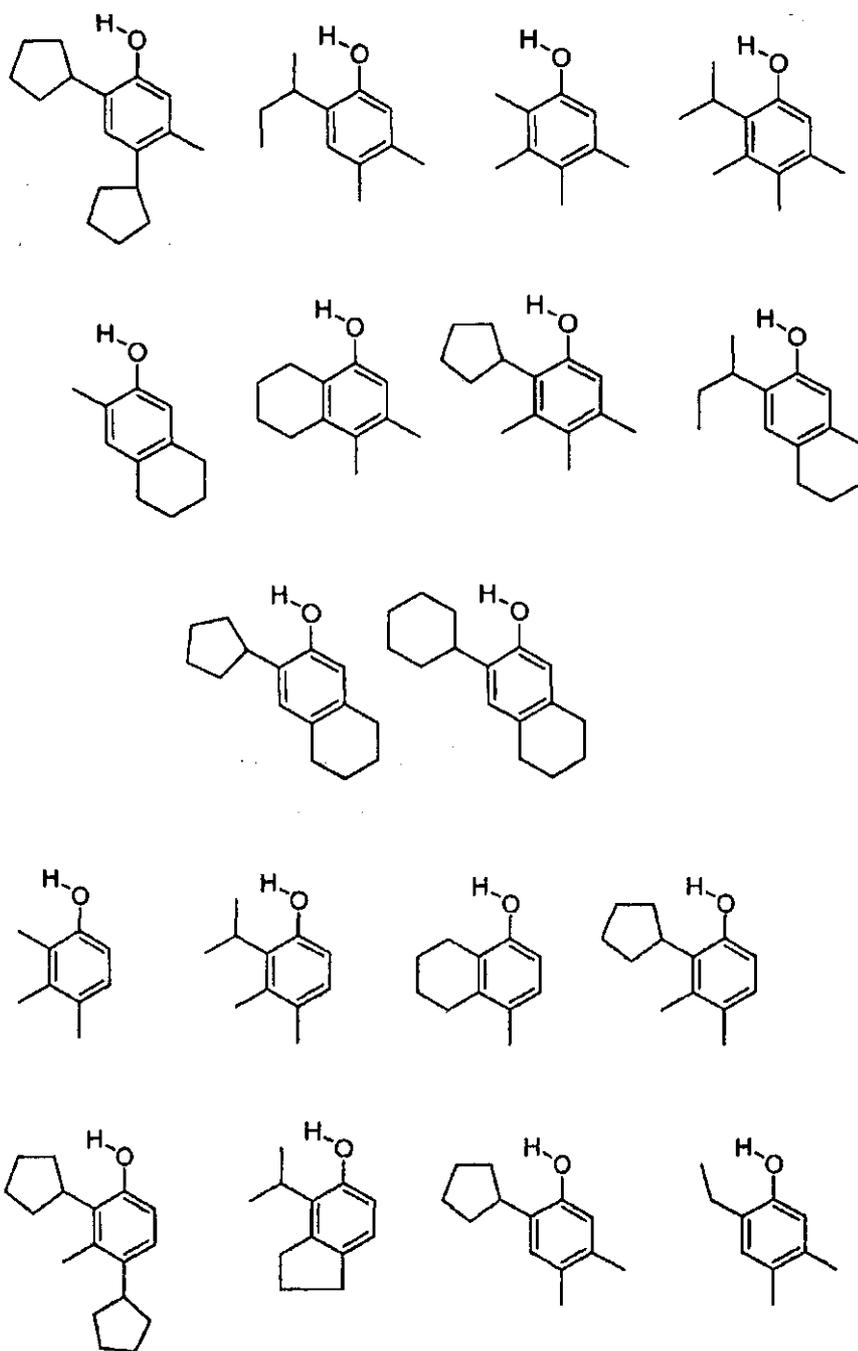
5 R² es H, alquilo C₁₋₆ primario, secundario, terciario o cicloalquilo;

R³ es alquilo C₁₋₆ primario, secundario, terciario o cicloalquilo;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₆ primario, secundario o cicloalquilo, con tal que R² y R⁴ no sean ambos H.

