

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 154**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011 PCT/EP2011/073762**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2012 WO12095253**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11807920 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2663573**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de Biphephos**

30 Prioridad:

13.01.2011 DE 102011002639

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

18.11.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KREIDLER, BURKARD;
FRIDAG, DIRK;
SCHEMMER, BERNHARD;
WECHSLER, BJOERN;
CHRISTIANSEN, ANDREA y
NEUMANN, DORIS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

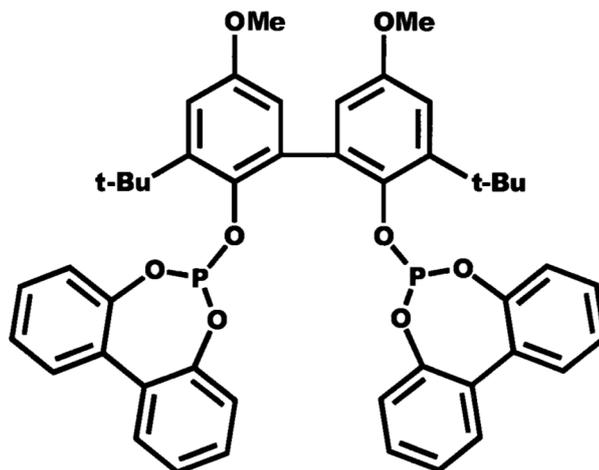
ES 2 590 154 T3

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 obtención de Biphephos

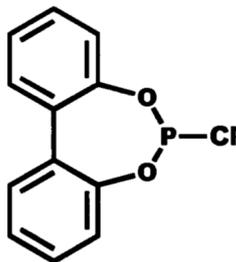
La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 6,6'-[(3,3'-di-*tert*-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bifenil-2,2'-diil)bis(oxi)]bis(dibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepina), de manera abreviada: Biphephos (véase la fórmula 1) con bajo contenido en cloro.



Fórmula 1

Biphephos es un ligando que ha encontrado empleo extendido en reacciones catalizadas con metal de transición. Biphephos se emplea, a modo de ejemplo, en la hidroaminometilación catalizada con metal de transición (E. Petricci, A. Mann, J. Salvadori, M. Taddei, *Tetrahedron Letters* 2007, 48, 8501-8504), el hidrocianado (US5449807), la hidroformilación (US4769498, CN1986055), la isomerización (US5440067) y la ciclohidrocarbonilación (US5962744) de olefinas.

Biphephos se obtiene habitualmente en 3 pasos de síntesis a partir de materiales de partida disponibles comercialmente: para la obtención del esqueleto se hace reaccionar 3-*tert*-butil-4-hidroxianisol mediante oxidación para dar el compuesto de biarilo 3,3'-*tert*-butil-2,2'-dihidroxi-5,5'-dimetoxibifenilo. Para la obtención de las alas laterales se hace reaccionar tricloruro de fósforo con 2,2'-dihidroxibifenilo, para formar 6-clorodibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina (véase fórmula 2). Finalmente se condensan conjuntamente los productos de reacción de ambos pasos citados en presencia de una base para dar Biphephos.



Fórmula 2

La aplicación más extensa de Biphephos consiste en la hidroformilación de propeno para dar *n*-butiraldehído. En este caso se hace reaccionar propeno con hidrógeno y monóxido de carbono en presencia de rodio como metal catalizador y Biphephos como ligando. Para la reacción se emplean en general reactores de presión de acero. Estos reactores son muy sensibles frente a trazas de cloruro de hidrógeno, que se puede formar a partir de iones cloruro en presencia de metales de transición e hidrógeno elemental. En presencia de iones cloro existe el riesgo de corrosión por tensosifuración, que puede tener por consecuencia una parada y revisión prematura del reactor en el caso más conveniente, o bien una rotura del reactor en el caso más desfavorable.

La entrada de iones cloruro a través de la olefina o el gas de síntesis se puede suprimir mediante pasos conocidos por el especialista (por ejemplo lechos absorbentes). En la adición de metal catalizador es recomendable emplear una especie exenta de cloro, a modo de ejemplo metilhexanoato de rodio o Rh(acac)(CO)₂.

