

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 619**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2009 E 09737389 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 2350104**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 6-clorodibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina**

30 Prioridad:

07.11.2008 DE 102008043584

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

08.04.2014

73 Titular/es:

**EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)
Rellinghauser Strasse 1- 11
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**FRIDAG, DIRK;
FRANKE, ROBERT;
SCHEMMER, BERNHARD;
KREIDLER, BURKARD y
WECHSLER, BJOERN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

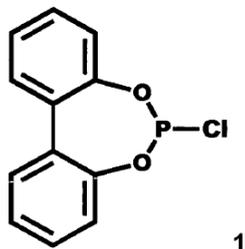
ES 2 453 619 T3

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 6-clorodibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina

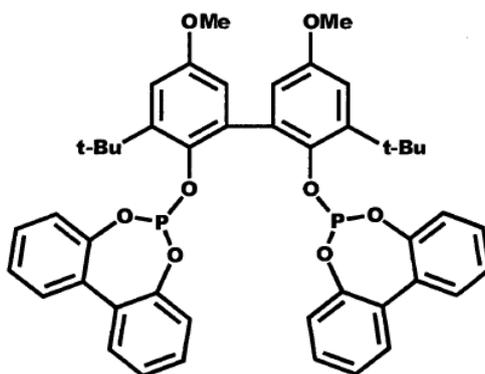
5 El invento se refiere a la preparación de 6-clorodibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina, que es el compuesto **1**.



1

10 El compuesto **1** es un eslabón, que desempeña un cometido importante, entre otros casos, en la síntesis de ligandos.

Un tal ligando es p.ej. el compuesto **2**, 6,6'-[3,3'-di-terc.-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bifenil-2,2'-diil).-bis(oxi)]bis(dibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepina), designado abreviadamente como biphephos, el cual ha encontrado una utilización ampliada en unas reacciones catalizadas por metales de transición.



Biphephos **2**

15 El compuesto **2** se emplea, por ejemplo, en la hidroaminometilación catalizada por metales de transición (E. Petricci, A. Mann, J. Salvadori, M. Taddei, Tetrahedron Letters 2007, 48, 8.501-8.504), en la hidrocianuración (documento de patente de los EE.UU. US 5.449.807), en la hidroformilación (documento US 4.769.498, documento de patente china CN1986055), en la isomerización (documento US 5.440.067) y en la ciclohidrocarbonilación (documento US 5.962.744) de olefinas.

20 La preparación del compuesto **2** se realiza usualmente en 3 etapas de síntesis a partir de unos materiales de partida disponibles comercialmente. Para la preparación del entramado, el 3-terc.-butil-4-hidroxianisol se convierte químicamente por oxidación para dar el compuesto biarílico 3,3'-terc.-butil-2,2'-dihidroxi-5,5'-dimetoxibifenilo. Para la preparación de las alas laterales, el tricloruro de fósforo se hace reaccionar con el 2,2'-dihidroxibifenilo, para formar el compuesto **1**. Finalmente, los productos de reacción de las dos etapas mencionadas se condensan uno con otro en presencia de una base para dar el biphephos **2**.

25 Todos los procedimientos conocidos hasta ahora para la preparación del compuesto **1**, (6-clorodibenzo-[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina) conducen a la formación de unos productos secundarios indeseados, y, por lo tanto, a un rendimiento reducido, o si no requieren un elevado gasto energético o cronológico.

30 Así, en el documento US 4.769.498, el tricloruro de fósforo se añade gota a gota al 2,2'-dihidroxibifenilo, resultando unos productos secundarios fosfíticos, que sólo son hechos retroceder ampliamente mediante una equilibración térmica con un intenso consumo de energía, que dura varias horas (compárese la cita de L. Anshütz, W. Marquardt, Chem. Ber. 1956, 89, 1.119-1.123) o/y se tiene que efectuar una costosa destilación en vacío del producto, que requiere o bien unas temperaturas muy altas (véase la cita ya mencionada, así como la de L. V. Verizhnikov y P.A. Kirpichnikov, Zh. Obshch. Khim., 1967, 37, 1.355) o requiere unos vacíos de 130 Pa y menores, difíciles de realizar a gran escala técnica (véanse el documento de patente europea EP 0 730 574 así como la cita de V. N. Tsarev, A. A. Kabro, S. K. Moiseev, V. N. Kalinin, O. G. Bondarev, V. A. Davankov, K. N. Gavrilov, Russ. Chem. Bull., Edición Internacional tomo 53, 2004, 814-818).