10 Los grupos alquilo pueden estar unidos entre sí o desunidos. Por ejemplo, los grupos alquilo R¹ y R² pueden estar conectados formando grupos alquilo cíclicos condensados. Análogamente, los grupos alquilo R² y R³, o R³ y R⁴ pueden estar conectados formando grupos alquilo cíclicos condensados. Algunos 2,4,5-trialquilfenoles, 2,3,4-trialquilfenoles y 2,3,4,5-tetraalquilfenoles representativos son los que se muestran en las fórmulas siguientes



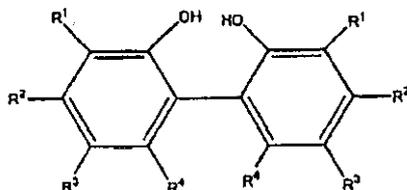


- 5 La dimerización de 2,4,5-trialquilfenoles, 2,3,4-trialquilfenoles, 2,3,4,5-tetraalquilfenoles o 2,4-dialquilfenoles por acoplamiento oxidativo conduce a los correspondientes bifenoles. El acoplamiento oxidativo se realiza con una o varias gamas de disolventes apróticos, entre los que están incluidos diclorometano, clorobenceno, tolueno, xilenos, nitrometano, parafinas, etc. Como oxidante se usa un gas que contiene oxígeno molecular. Por ejemplo, en el acoplamiento oxidativo se puede usar aire estático, una corriente de aire, u oxígeno. Típicamente la reacción se realiza poniendo en contacto el fenol con un complejo de cobre de una diamina en un disolvente inerte,
- 10 preferiblemente aprótico, tal como diclorometano, tolueno, clorobenceno, o un hidrocarburo saturado, preferiblemente uno que tenga un punto de inflamación más alto que la temperatura de reacción, a una temperatura entre 5 y 100°C, preferiblemente en torno a 30°C. Generalmente el producto se aísla por dilución con un disolvente hidrocarburo saturado, filtración y opcionalmente purificación por lavado con un ácido mineral acuoso o un reactivo secuestrador de cobre tal como EDTA sódico. Opcionalmente el bifenol se puede purificar por recristalización.
- 15 El catalizador de cobre-diamina se puede preparar usando el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters, 1994, 35, 7983. Se añade un haluro de cobre tal como CuCl, CuBr, CuI, CuCl₂ a una mezcla de un alcohol tal como

metanol, y agua y se añade lentamente la diamina. Después de la adición de la diamina, se hace pasar por la mezcla aire con una agitación vigorosa. Se filtra el catalizador. Se puede obtener catalizador adicional concentrando el filtrado y filtrando el catalizador deseado. También se puede preparar el catalizador in situ poniendo en contacto el haluro de cobre y la diamina en el disolvente para la reacción de acoplamiento. Entre los ejemplos de diaminas
 5 figuran, no exclusivamente, las siguientes: N,N,N',N'-tetraetiletilendiamina, N,N,N',N'-tetraetil-1,3-propanodiamina, N,N,N',N'-tetraetilmetanopanodiamina, N,N,N',N'-tetrametil-1,6-hexanodiamina, N,N,N',N'-tetrametil-1,3-propano-
 10 diamina, dipiperidinometano, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina y 1,4-diazabicyclo-(2,2,2)octano. Preferiblemente, las diaminas son etilendiamina o propilendiamina o metilendiamina N,N,N',N'-tetrasustituida, tal como tetrametiletilendiamina (TMEDA), N,N,N',N'-tetraetil-1,3-propanodiamina y N,N,N',N'-tetraetilmetanodiamina. Se
 15 pueden usar los 3,3',5,5',6,6'-hexaalquilfenoles obtenidos por los procedimientos de la presente invención para preparar ligandos polímeros por un procedimiento que comprende: (1) hacer reaccionar los 3,3',5,5',6,6'-hexaalquilfenoles obtenidos por los procedimientos de la presente invención con un polímero que contiene un grupo cloruro de bencilo en presencia de un catalizador ácido de Lewis, y (2) hacer reaccionar el producto de la etapa (1) con al menos un compuesto fosforocloridita en presencia de una base orgánica. Preferiblemente, el catalizador ácido de Lewis es cloruro de aluminio y la base orgánica es una trialkilamina.

