

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 294**

51 Int. Cl.:

C07C 45/46 (2006.01)

C07C 50/28 (2006.01)

C07C 50/30 (2006.01)

C07C 46/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2010 E 10157058 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2243764**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 1,4-quinonametidias sustituidas**

30 Prioridad:

21.04.2009 DE 102009002514

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

27.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RINKER, STEFANIE;
JAMES, PHILLIP, R.;
NEUMANN, MANFRED;
ERPELDINGER, OLIVER y
KRAUSHAAR, FRANK**

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 2 634 294 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 1,4-quinonamidas sustituidas

5 El presente invento describe un procedimiento para la preparación de 1,4-quinonamidas sustituidas según la fórmula (I) a partir de 4-hidroxibenzaldehídos disustituidos en 3,5, así como también un procedimiento para la preparación de los 4-hidroxibenzaldehídos disustituidos en 3,5 a partir de los correspondientes fenoles disustituidos en 2,6.

10 Las 1,4-quinonamidas sustituidas con 7-metoxi y 7-etoxi son conocidas en la bibliografía como importantes productos intermedios aislables para la síntesis de sustancias activas farmacéuticas. Además se pueden emplear algunas 1,4-quinonamidas para la evitación de la polimerización de monómeros olefinicamente insaturados.

15 La preparación de 2,6-di-*terc.*-butil-4-metoximetilenciclohexano-2,5-dienona o respectivamente de 2,6-di-*terc.*-butil-4-etoximetilenciclohexano-2,5-dienona la describen Inagaki y colaboradores tanto en J. Org. Chem. 2002, 67, 125-128 como también en el documento de patente europea EP 0 626 377 A1. En el presente caso se hace reaccionar una mezcla a base de 3,5-di-*terc.*-butil-4-hidroxibenzaldehído con un exceso de ortoformiato de trimetilo, metanol absoluto y xileno en presencia de cloruro de amonio como catalizador para dar el correspondiente acetal, calentando la mezcla de reacción durante algunas horas a reflujo. A continuación se lleva a cabo una destilación, se añade xileno como disolvente adicional, se enfría y luego se separa por filtración el catalizador - el cloruro de amonio -. Con el fin de conseguir la eliminación del alcohol a partir del acetal para dar la 1,4-quinonamida sustituida, en ambas publicaciones se calienta el material filtrado y de este modo se separan por destilación metanol y xileno. En este caso el producto se concentra, se separa por filtración y a continuación se recristaliza en hexano o respectivamente en una mezcla de éter de petróleo y ligroína.

25 La preparación del correspondiente acetal del 4-hidroxibenzaldehído disustituido en 3,5 por reacción con un ortoformiato y/o alcoholes la describen numerosas publicaciones:

30 Orlando describe en J. org. Chem. **1970**, 35, 3714-3717 un procedimiento para la preparación del acetal casi idéntico al de Inagaki y colaboradores en sus dos publicaciones. También en el presente caso se calienta a reflujo 3,5-di-*terc.*-butil-4-hidroxibenzaldehído con un exceso de ortoformiato de trimetilo y metanol absoluto en presencia de cloruro de amonio como catalizador, no empleándose sin embargo ningún disolvente adicional en este procedimiento. El acetal es aislado después de la filtración mediante concentración por evaporación y recristalización a partir de hexano.

35 También Roth y colaboradores describen en J. Med. Chem. 1988, 31, 122-129 un procedimiento para la preparación del acetal a partir de 4-hidroxibenzaldehídos disustituidos en 3,5, calentándose a reflujo también en el presente caso una mezcla de 3,5-diisopropil-4-hidroxibenzaldehído, ortoformiato de trimetilo, cloruro de amonio y metanol durante algunas horas. A continuación se deja enfriar la mezcla de reacción, se añade a ello una solución acuosa de hidróxido de amonio, se extrae con diclorometano, se lava y se seca la fase orgánica y se concentra ésta hasta sequedad. El deseado acetal se puede separar por cristalización entonces a partir de hexano caliente.

40 La preparación de acetales de otros 4-hidroxibenzaldehídos con ortoformiato de trimetilo y/o metanol en presencia de diferentes catalizadores se describe en numerosas publicaciones. Así, Du y colaboradores describen en Synthetic Communications 2005, 35, 2703-2708 el empleo de líquidos iónicos como catalizador. El empleo de ácido amidosulfónico como catalizador lo describen Gong y colaboradores en Synthetic Communications 2004, 34, 4243-4247. El tetrafluoroborato de litio como apropiado catalizador lo describen Hamada y colaboradores en Synlett 2004, 6, 1074-1076. Mientras que Ranu y colaboradores describen la utilización de cloruro de indio como catalizador en Adv. Synth. Catal. 2004, 346(4), 446-450. Gopinat y colaboradores describen en J. org. Chem. 2002, 67, 5842-5845 un procedimiento para la preparación del acetal en presencia de cloruro de tetrabutilamonio como catalizador. El empleo del decaborano muy tóxico como catalizador lo describen Lee y colaboradores en Tetrahedron Letters 2002, 43, 2699-2703. Un copolímero con tricloruro de galio como apropiado catalizador lo describen Ruicheng y colaboradores en J. Macromol. Sci.-Chem. 1987, A24(6), 669-679.

55 En la bibliografía se describen muchas diferentes vías, con el fin de preparar 4-hidroxibenzaldehídos sustituidos en 3,5. Unos apropiados materiales de partida son en el presente caso los correspondientes fenoles disustituidos en 2,6 o 4-metilfenoles disustituidos en 2,6. Una posibilidad para la preparación de estos 4-hidroxibenzaldehídos sustituidos en 3,5 es la formilación de los fenoles disustituidos en 2,6 en posición para con urotropina.

El documento WO 2008/029370 divulga la reacción de 2-etil-6-metilfenol y urotropina en ácido acético y agua.

60 Así Bolli y colaboradores describen en las dos publicaciones PCT WO 2006/100633 A1 y WO 2006/010544 A2 la reacción de 2-etil-6-metilfenol o respectivamente de 2,6-dietilfenol con un exceso de urotropina en presencia de ácido acético. La mezcla de reacción se calienta a reflujo después de haber separado por destilación una primera

fracción de disolvente durante tres horas, se diluye con agua y a continuación se extrae el correspondiente 4-hidroxibenzaldehído con acetato de etilo. Los rendimientos están situados en 31 % o respectivamente 40 %.

5 Unangst y colaboradores describen en J. Med. Chem. 1994, 37, 322-328 la reacción de 3,5-difenilfenol con un exceso de urotropina en presencia de ácido acético. En el presente caso se añade agua, la mezcla de reacción se calienta a reflujo y se retira un material destilado hasta que se alcanza una temperatura de 114 °C. El rendimiento está situado en 64 %.

10 Un procedimiento con un rendimiento de 81 % lo describen Roth y colaboradores en J. Med. Chem. 1988, 31, 122-129. En el presente caso se hace reaccionar 3,5-diisopropilfenol con un exceso de urotropina en presencia de ácido acético glacial y agua, retirándose también en el presente caso primeramente un material destilado, antes de que la mezcla de reacción se caliente a reflujo. Una misión del presente invento fue poner a disposición un procedimiento para la preparación de 1,4-quinonametidas sustituidas de la fórmula (I), que sea apropiado para ser aplicado a gran escala técnica y por consiguiente sea rentable y moderado para la instalación. Además de ello se deberían poder preparar no solamente las 1,4-quinonametidas sustituidas con 7-metoxi y 7-etoxi descritas en la bibliografía, sino también otras 1,4-quinonametidas sustituidas según la fórmula (I).