En el documento CN1986055, por el contrario, se dispone previamente un exceso del tricloruro de fósforo y se le añade el 2,2'-dihidroxibifenilo. Sin embargo, no se proporcionan datos más detallados acerca del tipo y del modo de la adición, ni tampoco de la realización de la reacción, de un compuesto tan altamente reactivo frente al tricloruro de fósforo, tal como el 2,2'-dihidroxibifenilo. Para la separación del compuesto **1** a partir de la mezcla de reacción y para su purificación ulterior, se usa la destilación en vacío, faltando, de nuevo, unos datos más detallados, tales como p.ej. los intervalos de presiones y temperaturas. El rendimiento del **1** es solamente de un 71 %. No se divulga ninguna caracterización más detallada de **1**.

El procedimiento presentado convenientemente en el documento de patente francesa FR 2873696, para la obtención y la conservación de una suficiente selectividad requiere un enfriamiento a 0 °C, que conlleva un intenso consumo de energía, de la mezcla de reacción, así como, para la captura del cloruro de hidrógeno gaseoso resultante, requiere la adición de una amina con la consecuencia de que resulta un hidrocloreto de amina, que tiene que ser separado por filtración. Puesto que la mezcla de reacción total es, no obstante, altamente corrosiva, ésta requiere un equipo de filtración más caro, puesto que ha de presentar una escasa corrosión, que está constituido, por ejemplo, a base de unas aleaciones conformes a la norma DIN 2.4610. Además, el residuo de hidrocloreto de amina resultante tiene que ser evacuado a vertederos o reciclado de un modo costoso.

Los autores del invento comprobaron además, que en el caso del procedimiento presentado por A. van Rooy, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, N. Veldman y A. L. Spek en *Organometallics* 1996, 15, 835-847 en tetrahidrofurano, la adición de una base que allí se describe, es indispensable, puesto que en caso contrario podría formarse hasta un 10 % de unos productos secundarios, que resultan por el desdoblamiento en condiciones ácidas del tetrahidrofurano. La adición necesaria de una amina requiere, sin embargo, por su parte una filtración costosa y/o una destilación en vacío.

Además, junto a los aspectos del rendimiento de producto así como de la pureza, para la realización segura del procedimiento conforme al invento, en particular en lo que respecta a la conversión química en un procedimiento industrial, es decisivo el hecho de que la adición del 2,2'-dihidroxi-bifenilo se realiza de tal manera que la evacuación del calor de esta reacción de condensación se efectúa de una manera controlada.

En la cita de Zh. Obshch. Khim. 1967, 37, 1.355, L.V. Verizhnikov y P. A. Kirpichnikov informan sobre una variante del procedimiento, en la que los eductos (productos de partida) tricloruro de fósforo y 2,2'-dihidroxibifenilo se mezclan a la temperatura ambiente, se calientan a ebullición, y a continuación, el producto se separa mediante una destilación en alto vacío. Puesto que allí se mezclan directamente dos compuestos muy reactivos, en el caso de unas tandas correspondientemente grandes ya no se puede garantizar el criterio de la evacuación controlada del calor. El desprendimiento de calor de la reacción es de -54 kJ/mol y ésta es por consiguiente fuertemente exotérmica. Sin embargo, la evacuación controlada del calor, por motivos de seguridad, es indispensablemente necesaria a la escala industrial. En el caso de la mezcladura directa de dos compuestos muy reactivos, en caso contrario la cantidad total de calor se podría liberar de una manera repentina. Esta cantidad de calor puede ser evacuada todavía sin peligro en los casos de unas pequeñas tandas de laboratorio, pero en el caso de unas realizaciones a la escala industrial, existe en este contexto un considerable potencial de peligro.

El documento de solicitud de patente internacional WO 2005/063776 A1 divulga un procedimiento para la preparación de 6-clorodibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina, en el que a una mezcla de Lewatit MP62 y de PCl_3 en tolueno se le añade gota a gota una solución de 2,2'-dihidroxibifenilo en tolueno, y el HCl resultante se neutraliza *in situ* por medio de un intercambiador de iones.

Por lo tanto, subsistía la misión de desarrollar un procedimiento, que ponga a disposición el compuesto **1** a partir de 2,2'-dihidroxibifenilo y tricloruro de fósforo en un alto rendimiento y una alta pureza, sin tener que recurrir a unos procesos de equilibración o refrigeración que tienen un alto consumo de energía, y que pueda contentarse sin ninguna destilación del producto ni ninguna adición de bases o sin ninguna utilización de tetrahidrofurano. En el caso ideal, el procedimiento debe de manipularse también de una manera segura en unas medidas de gran escala técnica.