Los bifenoles de la presente invención se pueden usar para producir compuestos fosfito bidentados. La preparación de fosfitos bidentados usando bifenoles se describe en las patentes U.S. n^{os}. 5.235.113, 6.031.120 y 6.069.267, cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia. Dos procedimientos industriales importantes que utilizan compuestos fosfito bidentados son la hidrocianación e hidroformilación de compuestos olefínicos. Los compuestos
 20 fosfito bidentados han demostrado ser útiles en la hidrocianación de compuestos monoolefínicos y diolefínicos, así como para la isomerización de 2-alkil-3-monoalqueno-nitrilos a 3- y/o 4-monoalqueno. Véanse, por ejemplo, las patentes U.S. n^{os}. 5.512.695, 5.512.696 y la solicitud de patente internacional WO9514659. Los ligandos fosfito bidentado han mostrado también ser útiles en reacciones de hidroformilación. Véase, por ejemplo, la patente U.S. n^o. 5.235.113.

25 La presente invención se refiere también a compuestos de fórmula



en la que

R¹ es etilo, n-propilo o isopropilo;

R² es H o metilo;

30 R³ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o t-butilo, y

R⁴ es metilo;

con la condición de que si R¹ es isopropilo y R² es hidrógeno, R³ no sea metilo.

Los compuestos preferidos son los descritos antes en los que

R¹ es isopropilo,

35 R² es H o metilo,

R³ es metilo, isopropilo o t-butilo, y

R⁴ es metilo.

Son compuestos muy preferidos de los del párrafo inmediatamente precedente aquellos en los que

R¹ es isopropilo,

40 R² es H,

R³ es isopropilo y

R⁴ es metilo.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de 5,5'-bis(t-butil)-3,3',6,6'-tetrametil-2,2'-bifenol

5 A una solución de 18,6 g (0,104 mol) de 4-t-butil-2,5-xilenol en 20 ml de diclorometano se añadieron 0,6 g (3 mmol) de complejo de clorohidróxido de cobre-TMEDA (TMEDA = tetrametiletilendiamina). La mezcla de color púrpura oscuro se agitó durante la noche al aire ambiente. El análisis por cromatografía de gases (CG) mostró una conversión de sólo 25%, por lo que la mezcla se diluyó con diclorometano, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad. Al residuo en bruto se añadieron 20 ml de ciclohexano y 1,2 g (6 mmol) del catalizador de clorohidróxido de cobre-TMEDA, y la mezcla se agitó al aire a temperatura ambiente durante 3 días (conversión del 85%). La solución púrpura se concentró a sequedad y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice, obteniéndose 10,2 g (55%) de 5,5'-bis(t-butil)-3,3',6,6'-tetrametil-2,2'-bifenol, p.f. 103-105°C. RMN ¹H (CDCl₃) 1,42 (s, 9H), 2,06 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,54 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).

Ejemplo 2

Preparación de 5,5'-di-t-butil-3,3'-di-isopropil-6,6'-dimetil-2,2'-bifenol

15 A una solución de 20 g (1,04 mol) de 4-t-butiltimol en 50 ml de diclorometano se añadió 1,0 g (5 mmol) de complejo de clorohidróxido de cobre-TMEDA y la mezcla de color púrpura oscuro se dejó a temperatura ambiente durante 3 días (conversión de 50%). La mezcla se diluyó con hexanos, se lavó con solución acuosa de EDTA, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, obteniéndose 3,6 g (34% basado en la conversión) de dímero puro 5,5'-di-t-butil-3,3'-diisopropil-6,6'-dimetil-2,2'-bifenol. p.f. 105-108°C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,26 (d, 6H), (s, 9H), 3,25 (septete, 1H), 4,58 (s, 1H), 7,30 (s, 1H).

Ejemplo 3

Preparación de 3,3',4,4',5,5',6,6'-octametil-2,2'-bifenol

Preparación de 2,3,4,5-tetrametilfenol

25 A 56 g de 5-bromopreniteno 85% puro (0,22 mol) (preparado de acuerdo con J. Am. Chem. Soc. 1929, 3001, usando como disolvente ácido acético en vez de cloroformo, con 1% de polvo de hierro a temperatura ambiente y destilado por fraccionamiento el producto) en 50 ml de diglima se añadieron 1,0 g de 2-aminopiridina, 1,1 g de cloruro cuproso y 80 g de NaOMe al 25% en metanol, y la mezcla se calentó eliminando metanol bajo nitrógeno. Después de 16 h de calentamiento a 120°C. la conversión fue de 60% y se añadió una solución adicional de 0,7 g de aminopiridina, 1,0 g de CuCl y 20 g de NaOMe. Después de 4 h a 100°C, la conversión fue de 90%. La mezcla se enfrió, se diluyó con 200 ml de hexanos y 100 ml de amoniaco acuoso al 30%; la fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad. El 5-metoxipreniteno en bruto así obtenido (43,1 g) se calentó a 100°C durante 2 días con 120 ml de HBr acuoso al 48%, se diluyó con agua y hexanos, se enfrió a 5°C, se separaron los sólidos por filtración y se lavaron con agua y hexano. El secado en vacío dio 22 g de 2,3,4,5-tetrametilfenol. Se recuperaron otros 4,5 g a partir del filtrado, con un total de 26,5 g (80% sobre la base de bromuro). RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,12 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 4,44 (s, 1H), 6,48 (s, 1H).