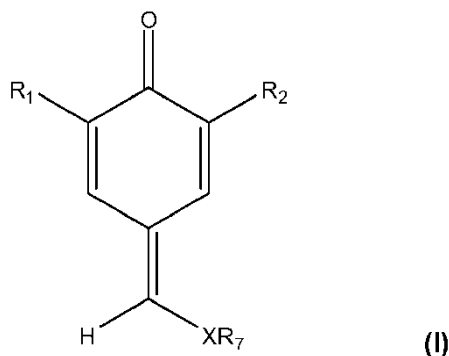
20 Sorprendentemente se encontró un procedimiento ampliamente aplicable para la preparación de 1,4-quinonametidas según la fórmula (I), que se distingue por que primeramente se forma un (tio-)acetal, partiendo de 4-hidroxibenzaldehídos de la fórmula (II), el cual se puede hacer reaccionar en otra etapa adicional por eliminación inducida térmicamente de un alcohol o tiol para dar directamente las deseadas 1,4-quinonametidas sustituidas. Con este procedimiento según el invento no solamente se pueden preparar las 1,4-quinonametidas sustituidas con 7-metoxi y 7-etoxi descritas en la bibliografía, sino que también son accesibles unos compuestos completamente nuevos.

25 En ej procedimiento según el invento se pueden emplear como catalizador para la formación de (tio-)acetales, al contrario que en el estado de la técnica, unos catalizadores baratos, no tóxicos y exentos de halógenos tales como por ejemplo ácidos sulfónicos orgánicos, ácido sulfúrico y/o sus hidrógenosulfatos. Por consiguiente es posible una preparación exenta de halógenos. Precisamente en el caso de procedimientos a gran escala técnica esto constituye una importante ventaja a causa del peligro de corrosión por fisuración bajo tensiones en el caso de emplearse halogenuros en el reactor. Fue enteramente sorprendente que también se puedan emplear unas sustancias baratas y no tóxicas, que catalizan la formación de acetales, en contra de lo cual el estado de la técnica, aparte de compuestos halogenados, solamente propone como catalizador unos compuestos caros, tóxicos y/o activos en CMR, tales como el decaborano.

35 Además se puede disminuir la proporción del catalizador en comparación con el procedimiento según el estado de la técnica, subiendo el grado de conversión ligeramente de modo sorprendente y no disminuyendo como eventualmente se espera. Además de ello, al contrario que en muchos procedimientos del estado de la técnica, se puede disminuir la proporción del caro educto ortoformiato, alcanzándose unos grados de conversión constantes superiores a 90 %. Puesto que el procedimiento según el invento se puede contentar en la primera etapa del procedimiento sin ningún disolvente adicional, se puede mejorar manifiestamente el rendimiento de espacio y tiempo.

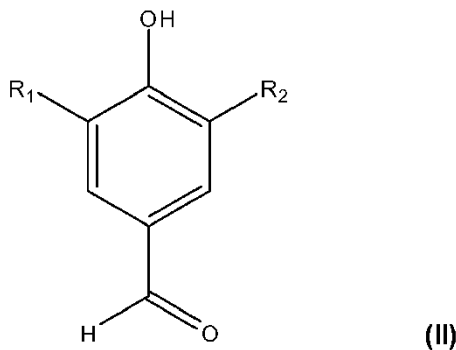
45 En el procedimiento según el invento se emplean como educto 4-hidroxibenzaldehídos disustituídos en 3,5 de la fórmula (II), en el marco de este invento se pudo mejorar también la etapa de procedimiento previamente dispuesta de preparación del 4-hidroxibenzaldehído disustituído en 3,5 a partir del fenol disustituído en 2,6. Así se mostró de manera enteramente sorprendente, que se pueden conseguir rendimientos situados por encima de 80 % tanto por la modificación del orden de sucesión de las adiciones dosificadas como también por el empleo de una temperatura de reacción situada por debajo de la temperatura de reflujo. Además era sorprendente que la cantidad molar de urotropina referida al fenol disustituído en 2,6 empleado se pudiera disminuir hasta por debajo de 1 : 1, sin tener que aceptar mermas en el rendimiento.

50 Es objeto del invento por consiguiente un procedimiento para la preparación de 1,4-quinonametidas sustituidas de la fórmula (I)



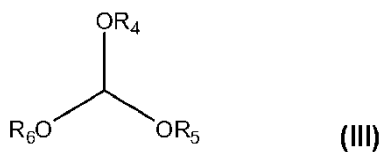
con $R_1, R_2 =$ independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo de (C₁-C₁₅),
 5 $R_7 =$ cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos sustituidos o no
 sustituidos,
 $X =$ alquilo de (C₁-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos
 sustituidos o no sustituidos, y
 O, S,

10 que está caracterizado por que se hacen reaccionar 4-hidroxibenzaldehídos disustituidos en 3,5 de la fórmula (II)



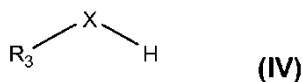
15 teniendo R_1 y R_2 los mismos significados que en la fórmula (I),

con ortoformiatos de la fórmula (III)



20 con $R_4, R_5, R_6 =$ independientemente uno de otro alquilo de (C₁-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o arilo de (C₆-
 C₁₄), estando éstos sustituidos o no sustituidos,

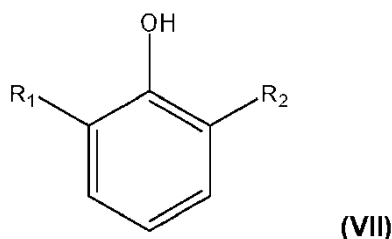
y con alcoholes y/o tioalcoholes de la fórmula (IV)



con $R_3 =$ alquilo de (C₁-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos sustituidos o
 no sustituidos, y
 30 $X =$ O, S,

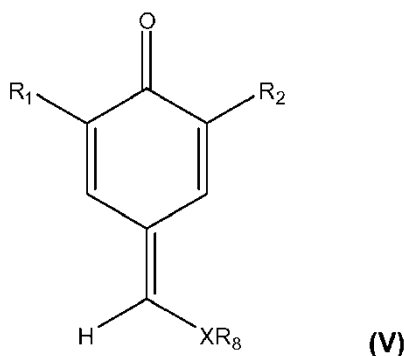
en presencia de un catalizador, escogido entre ácidos sulfónicos orgánicos libres o unidos a una fase sólida, ácido
 sulfúrico, hidrógenosulfatos, ácidos fosforados orgánicos o inorgánicos, sus sales dihidrogenadas e hidrogenadas,
 así como ácido nítrico fumante y/o ácido bórico, para dar el correspondiente acetal y a continuación se efectúa una
 eliminación del alcohol o tiol a partir del correspondiente acetal para dar la 1,4-quinonametida sustituida de la
 35 fórmula (I). Otro objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación del 4-hidroxibenzaldehído

disustituido en 3,5 de la fórmula (II), que se distingue por el hecho de que hacen reaccionar fenoles disustituidos en 2,6 según la fórmula (VII)

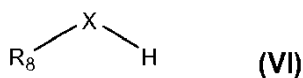


5
 teniendo R₁ y R₂ los mismos significados que en la fórmula (I),
 con urotropina en una mezcla de disolventes que se compone de ácido acético glacial y agua a unas temperaturas
 que durante todo el período de tiempo de reacción están situadas por lo menos 2°C por debajo de la temperatura de
 10 reflujo, y la relación molar del fenol disustituido en 2,6 a la urotropina es de 1 : 1 hasta 1 : 0,8.