Ya que Biphephos se forma en último término a partir de PCl_3 , se debe procurar especialmente la puesta a disposición de Biphephos lo más pobre en cloro posible. En el caso de hidroformilación de propeno, los contenidos en cloro más elevados son menos críticos, ya que a las temperaturas necesarias en tal caso se efectúa solo una degradación reducida de Biphephos. No obstante, en la hidroformilación de olefinas superiores son necesarias generalmente temperaturas más elevadas, que ocasionan una degradación acelerada de Biphephos. Esto significa que en un proceso de hidroformilación continuo se debe compensar la degradación constante de Biphephos mediante dosificación subsiguiente de Biphephos fresco. Si Biphephos contiene ahora trazas de cloruro, esto significa que se acumula cloruro paulatinamente en el reactor, ya que prácticamente no se puede descargar cloruro del reactor. Por consiguiente, con contenido en cloro creciente aumenta de manera considerable el peligro de corrosión por tensofisuración.

Por lo tanto, es importante desarrollar un proceso de obtención para Biphephos que disponga Biphephos con contenido en cloruro reducido. El contenido en cloruro se puede determinar fácilmente por vía analítica, por ejemplo mediante titración acuosa. Es suficiente la determinación del contenido en cloro total, que comprende, además de los cloruros, también cloro enlazado de otro modo. Un descenso en el contenido en cloro total es también conveniente en tanto que no se puede excluir que el cloro enlazado de otro modo deteriore el reactor. No obstante, en el dimensionado de los valores límite para cloruro total sigue siendo decisiva la fracción de cloro. Como valor límite más externo se puede considerar 5000 ppm de cloro total, el Biphephos producido debía contener menos de 4000 ppm, de modo especialmente preferente menos de 3000 ppm de cloro total. En un procedimiento desarrollado en paralelo es posible reducir adicionalmente el contenido en cloro.

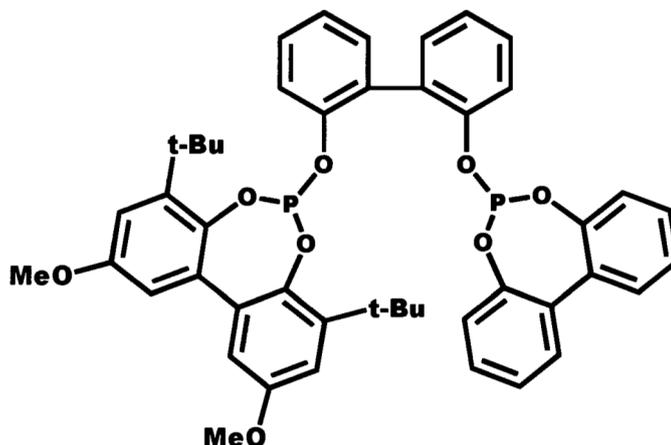
Un procedimiento apropiado para la determinación del contenido en cloro total es la combustión según Wickbold; con preparación de muestras según DIN 51408 y medida por cromatografía iónica según DIN EN ISO 10304.

En J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 2066-2068 se capturó el gas cloruro de hidrógeno producido en la reacción con trietilamina. La reacción se efectuó en tolueno, donde se produjeron tanto Biphephos, como también el producto de copulación hidrocioruro de trietilamina. Era necesaria una refrigeración a -40°C . La eliminación de hidrocioruro producido se efectuó mediante lavado con agua, filtración y recristalización a partir de acetonitrilo. En el lavado con agua se produce una disolución ácida de hidrocioruro de amina, que requiere aparatos de filtración especiales, a modo de ejemplo de Hastelloy, resistente a corrosión. Por lo demás, Biphephos es estable en agua solo con limitaciones y se puede hidrolizar, lo que explica el bajo rendimiento final, de apenas un 64 %. Cuanto mayor es una carga, tanto más largo es el tiempo de contacto con agua, y tanto más es de esperar la hidrólisis. Por lo tanto, una elaboración acuosa no es recomendable en magnitudes de carga relevantes desde el punto de vista industrial.

En el documento WO2005/063776 se solucionó el problema al emplearse un intercambiador iónico polímero como base amínica empleada. El hidrocioruro de amina es polímero en este caso, y se puede separar por filtración. El rendimiento ascendía a un 50 %. El intercambiador iónico cargado se debe reactivar a continuación en un paso de proceso separado, o bien eliminar.

En Organometallics 1996, 15, 835-847, van Rooy et al. describen la síntesis de Biphephos en tetrahidrofurano como disolvente en presencia de piridina como base. Como temperatura de reacción se debe indicar -50°C , realizable a escala industrial solo con un gasto inmenso en instalaciones y energía. No obstante, la preferencia de este procedimiento consiste en que el producto de copulación hidrocioruro de amina precipita sensiblemente, y se puede eliminar mediante filtración de la disolución que contiene Biphephos. A continuación se debe extraer el disolvente con un elevado consumo de energía. El producto se precipita mediante adición de acetonitrilo y se filtra de nuevo. El rendimiento ha mejorado considerablemente frente a ambos procedimientos anteriores, y se sitúa en un 79 %. Los inconvenientes de este procedimiento son: a) temperaturas extremadamente bajas de -50°C , que se pueden alcanzar solo con gasto energético y técnico considerable, b) destilación de THF y piridina, que requiere energía, las correspondientes condiciones técnicas, así como inversión de tiempo, c) filtración doble, que requiere mucho trabajo y capacidad de instalación.