Dimerización de 2,3,4,5-tetrametilfenol

40 Se agitó el monómero (2,6 g, 17,3 mmol) al aire con 10 ml de tolueno y 0,15 g (6,3 mmol) de Cu(OH)Cl-TMEDA durante 6 h a temperatura ambiente (conversión, 85%). La mezcla se diluyó con 5 ml de HCl 1N y 20 ml de hexanos, se agitó durante 15 min y se filtró. Los sólidos se combinaron con una pequeña segunda cosecha del filtrado y se secaron por succión, obteniéndose 1,4 g (54%) de octametil-2,2'-bifenol. p.f. 202°C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,90 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 4,60 (s, 1H).

Ejemplo 4:

Preparación de 3,3'-diisopropil-5,5',6,6'-tetrametil-2,2'-bifenol

45 A una solución de 15,0 g (0,0915 mol) de 4-metil-timol en 15 ml de diclorometano se añadieron 0,75 g (3,2 mmol) de complejo de clorohidróxido de cobre-TMEDA. La solución se agitó expuesta al aire durante 4-6 h a temperatura ambiente. La mezcla se agitó con 5 ml de EDTA disódico acuoso saturado durante 10 min para descomponer los complejos de Cu, se lavó con 80 ml de hexanos y la capa de hexano se concentró a sequedad. El producto en bruto se recrystalizó en hexanos obteniéndose dos cosechas con un total de 8,5 g de producto (rendimiento de 63% basado en una conversión del 90%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,24 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,87 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,26 (septuplete, 1H, J = 7 Hz), 4,6 (s, 1H), 7,06 (s, 1H). La primera cosecha tenía p.f. 107°C (según US 4880775, p.f. 106-107,5°C)

Preparación a mayor escala

5 A una solución de 2-isopropil-4,5-dimetilfenol (140 g, 0,85 mol) en 140 ml de diclorometano se añadió complejo de clorohidróxido de cobre-TMEDA (5 g). La solución se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente mientras se hizo burbujear aire a través de la misma. La mezcla se trató con EDTA disódico a temperatura ambiente durante 30 min, se diluyó con hexanos (50 ml) y se lavó con HCl (0,5N) y agua. Se concentró luego la solución, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía, resultando dímero de 2-isopropil-4,5-dimetilfenol (80 g, 57%). También se obtuvieron otros 5 g de producto impuro. RMN ¹H 1,28 (d, J = 7 Hz, 12H), 1,90 (s, 6H), 2,30 (s, 6H), 3,29 (septete, J = 7 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,08 (s, 2H) ppm. RMN ¹³C 16,0, 19,90, 22,5, 22,7, 27,1, 122,2, 128,16, 128,6, 132,0, 133,6, 148,9 ppm.

Ejemplo 5

10 Preparación de 3,3'-diisopropil-5,5'-dietil-6,6'-dimetil-2,2'-bisfenol

A una solución de 23,5 g de 4-etiltimol en 50 ml de tolueno se añadieron 1,2 g de Cu(OH)Cl-TMEDA y la mezcla se agitó al aire ambiente durante 18 horas (conversión de 90%, 80% después de 6 h). El producto se procesó como antes y se cromatografió (SiO₂/hexanos), obteniéndose 10,0 g (42%) de dímero, de una pureza de aprox. 95% según análisis. p.f. 61-64°C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,2 (m, 9H), 1,88 (s, 3H), 2,62 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,27 (septete, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 7,07 (s, 1H).