Es asimismo objeto del presente invento un procedimiento para la preparación de 1,4-quinonametidas sustituidas de
 la fórmula (V)



15
 con R₁, R₂ = independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo de (C₁-C₁₅), cicloalquilo de
 (C₃-C₁₅) o arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos sustituidos o sin sustituir,
 R₈ = alquilo de (C₃-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos sustituidos o
 20 sin sustituir, y
 X = O, S,
 que está caracterizado por que una 1,4-quinonametida sustituida de la fórmula (I) con R₇ = un grupo alquilo de (C₁-
 C₂) sin sustituir y X = O, teniendo R₁ y R₂ los mismos significados que en la fórmula (V), se hace reaccionar en
 presencia de un alcohol o respectivamente tioalcohol de la fórmula (VI)



25
 con R₈ = alquilo de (C₃-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos
 sustituidos o sin sustituir, y
 30 X = O, S.

35
 Para la formación de acetales en el procedimiento según el invento para la preparación de 1,4-quinonametidas
 sustituidas de la fórmula (I) se emplean como educto preferiblemente 4-hidroxibenzaldehídos disustituidos en 3,5 de
 la fórmula (II), que tienen grupos alquilo de (C₁-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) y/o arilo de (C₆-C₁₄) como sustituyentes
 R₁ y R₂, de manera preferida los 4-hidroxibenzaldehídos disustituidos en 3,5 empleados tienen grupos alquilo de (C₁-
 C₄) y/o cicloalquilo de (C₃-C₁₅) como sustituyentes R₁ y R₂. De manera especialmente preferida se emplean 4-
 hidroxibenzaldehídos disustituidos en 3,5 con grupos alquilo de (C₁-C₄), de manera muy especialmente preferida con
 grupos alquilo de (C₃-C₄) ramificados, tales como terc.-butilo o *iso*-propilo, utilizado como sustituyentes R₁ y R₂.

40
 Particularmente, los 4-hidroxibenzaldehídos disustituidos en 3,5 empleados tienen como sustituyentes R₁ y R₂ unos
 grupos sin sustituir.

En el sentido del invento, se entienden como sustituyentes unos grupos escogidos entre -COOR, - OH, -OR,
 halógeno, -NR₂, =O y -CO-NR₂, siendo R = hidrógeno, alquilo de (C₁-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) y/o arilo de (C₆-
 C₁₄), que a su vez pueden estar sustituidos con por lo menos uno de estos sustituyentes.

- 5 Como otro educto se emplean para la formación de acetales en el procedimiento según el invento, unos ortoformiatos de la fórmula (III), siendo los sustituyentes R_4 , R_5 y R_6 preferiblemente grupos alquilo de (C_1 - C_{15}) o cicloalquilo de (C_3 - C_{15}) y de manera preferida grupos alquilo de (C_1 - C_4). De manera especialmente preferida estos sustituyentes R_4 , R_5 y R_6 están sin sustituir. En una forma de realización especialmente preferida del procedimiento según el invento, se emplean unos ortoformiatos, que como sustituyentes R_4 , R_5 y R_6 tienen grupos alquilo de (C_1 - C_2). Muy especialmente se emplean unos ortoformiatos, todos cuyos sustituyentes R_4 , R_5 y R_6 son idénticos. Particularmente se emplea en el procedimiento según el invento ortoformiato de trimetilo.
- 10 Junto a los 4-hidroxibenzaldehídos disustituídos en 3,5 y a los ortoformiatos se emplean, para la formación de acetales del procedimiento según el invento, también alcoholes y/o tioalcoholes de la fórmula (IV), estando el sustituyente R_3 preferiblemente sin sustituir. De manera preferida el sustituyente R_3 es un grupo alquilo de (C_1 - C_{15}) o cicloalquilo de (C_3 - C_{15}) y de manera especialmente preferida es un grupo alquilo de (C_1 - C_4).
- 15 En una forma de realización especialmente preferida de procedimiento según el invento se emplean alcoholes, de manera especialmente preferida se emplean unos alcoholes con un grupo fenilo o alquilo de (C_1 - C_{15}) y de manera muy especialmente preferida con un grupo alquilo de (C_1 - C_4) como sustituyente R_3 . Particularmente se emplea metanol o etanol en el procedimiento según el invento.
- 20 En el procedimiento según el invento se emplean preferiblemente ortoformiatos y alcoholes y/o tioalcoholes, siendo los sustituyentes R_4 , R_5 y R_6 del ortoformiato idénticos al sustituyente R_3 del alcohol y/o tioalcohol.
- 25 Si son diferentes los sustituyentes R_3 y R_4 , R_5 y R_6 , entonces pueden resultar mezclas de diferentes 1,4-quinonametidas sustituidas. En el caso del empleo de un tioalcohol se forma predominantemente la quinonametida con $X = S$ y $R_7 = R_3$ del tioalcohol. Por el contrario, en el caso del empleo de ortoformiatos y (tio-)alcoholes con diferentes sustituyentes R_3 y R_4 , R_5 y R_6 se forma preferiblemente la 1,4-quinonametida correspondientemente sustituida según la fórmula (I) del (tio-)alcohol más volátil.
- 30 Como catalizador se emplean en el procedimiento según el invento preferiblemente ácidos sulfónicos orgánicos libres o unidos a una fase sólida, ácido sulfúrico, hidrógenosulfatos, ácidos fosforados orgánicos o inorgánicos, sus sales dihidrogenadas e hidrogenadas, así como ácido nítrico fumante y/o ácido bórico, de manera preferida se emplean ácidos sulfónicos orgánicos libres o unidos a una fase sólida, ácido sulfúrico y/o hidrógenosulfatos y de manera especialmente preferida se emplean ácidos alquilbencenosulfónicos, unos polímeros que tienen grupos de
- 35 ácidos sulfónicos, o hidrógenosulfatos de los metales alcalinos y alcalino-térreos. De manera muy especialmente preferida se emplean como catalizadores hidrógenosulfatos de los metales alcalinos y alcalino-térreos, particularmente hidrógenosulfato de potasio o hidrógenosulfato de sodio.
- 40 Como ácidos sulfónicos orgánicos se pueden emplear ácidos alquilbencenosulfónicos, tales como por ejemplo ácido p-toluenosulfónico o ácido dodecibencenosulfónico, o unos polímeros que tienen grupos de ácidos sulfónicos.
- 45 El empleo de materiales sólidos como catalizador tiene la ventaja, de que este catalizador se puede separar de la mezcla de reacción de una manera sencilla, por ejemplo mediante una filtración. En comparación con el procedimiento con cloruro de amonio - según el estado de la técnica - el procedimiento según el invento hace posible un producto a gran escala técnica sin halógenos y por consiguiente no necesita una costosa protección
- 50 contra la corrosión de las piezas componentes de la instalación. Además, en el caso de los catalizadores empleados en el procedimiento según el invento se trata de ácidos baratos, exentos de halógenos y no tóxicos.
- La relación molar del 4-hidroxibenzaldehído disustituído en 3,5 de la fórmula (II) al catalizador es en el procedimiento según el invento preferiblemente de 1 : 0,0002 hasta 1 : 0,5, de manera preferida de 1 : 0,0005 hasta 1 : 0,2, de manera especialmente preferida de 1 : 0,001 hasta 1 : 0,1 y de manera muy especialmente preferida de 1 : 0,005 hasta 1 : 0,05.
- 55 El procedimiento según el invento se distingue por el hecho de que la relación molar del 4-hidroxibenzaldehído disustituído en 3,5 al ortoformiato es preferiblemente de 1 : 0,5 hasta 1 : 10, de manera preferida la relación es de 1 : 0,9 hasta 1 : 5 y de manera especialmente preferida es de 1 : 1 hasta 1 : 2. Mediante la disminución de la cantidad del ortoformiato relativamente caro se pueden disminuir los costos de funcionamiento de una instalación a gran escala técnica, sin que con ello se mermen los grados de conversión.
- 60 La formación de acetales se puede llevar a cabo en el procedimiento según el invento tanto con un disolvente adicional (A) como también sin ningún disolvente adicional. Como disolvente adicional (A) son apropiados unos disolventes, que son inertes en comparación con los eductos empleados 4-hidroxibenzaldehído, alcohol, tiol y ortoformiato, así como en comparación con el (tio-)acetal, de manera preferida se emplean disolventes aromáticos, tales como tolueno, etilbenceno y/o xilenos.
- 65 En una forma de realización especialmente preferida del procedimiento según el invento, la reacción del 4-

hidroxibenzaldehído para dar el (tio-)acetal se efectúa en ausencia de un disolvente adicional (A). De este modo se puede mejorar el rendimiento de espacio y tiempo del procedimiento según el invento.