Algunas investigaciones del solicitante mostraron además que, a temperaturas por encima de -50°C se forma compuestos isómeros de Biphephos de manera intensificada, en especial un isómero de la fórmula 3:



Fórmula 3

5 Se encuentra una mejora de este procedimiento en el documento EP0577042, donde se lleva a cabo la reacción en tolueno a -5°C . Según el documento EP0577042, en este caso precipita hidrocloreto de piridina, mientras que Biphephos permanece en disolución. A continuación se separó por destilación tolueno y se precipitó y separó por destilación Biphephos con acetonitrilo. También en este caso es necesaria una filtración doble. Además, algunas investigaciones mostraron que, según esta prescripción, se obtienen solo rendimientos muy reducidos en el intervalo porcentual a ajustar, ya que la parte predominante de Biphephos precipita en tolueno, y se separa por filtración y se desecha junto con hidrocloreto de piridina.

10 Ahora era tarea de la presente invención desarrollar un método de síntesis para Biphephos económico y sencillo de realizar desde el punto de vista técnico, en el que se produce Biphephos con bajo contenido en cloro total, de menos de 5000 ppm, y en rendimiento elevado, y en el que se puede prescindir de una elaboración acuosa.

15 Este problema se soluciona mediante un procedimiento para la obtención de Biphephos mediante reacción de 3,3'-terc-butil-2,2'-dihidroxi-5,5'-dimetoxibifenil con 6-clorodibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina, caracterizado por que la reacción se efectúa en una mezcla de disolventes que contiene acetonitrilo, conteniendo la mezcla de disolventes al menos un 40 % en peso de acetonitrilo.

20 Si en el presente caso se habla de una "mezcla de disolventes", con ello se indica una mezcla de dos o más disolventes diferentes, siendo uno de ellos acetonitrilo, como también acetonitrilo puro. En una forma preferente de ejecución del procedimiento según la invención, la mezcla de disolventes contiene preferentemente al menos un 50 % en peso, de modo más preferente al menos un 60 % en peso, de modo aún más preferente al menos un 70 % en peso, del modo más preferente al menos un 80 % en peso de acetonitrilo, referido a la cantidad de disolvente total. La reacción se puede efectuar también en acetonitrilo puro (más de un 95 a un 100 % en peso de fracción de acetonitrilo en el disolvente).

25 La mezcla de disolventes puede contener hasta un 60 % en peso, preferentemente hasta un 50 % en peso, de modo más preferente hasta un 40 % en peso, de modo aún más preferente hasta un 30 % en peso, del modo más preferente hasta un 20 % en peso, referido a la cantidad de disolvente total, de otros disolventes. Como disolventes adicionales se pueden seleccionar preferentemente los del grupo que comprende tolueno, orto-xileno, n-heptano, acetato de etilo, carbonato de propileno, o mezclas de los mismos, siendo preferentes tolueno, orto-xileno, n-heptano, acetato de etilo, o mezclas de los mismos.

30 En una forma preferente de ejecución del procedimiento según la invención, la reacción se efectúa en presencia de una base, preferentemente en presencia de piridina o n-butildimetilamina.

35 En este caso, se debe entender por "disolvente" solo las sustancias empleadas de hecho como disolvente, es decir, los componentes de la mezcla de reacción líquidos a 23°C , que no reaccionan por sí mismos con los eductos 3,3'-terc-butil-2,2'-dihidroxi-5,5'-dimetoxibifenilo y 6-clorodibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina, y el producto Biphephos. Por lo tanto, entre los disolventes cuentan, por ejemplo, especialmente acetonitrilo, tolueno, orto-xileno, n-heptano, acetato de etilo y carbonato de propileno. Por el contrario, no se deben contar entre los disolventes piridina, trietilamina y compuestos similares con función básica.