Ejemplo 6

Preparación de 3,3',5,5',6,6'-hexametil-2,2'-bifenol

20 A una solución de 2,4,5-trimetilfenol (1,9 g) en 4 ml de diclorometano se añadió complejo de clorohidróxido de cobre TMEDA (0,2 g). La solución se agitó durante 45 h a temperatura ambiente mientras que se hacía burbujear aire a su través. La mezcla se diluyó con éter y se lavó con HCl (2N) y agua respectivamente. La solución de éter se analizó por CG, que indicó una conversión de 95% y una selectividad de 72%.

Acoplamiento de 2,4,5-trimetilfenol catalizado con cobre

(a) Solución de catalizador

25 Una solución de 0,550 g de 2,4,5-trimetilfenol en 10 ml de CH₂Cl₂ se mezcló en ausencia de oxígeno con 0,924 de (TMEDA)/CuCl(OH) formando una solución de color azul oscuro.

(b) Acoplamiento

30 Una solución de 26,6 g de 2,4,5-trimetilfenol en 125 ml de CH₂Cl₂ se cargó con 2 ml de la solución de catalizador de cobre descrita en (a). La solución se agitó a temperatura ambiente con una corriente lenta de aire que fluía sobre la solución. Después de 19 h y 34 h respectivamente se añadieron otros 2 ml y 3 ml de solución de catalizador. La relación molar entre catalizador y 2,4,5-trimetilfenol era de 1,4%. Después de 2 días, el análisis por CG mostró una conversión de 99% con una selectividad de 98%. Después de enfriar la solución a 0°C se separó el producto por filtración y se lavó con poco CH₂Cl₂, obteniéndose 16,5 g de 3,3',5,5',6,6'-hexametil-2,2'-bifenol. De las aguas madre se aislaron otros 6,2 g de 3,3',5,5',6,6'-hexametil-2,2'-bifenol. La pureza del producto aislado según RMN y CG era de 99%. RMN ¹H (CDCl₃): δ 6,93 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,17 (s, 12H), 1,76 (s, 6H).

Ejemplo 7

Preparación de 3,3'-d ciclohexil-5,5',6,6'-tetrametil-2,2'-bifenol

40 A una solución de 2-ciclohexil-4,5-dimetilfenol (4,5 g, 22 mmol) en 25 ml de diclorometano se añadió complejo de clorohidróxido de cobre-TMEDA (45 mg). La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente mientras que se hacía burbujear aire a su través. La mezcla se diluyó con éter y se lavó con HCl (2N) y agua respectivamente. Luego se concentró la solución etérea, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía, obteniéndose 2-ciclohexil-4,5-dimetilfenol de partida 1,35 g) y 3,3'-d ciclohexil-5,5',6,6'-tetrametil-2,2'-bifenol (1,8 g, 57% sobre la base de 2-ciclohexil-4,5-dimetilfenol consumido). RMN ¹H 1,17 (m, 2H), 1,39 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,84 (s, 6H), 1,86 (m, 8H), 2,22 (s, 6H), 2,85 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,04 (s, 2H) ppm. RMN ¹³C 16,1, 19,9, 26,5, 27,1, 33,2, 37,3, 120,2, 128,6, 129,6, 131,3, 133,6, 148,8 ppm.

Ejemplo 8

Preparación de 3,3'-d ciclopentil-5,5',6,6'-tetrametil-2,2'-bifenol

50 A una solución de 2-ciclopentil-4,5-dimetilfenol (3,9 g, 21 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió complejo de clorohidróxido de cobre-TMEDA (40 mg). La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente mientras que se hacía burbujear aire a su través. El catalizador (40 mg cada vez) se añadió 1 y 2 horas después del inicio de la reacción. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con HCl (0,5N) y agua. Luego se concentró la solución, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía, obteniéndose 3,3'-d ciclopentil-5,5',6,6'-tetrametil-2,2'-bifenol (2,5 g, 64%). RMN ¹H 1,71 (m, 8H), 1,83 (m, 4H), 1,89 (s, 6H), 2,05 (m, 4H), 2,29 (s, 6H), 3,30

(quintete, $J = 7$ Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,12 (s, 2H) ppm. RMN ^{13}C 16,0, 19,9, 25,5, 32,9, 39,3, 120,2, 128,5, 128,9, 129,5, 133,7, 149,5 ppm.