5 La reacción del 4-hidroxibenzaldehído para dar el (tio-)acetal se efectúa en el procedimiento según el invento preferiblemente por calentamiento a reflujo durante algunos minutos hasta varias horas, de manera preferida durante 0,5 hasta 10 horas y de manera especialmente preferida durante 1 hasta 5 horas.

10 La reacción del 4-hidroxibenzaldehído disustituido en 3,5 para dar el correspondiente (tio-)acetal se puede llevar a cabo a diferentes presiones, preferiblemente esta etapa del procedimiento se efectúa a la presión atmosférica. En el caso del empleo de algunos tioalcoholes, a causa de sus bajos puntos de ebullición es recomendable trabajar bajo presión.

15 El resultante (tio-)acetal se puede aislar en el procedimiento según el invento mediante las usuales etapas de aislamiento, tales como las de concentración, extracción, filtración, cristalización de la solución, etc. Preferiblemente el (tio-)acetal no se aísla antes de la eliminación del alcohol, sin que se haga reaccionar directamente a partir de la solución para dar el deseado producto - la 1,4-quinonametida sustituida según la fórmula (I) -.

20 En el procedimiento según el invento antes de la eliminación del (tio-)alcohol a partir del (tio-)acetal deberían eliminarse - preferiblemente por destilación - el ortoformiato en exceso y el alcohol o respectivamente tioalcohol. En el caso en que no se deba aislar el (tio-)acetal, es recomendable, antes de esta separación por destilación de ortoformiato y del alcohol o respectivamente tioalcohol, añadir un disolvente adicional (B). Con ello se puede conseguir, que el (tio-)acetal también permanezca en disolución después de la separación por destilación del ortoformiato y del alcohol o respectivamente tioalcohol.

25 Como disolvente adicional (B) son apropiados unos disolventes, que tienen un punto de ebullición más alto que el del alcohol y/o tioalcohol empleado y son inertes en comparación con el del (tio-)acetal y el de la 1,4-quinonametida sustituida empleado/a. El punto de ebullición del disolvente (B) empleado debería ser por lo menos de 100°C, de manera preferida de 110°C hasta 250°C. Además este disolvente (B) debería estar en situación de mantener en disolución al acetal formado. Particularmente, se emplean en el procedimiento según el invento unos disolventes aromáticos, tales como por ejemplo tolueno, etilbenceno, o-, m- o p-xileno, y mezclas de este y otros disolventes aromáticos. Se pueden emplear como disolvente (B) adicional también mezclas de hidrocarburos aromáticos con un intervalo de puntos de ebullición correspondientemente definido.

35 Esta separación mediante destilación del ortoformiato en exceso y del alcohol o respectivamente tioalcohol en exceso se lleva a cabo preferiblemente durante tanto tiempo hasta que la mezcla de reacción haya alcanzado el punto de ebullición disolvente (B) adicional. Esta separación puede efectuarse tanto por debajo de la presión atmosférica como también bajo presión reducida.

40 En el procedimiento según el invento debería separarse el catalizador, por ejemplo mediante procedimientos mecánicos de separación, asimismo antes de la eliminación térmica del (tio-)alcohol a partir del (tio-)acetal. Este procedimiento es apropiado sobre todo en el caso de unos catalizadores que se presentan como un material sólido. Apropriados procedimientos mecánicos de separación son en el presente caso una filtración, una sedimentación o una centrifugación con una subsiguiente decantación. Particularmente en el caso de unos catalizadores, que se presentan como un material sólido, se recomienda eliminar éste antes de la eliminación térmica del (tio-)alcohol a partir del (tio-)acetal, para que la columna no sea impurificada por aportaciones de materiales sólidos.

45 En el caso del empleo de un catalizador líquido o para vestigios no separados de catalizadores sólidos éstos son neutralizados preferiblemente con una base. De manera especialmente preferida se emplean para esto aminas no nucleófilas o impedidas estéricamente así como sales inorgánicas, tales como por ejemplo carbonatos. No es indispensablemente necesaria una separación del producto de neutralización.

50 El orden de sucesión de la separación o neutralización del catalizador, la adición de un disolvente (B) y la eliminación del (tio-)alcohol en exceso y del ortoformiato en exceso se puede variar arbitrariamente, según las necesidades, dependiendo del catalizador, del (tio-)alcohol y del ortoformiato empleados, sin mermas en la conversión química.

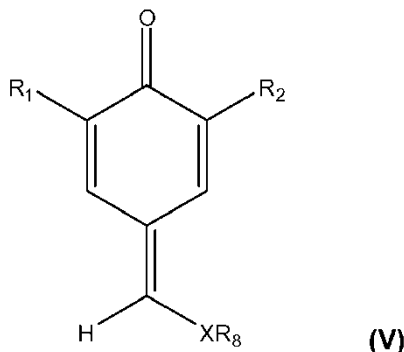
55 Con el fin de llevar a cabo la eliminación del (tio-)alcohol a partir del (tio-)acetal, la mezcla de reacción que contiene acetales del procedimiento según el invento, se calienta, preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente (B), de manera preferida por lo menos a 100°C, de manera especialmente preferida a 110 hasta 250°C, siendo eliminado a partir de la mezcla de reacción el (tio-)alcohol que se libera, de manera preferida inmediatamente después de su formación, mediante métodos químicos y/o físicos. El (tio-)alcohol eliminado por inducción térmica se puede eliminar a partir de la mezcla de reacción mediante métodos usuales. Así, el alcohol que se libera se puede combinar químicamente mediante la adición de apropiados reactivos, tales como por ejemplo anhídridos. Sin embargo también se pueden concebir métodos físicos, tales como por ejemplo el empleo de un tamiz molecular en el caso de (tio-)alcoholes de cadena corta.

En el procedimiento según el invento la separación del (tio-)alcohol que se libera se efectúa preferiblemente mediante destilación. En el presente caso la mezcla de reacción que contiene acetales se calienta por lo menos a 100°C, de manera preferida a 110 hasta 250°C, añadiéndose dosificadamente de manera continua un disolvente (C) adicional, mientras que al mismo tiempo se eliminan el alcohol y/o tioalcohol que se liberan junto con el disolvente (C) adicional a partir de la mezcla de reacción. De manera especialmente preferida, en el presente caso se añade dosificadamente a la mezcla de reacción tanta cantidad del disolvente (C) adicional, como la que se separa por destilación de un material destilado, que se compone ampliamente del (tio-)alcohol y de los disolventes (A, B y C). El disolvente (C) adicional sirve en el presente caso para poder eliminar más fácilmente el alcohol y/o tioalcohol en exceso a partir de la mezcla de reacción y por consiguiente conseguir la eliminación del (tio-)alcohol a partir del (tio-)acetal. Se puede concebir también la eliminación del alcohol a más bajas temperaturas y una simultánea reducción de la presión. Esta etapa de procedimiento tiene, junto al desplazamiento del equilibrio en favor de la 1,4-quinonametida sustituida según la fórmula (I), también la ventaja de que se eliminan trazas de agua asimismo a partir de la mezcla de reacción y por consiguiente se puede reprimir ampliamente la retroreacción de la 1,4-quinonametida sustituida para dar el 4-hidroxibenzaldehído.