40 Como se mostró, es especialmente ventajosa la obtención de Biphephos como se ha descrito anteriormente, en especial en presencia de piridina como base y en acetonitrilo como disolvente. Con esta combinación es posible hacer reaccionar con una refrigeración de disolución salina simple, es decir, por encima de la temperatura de

5 cristalización de una mezcla eutéctica de agua y sal común, 6-clorodibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina 2 con 3,3'-terc-butil-2,2'-dihidroxi-5,5'-dimetoxibifenilo bajo formación de Biphephos, y a continuación separar el producto por filtración. Opcionalmente, para aumentar la estabilidad al almacenaje se puede lavar el producto con un disolvente inerte, como por ejemplo n-heptano. El producto obtenido se obtiene típicamente con un rendimiento de más de un 80 %, y contiene menos de 5000 ppm, preferentemente menos de 4000 ppm, y de modo especialmente preferente menos de 3000 ppm de cloruro.

10 El empleo de piridina permite temperaturas considerablemente más elevadas que en el caso de trietilamina, como en el método aplicado por Rooy et al. (vide supra). Además, hidrocioruro de piridina es extraordinariamente soluble en acetonitrilo, que se emplea como disolvente para la síntesis, y permanece en disolución, mientras que Biphephos es insoluble en acetonitrilo, y por lo tanto precipita. De este modo se puede obtener Biphephos con claramente menos de 5000 ppm, preferentemente menos de 4000 ppm, y de modo especialmente preferente menos de 3000 ppm de cloro total, referido a Biphephos aislado y desecado. En la determinación del contenido en cloro total conforme al método de combustión según Wickbold, la preparación de muestras se efectúa según DIN 51408 y la medida según DIN EN ISO 10304 (por cromatografía iónica).

15 La reacción se puede llevar a cabo ventajosamente en un intervalo de temperaturas por encima de la temperatura de cristalización de una mezcla eutéctica de agua y sal común hasta a 10°C. En una forma preferente de ejecución del procedimiento según la invención, la reacción se efectúa en un intervalo de temperaturas mayor que -10°C a 5°C.

20 Una vez efectuada la reacción se puede aislar el producto sólido formado. Esto se efectúa típicamente mediante filtración, y opcionalmente secado del producto sólido filtrado. El producto sólido filtrado – en caso dado antes de secarse – se suspende preferentemente de nuevo en un disolvente apropiado a tal efecto, opcionalmente varias veces en el mismo disolvente, o varias veces en diversos disolventes apropiados, y se filtra. Los disolventes apropiados para la suspensión son acetonitrilo, carbonato de propileno, n-heptano o hidrocarburos. De los hidrocarburos son preferentes los hidrocarburos C5-C12 y (ciclo)alcanos.

25 Para la purificación adicional se puede recrystalizar el Biphephos. En una forma preferente de ejecución del procedimiento según la invención, esto se efectúa de modo que, una vez efectuada la reacción de los eductos, y en caso dado tras aislamiento del producto sólido, este producto sólido constituido predominantemente por Biphephos se disuelve en un disolvente exento de acetonitrilo o en una mezcla de disolventes, preferentemente bajo calentamiento, se filtran componentes insolubles, preferentemente a una temperatura hasta 130°C, y el Biphephos se separa por cristalización o se precipita mediante refrigeración del disolvente o de la mezcla de disolventes. A continuación se puede aislar el Biphephos, preferentemente mediante filtración y, opcionalmente, secado del producto filtrado puro. La disolución del producto sólido, constituido predominantemente por Biphephos en un disolvente exento de acetonitrilo, o una mezcla de disolventes, se puede efectuar típicamente mediante calentamiento del disolvente, o bien de la mezcla de disolventes. A continuación se puede enfriar a temperatura ambiente o inferior.

35 El procedimiento descrito anteriormente se puede llevar a cabo de manera sencilla en comparación con los procedimientos descritos en el estado de la técnica, con gasto reducido en instalaciones, tiempo y energía. Las ventajas del procedimiento son:

- la reacción es realizable con una refrigeración de disolución salina normal,
- 40 - se puede alcanzar rendimientos elevados, de más de un 80 %,
- Biphephos se obtiene mediante recrystalización con un contenido en cloro de menos de 3000 ppm, y
- no tiene lugar una elaboración acuosa.