Ejemplo 9

Preparación de 3,3'-di-sec-butil-5,5',6,6'-tetrametil-2,2'-bifenol

- 5 A una solución de 2-sec-butil-4,5-dimetilfenol (1,3 g, 7,3 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió complejo de clorohidróxido de cobre-TMEDA (10 mg). La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente mientras que se hacía burbujear aire a su través. El catalizador (10 mg cada vez) se añadió 1 y 2 horas después del inicio de la reacción. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con HCl (0,5N) y agua. Luego se concentró la solución, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía, obteniéndose 3,3'-sec-butil-5,5',6,6'-tetrametil-
- 10 2,2'-bifenol. RMN ^1H 0,87 (m, 6H), 1,21 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1,65 (m, 4H), 1,85 (m, 6H), 2,26 (s, 6H), 3,01 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 7,02 (s, 2H) ppm. RMN ^{13}C 14,2 y 14,3, 17,9 y 18,0, 21,9, 22,1, 31,4 y 32,0, 35,5, 36,0, 121,9, 130,6, 130,9, 132,8, 135,6, 151,2 ppm.

Ejemplo 10

Preparación de 3,3',6,6'-tetrametil-5,5'-di-sec-butil-2,2'-bifenol

- 15 A una solución de 4-sec-butil-2,5-dimetilfenol (3,9 g, 22 mmol) en 4 ml de diclorometano se añadió complejo de clorohidróxido de cobre-TMEDA (40 mg). La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente mientras que se hacía burbujear aire a su través. El catalizador (40 mg cada vez) se añadió 1 y 2 horas después del inicio de la reacción. La mezcla se diluyó con diclorometano (40 ml) y se lavó con HCl (0,5N) y agua. Luego se concentró la solución, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía y se volvió a precipitar en hexanos fríos, obteniéndose 3,3',6,6'-tetrametil-5,5'-di-sec-butil-2,2'-bifenol (2,1 g, 54%). RMN ^1H 0,87 (m, 6H), 1,25 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1,65 (m, 4H), 1,91 (m, 6H), 2,30 (s, 6H), 2,91 (m, 2H), 4,68 (2s, 2H), 7,10 (s, 2H) ppm. RMN ^{13}C 11,9 y 12,0, 14,90 y 14,97 y 15,03 y 15,09, 15,7, 21,0 y 21,1, 30,49 y 30,52 y 30,74 y 30,77, 35,6 y 35,7, 119,8, 121,3, 128,0, 132,51 y 132,55 y 132,59 y 132,64, 137,8, 149,0 ppm.
- 20

Ejemplo 11

- 25 Preparación de 3,3',5,5'-tetraisopropil-6,6'-dimetil-2,2'-bifenol

A una solución de 2,4-diisopropil-5-metilfenol (50,0 g, 0,26 mol) en 50 ml de diclorometano se añadió complejo de clorohidróxido de cobre-TMEDA (5,0 g). La solución se agitó durante 18 h a temperatura ambiente mientras que se hacía burbujear aire. La mezcla se lavó con HCl (1,0N) y se sometió a extracción con hexanos. Se concentraron los extractos, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía, resultando 20 g (40%) de 3,3',5,5'-tetraisopropil-6,6'-dimetil-2,2'-bifenol. RMN ^1H 1,31 (m, 4H), 1,96 (s, 6H), 3,15 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 7,15 (s, 2H) ppm. RMN ^{13}C 17,1, 24,5 y 24,6, 25,5 y 25,7, 29,6, 31,4, 122,5 125,1, 134,1, 141,1, 150,6 ppm.

30

Ejemplo 12

Preparación de 3,3'-di-isopropil-5,5'-d ciclohexil-6,6'-dimetil-2,2'-bifenol

- 35 A una solución de 4-ciclohexil-2-isopropil-5-metilfenol (1,8 g, 7,6 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió complejo de clorohidróxido de cobre-TMEDA (20 mg). La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente mientras que se hacía burbujear aire a su través. El catalizador (20 mg cada vez) se añadió 1 y 2 horas después del inicio de la reacción. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con HCl (0,5N) y agua. Luego se concentró, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía, obteniéndose 3,3'-di-isopropil-5,5'-d ciclohexil-6,6'-dimetil-2,2'-bifenol (1,04 g, 58%). RMN ^1H 1,24 (d, $J = 7$ Hz, 12H), 1,27 (m, 2H), 1,39 (m, 8H), 1,78 (m, 10H), 1,85 (s, 6H), 2,68 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 3,25 (heptuplete, $J = 7$ Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 7,12 (s, 2H) ppm. RMN ^{13}C 15,1, 22,5, 22,7, 26,4, 27,3, 27,5, 34,0 y 34,3, 40,3, 120,5, 123,8, 131,9, 132,3, 138,3, 148,6 ppm.
- 40