Como disolvente (C) adicional son apropiados también en el presente caso unos disolventes, que tienen un punto de ebullición de por lo menos 100°C, de manera preferida de 110°C hasta 250°C, y son inertes frente al (tio-)acetal y a la 1,4-quinonametida sustituida según la fórmula (I). Particularmente se emplean en el procedimiento según el invento unos disolventes aromáticos, tales como por ejemplo tolueno, etilbenceno, o-, m- o p-xileno, y mezclas de estos disolventes aromáticos. Se pueden emplear como disolvente adicional (C) también mezclas de hidrocarburos aromáticos con un intervalo de puntos de ebullición correspondientemente definido. En una forma de realización muy especialmente preferida del procedimiento según el invento, los disolventes (A), (B) y (C) son idénticos.

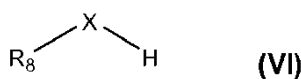
En otra forma de realización del procedimiento según el invento se emplean dos diferentes disolventes, teniendo entonces el disolvente (C) preferiblemente un punto de ebullición más alto que el del disolvente (B). Esto es ventajoso entonces en el caso de que la 1,4-quinonametida sustituida deba de presentarse a su ulterior utilización en un disolvente, que es menos apropiado para la destilación del ortoformiato en exceso y del alcohol o respectivamente tioalcohol en exceso.

Para la preparación de 1,4-quinonametidas sustituidas de la fórmula (V)



con $R_1, R_2 =$ independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo de (C₁-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos sustituidos o sin sustituir,
 $R_8 =$ alquilo de (C₃-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos sustituidos o sin sustituir, y
 $X =$ O, S,

la 1,4-quinonametida sustituida de la fórmula (I) - preferiblemente formada mediante el procedimiento según el invento - con $R_7 =$ un grupo alquilo de (C₁-C₂) sin sustituir y $X = O$, teniendo R_1 y R_2 los mismos significados que en la fórmula (V), se puede hacer reaccionar en presencia de un alcohol o respectivamente tioalcohol de la fórmula (VI)



con $R_8 =$ alquilo de (C₃-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos sustituidos o sin sustituir, y
 $X =$ O, S.

En el presente caso la mezcla de reacción, que se compone de la 1,4-quinonametida sustituida de la fórmula (I) con

R₇ = un grupo alquilo de (C₁-C₂) sin sustituir y X = O, teniendo R₁ y R₂ los mismos significados que en la fórmula (V), y del (tio-)alcohol de la fórmula (VI) del procedimiento según el invento, se calienta preferiblemente a la temperatura del correspondiente disolvente, de manera preferida a por lo menos 100°C, de manera especialmente preferida a 110 hasta 250°C, eliminándose el metanol y/o el etanol inmediatamente mediante métodos químicos y/o físicos a partir de la mezcla de reacción. El metanol y/o el etanol eliminados mediante inducción térmica se pueden eliminar mediante métodos usuales a partir de la mezcla de reacción. Así, el metanol y/o el etanol que se liberan se pueden combinar químicamente mediante la adición de apropiados reactivos, tales como por ejemplo anhídridos. Sin embargo también se pueden concebir métodos físicos, tales como por ejemplo el empleo de un tamiz molecular.

En el procedimiento según el invento esta separación del metanol y/o del etanol que se liberan se efectúa preferiblemente mediante destilación. En el presente caso la mezcla de reacción se calienta por lo menos a 100°C, de manera preferida a 110 hasta 250°C, añadiéndose dosificadamente de manera continua un disolvente (D) adicional, mientras que al mismo tiempo se eliminan el metanol y/o el etanol que se liberan junto con el disolvente (D) adicional a partir de la mezcla de reacción. De manera especialmente preferida, se añade dosificadamente a la mezcla de reacción tanta cantidad del disolvente (D) adicional, como la que se separa por destilación de metanol y/o etanol y disolventes.

Como disolvente (D) adicional son apropiados también en el presente caso unos disolventes, que tienen un punto de ebullición de por lo menos 100°C, de manera preferida de 110°C hasta 250°C, y son inertes frente a los participantes en la reacción así como también frente al producto deseado. Particularmente se emplean en el procedimiento según el invento unos disolventes aromáticos, tales como por ejemplo tolueno, etilbenceno, o-, m- o p-xileno, y una mezcla de estos disolventes aromáticos. Se pueden emplear como disolvente adicional (D) también mezclas de hidrocarburos aromáticos con un intervalo de puntos de ebullición correspondientemente definido. En una forma de realización muy especialmente preferida del procedimiento según el invento, los disolventes (A), (B), (C) y (D) son idénticos.

De este modo son fácilmente accesibles unas 1,4-quinonametidas sustituidas según la fórmula (V) con un sustituyente R₈, que tiene más de dos átomos de carbono. Esta variante del procedimiento según el invento tiene como ventaja que a partir de un único producto intermedio, la 1,4-quinonametida sustituida de la fórmula (I) con R₇ = un grupo alquilo de (C₁-C₂) sin sustituir y X = O, se pueden preparar un gran número de derivados, diferenciándose los procedimientos de preparación individuales solamente en la última etapa del procedimiento. Esto tiene, particularmente en la investigación de sustancias activas farmacéuticas, un interés especial.

Según sea el otro uso, la solución de quinonametida obtenida de esta manera mediante el procedimiento según el invento se puede utilizar directamente de modo ulterior. Para el caso de que la solución de quinonametida no se pueda emplear directamente, la 1,4-quinonametida sustituida se puede aislar por enfriamiento de la mezcla de productos, cristalización y separación del producto, por ejemplo por recristalización. También puede ser útil eliminar por completo el disolvente para el proceso de cristalización, e intercambiarlo por un disolvente, en el que la 1,4-quinonametida sustituida tenga una solubilidad más pequeña. De este modo se puede simplificar o acelerar el proceso de cristalización. La 1,4-quinonametida sustituida se puede recuperar también mediante una eliminación completa o parcial del disolvente.

El 4-hidroxibenzaldehído disustituido en 3,5 de la fórmula (II) empleado en el procedimiento según el invento se puede preparar tanto partiendo del fenol disustituido en 2,6 como también partiendo del 4-metilfenol disustituido en 2,6 según numerosos procedimientos según el estado de la técnica. Como especialmente apropiado se ha manifestado un procedimiento, que se distingue por el hecho de que un fenol disustituido en 2,6 según la fórmula (VII) se hace reaccionar con urotropina en una mezcla de disolvente que se compone de ácido acético glacial y agua a unas temperaturas, que durante todo el período de tiempo de la reacción están situadas por lo menos 2°C por debajo de la temperatura de reflujo.

Como eductos se emplean, para el procedimiento según el invento para la preparación del 4-hidroxibenzaldehído disustituido en 3,5, preferiblemente un fenol disustituido en 2,6 o mezclas de tales compuestos, correspondiendo los sustituyentes que se encuentran en las posiciones 2 y 6 a los sustituyentes R₁ y R₂ en la fórmula (II).

De manera preferida, se emplean unos fenoles disustituidos en 2,6, que tienen grupos alquilo de (C₁-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) y/o arilo de (C₆-C₁₄), de manera especialmente preferida grupos alquilo de (C₁-C₄) y/o cicloalquilo de (C₃-C₁₅) como sustituyentes R₁ y R₂. De manera muy especialmente preferida se emplean unos fenoles disustituidos en 2,6 con grupos alquilo de (C₁-C₄) como sustituyentes R₁ y R₂. En una forma de realización especialmente preferida del procedimiento según el invento se emplean unos fenoles disustituidos en 2,6, que tienen grupos alquilo de (C₃-C₄) ramificados, tales como grupos *terc.*-butilo o *iso*-propilo.