Se encontró, que el problema planteado por esa misión puede ser resuelto mediante un procedimiento para la preparación de 6-cloro-dibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina, que comprende las siguientes etapas:

- a) una adición de 2,2'-dihidroxibifenilo, que está suspendido en un disolvente inerte, en un reactor a una cantidad en exceso de tricloruro de fósforo bajo un gas inerte y mediando agitación,
- b) una evacuación y una neutralización de los gases resultantes a partir de la mezcla de reacción;
- c) una separación del tricloruro de fósforo en exceso así como del disolvente, de manera preferida después del final de la reacción;
- d) una obtención de la 6-cloro-dibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina,

realizándose que la suspensión citada en a) tiene un contenido de materiales sólidos situado en el intervalo de 10 a 60 % en masa, así como que por lo menos un 90 % de las partículas del 2,2'-dihidroxibifenilo empleado tiene un tamaño de partículas de 1 a 1.000 micrómetros, así como que el tricloruro de fósforo separado por destilación fraccionada en la etapa c) y el hidrocarburo aromático se emplean de nuevo en el proceso de preparación.

Para el procedimiento conforme al invento es decisiva la adición del 2,2'-dihidroxibifenilo en forma de una suspensión en un disolvente inerte a un exceso del tricloruro de fósforo. En particular, se presenta un exceso de 2 a 25 veces, de manera preferida de 10 a 15 veces, del tricloruro de fósforo, referido a unas relaciones molares. De manera especialmente preferida, la adición de 2,2'-dihidroxibifenilo se efectúa en un intervalo de presiones de 0,07 a 0,12 MPa. Unos disolventes inertes en el sentido del presente invento, son fundamentalmente todos los disolventes que son estables y no reactivos en las condiciones mencionadas. De manera preferida, en el caso del disolvente inerte se trata de un hidrocarburo aromático o de una mezcla de hidrocarburos, por ejemplo, de xilenos o tolueno, en particular de tolueno. En el caso de las mezclas de hidrocarburos aromáticos, éstas contienen de manera preferida predominantemente tolueno, en particular más de 50 % en peso de tolueno. Por regla general, los procesos de dosificación en suspensión son técnicamente difíciles de llevar a cabo, puesto que las partículas de materiales sólidos que se hunden pueden conducir rápidamente a la obstrucción de las conducciones de adición dosificada. Esta suspensión se ajusta de manera preferida con ayuda de los siguientes parámetros a los siguientes intervalos de valores,:

- variando la proporción de materiales sólidos de la suspensión dentro de un intervalo de desde por lo menos 10 hasta 60 % en masa así como
- teniendo por lo menos un 90 % de las partículas del 2,2'-dihidroxibifenilo suspendido un tamaño de desde por lo menos 1 hasta como máximo 1.000 micrómetros.

La regulación y el control de estos parámetros se garantizan, por ejemplo, mediante un sistema de medición por difracción de rayos láser obtenible comercialmente, que es suficientemente conocido por un experto en la especialidad. Si la proporción de materiales sólidos se acerca, por ejemplo, al límite inferior, entonces mediante una agitación renovada, la suspensión se puede mezclar a fondo de nuevo y, por consiguiente se puede aumentar de nuevo la proporción de materiales sólidos.

Después de haberse terminado la reacción, el tricloruro de fósforo en exceso y el o los disolvente(s) inerte(s), que contiene(n) de manera preferida predominantemente tolueno, son separados. De manera preferida, esta separación se efectúa mediante una destilación, de manera preferida con una depresión, que se lleva a cabo de manera especialmente preferida de un modo fraccionado. El tricloruro de fósforo y el disolvente recuperados se emplean de nuevo en el proceso de síntesis. Queda el compuesto **1** en un rendimiento aproximadamente cuantitativo y en una alta pureza.

Esta forma de realización del invento muestra, de manera sorprendente, que a la temperatura del entorno y sin la adición de ninguna base se forman solamente unas cantidades mínimas de productos secundarios, y que la velocidad de sedimentación del 2,2'-dihidroxibifenilo en tolueno es tan escasa, que incluso en el caso de realizarse una agitación solamente suave en el recipiente de adición dosificada no se observa ningún proceso perturbador de obstrucción o formación de grumos.

También sin ninguna explicación adicional se puede partir del hecho de que un experto en la especialidad puede aprovechar la descripción anterior en la extensión más amplia. Las formas preferidas de realización y los ejemplos se han de considerar, por lo tanto, solamente como una divulgación descriptiva, pero en ningún caso como una divulgación restrictiva de cualquier modo. Seguidamente, el presente invento se va a explicar más detalladamente con ayuda de Ejemplos. Unas formas alternativas de realización del presente invento son obtenibles de un modo análogo.