Ejemplo 13

Preparación de 3,3',6,6'-tetrametil-5,5'-di-ciclohexil-2,2'-bifenol

- 45 Una mezcla de 2,5-dimetil-4-ciclohexilfenol (21 g, 10 mol), complejo de clorohidróxido de cobre-TMEDA (2,1 g) y cloruro de metileno (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas mientras que se hacía burbujear aire a través de la mezcla. La mezcla se lavó con HCl (0,5N) y se sometió a extracción con hexanos. Se concentraron los extractos a sequedad, resultando un residuo (20 g, que contenía 90% del producto 4-ciclohexil-2,5-dimetilfenol). El residuo se recristalizó en hexanos fríos, obteniéndose 3,3',6,6'-tetrametil-5,5'-di-ciclohexil-2,2'-bifenol (6,5 g, rend. de 31%). RMN ^1H (CDCl_3) 1,32 (m, 4H), 1,42 (m, 8H), 1,75-1,90 (m, 8H), 1,93 (s, 6H), 2,28 (s, 6H), 2,70 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 7,13 (s, 2H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3): 15,2, 16,1, 26,4, 27,3, 34,2, 34,1, 40,0, 120,4, 132,6, 138,3, 149,5 ppm.
- 50

Ejemplo 14

Preparación de 3,3'-di-isopropil-4,4',5,5',6,6'-hexametil-2,2'-bifenol

Se disolvió 3,4,5-trimetilfenol (5 g, 37 mmol) en 30 ml de tetracloruro de carbono bajo nitrógeno. A esta mezcla se añadió triflato de escandio (0,9 g) y metanosulfonato de isopropilo (6,1 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 h bajo nitrógeno. La mezcla se vertió en agua y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se concentró y se purificó por cromatografía rápida en columna en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 3%/hexanos), obteniéndose 3 g de 2-isopropil-3,4,5-metilfenol (46%). RMN ¹H (CDCl₃) 6,33 (1H, s), 4,47 (1H, s), 3,36 (1H, quintete, J = 12 Hz), 2,25 (3H, s), 2,18 (1H, s), 2,10 (1H, s), 1,35 (6H, d, J = 12 Hz).

Se disolvió 2-isopropil-3,4,5-metilfenol (6 g, 34 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno y se añadieron 4 g de Cu(OH)Cl-TMEDA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron luego otros 0,4 g de Cu(OH)Cl-TMEDA y la mezcla se agitó durante tres horas más. A la mezcla de reacción oscura se añadió solución de HCl al 10%. Se separaron las capas y la capa orgánica se concentró, se secó sobre sulfato magnésico y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con éter al 5%/hexanos, obteniéndose 3,1 g (52%) de producto como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) 4,74 (1H, s), 3,37 (1H, quintete, J = 7 Hz), 2,20 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,26 (d, 6H, J = 7 Hz).

Ejemplo 15

Preparación de 3,3'-diisopropil-5,5',6,6'-tetrametil-2,2'-bifenol

Se puso en baño de aceite un reactor de resinas de 2 litros equipado con agitador mecánico, tubo sumergido para suministrar aire, condensador y receptor y se cargó con 610 g de 4-metiltimol (de pureza 99% por cromatografía de gases). Se cargó CuCl (3,05 g) y N,N,N',N'-tetrametilendiamina (7,14 g) y la mezcla se calentó a 100°C. Se suministro aire mediante el tubo sumergido a un caudal de 1000 cm³/min. Después de 3,5 horas, la reacción de acoplamiento fue sustancialmente completa y se recogió la mezcla. La cromatografía de gases mostró que la mezcla estaba constituida por 90% de 3,3'-diisopropil-5,5',6,6'-tetrametil-2,2'-bifenol, 4% de monómero sin reaccionar y 6% de subproductos.