Particularmente, los fenoles disustituidos en 2,6 empleados tienen grupos sin sustituir como sustituyentes R₁ y R₂.

Este procedimiento según el invento se distingue asimismo por su exención de halógenos, puesto que preferiblemente no se emplean compuestos halogenados.

El procedimiento según el invento se distingue por el hecho de que la relación molar de los fenoles disustituidos en 2,6 a la urotropina es preferiblemente menor o igual que 1 : 1, se prefiere un procedimiento en el que esta relación molar es de 1 :1 hasta 1 : 0,8.

5 La relación cuantitativa de ácido acético glacial agua se escoge en este procedimiento según el invento preferiblemente de manera tal que se puede ajustar una temperatura de reacción de 115°C +/- 10 °C, sin que se tenga que separar agua por destilación.

10 De esta manera puede suprimirse una etapa de procedimiento mencionada frecuentemente en el estado de la técnica con lo que el procedimiento según el invento se puede realizar de modo más efectivo. De manera preferida se ajusta en el procedimiento según el invento una relación molar de ácido acético a agua de 1:1 hasta 20:1, de manera especialmente preferida de 1,1 :1 hasta 10 : 1 y de manera muy especialmente preferida de 1,2 : 1 hasta 5 : 1.

15 La adición conjunta del fenol disustituido en 2,6, del ácido acético glacial, del agua y de la urotropina se puede efectuar en cualquier orden de sucesión arbitrario. Preferiblemente, el fenol disustituido en 2,6 se disuelve en ácido acético glacial, Se añaden la urotropina y finalmente el agua. También, la mezcladura de los componentes se puede efectuar o bien a la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas.

20 La reacción del fenol disustituido en 2,6 para dar el 4-hidroxibenzaldehído disustituido en 3,5 se efectúa en este procedimiento según el invento durante todo el período de tiempo de reacción preferiblemente a una temperatura situada unos pocos grados por debajo de la temperatura de reflujo, preferiblemente la temperatura de reacción está situada por lo menos 2°C, de manera preferida por lo menos 3°C y de manera especialmente preferida 5°C por debajo de la temperatura de reflujo. Esto tiene la ventaja de que la temperatura de reacción es suficiente para una reacción casi completa del fenol disustituido en 2,6 para dar el 4-hidroxibenzaldehído disustituido en 3,5, por otro lado la temperatura no es suficiente para llevar a reflujo la mezcla de reacción y de esta manera con el producto que se reúne preferiblemente junto a la superficie, que con frecuencia se presenta como un material sólido, es posible ensuciar o incluso bloquear la columna. Particularmente en el caso de un procedimiento a gran escala técnica esto constituye un efecto indeseado. Además se ha mostrado, que mediante un procedimiento, que trabaja con una temperatura de reacción situada por debajo de la temperatura de reflujo, también se puede mejorar la pureza de la 1,4-quinonametida sustituida. En una forma de realización especialmente preferida de este procedimiento según el invento, la mezcla de reacción se calienta durante todo el período de tiempo de reacción a una temperatura de 115°C +/- 10°C. La temperatura de reacción está situada durante todo el período de tiempo de reacción preferiblemente no más baja que 10°C por debajo de la temperatura de reflujo.

35 En el marco de este invento se entiende por "todo el período de tiempo de reacción" el intervalo de tiempo, en el que se alcanza y mantiene la deseada temperatura de reacción para la reacción del fenol disustituido en 2,6 con la urotropina. Las fases de calentamiento y enfriamiento no pertenecen en el marco de este invento a todo el período de tiempo de reacción, aún cuando en estas fases se pueden observar ya o todavía reacciones del fenol disustituido en 2,6.

40 Preferiblemente, la mezcla de reacción en el caso de la reacción del fenol disustituido en 2,6 y de la urotropina en este procedimiento según el invento se calienta durante 1 hasta 10 horas, de manera preferida durante 2 hasta 7 horas y de manera especialmente preferida durante 3 hasta 6 horas a la deseada temperatura de reacción.

45 A causa de los diferentes sustituyentes en las posiciones R₁ y R₂ la solubilidad o respectivamente el punto de fusión de los 4-hidroxibenzaldehídos disustituidos en 3,5 pueden ser muy diferentes. Dependiendo del cuadro de sustituciones del 4-hidroxibenzaldehído se pueden emplear en este procedimiento según el invento diferentes métodos para el aislamiento del 4-hidroxibenzaldehído disustituido en 3,5.

- 50
- (A) Separar por filtración el material sólido precipitado, pudiéndose aportar, después de la filtración, el material filtrado obtenido a otra reacción de fenoles disustituidos en 2,6 para dar el 4-hidroxibenzaldehído disustituido en 3,5.
 - 55 (B) Añadir agua, para precipitar de esta manera el 4-hidroxibenzaldehído disustituido en 3,5, efectuándose el tratamiento ulterior según (A).
 - (C) Extraer con un apropiado disolvente, a continuación lavar el extracto con agua y eliminar el disolvente por destilación. Como disolvente se pueden emplear en el presente caso unos disolventes, que no son o no son bien miscibles con agua, de manera preferida se emplean para esto unos disolventes aromáticos, tales como tolueno, etilbenceno, xilenos, o mezclas de estos disolventes mencionados.
 - 60 (D) Separar por destilación ácido acético y agua, pudiéndose lavar con agua a continuación el residuo que se compone predominantemente del 4-hidroxibenzaldehído disustituido en 3,5, para eliminar asimismo las sales que han resultado en la reacción.

Los siguientes Ejemplos deben explicar con más detalle el procedimiento según el invento, sin que el invento tenga que ser restringido por esta forma de realización.

Ejemplos 1-4:

7 g (30 mmol) de 3,5-di-*terc.*-butil-4-hidroxibenzaldehído se disponen previamente en un matraz de reacción y se reúnen con una mezcla que se compone de 14,5 ml de metanol y 14,2 g de ortoformiato de trimetilo. A continuación se añaden 5 mmol del catalizador según la Tabla 1. La mezcla de reacción se calienta a reflujo mediando agitación. Después de tres horas la mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se determina el grado de conversión del aldehído mediante cromatografía de gases. Los grados de conversión del aldehído en dependencia del catalizador empleado los muestra la Tabla 1.

Tabla 1:

Ejemplo	Catalizador	Grado de conversión del aldehído (en g de C-%)
VB 1	Cloruro de amonio	98,6
1	Ácido p-toluenosulfónico	95,0
2	Ácido sulfúrico	91,1
3	Hidrógenosulfato de potasio	99,4
4	Poliestireno sulfonado (Lewatit® K2649)	98,6
VB: Ejemplo comparativo		

Los Ejemplos 1 hasta 4 muestran que especialmente unos ácidos sulfónicos orgánicos así como también ácido sulfúrico así como sus hidrógeno-sales, son apropiados catalizadores para el procedimiento según el invento. Los grados de conversión del aldehído se sitúan en todos los Ejemplos por encima de 90%. En el caso del Ejemplo 4 el grado de conversión está situado en el mismo orden de magnitud que en el caso de un catalizador según el estado de la técnica (VB1), En el caso del Ejemplo 3, el grado de conversión está situado incluso en un valor más alto.

Ejemplos 3 - 6:

La realización de los ensayos es la misma que ya se ha descrito en los Ejemplos 1-4, pero ahora el catalizador así como también la cantidad del catalizador varían correspondientemente a la Tabla 2.