Ejemplo

En un recipiente de carga previa de los eductos, que tenía una capacidad de 1.000 ml, y que estaba inertizado con nitrógeno, se suspendieron 177,65 g (960 mmol) de un 2,2'-dihidroxibifenilo pulverulento, en el que por lo menos un 90 % de los cristales tenían un tamaño de granos comprendido entre uno y 1.000 micrómetros, en 710,61 g de tolueno, mediando agitación. El mantenimiento de esta distribución de tamaños de partículas es ventajoso para la estabilidad de la suspensión. Mediante una medición por difracción de rayos láser se vigiló una proporción de materiales sólidos de la suspensión de hasta 60 %. En el caso de una aproximación de este valor al límite inferior de 10 % en masa, mediante una reanudación de la agitación se restableció el valor límite superior. En un reactor con una capacidad de 6.000 ml, que estaba inertizado con nitrógeno, se dispusieron previamente 1.574 g (11,46 moles) de tricloruro de fósforo. Para el control del desprendimiento de calor, el reactor que tenía una capacidad de 6.000 ml fue regulado termostáticamente a una temperatura de 20 °C y agitado. El reactor fue conectado con una bomba de membrana a través de un aparato lavador del aire de salida cargado con lejía de sosa. Se ajustó una presión de trabajo de 0,07 a 0,09 MPa con el fin de descargar de un modo seguro los gases resultantes a través del aparato lavador del aire de salida. El recipiente de carga previa de los eductos se colocó por encima del reactor y se conectó por su sitio más bajo con la tapadera del reactor a través de un tubo de vidrio. Junto a la salida del recipiente de carga previa de los eductos, la corriente de la suspensión fue regulada por medio de un grifo de bola. En el transcurso de 2,5 h, el contenido de la carga previa de educto era conducido al reactor. El grifo era fácil de abrir y cerrar en todo momento. No se presentó ninguna obstrucción ni ninguna formación de grumos. Después de haberse efectuado la adición, se agitó posteriormente durante 15 minutos a 20 °C, después de lo cual se presentaba una solución transparente, de color ligeramente amarillo. A continuación, el reactor fue puesto en vacío hasta una

presión de 0,02 MPa y calentado a 50 °C. El tricloruro de fósforo en exceso y el disolvente que contiene tolueno, fueron separados por destilación en unos recipientes colectores inertizados con nitrógeno. Se aumentó la temperatura del reactor escalonadamente hasta 91 °C. Después de 2,25 h había finalizado la destilación. Quedó un líquido muy viscoso, casi incoloro.

5 Rendimiento: > 99 % del valor teórico. Pureza: 98 %; determinada mediante una medición por CG/EM (cromatografía de gases/espectro de masas) y ³¹P-RMN (resonancia magnética nuclear (500 MHz, medición en campo alto con 85 % de ácido ortofosfórico como patrón externo, el compuesto **1** estaba disuelto en d8-tolueno) con un desplazamiento de $\delta = 185,21$ ppm.

10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 6-cloro-dibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina, que comprende las siguientes etapas:
- 5 a) una adición de 2,2'-dihidroxibifenilo, que está suspendido en un disolvente inerte, a una cantidad en exceso de tricloruro de fósforo en un reactor bajo un gas inerte y mediando agitación;
- b) una evacuación y una neutralización de los gases resultantes a partir de la mezcla de reacción;
- c) una separación del tricloruro de fósforo en exceso así como del disolvente,
- 10 d) una obtención de la 6-cloro-dibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina, realizándose que la suspensión citada en a) tiene un contenido de materiales sólidos situado en el intervalo de 10 a 60 % en masa, así como por lo menos un 90 % de las partículas del 2,2'-dihidroxibifenilo empleado tienen un tamaño de partículas de 1 a 1.000 micrómetros, así como que el tricloruro de fósforo separado por destilación fraccionada en la etapa c) y el hidrocarburo aromático se emplean de nuevo en el proceso de preparación.
- 15 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que como disolvente inerte se utiliza un hidrocarburo aromático o una mezcla de hidrocarburos.
- 20 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que la mezcla de hidrocarburos aromáticos contiene predominantemente tolueno.
4. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado por que la separación del tricloruro de fósforo en exceso y de la mezcla de hidrocarburos aromáticos se efectúa por destilación con una depresión.