Ejemplo 16

Preparación de 5,5'-di-t-butil-3,3'-di-isopropil-6,6'-dimetil-2,2'-bifenol

Se puso en baño de aceite un reactor de resinas de 500 ml equipado con agitador mecánico, tubo sumergido para suministrar aire, condensador y receptor y se cargó con 4-t-butiltimol de una pureza de 99% según cromatografía de gases). Se cargó CuCl (1,00 g) y N,N,N',N'-tetrametilendiamina (2,35 g) y la mezcla se calentó a 100°C. Se suministro aire mediante el tubo sumergido a un caudal de 200 cm³/min. Después de 4 horas, la reacción de acoplamiento fue sustancialmente completa y se recogió la mezcla. La cromatografía de gases mostró que la mezcla estaba constituida por 78% de 5,5'-di-t-butil-3,3'-di-isopropil-6,6'-dimetil-2,2'-bifenol, 11% de monómero sin reaccionar y 12% de subproductos.

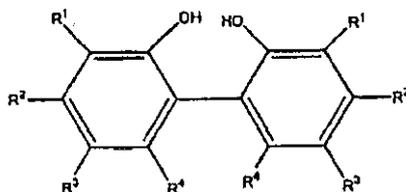
Ejemplo 17

Preparación de 3,3',5,5'-tetraisopropil-6,6'-dimetil-2,2'-bifenol

Se cargó un reactor de resinas de 22 litros equipado con agitador mecánico, tubo sumergido para suministrar aire, condensador, receptor y camisa de calentamiento eléctrico con 7,2 kg de 4-isopropiltiol (pureza de 90% por cromatografía de gases). Se cargó CuCl (36,5 g) y N,N,N',N'-tetrametilendiamina (85,5 g) y la mezcla se calentó a 100°C. Se suministro aire a través del tubo sumergido a un caudal de 5 l/min. Después de 11 horas, se paró la aireación y se dejó que la mezcla se enfriara para recogerla. La cromatografía de gases mostró que la mezcla estaba constituida por 74% de 3,3',5,5'-tetraisopropil-6,6'-dimetil-2,2'-bifenol, 8% de monómero sin reaccionar y 18% de subproductos.

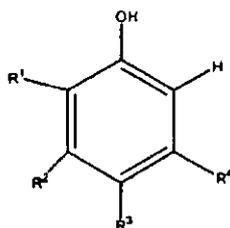
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula



que comprende:

5 el acoplamiento oxidativo de un compuesto de la fórmula



a una temperatura entre 5°C y 100°C, en un disolvente aprótico inerte que tiene un punto de inflamación más alto que la temperatura de reacción, en presencia de un gas que contiene oxígeno molecular y un catalizador que contiene cobre, catalizador que contiene cobre producido por un procedimiento que comprende poner en contacto una sal haluro de cobre con un compuesto diamina orgánica, en la que

R¹ es alquilo C₁₋₆ primario, secundario o cicloalquilo;

R² es H, alquilo C₁₋₆ primario, secundario, terciario o cicloalquilo;

R³ es alquilo C₁₋₆ primario, secundario, terciario o cicloalquilo;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₆ primario, secundario o cicloalquilo,

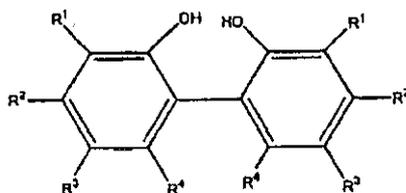
con la condición de que R² y R⁴ no sean ambos H.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la sal haluro de cobre es CuCl, CuBr, CuI o CuCl₂.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el compuesto diamina orgánica es N,N,N',N'-tetraetilendiamina, N,N,N',N'-tetraetil-1,3-propanodiamina, N,N,N',N'-tetraetilmetanodiamina, N,N,N',N'-tetrametil-1,6-hexanodiamina, N,N,N',N'-tetrametil-1,3-propanodiamina, dipiperidinometano, N,N,N',N'-tetrametiletildiamina o 1,4-diazabicyclo-(2,2,2)octano.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que cada uno de R², R³ y R⁴ es metilo o etilo.

5. Un compuesto de la fórmula



en la que

R¹ es etilo, n-propilo o isopropilo;

R² es H o metilo;

R³ es metilo, etilo, n-propilo isopropilo o t-butilo,

y

R⁴ es metilo,

con la condición de que si R¹ es isopropilo y R² es hidrógeno, R³ no sea metilo.

6. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que

R² es H o metilo,

5 R³ es metilo, isopropilo o t-butilo, y

R⁴ es metilo.

7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que

R² es H y

R³ es isopropilo.

10