Tabla 2:

Ejemplo	Catalizador	Cantidad de catalizador (en mmol)	Relación molar de aldehído zu catalizador	Grado de conversión del aldehído (en g de C %)
VB 1	NH ₄ Cl	5 mmol	1 : 0,17	98,6
VB 2	NH ₄ Cl	2,5 mmol	1 : 0,08	97,4
3	KHSO ₄	5 mmol	1 : 0,17	99,4
5	KHSO ₄	1,1 mmol	1 : 0,04	99,6
6	KHSO ₄	0,4 mmol	1 : 0,01	99,9
VB: Ejemplo comparativo				

Los Ejemplos 3, 5 y 6 muestran manifiestamente que mediante una disminución de la cantidad molar de catalizador en el procedimiento según el invento se pueden aumentar más los grados de conversión. En contraposición a esto, los Ejemplos comparativos 1 y 2 muestran que en el caso del empleo de cloruro de amonio - que es el catalizador según el estado de la técnica - una disminución de la cantidad molar de catalizador conduce a más pequeños grados de conversión.

Ejemplos 7 - 11:

La realización de los ensayos es la misma que ya se ha descrito en los Ejemplos 5, pero ahora las cantidades de metanol y ortoformiato de trimetilo varían correspondientemente a la Tabla 3.

Tabla 3:

Ejemplo	Metanol		Ortoformiato de trimetilo		Grado de conversión del aldehído
	(en ml)	su relación molar para dar el aldehído	(en g)	su relación molar para dar el aldehído	(en g de C %)
7	13,3	10,96	14,1	4,42	99,6%
8	17,8	14,62	10,5	3,31	99,6%
9	22,2	18,27	7,0	2,21	99,6%
10	26,7	21,93	3,5	1,10	99,5%
11	28,9	23,75	1,8	0,55	Ningún grado de conversión completo el aldehído no se disuelve completamente

VB: Ejemplo comparativo

Los Ejemplos 7 hasta 11 muestran que el contenido de ortoformiato se puede disminuir hasta una relación molar del aldehído al ortoformiato de 1: 1,1, sin que se perjudique el grado de conversión del aldehído.

5 Ejemplos 12 - Preparación de la quinonametida sustituida con metoxi:

En un recipiente de vidrio con una capacidad de 35 l con dispositivo agitador y refrigerador se introducen 4,0 kg de 3,5-di-*terc.*-butil-4-hidroxibenzaldehído, se añaden y mezclan 2 kg de ortoformiato de trimetilo y 6 kg de metanol. A continuación se añaden 45 g de hidrógenosulfato de sodio. Luego la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aprox. 1 hasta 2 horas. Después de hora se comprueba el grado de conversión del aldehído mediante cromatografía de gases. El aldehído empleado ya ha reaccionado completamente después de una hora. La mezcla de reacción se enfría y se filtra a través de un filtro de Schenk. El residuo del filtro se lava posteriormente con 8 kg de etilbenceno. El material filtrado se introduce de retorno nuevamente en el recipiente de vidrio con dispositivo agitador y la mezcla de metanol, ortoformiato de trimetilo y etilbenceno se separa por destilación con la mayor rapidez que sea posible. A continuación se comienza con la destilación azeotrópica, añadiéndose continuamente 300 hasta 500 ml de etilbenceno por hora y retirándose la misma cantidad de material destilado. Después de 5 horas se alcanza un grado de conversión de 70 %, después de 9 horas el grado de conversión en la deseada quinonametida sube por encima de 90 %.

La mezcla de reacción se enfría. La deseada quinonametida precipita al enfriar y se puede aislar con una pureza de > 98%.

Ejemplos 13 - Preparación de la quinonametida sustituida con butoxi a partir de 3,5-di-*terc.*-butil-4-hidroxibenzaldehído

7 g del 3,5-di-*terc.*-butil-4-hidroxibenzaldehído se mezclan con 3,5 g de ortoformiato de trimetilo y 21 g de n-butanol. A continuación se añaden 0,1 g de hidrógenosulfato de potasio y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. El aldehído empleado ha reaccionado cuantitativamente.

Luego el hidrógenosulfato de potasio se separa por filtración y el residuo del filtro se lava posteriormente con 50 g etilbenceno. A continuación la mezcla de metanol, ortoformiato de trimetilo y etilbenceno se separa por destilación hasta que se alcance una temperatura de ebullición de 130 °C. Luego se añaden constantemente 100 ml de etilbenceno por hora y al mismo tiempo se retira la misma cantidad de material destilado.

Después de 6 horas, la quinonametida sustituida con butoxi se ha formado en un 82%. Como producto secundario se ha formado un 7 % del 3,5-di-*terc.*-butil-4-hidroxibenzaldehído.

35 Ejemplos 14 - Preparación de la quinonametida sustituida con butoxi a partir de la quinonametida sustituida con metoxi:

1 g de la quinonametida sustituida con metoxi (procedente del Ejemplo 12) se disuelve en 20 g de etilbenceno. Luego se añade 1 g de n-butanol. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante dos horas. Según el análisis por cromatografía de gases ha reaccionado un 73 % de la quinonametida sustituida con metoxi para dar e la quinonametida sustituida con butoxi.

40 Ejemplos 15 - Preparación de una quinonametida sustituida con ariloxi a partir de la quinonametida sustituida con metoxi:

1 g de la quinonametida sustituida con metoxi se disuelve en 35 g de etilbenceno. A continuación se añaden 0,65 g de 4-*terc.*-butilcatecol. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante dos horas. Según el análisis por cromatografía de gases ha reaccionado un 77 % de la quinonametida sustituida con metoxi para dar la quinonametida sustituida con 4-*terc.*-butilcatecol (sustituida con ariloxi).

Ejemplo 16 - 20 - Preparación del 3,5-di-*terc.*-butil-4-hidroxibenzaldehído

El 2,6-di-*terc.*-butilfenol se disuelve en ácido acético glacial. A continuación se añaden urotropina y agua y la mezcla de reacción se calienta durante 4 hasta 5 horas a como máximo 2°C por debajo de la temperatura de reflujo. El producto precipitado se separa por filtración y se lava con agua y metanol y se seca en un evaporador rotatorio. Las relaciones molares de los eductos empleados así como también los rendimientos determinados de 3,5-di-*terc.*-butil-4-hidroxibenzaldehído referidos a 2,6-di-*terc.*-butilfenol los muestra la Tabla 4.

Tabla 4:

Ejemplo	Relación molar de ... a 2,6-di- <i>terc.</i> -butilfenol		Relación molar de ácido acético a agua	Rendimiento (en % referido a 2,6-di- <i>terc.</i> -butilfenol)
	Urotropina	Ácido acético		
16	0,50	14,52	1,54	60,50
17	0,67	14,52	1,54	82,57
18	0,80	14,52	1,54	89,22
19	0,80	12,66	1,34	89,47
20	1	14,52	1,54	87,46

Los Ejemplos 16 hasta 19 muestran unos rendimientos inesperadamente altos, que no se hubieran podido esperar en virtud de la pequeña cantidad de urotropina. Estos Ejemplos muestran que también un procedimiento con una relación molar de la urotropina al fenol más pequeña que 1 conduce a unos rendimientos y unos grados de conversión sorprendentemente altos.

Ejemplos 21 - 25 - Preparación del 3,5-di-*terc.*-butil-4-hidroxibenzaldehído (variación de la temperatura de reacción)

El 2,6-di-*terc.*-butilfenol se disuelve en ácido acético glacial. A continuación se añaden urotropina y agua y la mezcla de reacción se calienta durante 5,5 horas a diferentes temperaturas. El producto precipitado se separa por filtración y se lava con agua y metanol y se seca en un evaporador rotatorio. Las temperaturas de reacción, los rendimientos y las purezas respectivas/os se muestran en la Tabla 5.