Ejemplos

Ejemplo 1: obtención de Biphephos

45 En un caja de manipulación con guantes se dispusieron en un matraz Schlenk de 250 ml 17,5 g (0,063 mol) de cloridita de fósforo 2, obtenida según el documento DE-A 102008043584, en 110 ml de acetonitrilo (firma Fluka). Además se prepararon 10,4 g (0,028 mol) de 3,3'-terc-butil-2,2'-dihidroxi-5,5'-dimetoxibifenilo, según el documento EP35965. Éste se disolvió en 17 ml (16,4 g, 0,204 mol) de piridina, y se introdujo en un embudo de goteo de 100 ml. Éste se colocó sobre el matraz Schlenk. La instalación se extrajo de la caja de manipulación con guantes y el matraz Schlenk se enfrió a -10°C. A continuación se añadió con dosificación lentamente, bajo agitación intensiva, la disolución de bifenol/piridina gota a gota en el intervalo de 2,5 h, precipitando un producto sólido. Tras adición completa se agitó adicionalmente durante la noche a -10°C. A continuación se filtró el producto sólido a través de

5 una frita de gas de protección G3. A continuación se suspendió el producto sólido sobre la frita bajo gas de protección en 30 ml de acetonitrilo, y seguidamente se filtró de nuevo. El producto sólido incoloro se secó durante 16 horas a 10^{-1} mbar, y a continuación se analizó. Se obtuvo 19,92 g (87,3 % de la teoría) de Biphephos. Éste contenía 2500 ppm (\pm 100 ppm) de cloro total (método de análisis: combustión según Wickbold conforme a DIN 51408 y DIN EN ISO 10304).

Ejemplo 2: obtención de Biphephos

10 Se disuelven 121 g de cloridita de fósforo 2, al 80 % en tolueno, en 530 g de acetonitrilo y se enfría a -5°C . Además se disolvieron 63 g de 3,3'-terc-butil-2,2'-dihidroxi-5,5'-dimetoxibifenilo en 101 g de piridina, y se añadieron con dosificación lentamente a la disolución de cloridita de fósforo, enfriándose la disolución de reacción constantemente a -5°C . Tras el fin de la dosificación se agitó adicionalmente 2 h. El producto precipitado se filtró a través de un embudo de filtración, en primer lugar se lavó con 80 ml de acetonitrilo, y a continuación con 100 ml de n-heptano y se secó en estufa de vacío. Se obtuvo 114 g (83 % de la teoría) de Biphephos, con un contenido en cloro total de 1500 ppm (\pm 100 ppm) (método de análisis: combustión según Wickbold conforme a DIN 51408 y DIN EN ISO 10304).

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Procedimiento para la obtención de Biphephos mediante reacción de 3,3'-terc-butil-2,2'-dihidroxi-5,5'-dimetoxibifenil con 6-clorodibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina, caracterizado por que la reacción se efectúa en una mezcla de disolventes que contiene acetonitrilo, conteniendo la mezcla de disolventes al menos un 40 % en peso de acetonitrilo.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la mezcla de disolventes contiene al menos un 50 % en peso, de modo más preferente al menos un 60 % en peso, de modo aún más preferente al menos un 70 % en peso, del modo más preferente al menos un 80 % en peso de acetonitrilo.
- 10 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la mezcla de disolventes contiene hasta un 60 % en peso, preferentemente hasta un 50 % en peso, de modo más preferente hasta un 40 % en peso, de modo aún más preferente hasta un 30 % en peso, del modo más preferente hasta un 20 % en peso de otros disolventes.
- 15 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por que el disolvente o los disolventes adicionales son seleccionados a partir del grupo que comprende tolueno, orto-xileno, n-heptano, acetato de etilo, carbonato de propileno, o mezclas de los mismos, siendo preferentes tolueno, orto-xileno, n-heptano, acetato de etilo, carbonato de propileno, o mezclas de los mismos.
- 20 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la reacción se efectúa en presencia de una base, preferentemente en presencia de piridina.
- 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la reacción se efectúa en un intervalo de temperaturas por encima de la temperatura de cristalización de una mezcla eutéctica de agua y sal común hasta a +10°C.
- 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por que la reacción se efectúa en un intervalo de temperaturas de más de -10°C a +5°C.
- 25 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que, una vez efectuada la reacción, se aísla el producto sólido formado, preferentemente mediante filtración y, opcionalmente, secado del producto sólido filtrado.
- 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que tras la filtración del producto sólido se suspende éste de nuevo en un disolvente apropiado a tal efecto, opcionalmente se suspende varias veces en el mismo disolvente o varias veces en diferentes disolventes apropiados, y se filtra, antes de secarse en caso dado.
- 30 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que, una vez efectuada la reacción, y en caso dado tras aislamiento, se disuelve el producto sólido constituido predominantemente por Biphephos en un disolvente exento de acetonitrilo o una mezcla de disolventes, se filtran componentes insolubles y se separa por cristalización o se precipita Biphephos mediante enfriamiento de disolvente o mezcla de disolventes, y a continuación se aísla, preferentemente mediante filtración y, opcionalmente, secado de Biphephos filtrado.