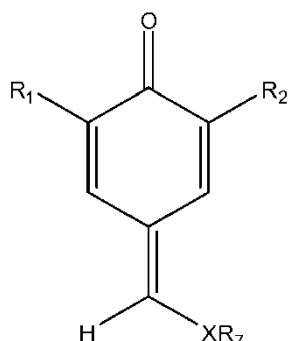
Tabla 5:

Ejemplo	Relación molar de ... a 2,6-di- <i>terc.</i> -butilfenol		Relación molar de ácido acético a agua	Temperatura de reacción (en °C)	Rendimiento (en % referido a 2,6-di- <i>terc.</i> -butilfenol)	Pureza (en %)
	Urotropina	Ácido acético				
21	1,00	7,26	1,54	118-140	91,4	72,0
22	1,00	7,26	1,54	118-126	92,6	96,5
23	1,00	7,26	1,54	117-120	90,1	99,9
24	1,00	14,52	1,54	118-124	88,7	98,6
25	1,00	14,52	1,54	109-118	83,1	45,1

Los Ejemplos 21 - 25 muestran que unas temperaturas de reacción demasiado bajas conducen a mermas en los grados de conversión, unas temperaturas de reacción demasiado altas conducen por el contrario a problemas de pureza. Adicionalmente a unas temperaturas de reacción demasiado altas a partir de la temperatura de reflujo existe el peligro de que los materiales sólidos obstruyan la columna.

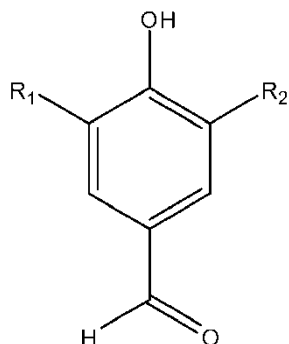
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 1,4-quinonametidas sustituidas de la fórmula

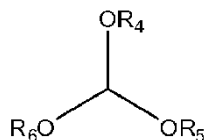


5 con $R_1, R_2 =$ independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo de (C₁-C₁₅),
 cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos sustituidos o no
 sustituidos,
 10 $R_7 =$ alquilo de (C₁-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos
 sustituidos o no sustituidos, y
 $X =$ O, S,

que está caracterizado
 por que se hacen reaccionar 4-hidroxibenzaldehídos disustituidos en 3,5

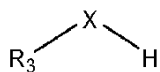


15 teniendo R_1 y R_2 los mismos significados que más arriba,
 con ortoformatos de la fórmula



20 con $R_4, R_5, R_6 =$ independientemente uno de otro alquilo de (C₁-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o
 arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos sustituidos o sin sustituir,

25 y con alcoholes y/o tioalcoholes de la fórmula

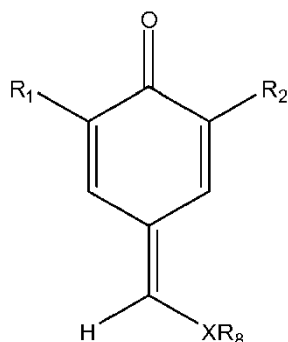


30 con $R_3 =$ alquilo de (C₁-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o
 arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos sustituidos o sin sustituir, y
 $X =$ O, S,

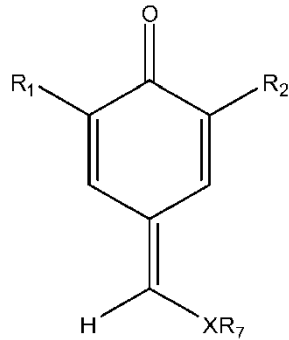
en presencia de un catalizador, escogido entre ácidos sulfónicos orgánicos libres o unidos a una fase sólida, ácido sulfúrico, hidrógenosulfatos, ácidos fosforados orgánicos o inorgánicos, sus sales dihidrogenadas e hidrogenadas,

así como ácido nítrico fumante y/o ácido bórico, para dar el correspondiente acetal y a continuación se efectúa una eliminación del alcohol o tiol a partir del correspondientes acetal para dar la 1,4-quinonametida sustituida de la fórmula (I).

- 5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que como catalizador se emplean ácidos sulfónicos orgánicos libres o unidos a una fase sólida, ácido sulfúrico y/o hidrógenosulfatos.
- 10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que la relación molar del 4-hidroxibenzaldehído disustituido en 3,5 al catalizador es de 1 : 0,001 hasta 1 : 0,1.
- 15 4. Un procedimiento según por lo menos una de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado por que la relación molar del 4-hidroxibenzaldehído disustituido en 3,5 al ortoformiato es de 1 : 1 hasta 1 : 2.
- 20 5. Un procedimiento según por lo menos una de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado por que la mezcla de reacción que contiene acetales se calienta a por lo menos 100°C, eliminándose el (tio-)alcohol que se libera inmediatamente después de su formación mediante métodos químicos y/o físicos a partir de la mezcla de reacción.
- 25 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que la mezcla de reacción que contiene acetales se calienta a por lo menos 100°C, añadiéndose dosificadamente de manera continua un disolvente (C) adicional, mientras que al mismo tiempo se eliminan el alcohol y/o tioalcohol que se liberan junto con el disolvente (C) adicional a partir de la mezcla de reacción.
- 30 7. Un procedimiento para la preparación de 1,4-quinonametidas sustituidas de la fórmula

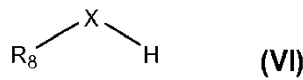


- 35 con $R_1, R_2 =$ independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo de (C₁-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos sustituidos o no sustituidos,
 $R_8 =$ alquilo de (C₃-C₁₅), cicloalquilo de (C₃-C₁₅) o arilo de (C₆-C₁₄), estando éstos sustituidos o no sustituidos, y
 $X =$ O, S,
- 40 que está caracterizado por que se hace reaccionar una 1,4-quinonametida sustituida de la fórmula



5 con $R_7 =$ un grupo alquilo de (C_1-C_2) sin sustituir y
 $X =$ O,

teniendo R_1 y R_2 los mismos significados que más arriba, en presencia de un alcohol o respectivamente tioalcohol de la fórmula

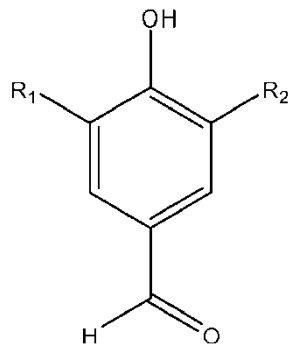


10

con $X =$ O, S,
 teniendo R_8 los mismos significados que más arriba.

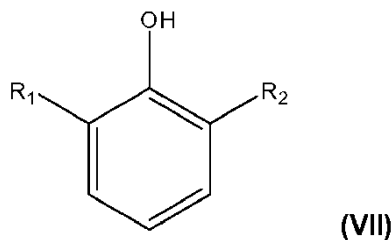
15 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que la 1,4-quinonametida sustituida empleada con $R_7 =$ un grupo alquilo de (C_1-C_2) sin sustituir y $X =$ O se prepara mediante un procedimiento según por lo menos una de las reivindicaciones 1 hasta 6.

20 9. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de un 4-hidroxibenzaldehído disustituido en 3,5 de la fórmula



25 con $R_1, R_2 =$ independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo de (C_1-C_{15}) , cicloalquilo de (C_3-C_{15}) o arilo de (C_6-C_{14}) , estando éstos sustituidos o no sustituidos,

30 caracterizado por que un fenol disustituido en 2,6 según la fórmula



teniendo R_1 y R_2 los mismos significados que más arriba,

5 se hace reaccionar con urotropina en una mezcla de disolventes que se compone de ácido acético glacial y agua a unas temperaturas que durante todo el período de tiempo de reacción están situadas por lo menos 2°C por debajo de la temperatura de reflujo, y la relación molar del fenol disustituido en 2,6 a la urotropina es de 1 : 1 hasta 1 : 0,8.